

Dankwoord

Aan het einde van mijn thesis en bij het afsluiten van mijn opleiding voedings- en dieetkunde, wens ik mijn dankbaarheid te uiten tegenover vele personen die mij tijdens dit drukke laatste jaar hebben bijgestaan zowel op studiegebied, interesse, volharding als op persoonlijke ontwikkeling en vriendschapsbanden.

Graag dank ik mijn promotor, Professor E. Van Limbergen, die mijn afstudeerwerk een interessante richting uitstuurde, mij bijstuurde door middel van boeiende suggesties en advies, en me alert hield door zijn kritische blik.

Dank aan mijn copromotor mevrouw E. Verdonck voor het doornemen van mijn proefstuk, voor haar accurate opmerkingen en kritische benadering.

Hartelijke en warme dank aan mijn ouders die het mij mogelijk maakten deze keuze in mijn leven te realiseren, mij ondersteunde tijdens deze opleiding en me steeds bemoedigden. Dank u, mama voor het doorlezen van mijn afstudeerwerk. Ik dank mijn oudere zus, die me met goede raad bijstond.

Lijst met frequent gebruikte afkortingen

- DNA: DeoxyriboNucleic Acid of desoxyribonucleïnezuur
- HHPCC: Hoofd- en HalsPlaveiselCelCarcinoma (=HNSCC)
- HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
- PAKs: Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen
- NNK: Nitrosamines
- NNN: NitrosoNorNicotine
- AA: AceetAldehyde
- ADH: AlcoholDeHydrogenase
- ALDH: ALdehydeDeHydrogenase
- HPV: Humaan PapillomaVirus
- OR: Odds Ratio
- CI: Confidence Interval
- RR: Relatief Risico

Inhoudsopgave

Dankwoord.....	2
Lijst met frequent gebruikte afkortingen	3
Inleiding	6
1 Wat is kanker?	7
2 Hoofd- en halskanker	9
2.1 Anatomische lokalisaties	9
2.2 Premaligne laesies	10
2.3 Tumoren	10
2.4 Symptomen.....	10
2.5 Diagnose.....	11
2.6 Incidentie	15
3 Etiologie van hoofd- en halskanker	22
3.1 Tabak	22
3.2 Alcohol.....	23
3.3 Humaan papilloma Virus	24
4 Epidemiologische studies.....	25
4.1 Soorten epidemiologisch onderzoek	25
4.1.1 Observationeel versus experimenteel onderzoek	26
4.1.1.1 Observationeel epidemiologisch onderzoek.....	26
4.1.1.2 Experimenteel epidemiologisch onderzoek	28
4.1.2 Meta-analyse	29
4.2 Epidemiologisch onderzoek omtrent de risicofactoren.....	29
4.2.1 Alcohol en tabak.....	29
4.2.1.1 Invloed van alcohol of het gebruik van tabak.....	30
4.2.1.2 De combinatie van alcohol en tabak	37
4.2.1.3 Type alcoholhoudende drank.....	40
4.2.1.4 Rol van het onvrijwillig roken of passief roken	45
4.2.2 Het Humaan Papillomavirus.....	49
4.2.3 Andere risicofactoren	52
4.2.3.1 Het kauwen van areca noten en betel quid.....	52
5 Preventie	55
5.1 Fruit en groenten	55
5.2 Protectief effect van micronutriënten in fruit en groenten	70
5.2.1 Antioxidanten	70
5.2.1.1 Werkingsmechanisme	70
5.2.1.2 Soorten antioxidanten	71

5.2.1.3	Concentratie van antioxidanten in fruit en groenten	74
5.2.2	Onderzoek naar antioxidanten.....	76
5.2.2.1	Onderzoek van de rol van antioxidanten via supplementatie	76
6	Conclusie en aanbevelingen	82
6.1	Conclusie.....	82
6.2	Aanbevelingen	84
7	Samenvatting	84
	Literatuurlijst.....	86

Inleiding

Mijn afstudeerwerk is een literatuurstudie over voeding en kanker. In overleg met mijn promotor heb ik specifiek gekozen voor hoofd- en halskanker. Het doel van mijn afstudeerwerk was trachten op wetenschappelijke basis inzicht te krijgen in de voedingsgewoonten die het ontstaan van hoofd- en halskanker beïnvloeden. Naast de voedingsgewoonten heb ik in mijn literatuurstudie ook het tabakgebruik en het Humaan Papillomavirus geïntegreerd, want deze hebben een belangrijke invloed hebben op het ontstaan van hoofd- en halskanker.

Vooraleer het wetenschappelijk onderzoek te starten, wordt de pathologie van kanker en specifiek deze van hoofd- en halskanker besproken. Aan de hand van incidentiecijfers voor hoofd- en halskanker is het interessant na te gaan welke factoren een invloed hebben op deze cijfers. Vooreerst worden de factoren besproken die in relatie staan met de etiologie van hoofd- en halskanker.

Nadien volgt het epidemiologisch onderzoek dat de kern is van dit afstudeerwerk. De risicofactoren (tabak, alcohol en het humaan papillomavirus) die reeds in de etiologie werden aangehaald, worden in dit hoofdstuk verder uitgewerkt. Ook komen de voedingsgewoonten aan bod die een beschermende invloed hebben op het ontstaan van hoofd- en halskanker. Zo heeft fruit en groenten een beschermende invloed en wordt er verder ingegaan op de micronutriënten die een antioxiderende werking hebben. Studies die de invloed hebben onderzocht van sommige antioxidanten op het ontstaan van kanker en andere aandoeningen, heb ik ook op wetenschappelijke basis trachten te analyseren.

Op het einde van mijn literatuurstudie geef ik nog enkele aanbevelingen die in de toekomst de incidentie van hoofd- en halskanker zouden kunnen verminderen.

1 Wat is kanker?

Kanker is een aandoening die gekenmerkt wordt door slecht gecontroleerde celgroei en verspreiding van de kwaadaardige cellen in het lichaam van de gastheer. Naast de abnormale vermenigvuldiging van kankercellen, verkrijgen de cellen ook hun capaciteit om in de naburige weefsels in te groeien wat invasie wordt genoemd. Tenslotte kunnen deze kankercellen ook worden verspreid via lichaamsholten (zoals pleura en buikholte), of via bloed- en lymfevaten naar andere delen van het organisme. Dan wordt er van uitzaaiing of metastasering gesproken. Kanker kan in principe in alle weefsels van alle organen ontstaan. [1]

De controle van de normale celdeling wordt gereguleerd door de proto-oncogenen en de tumor suppressor genen. De proto-oncogenen bevorderen de celdeling en de celgroei. Bij mutatie van dit gen gaat er een teveel aan cellen geproduceerd worden. De tumor suppressor genen zorgen voor een desactivatie van gemuteerde cellen. Bij mutatie van de tumor suppressor genen gaat de desactivatie minder goed functioneren. Wanneer een onevenwicht ontstaat tussen de proto-oncogenen en de tumor suppressor genen gaat de controle van de celdeling verstoord worden. Dit kan uiteindelijk leiden tot de vorming van tumoren. Wanneer er een beschadiging optreedt van het DNA worden bepaalde mechanismen van het lichaam ingeschakeld die dit DNA verwijderen en het noodzakelijke DNA herstellen. Dit mechanisme staat onder controle van zogenaamde "cell-cycle check points". Deze controleren het DNA op eventuele fouten, in dit geval op het voorkomen van kankercellen. Wanneer DNA-herstel niet meer mogelijk is kan er ook geprogrammeerde celdood worden toegepast, apoptose. [1]

De ontwikkeling van normale cellen tot een kankergezwel verloopt in 3 fasen: *initiatie, promotie en progressie*. [1]

Tijdens de *initiatiefase* gaan cellen onder invloed van mutaties van het cel-DNA een carcinomateus (kankerachtig) gedrag vertonen. Het normale cel-DNA heeft als functie de celgroei, het celmetabolisme en de celfuncties onder controle te houden. Door een mutatie van het cel-DNA kunnen er veranderingen optreden in het genetisch materiaal. Deze mutatie kan veroorzaakt worden door een carcinogeen (kankerverwekkend) agens zoals tabak en alcohol, een virus, ioniserende straling of zonlicht. Niet alle cellen zijn gevoelig voor carcinogenen. [1]

Ten eerste moeten mutaties plaatshebben in DNA die de groei of de controlemechanismen van groei regelen. Niet alle mutaties die in het DNA voorkomen zijn dus carcinogeen. Daarnaast beschikken cellen over een zeer wisselende capaciteit

om opgelopen mutaties te herstellen (diverse cell-cycle checkpoint en repair enzymen) of gemuteerde cellen uit het lichaam te doen verdwijnen (apoptose). Maar cellen kunnen gevoeliger worden door een voorbeschikkende genetische afwijking of door een ander agens, ook wel promotor genoemd. Dit zijn bijvoorbeeld bepaalde stoffen in de voeding die de ontwikkeling van geïnitieerde kankercellen bevorderen. [1]

Tijdens de *promotiefase* worden gemuteerde cellen aangezet tot groei. Deze stap kan soms pas jaren later na de *initiatie* optreden. In het begin van de *promotiefase* is het nog steeds mogelijk dat carcinomateuse cellen door het lichaam worden uitgeschakeld. [1]

In de *progressiefase* zorgt accumulatie van verdere mutaties voor een nog verdere ontwikkeling van meer kwaadaardige cellen die uiteindelijk minder gecontroleerd kunnen worden door de normale biologische mechanismen. Door de bijkomende beschadigingen van het DNA gaan de cellen hun normale functie verliezen (dedifferentiatie) en meer kwaadaardig worden met een snellere groei, meer invasie en metastaseringscapaciteit in de verschillende weefsels en organen. In deze fase is het niet meer mogelijk de carcinomateuse cellen te vernietigen met de eigen biologische controlemechanismen. [1]

2 Hoofd- en halskanker

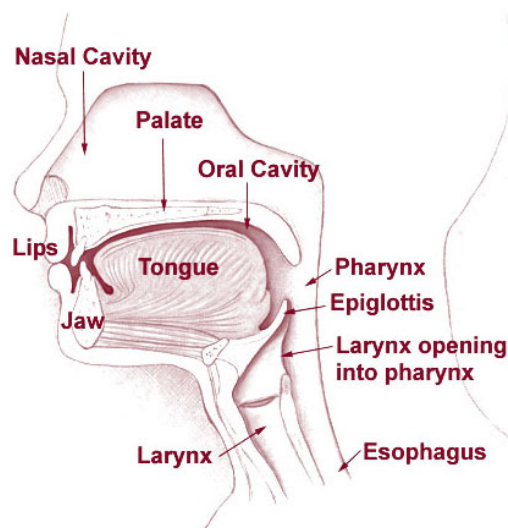
2.1 Anatomische lokalisaties

Hoofd- en halskanker kan op verschillende plaatsen in het hoofd- en halsgebied tot uiting komen, zoals in de mondholte, de nasofarynx, de orofarynx, de hypofarynx en de larynx (zie figuur 1).

- De nasofarynx is het deel achterin de keel dat in verbinding staat met de neus;
- De orofarynx is het deel van de keel dat zich bevindt achter de mondholte onder de nasofarynx. Dit deel speelt een rol bij slikken;
- De hypofarynx is gelegen onder de orofarynx en staat in verbinding met de slokdarm of oesophagus.
- De larynx is een synoniem voor strottenhoofd en dit is het bovenste deel van de luchtpijp waar de stem wordt gevormd.

In de neusholte en sinussen kunnen ook tumoren voorkomen.

Figuur 1: Anatomische lokalisaties van het hoofd- en halsgebied [2]



(Bron: <http://www.drtest.gastrology.be/Generic/images/textBox/IMG83205.jpg>.)

2.2 Premaligne laesies

Een premaligne laesie is een afwijking die nog niet volledig kwaadaardig is. Er is al abnormale groei aanwezig maar het letsel is dan nog niet geïnvaseerd in de omliggende weefsels, waardoor metastasering nog niet mogelijk is. Premaligne laesies zijn een voorstadium van kanker. De premaligne afwijkingen die een voorstadium zijn van een plaveiselcelcarcinoom (zie 1.2.4. Tumoren) vertonen specifieke kenmerken en kunnen al of niet tot echt kwaadaardige letsels evolueren. [3]

2.3 Tumoren

De tumoren die in het hoofd- halsgebied kunnen voorkomen zijn vooral carcinomen en soms ook sarcomen.

Het plaveiselcelcarcinoom is de meest frequente tumor in het hoofd- en halsgebied. Hoofd- en hals plaveiselcelcarcinomen (HHPCC) of squamous cell carcinomas (de Engelse benaming) (HNSCC) komen voor bij meer dan 90% van de patiënten met hoofd- en halskanker. De plaveiselcelcarcinomen ontstaan uit het slijmvliesepitheel van de mond- en keelholte. Het zijn snelgroeiende tumoren die meestal metastaseren naar de lymfeklieren in de hals. Zij kunnen vroegtijdig terugkeren als zij door heelkundige en/of radiotherapeutische behandeling niet onder controle zijn gebracht. Bij patiënten waarbij de tumor wel onder controle is, kunnen zich echter door in-field cancerisatie secundaire tumoren ontwikkelen in het aangetaste slijmvlies. Dit gebeurt voornamelijk bij patiënten die hun rookgedrag en alcoholconsumptie niet wijzigen. [3] [4] [5] [6]

2.4 Symptomen

Er zijn verschillende symptomen die tot uiting kunnen komen, maar dit is afhankelijk van de plaats van de tumor in het hoofd- en halsgebied. [7]

- Een pijnlijk en of bloederig gezwel in de mond of keel bij tong-, wang-, mondvloer- of keelkanker;
- Veranderende stem of een aanhoudende schorheid bij larynxkanker;
- Slikproblemen bij keel- en hypofarynxkanker
- Aanhoudende oorpijn bij orofarynxkanker.
- Klieren in de hals bij alle soorten hoofd- en halskanker. Bij nasofarynx carcinomen zijn halsklieren in de achterste hals driehoek vaak het eerste symptoom.

2.5 Diagnose

Een diagnose bestaat uit verschillende delen: een klinisch diagnostisch onderzoek, een beeldvormend of radiologisch onderzoek en weefseldiagnostiek.

Klinisch diagnostisch onderzoek

Een gezwel kan meestal worden vastgesteld naar aanleiding van klachten zoals een pijnlijk en of bloederig gezwel in de mond of keel, slikproblemen, heesheid en aanhoudende oorpijn. Indien enkele van deze klachten aanwezig zijn, dient een zorgvuldig klinisch onderzoek van de gehele hoofd-halsregio te gebeuren. De inspectie met een spiegeltje van de verschillende delen, de palpatie en het eventueel toepassen van endoscopisch onderzoek kunnen informatie verstrekken over de mogelijke lokalisatie van de tumor, de grootte, de vorm, de consistentie en de verhouding ten opzichte van de omgeving. [8] [9]

Beeldvormend of radiologisch onderzoek

Beeldvormende diagnostiek wordt uitgevoerd voor het in beeld brengen van bijvoorbeeld fracturen, nefrolithiasis, longfibrose, RIP (ruimte innemend proces), een cyste, metastase enz. De beeldvormende diagnostiek in het kader van kanker brengt de lokale, regionale en hematogene uitbreiding van de tumor in beeld. De radiologische onderzoeken die hiervoor worden toegepast zijn een CT-scan, een MRI en een PET-scan. *Een CT-scan (Computertomografie)* is een onderzoeksmethode die met behulp van röntgenstralen een dwarsdoorsnedebeeld van het lichaam reconstrueert. Met deze techniek wordt er een beeld gevormd van de weefsels en de afwijkingen van de omliggende anatomische structuren. Door toediening van een intraveneuze contrastvloeistof worden verschillen tussen organen en vooral tussen normaal en pathologisch weefsel in een orgaan geaccentueerd op basis van verschillen in de doorbloeding. *Een MRI (Magnetic Resonance imaging) of magnetische resonantie* is een onderzoek dat gebruik maakt van een magnetisch veld en radiogolven. De beelden worden gecreëerd op basis van signalen uit vrije protonen of waterstofatomen in het lichaam. Bij afwijkingen zoals de aanwezigheid van een tumor zal het signaal anders zijn dan in het normale weefsel. Speciale contraststoffen kunnen de magnetische eigenschappen van de protonen beïnvloeden, waardoor afwijkingen beter kunnen geaccentueerd worden. *Een PET-scan (Positron Emissie Tomografie)* verschilt van de andere beeldvormende technieken (MRI en CTscan). Bij een PET-onderzoek worden de metabole veranderingen in de weefsels zichtbaar gemaakt. Bij dit onderzoek krijgt de patiënt een radioactieve stof (fluordesoxyglucose) toegediend. De verspreiding van deze radioactieve glucose kan worden nagegaan in het lichaam. Op deze manier kunnen

afwijkingen van de normale stofwisseling en doorbloeding zichtbaar gemaakt worden. Kwaadaardige cellen zijn zeer actief en hebben een hoog energieverbruik, waardoor ze meer glucose nodig hebben. Door het toedienen van de radioactieve glucose kan worden nagegaan waar in het lichaam meer glucose wordt opgenomen en waar de kwaadaardige cellen zich bevinden. [8] [9] [10] [11] [12]

Weefseldiagnostiek

De bevestiging van de diagnose moet vastgesteld worden aan de hand van een biopsie. Bij een biopsie worden er cellen of een stukje weefsel verwijderd en microscopisch onderzocht. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen oppervlakkige (= uitwendige) gezwellen en onderhuidse gezwellen. Afhankelijk van het soort gezwel wordt een tangbiopsie, een excisiebiopsie, een incisiebiopsie en een naaldbiopsie toegepast.

De *tangbiopsie* wordt meestal toegepast op een uitwendig gezwel in het hoofd- en halsgebied. Met behulp van een tang (zie figuur 2) wordt een stukje van het gezwel weggenomen zonder vooraf een insnede te maken. [13]

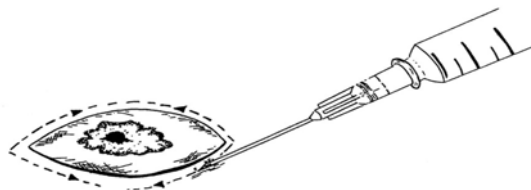
Figuur 2: Instrument voor het uitvoeren van een tangbiopsie [14]



(Bron: http://www.praxisdienst.nl/out/pictures/1/126033_02.jpg.)

Bij een *incisiebiopsie* wordt er een insnede gemaakt ter hoogte van het gezwel en wordt er een stukje weefsel weggesneden dat later wordt onderzocht (Zie figuur 3). Wanneer het gezwel zich onderhuids onder het slijmvlies bevindt, wordt eerst de overliggende huid weggesneden en wordt nadien van de onderliggende huid een stukje weefsel weggesneden. Een incisiebiopsie wordt uitgevoerd wanneer het onmogelijk of gevaarlijk is een gezwel volledig weg te nemen (bijvoorbeeld bij een hersentumor). [8] [10]

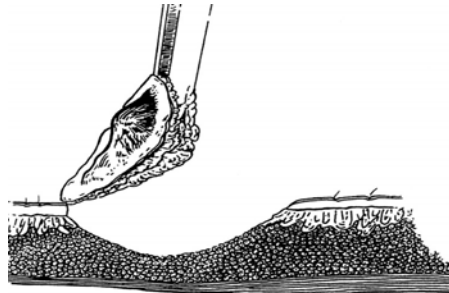
Figuur 3: Een incisiebiopsie [15]



(Bron: http://www.cancer.be/CANCER_BE/Shared/Library/PicGids/I_hfst18_f01a_af4.jpg.)

Bij een *excisiebiopsie* wordt het volledige gezwel weggesneden met ook een deel gezond weefsel. Deze methode wordt meestal toegepast bij kleine gezwellen, oppervlakkige tumoren en huidtumoren (zie figuur 4). [8] [10]

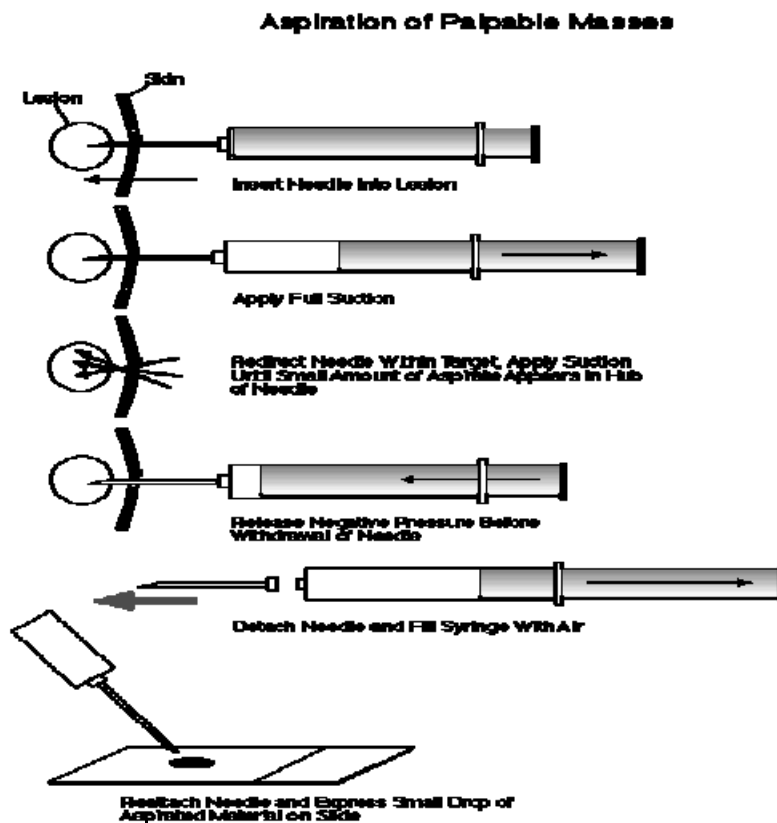
Figuur 4: Een excisiebiopsie [16]



(Bron: http://www.cancer.be/CANCER_BE/Shared/Library/PicGids/I_hfst18_f01b_af4.jpg)

Een *naaldbiopsie* kan op 2 manieren worden toegepast. De eerste is een dunne naaldbiopsie of fijne naald aspiratie cytologie (FNAC) (zie figuur 5). Bij een FNAC wordt een punctienaald in het gezwel ingebracht en worden cellen onttrokken. Deze cellen worden nadien microscopisch onderzocht. [8] [10]

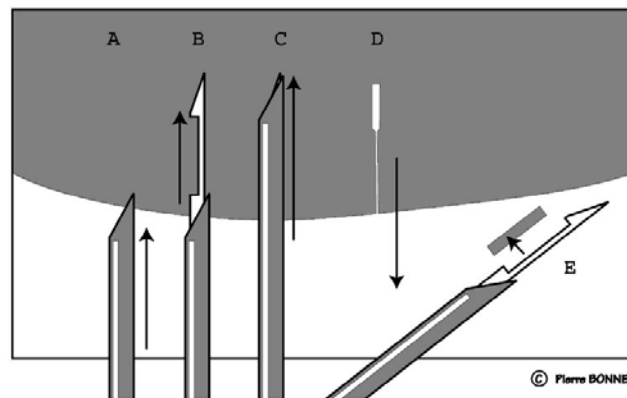
Figuur 5: Fijne naald aspiratie cytologie [17]



(Bron: <http://www.pathlabsofark.com/fna.gif>)

De tweede is een dikke naaldbiopsie of 'core' naaldbiopsie. Bij een dikke naaldbiopsie wordt een cilindervormige biopsienaald gebruikt die in het gezwel wordt ingebracht en weefsel onttrekt (zie figuur 6) terwijl het bij een punctienaald alleen cellen zijn. Indien er geen kankercellen gevonden zijn (de biopsie is negatief), is er geen zekerheid dat de patiënt geen kanker heeft. Daarom zal het onderzoek eventueel moeten herhaald worden. Wanneer er wel kankercellen aanwezig zijn (de biopsie is positief), kan er microscopisch worden nagegaan welke soort kankercellen het zijn. [8] [10]

Figuur 6: Een dikke naaldbiopsie [18]



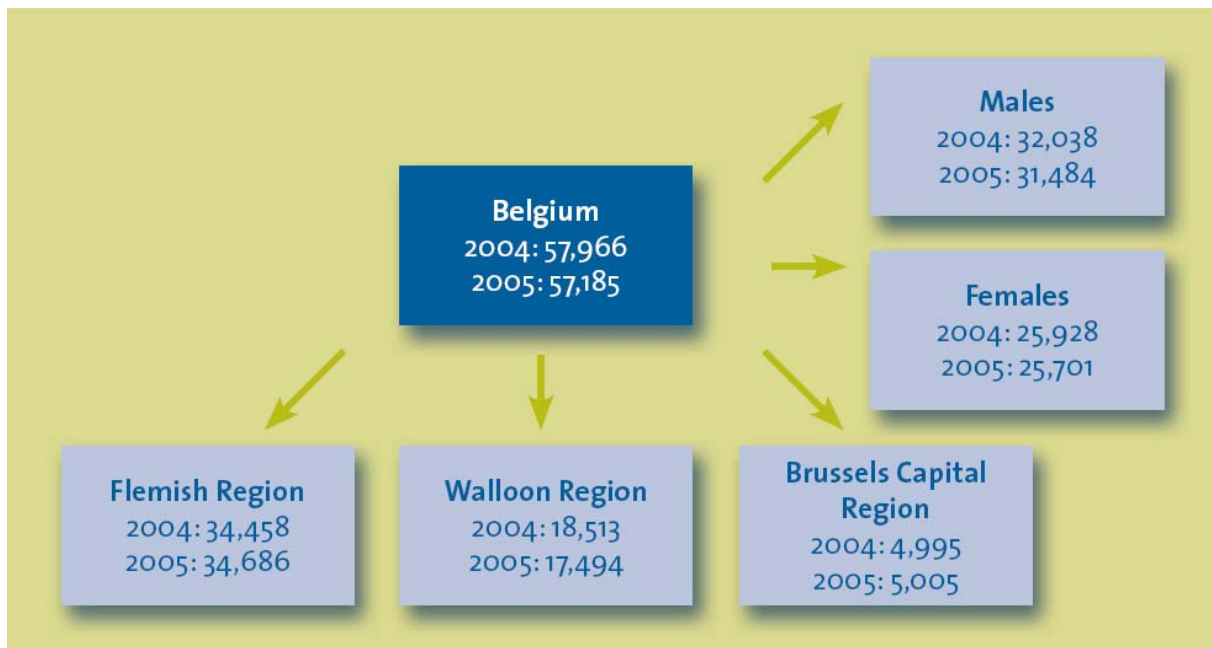
(Bron: http://www.cancer.be/CANCER_BE/Shared/Library/PicGids/hfst10-f02af4.jpg.)

2.6 Incidentie

Algemeen

In 2005 zijn er in België 57.185 gevallen van kanker geregistreerd, waarvan 31.484 mannen en 25.701 vrouwen (zie figuur 7). Het risico om voor je 75^{ste} kanker te krijgen was bij mannen 35,2% en bij vrouwen 26,3%, dit wil zeggen één man op drie en één vrouw op vier.[19]

Figuur 7: Het totale aantal gevallen met kanker in België 2004-2005 [19]

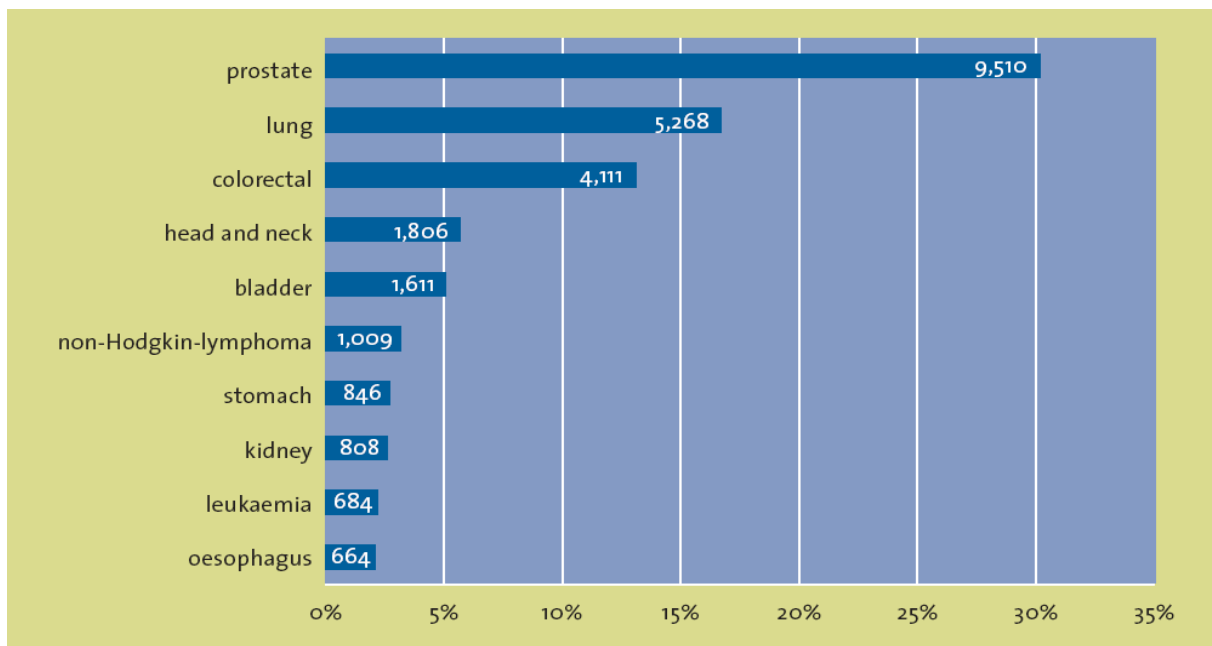


(Bron: Belgische Kankerregister 2004-2005)

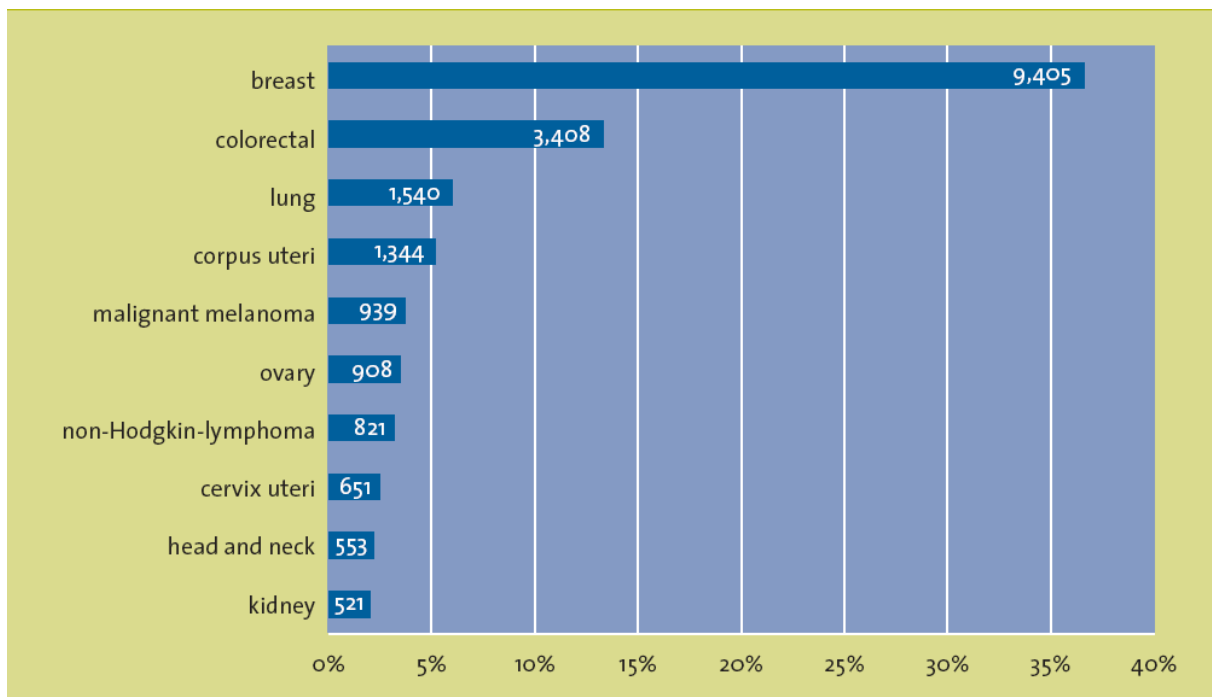
Hoofd- en halskanker in België

In België was in 2005 hoofd- en halskanker de 4^{de} meest voorkomende kanker bij mannen (6%) en de 9^{de} meest voorkomende bij vrouwen (2%). Er werden in totaal 1.806 nieuwe diagnoses vastgesteld bij mannen en 553 nieuwe bij vrouwen (zie figuur 8 en figuur 9). [19]

Figuur 8: De 10 meest voorkomende soorten kanker bij mannen in België 2005 [19]



Figuur 9: De 10 meest voorkomende soorten kanker bij vrouwen in België 2005 [19]



(Bron: Belgische Kankerregister 2004-2005)

Het risico om voor je 75^{ste} hoofd- en halskanker te krijgen, was 2,8% bij mannen en 0,7% bij vrouwen (zie tabel 1). [19]

Tabel 1: (laatste kolom): Het risico (in %) op hoofd- en halskanker t.e.m. 75 jaar [19]

Males	CR	ESR	WSR	CRi
Belgium	37.0	33.3	24.0	2.8
Brussels Capital Region	35.4	37.6	27.6	3.3
Flemish Region	34.1	29.3	20.9	2.4
Walloon Region	42.7	39.8	28.8	3.4
Females	CR	ESR	WSR	CRi
Belgium	10.5	8.6	6.3	0.7
Brussels Capital Region	12.1	10.7	7.7	0.9
Flemish Region	9.3	7.4	5.4	0.6
Walloon Region	12.2	10.3	7.6	0.8

CR: crude (all ages) incidence rate (n/100,000 person years)

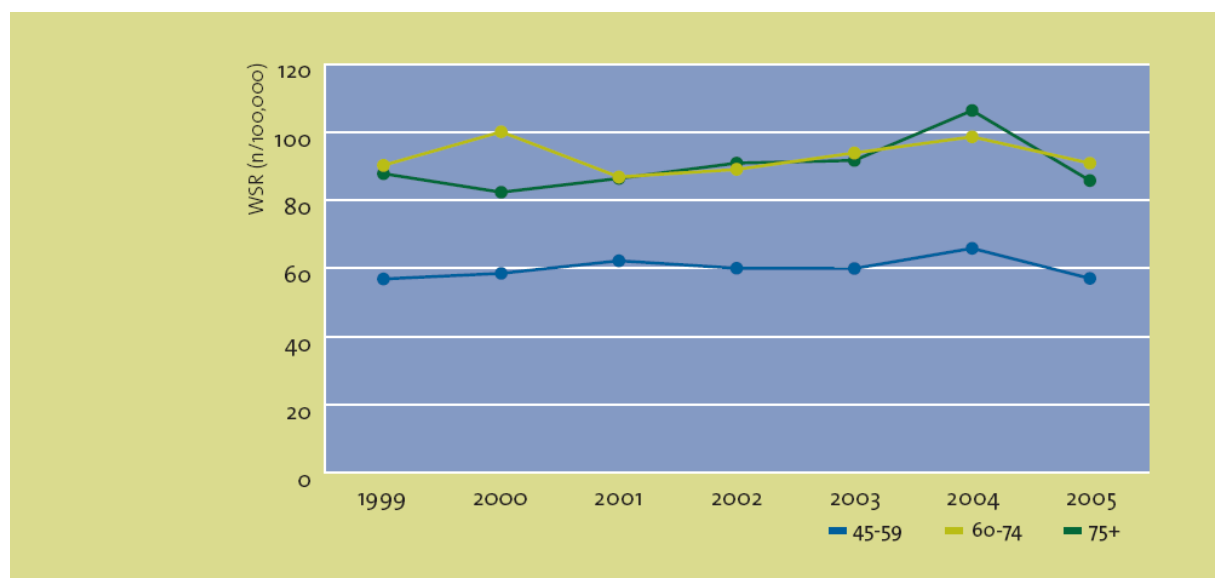
ESR and WSR: age-standardised incidence rate, using the European or World Standard Population (n/100,000 person years)

CRi: Cumulative Risk 0-74 years (%)

(Bron: Belgische kankerregister 2004-2005)

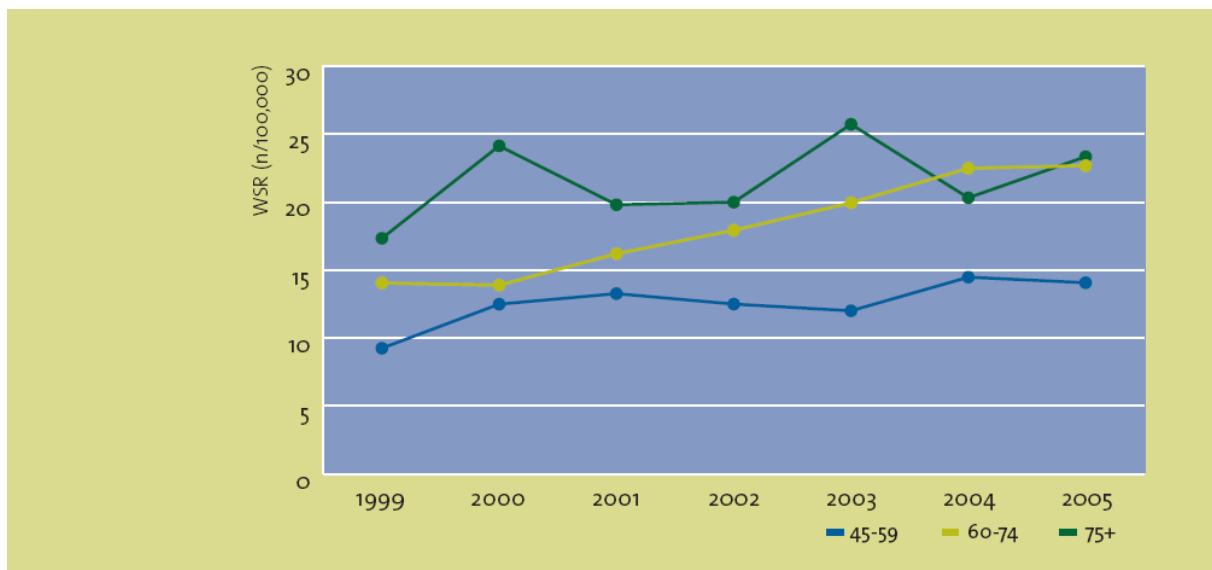
De incidentie van hoofd- en halskanker in Vlaanderen is tussen 1999 en 2005 vrij stabiel gebleven bij de mannen (zie figuur 10). Bij de vrouwen werd een stijging vastgesteld in de leeftijdscategorie van 60 tot 64 jaar (zie figuur 11). [19]

Figuur 10: Incidentie van hoofd- en halskanker in Vlaanderen bij mannen in de verschillende leeftijdscategorieën van 1999 tot 2005 [19]



(Bron: Belgische kankerregister 2004-2005)

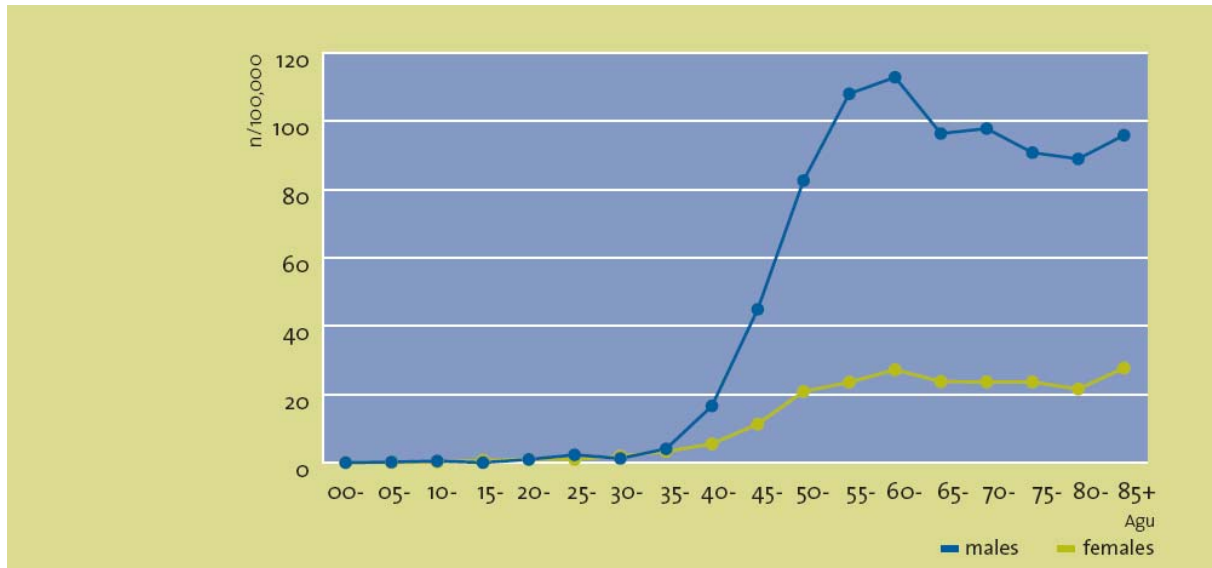
Figuur 11: Incidentie van hoofd- en halskanker in Vlaanderen bij vrouwen in de verschillende leeftijdscategorieën van 1999 tot 2005 [19]



(Bron: Belgische kankerregister 2004-2005)

De incidentie bij mannen in de leeftijdscategorie van 60 tot 64 jaar is 4 keer hoger dan deze bij vrouwen (zie figuur 12). [19]

Figuur 12: Incidentie van hoofd- en halskanker volgens geslacht en leeftijd [19]

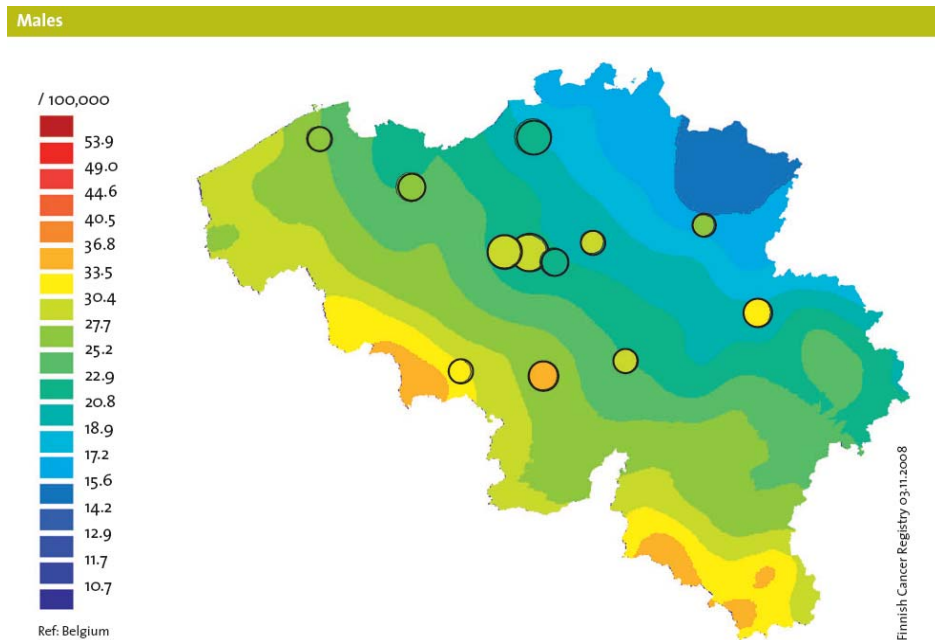


(Bron: Belgische kankerregister 2004-2005)

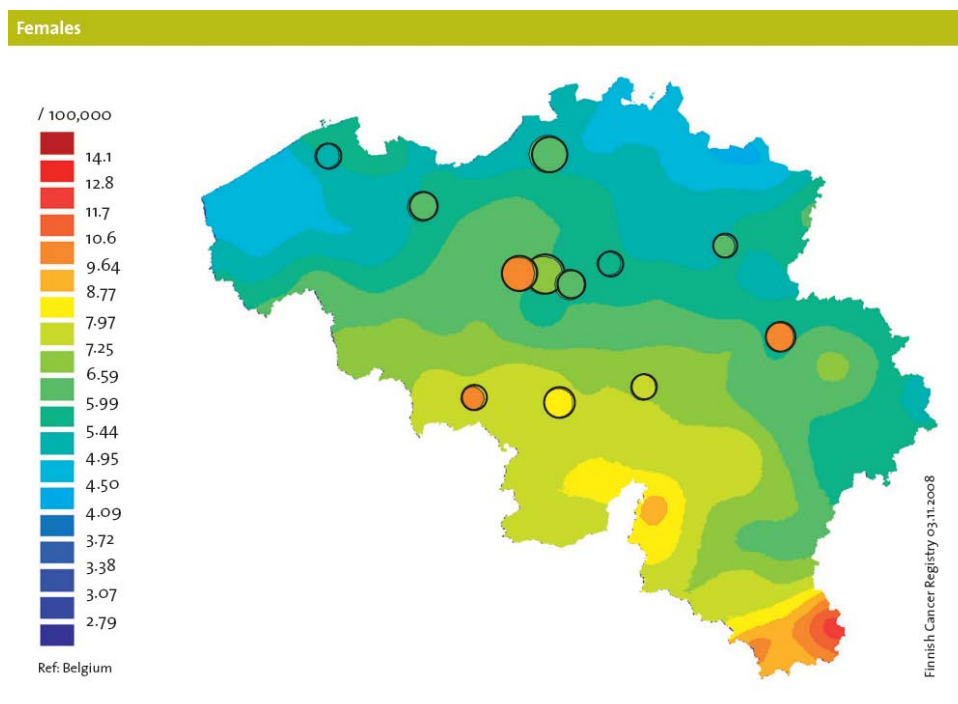
In het Vlaams, Brussels en Waals gewest zijn er ook verschillen vastgesteld. Het voorkomen van hoofd- en halskanker bij mannen is hoger tegen de grens met Frankrijk en vermindert parallel aan deze grens (zie figuur 13). Hoofd- en halskanker bij vrouwen heeft eerder een noord-zuidgradiënt met een toename naar het zuiden (zie figuur 14).

De mogelijke oorzaak voor het verschil in hoofd- en halskanker bij mannen en vrouwen werd niet gelegd.[19]

Figuur 13: Incidentie hoofd- en halskanker bij mannen in België. [19]



Figuur 14: Incidentie hoofd- en halskanker bij vrouwen in België. [19]

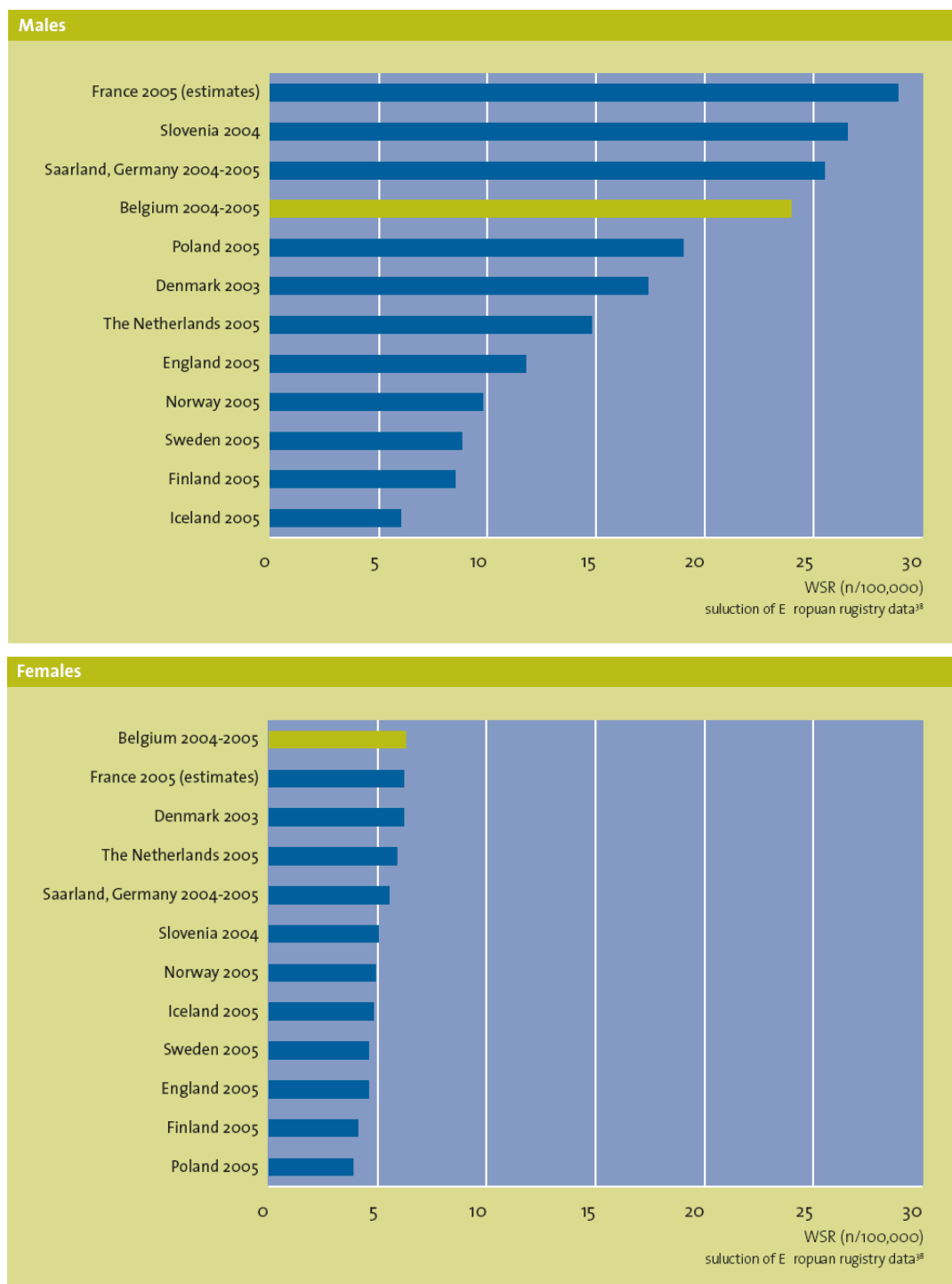


(Bron: Belgische kankerregister 2004-2005)

Hoofd- en halskanker in Europa

De incidentie van Hoofd- en halskanker in België is één van de hoogste in Europa. Bij de vrouwen is het de meest voorkomende en bij de mannen staat België op de 4^{de} plaats (zie figuur 15). [19]

Figuur 15: De incidentie van hoofd- en halskanker in verschillende landen in Europa [19]



(Bron: Belgische kankerregister 2004-2005)

Hoofd- en halskanker op wereldniveau

Op wereldniveau worden er jaarlijks meer dan 500.000 nieuwe gevallen geregistreerd en is het de 6^{de} meest voorkomende oorzaak van sterfte door kanker. In Noord-Amerika en Europa komen vooral tumoren voor van de mondholte, de orofarynx en de larynx. Nasofarynxkanker komt meer voor in de Mediterrane landen en het verre Oosten. In Zuid-Oost China en Taiwan is hoofd- en halskanker en specifiek nasofarynxkanker de belangrijkste doodsoorzaak bij mannen van een jongere leeftijdsklasse. [19] [20] [21]

3 Etiologie van hoofd- en halskanker

3.1 Tabak

Het gebruik van tabak kan onderverdeeld worden in het roken en het kauwen van tabak. De nadelige gevolgen van het gebruik van tabak is de vorming van hydroxylradicalen. [22]

Tabaksrook bevat meer dan 4.000 chemische stoffen waarvan sommige carcinogeen zijn. De kankerverwekkende stoffen die hoofdzakelijk aanwezig zijn in tabaksrook, zijn de polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs), N-nitrosamines, aromatische amines, aldehyden, benzeen en butadieen. Sigarettenrook kan onderverdeeld worden in een deeltjesfase en een gasfase. De deeltjesfase bevat nicotine, nitrosamines (NNK), nitrosonornicotine (NNN), metalen, PAKs en carcinogene amines. De gasfase bestaat uit koolstofmonoxide, koolstofdioxide, benzeen, ammoniak, formaldehyde, waterstofcyanide, N-nitroso-dimethylamine en N-nitrosodiethylamine. Bij de verbranding van tabak ontstaan 2 vormen van rook: de mainstream rook en de sidestream rook. De mainstream rook ontstaat wanneer lucht door een brandende sigaret wordt gezogen en in de mond van een actieve roker terecht komt. De sidestream rook is afkomstig van het brandende uiteinde van een sigaret. Een studie uit 1985 uitgevoerd door Hoffmann en Hecht hebben de rol van N-Nitrosamines onderzocht en ontdekten in mainstream sigarettenrook NNN en NNK, de meest carcinogene stoffen in een sigaret. [23] [24] [25]

Deze tabak-specifieke nitrosaminen worden gevormd uit nicotine tijdens het uitharden en het verwerken van tabak. Nicotine is een verslavende stof waarbij in vitro werd aangetoond dat ze de apoptose remt. De nitrosamines worden algemeen in tabakproducten aangetroffen. Dus zowel in tabaksrook als kauwtobak. [26] [27]

Het kauwen van tabakproducten is een belangrijke risicofactor voor mondkanker. De tabak kan alleen worden gekauwd of in combinatie met betel quid (betel quid bestaat uit arecanoten, betel bladeren en gebluste kalk). Deze producten zijn een bron van mutagene en carcinogene stoffen. Er werd aangetoond dat de waterachtige extracten van betel quid een negatieve invloed hebben op het mondslijmvlies, omwille van de aanwezigheid van genotoxische, cytotoxische en andere carcinogene stoffen die de celproliferatie stimuleren. Er werden in betel quid 6 alkaloiden geïdentificeerd waarvan Areca catechu en Arecoline arecaidine mogelijk kankerverwekkend zijn.[22][28][29][30]

3.2 Alcohol

Alcohol werkt als een oplosmiddel dat de penetratie van kankerverwekkende stoffen in het slijmvlies verhoogt. De rechtstreekse werking van alcohol beschadigt en verandert de moleculaire samenstelling van de celmembranen. Ethanol vergemakkelijkt de opname van kankerverwekkende stoffen (tabaksrook) in de beschadigde celmembranen. Chronisch alcoholmisbruik leidt ook tot atrofie en lipomateuse metamorfose van het weefsel van de oorspeekselklieren en de onderkaakspeekselklieren, wat resulteert in een functioneel defect van de speekselproductie en een verandering in de viscositeit van het speeksel. Het gevolg is dat het mucosale oppervlak te weinig gespoeld wordt, meer wordt blootgesteld aan hogere concentraties van lokaal werkende carcinogene stoffen en waardoor de contacttijd tussen deze stoffen en de slijmvliezen verlengd wordt. Andere locale effecten die minder belangrijk zijn bij hoofd- en halskanker is het directe toxische effect van sterk geconcentreerde alcoholische dranken die de motiliteit van de slokdarm veranderen en die gastro-oesophagale reflux bevorderen, waardoor oesophagitis of metaplasie kan ontstaan. Naast ethanol bevatten alcoholische dranken nog andere kankerverwekkende stoffen zoals asbestvezels, nitrosamines en PAKs, maar deze zijn praktisch helemaal geëlimineerd.[31][32][33]

Aceetaldehyde (AA), de eerste metaboliet die gevormd wordt bij de oxidatie van ethanol heeft volgens recentere studies een meer cocarcinogeen effect dan alcohol op zich. Het is een toxische, mutagene en carcinogene stof en interageert op verschillende plaatsen met de DNA synthese en het herstel van DNA, wat uiteindelijk kan resulteren in de ontwikkeling van een tumor. AA bindt aan DNA en eiwitten, waardoor cellen morfologisch en functioneel worden aangetast.[31][34]

AA kan gegenereerd worden uit ethanol. Het enzym alcoholdehydrogenase (ADH) is verantwoordelijk voor deze omzetting waarbij ethanol wordt geoxideerd tot AA. Verder wordt AA omgezet tot acetaat met behulp van aldehydedehydrogenase enzymen (ALDH). De enzymen ADH en ALDH zorgen dus voor de generatie en de detoxificatie van AA. Haar generatie, of de afbraak wordt gemoduleerd door functionele polymorfismen van de genen die coderen voor deze enzymen. Als gevolg van polymorfisme en/ of mutaties van deze genen kan er een ophoping ontstaan van AA, waardoor het risico op kanker verhoogt.[31]

AA kan ook geproduceerd worden door orale en faecale bacteriën en het cytochroom p-4502E1 (CYP2E1). Dit enzym wordt geïnduceerd door chronisch alcoholgebruik en metaboliseert ethanol naar AA. Door de inductie van CYP2E1 verhoogt ook de omzetting

van verschillende xenobiotica met inbegrip van procarcinogenen (nitrosaminen, aflatoxine, vinylchloride, PAKs, hydrazinen). De inductie van CYP2E1 kan belangrijk zijn bij het metabolisme van procarcinogenen aanwezig in tabaksrook (tabak-specifieke nitrosaminen) en hebben dus een invloed op het synergetische effect van roken en alcohol. [31] [33]

3.3 Humaan Papillomavirus

Het humaan papillomavirus (HPV) werd in 1981 voor het eerst in verband gebracht met een mogelijke rol die het HPV heeft bij het ontstaan van HHPCC met in het bijzonder larynxcarcinomen en later in 1983 werd dit ook vastgesteld voor mondholtecarcinomen. [35][36]

HPV's zijn epitheliotrope DNA-virussen die tot de familie van de Papovavirussen behoren. Er bestaan meer dan 100 serotypes die op verschillende plaatsen in het lichaam voorkomen: de huid, de slijmvliezen van de genitaliën, de anus, de mondholte en op de oro- en hypofarynx. Naargelang de ernst van het risico die de HPV's kunnen veroorzaken, worden ze ingedeeld in hoogrisico (HR) HPV (vb HPV 16 en 18), intermediair risico HPV en laagrisico HPV. De HR-HPV-types kunnen primaire epitheelcellen in vitro onsterfelijk maken met behulp van hun oncogenen E6 en E7. Deze E6- en E7-eiwitten binden en inactiveren de tumor suppressor genen P53- en PRb- (Retinoblastoma) eiwitten die de apoptose en de celcyclus reguleren. De ontregeling van de celcyclus zorgt voor een ongecontroleerde deling. Het zijn steeds de E6 en E7 genen die tot expressie komen in baarmoederhalskanker. De cellijnen van baarmoederhalskanker verliezen hun kwaadaardige groei-eigenschappen wanneer E6 en E7 genen niet meer tot expressie komen. [35][37][38]

In 1992 werd een etiologisch verband vastgesteld tussen HR-HPV en HHPCC. Niet alleen DNA, maar ook E6 en E7-mRNA van HPV16 en HPV33 werden in tonsilcarinomen waargenomen. Later bleek ook dat een cellijn van een mondholtecarcinoom transcriptioneel actief HPV16 bevatte dat in het gastheer-DNA aanwezig was, wat reeds gekend was bij baarmoederhalskankercellijnen. Een studie uitgevoerd door het 'International Agency for Research on Cancer' (IARC) heeft uitgewezen dat een infectie met het HR-HPV-type 16 de risicofactor is voor mond-keelholtecarcinomen en in mindere mate voor mondholtecarcinomen. [35][39][40][41]

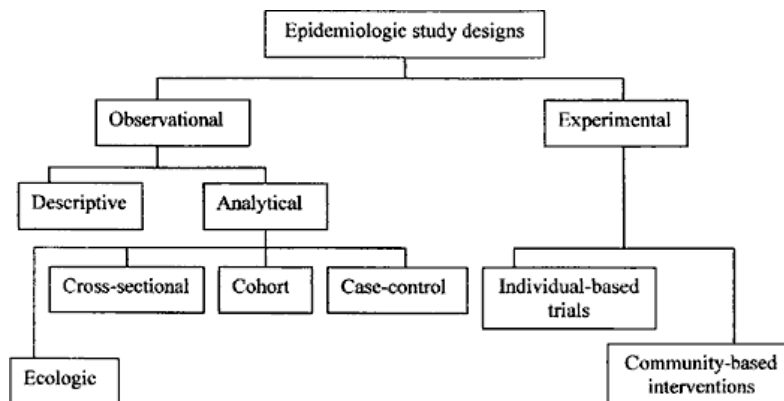
4 Epidemiologische studies

Het voorkomen van hoofd- en halskanker is zeer divers tussen de verschillende landen (zie incidentie). De mogelijke verklaring is de diversiteit in voedingsgewoonten zoals het gebruik van alcohol, tabak, de inname van groenten en fruit, het voorkomen van een infectie met het Humaan Papillomavirus en andere milieugerelateerde factoren. De diversiteit in resultaten is ook afhankelijk van de soort epidemiologische studies die werden toegepast. Elke soort studie heeft voor- en nadelen en kunnen de resultaten beïnvloeden. De eigenschappen zullen in dit hoofdstuk worden besproken. De studies die worden aangehaald zijn de basis voor de literatuurstudie die is uitgevoerd.

4.1 Soorten epidemiologisch onderzoek

In deze literatuurstudie zullen verschillende soorten studies aangehaald worden. Het wetenschappelijk gewicht van de uitgevoerde studies is sterk afhankelijk van het type epidemiologisch onderzoek. Daarom wordt hieronder een kort overzicht gegeven (zie figuur 16) van de studies die in deze literatuurstudie worden besproken. [1] [42]

Figuur 16: Algemeen overzicht verschillende soorten studies in epidemiologisch onderzoek [43]



(Bron: niet teruggevonden)

4.1.1 Observationeel versus experimenteel onderzoek

4.1.1.1 Observationeel epidemiologisch onderzoek

Observationeel onderzoek bestudeert de relatie tussen bepaalde factoren en gezondheid of ziekte in een specifieke onderzoekspopulatie. Observationeel onderzoek kan mogelijk nieuwe verbanden blootleggen om nieuwe hypothesen over de relatie van voeding en ziekte te verkrijgen en te testen. De verbanden die gevonden worden, kunnen echter ook toevallig voorkomen. Daarom zijn bijkomende wetenschappelijke studies (experimenteel of interventioneel onderzoek) nodig om te bewijzen dat een bepaalde voedingsfactor een specifieke ziekte veroorzaakt. [1] [42]

Ecologisch onderzoek

Ecologisch onderzoek vergelijkt gegevens van voedingsdeterminanten met gegevens van een gezondheidsstatus of ziekte bij een bepaalde populatie. Met ecologische studies kan men bijvoorbeeld de voedingsinname en het voorkomen van bepaalde ziekten in verschillende geografische gebieden of specifieke populaties met elkaar vergelijken. De resultaten kunnen uitgedrukt worden in termen van prevalentie en incidentie. [1] [42]

De prevalentie is het aantal personen in de populatie die ziek zijn. Het wordt steeds gerelateerd aan het totale aantal personen in de populatie. Het aantal personen dat aan een ziekte lijdt (bijvoorbeeld kanker), verandert voortdurend in de tijd. Er moet dus een notie van tijd aan toegevoegd worden. De incidentie is het aantal nieuwe ziektegevallen in de populatie. Een telling van het aantal nieuwe ziektegevallen binnen een bepaald tijdsinterval en de populatie at risk wijst op de incidentie.

Er wordt meestal beroep gedaan op gegevens die voor andere doeleinden werden verzameld. De ecologische studie wordt meestal toegepast als preliminaire evaluatie van een hypothese om na te gaan of verder grondig onderzoek aangewezen is. Een beperking is dat de resultaten alleen betrekking hebben op groepen mensen en dus niet toepasbaar zijn op individuen. Het ecologisch onderzoek kan op een relatief korte tijd en met een beperkt budget gebeuren. [1] [42]

Dwarsdoorsnede of cross-sectioneel onderzoek

In een dwarsdoorsnede studie of cross-sectionele studie wordt er een verband gezocht tussen voeding en ziekte op basis van gegevens die op een bepaald tijdstip werden verzameld op gezins- en individueel niveau. Deze soort studie wordt bijvoorbeeld toegepast wanneer op korte termijn naar een verband wordt gezocht tussen voeding en een ziekte. De determinanten en de aan- of afwezigheid van een ziekte wordt tegelijkertijd gemeten. Er is dus geen tijdsverloop in het onderzoek zelf, waardoor geen

sterk oorzaak-gevolg verband kan aangetoond worden. Voor het uitvoeren van een cross-sectionele studie is er maar een beperkt budget nodig. [1] [42]

Het epidemiologisch onderzoek is onderhevig aan fouten die in de studieopzet kunnen voorkomen. Deze fouten worden bias genoemd. Bias kunnen in verschillende soorten studies voorkomen. Ze kunnen tot een onder- of overschatting leiden van een verband of tot effecten die niets te maken hebben met de variabelen die worden onderzocht. Selectiebias zijn fouten die worden veroorzaakt door het selectief kiezen van personen in een studie. Wanneer bijvoorbeeld personen uit de experimentele groep en de controlegroep uit verschillende populaties zijn geselecteerd, spreekt men van selectiebias. Recall-bias zijn fouten die voorkomen wanneer beroep moet gedaan worden op het geheugen van de onderzoekspopulatie. Hierdoor kan er verkeerde informatie of een tekort aan informatie verkregen worden, waardoor de resultaten een vertekend beeld geven. [1] [42]

Case-controlstudie

In een case-controlstudie vergelijken de onderzoekers de blootstelling aan verschillende risicofactoren voor een ziekte tussen personen die ziek zijn geworden (de cases) en personen die de ziekte niet hebben ontwikkeld (de controls). De personen moeten uit een zelfde populatie gekozen worden en representatief zijn voor deze populatie. In de studie kunnen verschillende risicofactoren tegelijkertijd nagegaan worden. Een case-controlstudie is een retrospectieve studie. De onderzoeker moet dus beroep doen op het geheugen van de mensen omtrent de voedingsgewoonten of op eerdere verzamelde informatie (bv. biologische markers). Dit kan tot potentiële fouten leiden. De voedingsgewoonten van personen die een ziekte hebben, kunnen door de ziekte zelf beïnvloedt zijn. Hierdoor kunnen de resultaten een foutieve oorzaak-gevolgrelatie weergeven. De studie is relatief snel en goedkoop. [1] [42]

Cohort studies

Een cohort studie volgt een groep mensen gedurende bepaalde tijd om gedrag, potentiële effecten van voeding en andere factoren op de gezondheid of de incidentie van een ziekte te observeren. De populatiegroep is op een bepaald moment geselecteerd en wordt in de loop van de tijd prospectief opgevolgd. In een cohort studie wordt de studiepopulatie opgesplitst in een groep blootgestelden en een groep niet-blootgestelden. De onderzoeksgroep is bij aanvang vrij van de te onderzoeken risicofactor zodat de uitkomst hierdoor niet kan beïnvloed worden. Men gaat dan na wat het effect is van een bepaalde risicofactor (bvb. een verkeerd eetpatroon) bij de blootgestelden en de niet-blootgestelden die gedurende een bepaalde tijd worden opgevolgd. De studie kan

retrospectief, prospectief of gemengd retro-prospectief zijn. In een retrospectieve cohort studie is alles in het verleden gebeurd, terwijl bij een prospectieve studie deze start in het heden en de personen opvolgt in de tijd. Een gecombineerde retro-prospectieve studie gaat na of de blootstelling die in het verleden startte, nu een effect heeft op het ontstaan van ziekten. De studie wordt beschouwd als meer valabel dan retrospectief onderzoek, maar neemt ook meer tijd in beslag en is duurder.[1] [42]

4.1.1.2 Experimenteel epidemiologisch onderzoek

Bij experimenteel onderzoek is er een experimentele groep en een controlegroep. De vooraf gedefinieerde en geselecteerde onderzoeksgroep wordt willekeurig in een experimentele groep en een controlegroep verdeeld zodat eventueel beïnvloedende kenmerken zoals geslacht, leeftijd, rookgedrag etc. evenredig verdeeld zijn in beide onderzoeksgroepen. De experimentele onderzoekspopulatie krijgt de behandeling of interventie, de controlegroep krijgt deze interventie niet. De bekomen resultaten worden vergeleken tussen de controlegroep en de experimentele groep. Wanneer de resultaten van de 2 groepen verschillen, kan statistisch worden berekend of de gevonden verschillen te wijten zijn aan de interventie of niet. De resultaten kunnen wel negatief beïnvloed worden door onnauwkeurigheden of fouten bij de keuze van de populatie. [1] [42]

Interventiestudie

In deze studie wordt er gewerkt met 2 groepen van personen die 'volledig' identiek zijn (vb. leeftijd, geslacht). Het is alleen de indexgroep die wordt blootgesteld – in vooraf bepaalde mate en voor een welbepaalde periode – aan de te onderzoeken factor. De proefpersonen worden verzameld en willekeurig (gerandomiseerd) in één van beide groepen ingedeeld. In een ideale interventiestudie weet niemand (noch de proefpersoon, noch de onderzoeker) wie in welke groep zit (geen invloed mogelijk op de uitkomst). Dit wordt een dubbelblinde studie genoemd. De voordelen van een interventiestudie zijn de sterke onderzoeksvorm om een oorzaak-gevolg relatie op te sporen en de onderzoeker die controle heeft over alle factoren die het resultaat kunnen beïnvloeden. De nadelen zijn de ethische bezwaren om dit soort onderzoek uit voeren en het effect dat op relatief korte termijn meetbaar moet zijn. Er kunnen ook maar een beperkt aantal factoren gemeten worden per experiment. [1] [42]

4.1.2 Meta-analyse

Een meta-analyse is een kwantitatieve vorm van een literatuuronderzoek. Dit onderzoek wil tot één grotere effectmaat komen die meer betrouwbaar is dan vele kleine effectmaten die uit een aantal afzonderlijke studies afkomstig zijn. Als de resultaten van de verschillende vergelijkbare studies elkaar tegenspreken, kan er nog steeds een meta-analyse worden opgesteld om enkele algemene conclusies te trekken. Een meta-analyse heeft ook beperkingen. De resultaten van verkeerd opgezette studies die in de meta-analyse zijn geïntegreerd of studies die een andere methodologie hebben gebruikt kunnen de resultaten beïnvloeden. [1] [42]

4.2 Epidemiologisch onderzoek omtrent de risicofactoren

Alcohol en het gebruik van tabakgerelateerde producten (roken) zijn de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van hoofd- en halskanker. Zowel alcohol als roken zijn onafhankelijke risicofactoren, maar in welke mate hebben deze factoren een invloed? Belangrijk is ook de synergetische werking van deze risicofactoren. In welke mate verhoogt dit het risico op hoofd- en halskanker? Het type alcohol kan mogelijk een verschillende invloed hebben op het risico van hoofd- en halskanker. De analyses uitgevoerd door de INHANCE consortium bieden een antwoord op deze vragen. Een recenter ontdekte risicofactor voor hoofd- en halskanker is een infectie met het Humaan Papillomavirus. Naast de risicofactoren zoals alcohol, roken en het Humaan papillomavirus zijn er nog enkele andere stoffen die ook een carcinogene werking hebben op specifieke plaatsen in het hoofd- en halsgebied. Deze worden ook verder besproken.

4.2.1 Alcohol en tabak

De invloed van deze risicofactoren werd door de INHANCE consortium geanalyseerd. The INHANCE Consortium of het internationaal hoofd- en halskanker epidemiologie consortium, dat is opgericht in 2004, is een internationale samenwerking tussen verschillende onderzoeksgroepen die grote epidemiologische studies hebben uitgevoerd of nog steeds aan het uitvoeren zijn met betrekking tot hoofd- en halskanker. In deze analyses werd nog geen rekening gehouden met het Humaan Papillomavirus die mogelijk ook een risico vormt voor hoofd- en halskanker.

4.2.1.1 Invloed van alcohol of het gebruik van tabak

Voor deze analyse werden gegevens verzameld van 15 case-control studies, uitgevoerd in Europa, Noord-Amerika en Zuid-Amerika. De deelnemers bestonden uit 10.244 personen met hoofd- en halskanker (cases) en 15.227 personen als controlegroep. De 2 groepen waren op elkaar afgestemd op basis van leeftijd, geslacht en bijkomende factoren zoals studiecentrum, ziekenhuis, ras en ethniciteit. De cases die in de analyse werden opgenomen, moesten een invasieve tumor hebben van de mondholte, de hypofarynx, de orofarynx of larynx die geclassificeerd was volgens 'the International Classification of Diseases for Oncology'. De studies in de analyse moesten een gestructureerde vragenlijst hebben met bijkomende informatie over hun demografische kenmerken, het type tumor, het alcoholgebruik (duur, frequentie, type alcohol drank) en het gebruik van tabakgewoonten (sigaretten, sigaren, pijpen, en indien relevant snuif- en pruimtabak). De vragen over het gebruik van tabak en alcohol die in de verschillende studies werden gebruikt, waren conceptueel vergelijkbaar met elkaar, maar de exacte betekenis was verschillend. [44]

Het risico op hoofd- en halskanker voor rokers die nooit alcohol dronken was 2.13 keer hoger dan voor niet-rokers die nooit alcohol dronken (OR=2.13, 95%CI:1.52-2.98) (zie tabel 2). In de studie was ongeveer een kwart (24%) van hoofd- en halskanker bij nooit-drinkers te wijten aan het roken van sigaretten. [44]

Tabel 2: Het risico op hoofd- en halskanker van roken bij niet-drinkers [44]

Smoking variable	Never drinkers		
	Case subjects	Control subjects	OR† (95% CI)
Cigarette smoking			
Never	854	2577	1.00 (referent)
Ever	720	1425	2.13 (1.52 to 2.98)
Missing	24	49	
<i>P</i> for heterogeneity‡			<.001
Frequency, cigarettes/day			
Never smokers	854	2577	1.00 (referent)
1–10	202	481	1.82 (1.28 to 2.59)
11–20	281	601	2.36 (1.60 to 3.47)
21–30	119	154	3.58 (2.09 to 6.16)
31–40	72	102	4.46 (2.54 to 7.83)
>40	37	60	2.69 (1.21 to 5.98)
Missing	33	76	
<i>P</i> _{trend}			<.001
<i>P</i> for heterogeneity‡			<.001
Duration, y			
Never smokers	854	2577	1.00 (referent)
1–10	63	200	1.45 (1.04 to 2.03)
11–20	59	269	1.10 (0.75 to 1.61)
21–30	133	362	1.79 (1.20 to 2.67)
31–40	202	324	3.61 (2.26 to 5.75)
>40	255	249	4.83 (3.18 to 7.33)
Missing	32	70	
<i>P</i> _{trend}			<.001
<i>P</i> for heterogeneity‡			<.001
Cumulative smoking, py			
Never smokers	854	2577	1.00 (referent)
1–10	139	407	1.58 (1.13 to 2.22)
11–20	108	291	1.85 (1.08 to 3.16)
21–30	109	219	2.75 (1.71 to 4.43)
31–40	91	152	4.06 (2.33 to 7.09)
41–50	70	101	3.46 (1.97 to 6.09)
>50	193	219	5.40 (3.06 to 9.53)
Missing	34	85	
<i>P</i> _{trend}			<.001
<i>P</i> for heterogeneity‡			<.001

(Bron: INHANCE consortium)

Wanneer de verschillende plaatsen in het hoofd- en halsgebied werden vergeleken, was het risico op larynxkanker sterk verhoogd bij rokers (OR=6.84; 95%CI: 4.25-11.01) (Zie tabel 3). Naast altijd gerookt te hebben, werd het risico van larynxkanker ook sterk beïnvloed door de toenemende frequentie, de duur en het aantal pakjesjaren, terwijl dit risico algemeen bij hoofd- en halskanker minder zichtbaar was. Het roken had weinig effect op het risico van mondholtekanker (OR=1.35; 95%CI: 0.9-2.01) en farynxkanker (OR=2.02; 95%CI:1.34-3.05) ten opzichte van larynxkanker. [44]

Tabel 3: Het risico op kanker van verschillende plaatsen in het hoofd- en halsgebied van roken bij niet-drinkers [44]

Variable	Oral cavity† (717 case subjects/4051 control subjects)		Oropharynx/hypopharynx†,‡ (380 case subjects/3989 control subjects)		Oral cavity/pharynx NOS§ (174 case subjects/3554 control subjects)		Larynx†, (286 case subjects/3045 control subjects)	
	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)
Cigarette smoking								
Never	505/2577	1.00 (referent)	168/2530	1.00 (referent)	115/2268	1.00 (referent)	41/1822	1.00 (referent)
Ever	206/1425	1.35 (0.90 to 2.01)	206/1411	2.02 (1.34 to 3.05)	57/1240	1.07 (0.50 to 2.28)	235/1175	6.84 (4.25 to 11.01)
Missing	6/49		6/48		2/46		10/48	
<i>P</i> for heterogeneity¶		.019		<.001		.012		<.001
Frequency, cigarettes/day								
Never smokers	505/2577	1.00 (referent)		1.00 (referent)	115/2268	1.00 (referent)	41/1822	1.00 (referent)
1–10	67/481	1.38 (0.80 to 2.38)	168/2530	2.55 (1.59 to 4.10)	21/424	1.55 (0.86 to 2.79)	42/365	5.72 (3.41 to 9.60)
11–20	82/601	1.43 (0.85 to 2.38)	67/473	2.15 (1.38 to 3.34)	17/500	1.08 (0.39 to 2.99)	101/530	8.36 (5.18 to 13.51)
21–30	31/154	1.61 (0.31 to 8.47)	75/596	3.86 (1.80 to 8.25)	11/148	2.68 (1.25 to 5.78)	44/116	14.38 (8.47 to 24.43)
31–40	15/102	2.92 (0.91 to 9.44)	31/154	4.82 (2.42 to 9.60)	4/94	5.46 (0.92 to 33.47)	32/91	18.38 (7.14 to 47.31)
>40	6/60	1.40 (0.30 to 6.61)	18/101	3.10 (1.43 to 6.69)	4/59	6.00 (1.48 to 24.29)	14/47	11.02 (4.92 to 24.72)
Missing	11/76		13/60		2/61		12/74	
<i>P</i> _{trend}		.044	8/75	<.001		.001		<.001
<i>P</i> for heterogeneity¶		.051		<.001		.003		<.001
Duration, y								
Never smokers	505/2577	1.00 (referent)	168/2530	1.00 (referent)	115/2268	1.00 (referent)	41/1822	1.00 (referent)
1–10	27/200	1.37 (0.84 to 2.23)	19/199	1.69 (1.00 to 2.88)	5/192	1.71 (0.62 to 4.74)	8/171	4.33 (1.13 to 16.62)
11–20	22/269	1.16 (0.64 to 2.10)	17/267	1.18 (0.61 to 2.28)	7/228	2.35 (0.69 to 7.96)	12/233	3.48 (1.61 to 7.50)
21–30	45/362	1.32 (0.92 to 1.91)	32/357	1.47 (0.94 to 2.31)	12/295	2.14 (0.94 to 4.86)	42/298	5.75 (2.94 to 11.23)
31–40	46/324	2.28 (1.19 to 4.37)	65/320	3.74 (2.61 to 5.38)	13/278	2.07 (0.88 to 4.84)	73/271	9.30 (5.40 to 16.02)
>40	62/249	3.23 (1.54 to 6.77)	71/247	4.84 (2.22 to 10.54)	20/226	2.56 (1.29 to 5.07)	98/182	16.32 (9.58 to 27.79)
Missing	10/70		8/69		2/67		12/68	
<i>P</i> _{trend}		.001		<.001		<.001		<.001
<i>P</i> for heterogeneity¶		.023		<.001		.030		<.001

(Bron: *INHANCE consortium*)

De invloed op lokalisatie van hoofd- en halskanker werd niet bepaald door de wijze van het tabakgebruik zoals het roken van sigaren, pijpen, het kauwen van pruimtabak of het gebruik van snuiftabak. Bij de exclusie van deze tabakgewoonten was in vergelijking met het roken van sigaretten de lokalisatie niet veranderd. [44]

Ook was er een verschil in het risico op hoofd- en halskanker tussen de geografische regio's bij rokers die niet dronken. Er werd een hoger risico vastgesteld in de studies uitgevoerd in Europa en Zuid-Amerika ten opzichte van studies uitgevoerd in Noord-Amerika. De verklaring hiervoor is het verschil in samenstelling van NNKs en PAKs in sigaretten tussen de verschillende landen. [44]

Het risico op hoofd- en halskanker bij niet-rokers die altijd alcohol hebben gedronken steeg met 1/5^{de} ten opzichte van de niet-drinkers (Zie tabel 4). Wanneer er naar de frequentie werd gezien, was het risico op hoofd- en halskanker verdubbeld wanneer er 3 of meer consumpties alcohol per dag werden gedronken (OR voor 3 of meer consumpties

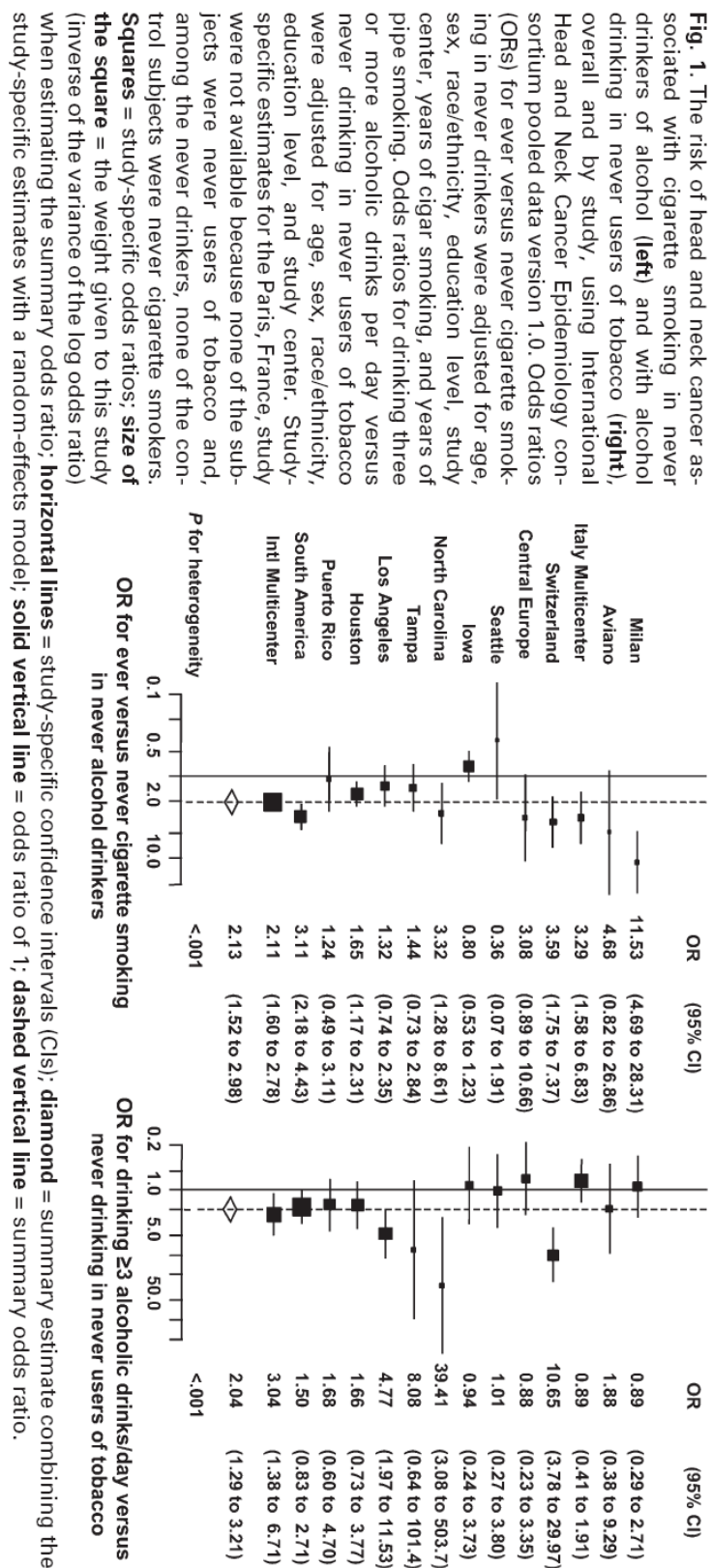
per dag= 2.04, 95%CI: 1.29-3.21) (Zie figuur 17). 7% van de niet-rokers met hoofd- en halskanker hadden deze vorm van kanker kunnen vermijden wanneer deze deelnemers geen alcohol dronken. [44]

Tabel 4: Het risico op hoofd- en halskanker van alcohol drinken bij niet-tabakgebruikers [44]

Drinking variable	Never users of tobacco		
	Case subjects	Control subjects	OR† (95% CI)
Alcohol drinking			
Never	541	2482	1.00 (referent)
Ever	523	3290	1.18 (0.93 to 1.50)
Missing	8	3	
P for heterogeneity‡			<.001
Frequency, drinks/day			
Never drinkers	541	2482	1.00 (referent)
<1	164	899	1.04 (0.79 to 1.38)
1–2	202	1324	1.30 (0.94 to 1.80)
3–4	59	536	1.82 (1.10 to 2.99)
≥5	65	389	2.81 (1.49 to 5.27)
Missing	41	145	
P_{trend}			.001
P for heterogeneity‡			<.001
Duration, y			
Never drinkers	541	2482	1.00 (referent)
1–10	59	211	1.56 (1.11 to 2.19)
11–20	70	447	1.22 (0.87 to 1.71)
21–30	121	774	1.27 (0.87 to 1.87)
31–40	138	919	1.17 (0.84 to 1.62)
>40 years	106	813	1.05 (0.65 to 1.68)
Missing	37	129	
P_{trend}			.319
P for heterogeneity‡			<.001
Cumulative drinking, dy			
Never drinkers	541	2482	1.00 (referent)
1–10	147	747	1.07 (0.82 to 1.39)
11–20	64	339	1.31 (0.86 to 1.98)
21–30	42	260	1.33 (0.73 to 2.42)
31–40	33	219	1.31 (0.86 to 2.01)
41–50	23	190	1.15 (0.70 to 1.90)
>50	179	1391	1.87 (1.27 to 2.75)
Missing	43	147	
P_{trend}			.003
P for heterogeneity‡			<.001

(Bron: INHANCE consortium)

Figuur 17: Het risico op hoofd- en halskanker van roken bij niet-drinkers (rechts), het risico op hoofd- en halskanker van alcohol drinken bij niet-rokers [44]



(Bron: INHANCE consortium)

De invloed van alcohol bij niet-rokers varieerde ook tussen de verschillende plaatsen in het hoofd- en halsgebied. Het risico op farynxkanker (orofarynx en hypofarynx) bij de niet-rokers die 1 à 2 consumpties per dag dronk, steeg met meer dan de helft ten opzichte van de niet-drinkers (OR voor 1 à 2 consumpties alcohol per dag vs geen consumpties= 1.66, 95%CI: 1.18-2.34) en werd zelfs 5,5 keer groter bij 5 of meer consumpties alcohol per dag. Het risico van larynxkanker werd ongeveer 3 maal groter wanneer er 5 of meer consumpties alcohol werden gedronken ten opzichte van de niet-drinkers (OR bij 5 of meer consumpties per dag tov niet drinkers= 2.98, 95%CI: 1.72-5.17). (Zie tabel 5) [44]

Tabel 5: Het risico op kanker van verschillende plaatsen in het hoofd- en halsgebied van alcohol drinken bij niet-rokers. [44]

Variable	Oral cavity† (383 case subjects/5775 control subjects)		Oropharynx/hypopharynx‡ (369 case subjects/5775 control subjects)		Oral cavity/pharynx NOST,§ (155 case subjects/4983 control subjects)		Larynx†, (121 case subjects/4602 control subjects)	
	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)	No. of case subjects/ No. of control subjects	OR (95% CI)
Alcohol consumption								
Never	243/2482	1.00 (referent)	153/2482	1.00 (referent)	80/1982	1.00 (referent)	40/1788	1.00 (referent)
Ever	137/3290	1.17 (0.92 to 1.48)	216/3290	1.38 (0.99 to 1.94)	72/2998	1.09 (0.77 to 1.54)	79/2812	1.21 (0.82 to 1.79)
Missing	3/3		0/3		3/3		2/2	
<i>P</i> for heterogeneity¶		.087		<.001		.141		.193
Frequency, drinks/day								
Never drinker	243/2482	1.00 (referent)	153/2482	1.00 (referent)	80/1982	1.00 (referent)	40/1788	1.00 (referent)
<1	44/899	1.14 (0.8 to 1.63)	73/899	1.39 (0.99 to 1.96)	25/834	1.08 (0.67 to 1.75)	15/724	0.92 (0.5 to 1.69)
1–2	60/1324	1.64 (1.19 to 2.25)	83/1324	1.66 (1.18 to 2.34)	26/1171	1.24 (0.77 to 1.99)	28/1155	1.26 (0.77 to 2.07)
3–4	10/536	1.11 (0.57 to 2.15)	24/536	2.33 (1.37 to 3.98)	13/495	2.32 (1.24 to 4.34)	11/480	1.24 (0.62 to 2.45)
≥5	8/389	1.23 (0.59 to 2.57)	29/389	5.50 (2.26 to 13.36)	4/382	0.77 (0.27 to 2.18)	22/349	2.98 (1.72 to 5.17)
Missing	18/145		7/145		7/119		5/106	
<i>P</i> _{trend}		.032		<.001		.891		<.001
<i>P</i> for heterogeneity¶		.913		<.001		.202		.006
Duration, y								
Never drinker	243/2482	1.00 (referent)	153/2482	1.00 (referent)	80/1982	1.00 (referent)	40/1788	1.00 (referent)
1–10	21/211	2.36 (1.43 to 3.88)	18/211	1.76 (0.99 to 3.14)	13/181	2.59 (1.38 to 4.86)	7/185	2.61 (1.14 to 5.98)
11–20	17/447	1.09 (0.65 to 1.85)	28/447	1.34 (0.81 to 2.11)	11/394	1.09 (0.56 to 2.11)	9/375	1.63 (0.78 to 3.43)
21–30	19/774	0.81 (0.49 to 1.33)	63/774	1.95 (1.37 to 2.77)	18/697	1.26 (0.73 to 2.17)	18/673	1.40 (0.79 to 2.48)
31–40	35/919	1.29 (0.88 to 1.9)	61/919	1.44 (0.78 to 2.66)	14/853	0.86 (0.47 to 1.57)	21/797	1.10 (0.64 to 1.89)
>40	32/813	1.15 (0.77 to 1.73)	37/813	1.51 (0.68 to 3.37)	13/773	0.92 (0.49 to 1.71)	21/677	1.00 (0.58 to 1.73)
Missing	16/129		9/129		6/103		5/107	
<i>P</i> _{trend}		<.001		.003		.014		<.001
<i>P</i> for heterogeneity¶		.419		<.001		.585		.350

(Bron: INHANCE consortium)

Aan de hand van deze resultaten kan gesteld worden dat zowel alcohol als roken afzonderlijke risicofactoren zijn. Algemeen is het risico op hoofd- en halskanker van roken bij niet-drinkers groter dan het risico van de consumptie van alcohol bij niet-rokers. Bij een hoge dosis van alcohol werd het risico op hoofd- en halskanker sterk verhoogd. De larynx is het orgaan die het meeste effect ondervindt van het roken van sigaretten. Bij een hoge consumptie van alcohol was de farynx (hypofarynx en orofarynx) het belangrijkste orgaan van het hoofd- en halsgebied dat een verhoogd risico had.

4.2.1.2 De combinatie van alcohol en tabak

Er zijn al verscheidene studies uitgevoerd die het effect hebben nagegaan van de combinatie van alcohol en roken op het risico van hoofd- en halskanker. De verschillen tussen de studies in methodologie maakt het moeilijk om resultaten te kunnen vergelijken. Sommige studies onderzoeken het attributief risico, terwijl andere alleen het multiplicatief effect onderzoeken. Studies hebben bewezen dat alcohol interageert met roken en het risico op hoofd- en halskanker verhoogt. Er is nog wel weinig bekend over de verschillen in interactie van de combinatie van roken en alcohol op specifieke plaatsen in het hoofd- en halsgebied, het geslacht, de leeftijd en de regio van de onderzoekspopulatie. [45]

Het International Head And Neck Epidemiologic Consortium wou in het kader van deze 'problemen' een analyse uitvoeren. Voor deze analyse werden 17 landen vergeleken en werd er ook gebruik gemaakt van gestructureerde vragenlijsten zoals beschreven in het vorige onderzoek. 3 aspecten werden onderzocht: het multiplicatief model of relatief risicomodel van de combinatie tussen alcohol en roken bij een zeer grote studiepopulatie, de beoordeling van het attributief risico te wijten aan de effecten van alcohol, tabak en de combinatie van de twee, en als laatste het effect van de combinatie van alcohol en roken op verschillende plaatsen in het hoofd- en halsgebied. [45]

De Population Attributable Risk (PAR) of het attributief risico voor een populatie geeft aan hoeveel extra kans er is op het krijgen van een ziekte of op een andere uitkomst in de desbetreffende populatie (in dit geval patiënten met hoofd- en halskanker) als gevolg van de aanwezigheid van een bepaalde risicofactor (het gebruik van tabak en alcohol), het attributief risico is uitgedrukt in percentages. Het multiplicatief risico is de factor waarmee het risico stijgt bij de aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren.

De combinatie van roken en alcoholgebruik heeft een groter effect op het risico van hoofd- en halskanker dan wanneer deze risicofactoren apart optreden. Algemeen was het multiplicatief effect op het risico van hoofd- en halskanker gelijk aan 2.15 (95%CI: 1.53-3.04), dus werd het risico 2.15 keer groter wanneer alcohol en tabakgebruik gecombineerd waren in vergelijking met wanneer de risicofactoren apart voorkwamen. Het attributief risico van alcohol, roken en de combinatie van alcohol en roken was 72% voor hoofd- en halskanker, waarvan 4% voor alcohol gebruik, 33% voor tabak gebruik en gecombineerd 35%. Er is dus 35% extra kans om hoofd- en halskanker te krijgen bij het gebruik van alcohol en tabak. De combinatie van deze risicofactoren zijn voor een groot deel verantwoordelijk voor kanker van de larynx. Het totale attributieve risico voor

kanker van de larynx was 88.5%, waarvan 2.9% voor het gebruik van alcohol, 52.2% voor het gebruik van tabak en 33.4% voor de combinatie. Het attributief risico voor mondholtekanker was 63.7% en voor farynxkanker 71.5%. Bij vrouwen was het attributief risico voor tabak alleen (31.5%) groter ten opzichte van de combinatie van alcohol en tabak (24.3%). Mannen daarentegen hadden voor de combinatie van alcohol en tabak een groter attributief risico (43.6%) ten opzichte van het gebruik van tabak alleen (29.5%). (Zie tabel 6) [45]

Tabel 6: Het multiplicatief effect van alcohol en tabak en het attributief risico op hoofd- en halskanker en de verschillende plaatsen in het hoofd- en halsgebied [45]

	Cases, <i>n</i> (%)	Controls, <i>n</i> (%)	OR* (95% CI)	PAR [†] (95% CI)
Head and neck cancer overall				
Alcohol alone	831 (7.4)	1,587 (9.8)	1.06 (0.88-1.28)	4.0 (1.5-5.3)
Tobacco alone	673 (6.0)	3,653 (22.6)	2.37 (1.66-3.39)	33.0 (42.6-25.9)
Tobacco and alcohol	9,146 (81.6)	8,574 (53.1)	5.73 (3.62-9.06)	34.9 (17.2-48.0)
Total	11,211	16,152	$\psi = 2.15$ (1.53-3.04)	72.0 (61.2-79.1)
By subsite				
Oral cavity				
Alcohol alone	221 (7.4)	1,587 (9.8)	0.79 (0.60-1.04)	-1.1 (-11.4 to 3.7)
Tobacco alone	191 (6.4)	3,653 (22.6)	1.74 (1.10-2.76)	24.8 (19.6-31.1)
Tobacco and alcohol	2,354 (78.7)	8,574 (53.1)	4.78 (2.59-8.81)	39.9 (24.9-51.4)
Total	2,992	16,152	$\psi = 3.09$ (1.82-5.23)	63.7 (44.7-74.7)
Pharynx				
Alcohol alone	247 (6.1)	1,587 (9.8)	1.28 (0.91-1.80)	5.6 (1.9-7.3)
Tobacco alone	289 (7.2)	3,653 (22.6)	1.91 (1.39-2.62)	24.3 (30.7-19.2)
Tobacco and alcohol	3,321 (82.2)	8,574 (53.1)	5.42 (3.21-9.16)	41.6 (25.0-53.7)
Total	4,038	16,152	$\psi = 1.90$ (1.41-2.56)	71.5 (57.6-80.2)
Larynx				
Alcohol alone	284 (9.6)	1,308 (10.0)	1.21 (0.77-1.92)	2.9 (-0.3 to 4.4)
Tobacco alone	89 (3.0)	3,041 (23.2)	6.76 (4.58-9.96)	52.2 (77.8-36.0)
Tobacco and alcohol	2,541 (85.9)	6,850 (52.2)	14.22 (8.26-24.46)	33.4 (4.5-52.1)
Total	2,959	13,130	$\psi = 1.62$ (0.85-3.09)	88.5 (82.1-92.4)
By sex				
Head and neck cancer, women				
Alcohol alone	389 (17.3)	608 (13.4)	0.93 (0.73-1.19)	1.6 (-4.4 to 5.1)
Tobacco alone	247 (11.0)	1,348 (29.6)	2.83 (1.97-4.06)	31.5 (29.0-33.6)
Tobacco and alcohol	1,247 (55.4)	1,181 (25.9)	6.66 (3.89-11.41)	24.3 (16.4-31.2)
Total	2,252	4,553	$\psi = 2.05$ (1.35-3.11)	57.4 (45.6-65.3)
Head and neck cancer, men				
Alcohol alone	442 (4.9)	979 (8.4)	1.07 (0.80-1.44)	0.9 (-3.7 to 3.2)
Tobacco alone	426 (4.8)	2,305 (19.9)	2.06 (1.34-3.18)	29.5 (21.2-41.9)
Tobacco and alcohol	7,899 (88.2)	7,393 (63.7)	5.19 (3.11-8.65)	43.6 (21.6-58.4)
Total	8,959	11,599	$\psi = 2.36$ (1.66-3.36)	74.0 (59.9-82.8)

(Bron: *INHANCE consortium*)

Het attributief risico in Noord-Amerika (50.5%) was relatief lager ten opzichte van Latijns-Amerika (82.9%) en Europa (84.3%). Deelnemers in de leeftijdscategorie jonger dan 45 jaar hadden ook een lager attributief risico (33.5%) ten opzichte van de leeftijdscategorie 45-60 jaar (76.8%) en ouder dan 60 jaar (72.7%). (Zie tabel 7) [45]

Tabel 7: Het multiplicatief effect van alcohol en tabak en het attributief risico op hoofd- en halskanker bij een verschillende leeftijdsklasse en een verschillende geografische regio [45]

	Cases, <i>n</i> (%)	Controls, <i>n</i> (%)	OR* (95% CI)	PAR [†] (95% CI)
By age				
Head and neck cancer, <45 y				
Alcohol alone	65 (6.2)	213 (9.8)	0.71 (0.46-1.09)	-10.8 (-34.8 to 1.8)
Tobacco alone	130 (12.5)	547 (25.2)	1.01 (0.56-1.82)	15.2 (-0.2 to 20.8)
Tobacco and alcohol	745 (71.4)	1,036 (47.7)	2.17 (1.22-3.86)	29.1 (28.4-34.4)
Total	1,043	2,172	$\psi = 2.93$ (1.42-6.02)	33.5 (-6.7 to 56.8)
Head and neck cancer, 45-60 y				
Alcohol alone	330 (6.6)	687 (9.7)	1.22 (0.88-1.69)	2.5 (-2.2 to 4.6)
Tobacco alone	286 (5.7)	1,650 (23.3)	2.7 (1.71-4.25)	31.3 (23.8-41.0)
Tobacco and alcohol	4,241 (84.3)	3,818 (53.9)	6.65 (3.63-12.16)	43.0 (24.1-56.4)
Total	5,028	7,079	$\psi = 1.93$ (1.40-2.66)	76.8 (63.1-84.8)
Head and neck cancer, >60 y				
Alcohol alone	436 (8.5)	687 (10.0)	0.98 (0.75-1.30)	3.2 (0.0-5.0)
Tobacco alone	257 (5.0)	1,456 (21.1)	2.68 (1.94-3.70)	35.1 (26.1-48.5)
Tobacco and alcohol	4,160 (80.9)	3,720 (53.9)	6.02 (3.94-9.22)	34.4 (14.3-48.4)
Total	5,140	6,901	$\psi = 2.19$ (1.46-3.29)	72.7 (62.8-79.5)
By geographic region				
Head and neck cancer, Europe				
Alcohol alone	208 (5.0)	542 (7.0)	1.21 (0.75-1.96)	4.6 (-2.7 to 7.4)
Tobacco alone	216 (5.2)	2,101 (27.2)	3.72 (2.24-6.18)	33.2 (17.2-68.3)
Tobacco and alcohol	3,641 (87.2)	4,225 (54.6)	11.72 (5.58-24.59)	46.5 (7.1-65.8)
Total	4,177	7,736	$\psi = 2.41$ (1.35-4.30)	84.3 (72.6-90.3)
Head and neck cancer, North America				
Alcohol alone	403 (9.3)	741 (12.4)	0.98 (0.74-1.30)	4.3 (-3.5 to 9.2)
Tobacco alone	380 (8.7)	1,162 (19.4)	1.48 (0.95-2.30)	22.6 (15.6-34.9)
Tobacco and alcohol	3,205 (73.6)	3,026 (50.5)	2.84 (2.05-3.94)	23.5 (2.7-37.4)
Total	4,352	5,991	$\psi = 1.98$ (1.12-3.49)	50.5 (34.2-62.2)
Head and neck cancer, Latin America				
Alcohol alone	220 (8.2)	304 (12.5)	1.07 (0.49-2.36)	4.3 (-0.2 to 5.6)
Tobacco alone	77 (2.9)	390 (16.1)	3.35 (1.69-6.65)	32.9 (26.3-40.2)
Tobacco and alcohol	2,300 (85.8)	1,323 (54.6)	9.78 (5.36-17.85)	45.7 (30.1-57.7)
Total	2,682	2,425	$\psi = 2.87$ (1.16-7.06)	82.9 (70.1-89.6)

NOTE: ψ = multiplicative interaction parameter. Note that where PAR is negative, $PAR_{\text{alcohol}} < PAR_{\text{tobacco and alcohol}}$, suggesting that the effect of alcohol was mainly with tobacco. The negative PAR does not suggest that alcohol prevented any cancers; the main effects for alcohol overall and among never tobacco users were not protective.

*ORs were adjusted for age, sex, education, race/ethnicity, and study center.

[†] $PAR_{\text{alcohol alone}} = PAR_{\text{alcohol}} - PAR_{\text{tobacco and alcohol}}$; $PAR_{\text{tobacco alone}} = PAR_{\text{tobacco}} - PAR_{\text{tobacco and alcohol}}$; $PAR_{\text{tobacco and alcohol}} = PAR_{\text{tobacco}} + PAR_{\text{alcohol}} - PAR_{\text{total}}$; $PAR_{\text{total}} = 1 - [((a_{11}/m)/OR_{11}) + ((a_{10}/m)/OR_{10}) + ((a_{01}/m)/OR_{01}) + ((a_{00}/m)/OR_{00})]$ (25). Where *a* = number of exposed cases, *m* = total number of cases. First subscript refers to tobacco use (0 = never tobacco user, 1 = ever tobacco user), and second subscript refers to alcohol use (0 = never alcohol drinker, 1 = ever alcohol drinker).

(Bron: *INHANCE consortium*)

4.2.1.3 Type alcoholhoudende drank

De studies die het effect van specifieke alcoholhoudende dranken hebben bestudeerd kunnen moeilijk met elkaar vergeleken worden, omdat ze beperkt waren in de isolatie van de effecten van bier, wijn en likeur. Ook het gecombineerde consumptiepatroon van de onderzoekspopulatie maakte het moeilijk om het effect van 1 soort alcohol te onderzoeken.

In het kader van deze variatie heeft de INHANCE consortium een analyse uitgevoerd die onderzoek heeft gedaan naar de consumptie van alcoholhoudende dranken (consumptie van de ethanol-gestandaardiseerde frequentie, de duur van het verbruik, de levenslange cumulatieve consumptie) bij elke groep van zuivere drinkers (consumptie van 1 soort alcoholhoudende drank) op het risico van hoofd- en halskanker in vergelijking met de niet-drinkers (referentiegroep). De specifieke alcoholhoudende dranken die geïntegreerd waren in de analyse waren bier, wijn en likeur. [46]

Om de frequentie van de verschillende soorten consumptie van alcoholhoudende dranken te vergelijken tussen de verschillende studies, werd de frequentie volgens een gestandaardiseerde methode berekend. Voor elk type alcoholhoudende drank werd het volume in de vragenlijst omgezet in milliliter en dit werd vermenigvuldigd met het gemiddelde aantal glazen per week van de specifieke soort drank. Om het drank-specifieke ethanolvolume te kennen, werd het percentage van pure ethanol gebruikt (5% voor bier, 12% voor wijn, 40% voor likeur). Om potentiële verstorende factoren te vermijden, werd rekening gehouden met de leeftijd, het geslacht, de opleiding, het ras, het studiecentrum, het aantal pak-jaren van roken, het aantal jaar sigaren roken en pijp roken van de studiepopulatie. [46]

Het relatieve risico bij een frequentie van ≤ 5 , 6-15, 16-30 en >30 ethanol-gestandaardiseerde consumpties per week, was bij bier-drinkers en likeur-drinkers vergelijkbaar (ORs bier= 1.6, 1.9, 2.2 en 5.4 en ORs voor likeur= 1.6, 1.5, 2.3 en 3.6). In vergelijking met alleen wijn-drinkers werd bij een gematigde inname van alleen wijn een laag relatief risico geconstateerd (ORs 1.1, 1.2, 1.9). Een verhoogd risico bij wijn-drinkers werd enkel vastgesteld bij een hogere inname van het aantal consumpties (>30 consumpties per week, OR= 6.3). (Zie tabel 8) [46]

Tabel 8: het risico op hoofd- en halskanker bij de consumptie van bier, likeur en wijn [46]

	Beer-only Drinkers + Never Drinkers			Liquor-only Drinkers + Never Drinkers			Wine-only Drinkers + Never Drinkers		
	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio ^a (95% CI)	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio (95% CI)	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio (95% CI)
Never drinker	1,124	3,487	1.0	1,124	3,487	1.0	1,124	3,487	1.0
No. of ethanol- standardized drinks per week									
≤5	215	414	1.6 (1.3, 2.1)	161	276	1.6 (1.0, 2.6)	128	477	1.1 (0.8, 1.6)
6–15	228	304	1.9 (1.4, 2.7)	116	121	1.5 (1.0, 2.4)	157	722	1.2 (0.8, 1.9)
16–30	136	146	2.2 (1.3, 3.5)	97	70	2.3 (1.4, 4.0)	209	733	1.9 (0.9, 3.9)
>30	279	122	5.4 (3.1, 9.2)	125	60	3.6 (2.2, 5.8)	527	527	6.3 (2.2, 18.6)
P_{trend}			<0.0001			<0.0001			<0.0001
$P_{\text{heterogeneity}}^b$			0.002			0.02			<0.0001
Years of consumption									
≤10	82	134	1.8 (1.2, 2.6)	37	70	1.5 (0.8, 2.7)	40	131	1.5 (0.9, 2.5)
11–20	80	159	1.5 (1.0, 2.1)	42	66	1.5 (0.8, 2.6)	46	183	1.6 (0.8, 3.2)
21–40	462	496	2.5 (1.7, 3.6)	233	255	2.1 (1.3, 3.5)	519	1,237	1.9 (1.2, 3.0)
>40	225	189	2.2 (1.6, 3.0)	184	134	2.6 (1.6, 4.3)	410	898	1.7 (0.9, 3.2)
P_{trend}			0.40			0.24			0.46
$P_{\text{heterogeneity}}$			0.005			0.002			<0.0001
Cumulative consumption, drink-years									
≤10	177	335	1.8 (1.4, 2.3)	103	219	1.3 (0.8, 1.9)	75	367	1.0 (0.7, 1.4)
11–20	77	145	1.6 (1.1, 2.4)	62	94	1.5 (0.8, 2.6)	50	162	1.6 (1.0, 2.8)
21–40	115	168	2.1 (1.5, 3.0)	73	75	1.7 (1.0, 2.8)	65	313	1.1 (0.7, 1.8)
41–80	132	152	1.9 (1.3, 2.7)	88	51	3.6 (1.9, 6.9)	118	529	1.4 (0.7, 2.9)
>80	348	178	4.0 (2.5, 6.6)	170	86	2.9 (1.8, 4.7)	707	1,078	4.0 (1.8, 9.0)
P_{trend}			0.005			0.21			<0.0001
$P_{\text{heterogeneity}}$			0.0006			0.03			<0.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; INHANCE, International Head and Neck Cancer Epidemiology.

^a Odds ratios adjusted for age, sex, race/ethnicity, study center, educational level, pack-years of smoking, years of cigar smoking, and years of pipe smoking.

^b P value for the test of odds ratio heterogeneity across studies.

(Bron: INHANCE consortium)

Er zijn mogelijk 2 redenen van het lager risico bij een gematigde consumptie van wijn. Ten eerste is de consumptie van wijn meestal gerelateerd met een hogere inname van een gezonde voeding, een hogere opleiding en bij een populatie met een lagere rookstatus. Er werd wel gecorrigeerd voor de opleiding en de rookstatus, maar niet voor andere levensstijlgewoonten die dus mogelijk de resultaten hebben beïnvloed. Ook wordt wijn meestal gedronken tijdens de maaltijd in vergelijking met bier en likeur, waardoor een 'alcohol washing effect' optreedt. Hierdoor is het effect van ethanol minder carcinogeen en dus meer gereduceerd. [46]

Per soort alcoholhoudende drank werden ook geografische verschillen vastgesteld. Vooral bij de inname van meer dan 15 consumpties per week waren er verschillen in het risico waargenomen. Voor bier was het relatieve risico bij meer dan 15 consumpties het grootste in Noord-Amerika (OR = 4.1), gevolgd door Europa (OR = 3.5) en Latijns-Amerika (OR = 2.1) (zie tabel 9). Voor likeur werd het hoogste risico vastgesteld in Noord-Amerika (OR = 3.2), gevolgd door Latijns-Amerika (OR = 2.6) en Europa (1.7) (Zie tabel 10). Voor wijn werd het grootste risico waargenomen in Europa (OR = 4.0), gevolgd door Latijns-Amerika (OR = 3.7) en Noord-Amerika (OR = 2.8) (Zie tabel 11). De verschillen tussen de regio's is mogelijk te verklaren door de hogere consumptie van de desbetreffende alcoholhoudende drank in de regio waar het risico het grootst is. Ook kan de levenslange consumptie van de meest voorkomende drank in een specifieke regio het risico verhogen voor die alcoholhoudende drank. [46]

Tabel 9: De consumptie van bier en het risico op hoofd- en halskanker [46]

	No. of Standardized Drinks per Week								<i>P</i> _{heterogeneity} ^a
	Never Drinker (Reference Group)		Beer-only Drinker						
			≤15			>15			
	No. of Cases	No. of Controls	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio ^b (95% CI)	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio (95% CI)	
Region									
North America	537	1,477	296	383	2.0 (1.5, 2.6)	316	144	4.1 (2.2, 7.6)	0.45
Latin America	305	712	104	216	1.5 (0.7, 3.2)	67	89	2.1 (0.8, 5.7)	0.15
Europe	277	1,285	42	117	1.4 (0.6, 3.2)	32	35	3.5 (1.2, 10.4)	0.10
Study design									
Hospital based	1,007	3,080	377	566	1.8 (1.4, 2.2)	360	221	3.4 (2.1, 5.6)	<0.01
Population based	117	407	66	152	1.7 (0.6, 4.7)	55	47	3.1 (0.7, 13.1)	0.01
Cancer site ^c									
Oral cavity	344	3,487	108	718	2.0 (1.4, 2.8)	120	268	6.4 (3.9, 10.3)	0.15
Pharynx	330	3,487	167	718	2.3 (1.7, 3.1)	151	268	4.3 (2.7, 6.8)	0.42
Larynx	285	3,487	116	718	1.6 (1.1, 2.2)	97	268	2.7 (1.7, 4.4)	0.29
Ever smoked cigarettes									
No	480	2,124	77	271	1.2 (0.8, 1.8)	22	46	1.9 (0.9, 4.1)	0.40
Yes	644	1,360	366	447	2.3 (1.8, 3.0)	393	221	4.1 (2.5, 6.7)	<0.01
Sex									
Males	513	1,698	329	578	1.7 (1.3, 2.2)	366	249	3.6 (2.4, 5.4)	0.23
Females	611	1,789	114	140	2.1 (1.4, 3.1)	49	19	2.1 (0.3, 13.5)	<0.01
Age, years									
<55	381	1,448	192	376	1.9 (1.4, 2.7)	170	137	3.6 (2.1, 6.0)	0.31
≥55	743	2,039	251	342	1.7 (1.3, 2.2)	245	131	3.5 (2.3, 5.2)	0.03

(Bron: *INHANCE consortium*)

Tabel 10: De consumptie van likeur en het risico op hoofd- en halskanker [46]

	No. of Standardized Drinks per Week								<i>P</i> _{heterogeneity} ^a
	Never Drinker (Reference Group)		Liquor-only Drinker						
			≤15			>15			
No. of Cases	No. of Controls	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio ^b (95% CI)	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio (95% CI)		
Region									
North America	537	1,477	101	172	1.9 (0.8, 4.4)	123	69	3.2 (1.5, 6.6)	0.01
Latin America	305	712	34	25	2.1 (0.4, 9.6)	65	38	2.6 (0.6, 11.1)	0.97
Europe	277	1,285	142	199	1.2 (0.6, 2.5)	32	20	1.7 (0.4, 6.9)	0.02
Study design									
Hospital based	1,007	3,080	241	317	1.6 (1.1, 2.2)	175	101	3.0 (2.0, 4.7)	0.01
Population based	117	407	36	80	2.3 (0.1, 43.6)	47	29	1.8 (0.1, 25.8)	0.02
Cancer site ^c									
Oral cavity	344	3,487	80	397	1.7 (0.9, 3.3)	53	130	3.2 (1.6, 6.4)	0.11
Pharynx	330	3,487	65	397	2.0 (0.9, 4.6)	86	130	3.6 (2.0, 6.3)	<0.01
Larynx	285	3,487	108	397	1.6 (0.8, 3.1)	58	130	1.9 (0.9, 3.9)	0.06
Ever smoked cigarettes									
No	480	2,124	30	123	1.2 (0.5, 2.9)	5	22	3.5 (0.5, 25.6)	0.20
Yes	644	1,360	247	273	1.8 (1.1, 3.0)	217	108	3.3 (1.8, 6.1)	<0.01
Sex									
Males	513	1,698	188	274	1.8 (1.2, 2.8)	181	110	3.0 (1.8, 5.7)	<0.01
Females	611	1,789	89	123	1.1 (0.6, 2.0)	41	20	2.2 (0.9, 5.2)	0.13
Age, years									
<55	381	1,448	75	137	1.0 (0.3, 2.7)	49	36	2.7 (1.0, 7.1)	<0.01
≥55	743	2,039	202	260	1.8 (1.2, 2.6)	173	94	3.0 (2.0, 4.7)	0.20

(Bron: *INHANCE consortium*)

Tabel 11: De consumptie van wijn en het risico op hoofd- en halskanker [46]

	No. of Standardized Drinks per Week								<i>P</i> _{heterogeneity} ^a
	Never Drinker (Reference Group)		Wine-only Drinker						
			≤15			>15			
No. of Cases	No. of Controls	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio ^b (95% CI)	No. of Cases	No. of Controls	Odds Ratio (95% CI)		
Region									
North America	537	1,477	70	236	1.1 (0.7, 1.8)	12	9	2.8 (0.5, 15.5)	0.17
Latin America	305	712	39	52	1.1 (0.6, 1.9)	50	15	3.7 (1.7, 7.8)	0.03
Europe	277	1,285	173	907	1.5 (0.6, 3.4)	673	1,233	4.0 (1.4, 11.2)	<0.01
Study design									
Hospital based	1,007	3,080	267	1,121	1.2 (0.8, 1.9)	734	1,257	3.6 (1.8, 7.3)	<0.01
Population based	117	407	18	78	1.2 (0.3, 5.1)	2	3		0.19
Cancer site ^c									
Oral cavity	344	3,487	83	1,199	1.3 (0.7, 2.2)	133	1,260	5.9 (2.3, 15.4)	<0.01
Pharynx	330	3,487	77	1,199	1.4 (0.9, 2.2)	231	1,260	4.4 (2.0, 9.6)	<0.01
Larynx	285	3,487	97	1,199	1.2 (0.6, 2.3)	298	1,260	3.9 (1.2, 13.0)	<0.01
Ever smoked cigarettes									
No	480	2,124	84	630	1.3 (0.8, 2.0)	38	420	1.6 (0.8, 3.1)	<0.01
Yes	644	1,360	201	569	1.2 (0.7, 2.2)	698	840	3.7 (1.5, 9.1)	<0.01
Sex									
Males	513	1,698	155	615	1.1 (0.7, 1.9)	655	1,051	3.6 (1.4, 8.8)	<0.01
Females	611	1,789	130	584	1.2 (0.7, 1.9)	81	209	3.6 (1.9, 6.8)	<0.01
Age, years									
<55	381	1,448	93	405	1.5 (1.0, 2.2)	198	430	2.8 (1.3, 5.8)	0.09
≥55	743	2,039	192	794	1.2 (0.7, 2.0)	538	830	3.6 (1.4, 8.9)	<0.01

(Bron: *INHANCE consortium*)

Het risico op mondholtekanker en farynxkanker was bij elk van de 3 soorten alcoholhoudende dranken groter dan bij larynxkanker. Dit komt mogelijk door het directe contact van de alcoholische drank die vooral plaats vindt in de mondholte en de farynx en beperkt is bij de larynx, omdat er slechts delen van de larynx (supraglottis en epiglottis) worden blootgesteld aan alcoholische dranken. Het risico op hoofd- en halskanker bij rokers was voor elk type alcoholhoudende drank groter dan bij niet rokers. De combinatie van alcohol en tabak heeft een synergetisch effect. [46]

De beperkingen in deze analyse die voor de heterogeniteit hebben gezorgd tussen de studies, is o.a. de verschillende interpretatie van een levenslange consumptie van alcohol, waardoor de resultaten mogelijk zijn beïnvloed. Ook was gedetailleerde info voor de soort wijn (rood, wit), het specifieke alcoholpercentage in de verschillende regio's en de samenstelling van de alcoholische dranken afwezig. Zoals eerder vermeld heeft de analyse geen rekening kunnen houden met andere voedingsgewoonten en levensstijlgewoonten die de resultaten hebben kunnen beïnvloeden. Omwille van deze beperkingen moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. [46]

4.2.1.4 Rol van het onvrijwillig roken of passief roken

Onvrijwillig roken was voor hoofd- en halskanker nooit grondig bestudeerd, omdat het moeilijk is een voldoende grote populatie te vinden van personen die nooit gerookt hebben of in combinatie met nooit alcohol te hebben gedronken. Net zoals in de vorige analyses heeft de INHANCE consortium een analyse uitgevoerd die het effect heeft onderzocht van onvrijwillig roken op hoofd- en halskanker bij een populatie die voldoende groot was. Voor deze analyse werden 6 case-control studies gebruikt die werden uitgevoerd in Centraal-Europa, Latijns-Amerika en de Verenigde Staten. In totaal bestond de studiepopulatie uit 542 cases en 2197 controls. In alle studiecentra werden interviews afgelegd. De referentieplaatsen waar naar werd gevraagd voor de onvrijwillige blootstelling van rook was thuis en op het werk, omdat dit de belangrijkste plaatsen zijn waar wordt gerookt. De vragen die werden gesteld, hadden inhoudelijk betrekking tot de levenslange blootstelling aan rook op het werk of thuis en de frequentie en de duur van deze blootstelling. De definities van levenslange blootstelling, de frequentie en de duur, werden tussen de verschillende studies wel verschillend geïnterpreteerd, waardoor er overlappingsen in tijd ontstonden. [47]

In de analyse werd een onderscheid gemaakt tussen levenslang blootgesteld zijn aan rook en meer dan 15 jaar blootgesteld zijn aan rook. Het risico werd nagegaan voor hoofd- en halskanker en specifieke plaatsen in het hoofd- en halsgebied (larynx, farynx, mondholte).

Bij een levenslange blootstelling aan rook bij nooit-tabakgebruikers werd er zowel thuis als op het werk geen effect vastgesteld op het risico van hoofd- en halskanker (OR= 1.07, 95%CI: 0.85-1.34). Op lange duur, dus meer dan 15 jaar blootgesteld aan rook, werd er thuis en op het werk wel een effect vastgesteld op het risico van hoofd- en halskanker (OR thuis: 1.60, 95%CI: 1.12-2.28 en OR werk: 1,55, 95%CI:1,04-2,30). Een levenslange blootstelling aan rook bij nooit-tabakgebruikers in combinatie met nooit-drinkers had in vergelijking met nooit-tabakgebruikers nog een sterker effect op het risico van hoofd- en halskanker (OR thuis:1.75, 95%CI:1.06-2.90 en OR werk:2.95, 95%CI:1.35-4.95). Wanneer deze meer dan 15 jaar waren blootgesteld aan rook op het werk was het risico ook verhoogd (OR=5.45, 1.69-17.52). (Zie tabel 12) [47]

Tabel 12: onderwerp (zie boven de tabel) [47]

Involuntary smoking among never tobacco users, involuntary smoking among never tobacco users and never alcohol drinkers and the risk of head and neck cancer

	Never Tobacco Users		Never Tobacco/Alcohol Users		
	Ca	Co	OR [*]	95 %CI	OR [*]
					95 %CI
Ever IS exposure¹					
never	186	794	1.00		1.00
ever at home or at work	303	1078	1.07	(0.85, 1.34)	1.30
					(0.94, 1.81)
ever at home only	117	396	1.15	(0.87, 1.53)	1.37
ever at work only	93	375	0.97	(0.72, 1.31)	1.25
ever at home and work	88	283	1.03	(0.75, 1.42)	1.22
Missing	5	67			
<i>P</i> for heterogeneity			0.23		0.78
Duration of IS exposure at home²					
never	184	1074	1.00		1.00
1-15 years	70	294	1.28	(0.91, 1.80)	2.04
>15 years	63	251	1.60	(1.12, 2.28)	1.75
Missing	20	143			
<i>P</i> for trend			<.01		<.01
<i>P</i> for heterogeneity			0.33		0.07
Frequency of IS exposure at home³					
0-3 hours/day	116	696	1.00		1.00
>3 hours/day	15	81	1.76	(0.83, 3.73)	6.11 ^{**}
Missing	65	343			
<i>P</i> for heterogeneity			0.76		0.04
Duration of IS exposure at work⁴					
never	174	898	1.00		1.00
1-15 years	54	309	0.86	(0.60, 1.24)	1.12
>15 years	47	185	1.55	(1.04, 2.30)	2.59
Missing	33	173			
<i>P</i> for trend			0.13		<.01
<i>P</i> for heterogeneity			0.41		0.29
Frequency of IS exposure at work⁵					
never	107	499	1.00		1.00
1-3 hours/day	19	112	1.16 ^{**}	(0.001, 601)	2.04
>3 hours/day	30	132	1.14 ^{**}	(0.04, 32.76)	1.16
Missing	3	25			
<i>P</i> for trend			0.68		0.47
<i>P</i> for heterogeneity			0.04		0.88

* Adjusted for centers, age, sex, race/ethnicity, education and alcohol drinking (in drink-years; for never tobacco users only).

** Estimates from random effect models.

¹ Included Central Europe, Tampa, Latin America, Los Angeles, and Houston studies.

² Included Central Europe, Tampa, Latin America, Los Angeles, and Puerto Rico studies.

³ Included Central Europe, Tampa, and Latin America studies.

(Bron: INHANCE consortium)

De specifieke plaatsen in het hoofd- en halsgebied die een effect ondervonden bij de blootstelling van rook bij nooit-tabakgebruikers zijn de farynx en de larynx. Bij een levenslange blootstelling aan rook werd er zowel thuis als op het werk een hoog risico vastgesteld op larynxkanker (OR=2.90, 95%CI:1.09-7.73). Bij een blootstelling van meer dan 15 jaar werd er thuis ook een hoog risico vastgesteld op larynxkanker (OR=2.58, 95%CI: 1.20-5.57). Op het werk werd een gelijkaardig risico vastgesteld (OR=2.07, 95%CI: 1.04-4.11). Het risico op farynxkanker bij nooit-tabakgebruikers was ook verhoogd (OR= 4.13, 95%CI: 1.43-11,89). Het risico van kanker van de farynx was thuis bij een blootstelling van meer dan 15 jaar ook verhoogd (OR:4.15, 95%CI:1.5-11.47). (Zie tabel 13) [47]

Aan de hand van deze resultaten blijkt dat het passief roken of onvrijwillig roken op lange termijn (>15 jaar) een risicofactor is voor hoofd- en halskanker (vooral voor larynxkanker en farynxkanker).

Tabel 13: Het risico op hoofd- en halskanker van onvrijwillig roken bij nooit-tabakgebruikers en nooit-alcoholgebruikers [47]

Involuntary smoking among never tobacco users and never alcohol users and the risk of head and neck cancer, by cancer subsite											
	Oral cavity			Pharynx			Larynx			OR	95 %CI
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co			
Ever IS exposure¹											
never	32	409	1.00	28	409	1.00	8	409	1.00		
ever at home or work	51	487	1.17	57	487	1.33	18	487	2.90		(1.09, 7.73)
Missing	2	34		0	34		0	6			
<i>P</i> for heterogeneity			0.52			0.67			0.52		
Duration of IS exposure at home²											
never	26	477	1.00	14	477	1.00	13	421	1.00		
1-15 years	8	103	2.27	8	103	2.83	3	98	2.01		(0.43, 9.36)
>15 years	10	130	1.37	9	130	4.15	7	116	1.85		(0.53, 6.49)
Missing	2	65		1	65		1	22			
<i>P</i> for trend			0.44			<.01			0.28		
<i>P</i> for heterogeneity			0.18			0.92			0.66		
Duration of IS exposure at work³											
never	25	446	1.00	15	446	1.00	12	446	1.00		
1-15 years	5	105	0.90	3	105	0.80	4	105	2.75		(0.71,10.61)
>15 years	4	56	2.07	4	56	3.99	8	56	5.45		(1.69,17.52)
Missing	5	85		3	85		0	53			
<i>P</i> for trend			0.49			0.13			<.01		
<i>P</i> for heterogeneity			0.71			0.24			0.40		

Note: Adjusted for centers, age, sex, race/ethnicity and education.

¹Included Central Europe, Tampa, Latin America, Los Angeles, and Houston studies (no Tampa study for larynx).

²Included Central Europe, Tampa, Puerto Rico, Latin America, and Los Angeles studies (no Tampa and Puerto Rico studies for larynx).

³Included Central Europe, Tampa, Latin America, and Los Angeles studies (no Tampa study for larynx).

(Bron: INHANCE consortium)

4.2.2 Het Humaan Papillomavirus

Het is al langer gekend dat het Humaan Papillomavirus de oorzaak is van baarmoederhalskanker. In 1974 ontstond voor het eerst de hypothese dat het humaan papillomavirus een etiologische rol zou spelen in het ontstaan van baarmoederhalskanker. In de afgelopen 20 jaar is er ook een verband vastgesteld tussen het HPV en een deel van HNSCC. [48][49]

Aan de hand van een review van gepubliceerde studies werd de wereldwijde prevalentie en het voorkomen van specifieke HPV-typen in tumor bipten van HNSCC bepaald. Deze resultaten varieerden tussen de specifieke plaatsen in het hoofd- en halsgebied, tussen de verschillende landen en waren ook afhankelijk van de steekproefgrootte. De HNSCC tumor bipten werden onderzocht met de Polymerase Chain Reaction-detectiemethode (PCR-methode). [49]

Van de 5,046 HNSCC-stalen die afkomstig waren van 60 studies uit 26 landen werd 25,9% (95% CI: 24,7-27,2) veroorzaakt door het HPV. De HPV-prevalentie was significant hoger in orofarynx plaveiselcelcarcinomen (SCCs) (35,6% van 969; 95%CI: 32,6-38,7%) dan in orale SCCs (23,5% van 2.642; 95%CI: 21,9-25,1) of larynx SCCs (24,0% van 1.435; 95%CI: 21,8-26,3). (Zie tabel 14)[49]

Tabel 14: Studies van HNSCCs volgens specifieke plaats in het hoofd- en halsgebied, volgens geografische lokalisatie van de studie en de algemene prevalentie van HPV [49]

Site	Geographic location	No. studies	No. cases	Overall HPV prevalence (95% CI)
Oral cavity	Australia, Canada, China, Cuba, Finland, France, Germany, India, Ireland, Italy, Japan, Korea, Netherlands, Norway, Poland, Spain, Slovenia, Sudan, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom, United States, Venezuela	35	2,642	23.5 (21.9-25.1)
Oropharynx	Australia, Canada, Cuba, Finland, France, Germany, India, Ireland, Italy, Japan, Netherlands, Norway, Poland, Spain, Slovenia, Sudan, Sweden, Switzerland, United States	27	969	35.6 (32.6-38.7)
Larynx*	Canada, Cuba, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, India, Italy, Japan, Netherlands, Norway, Spain, Slovenia, Sweden, Switzerland, United Kingdom, United States	35	1,435	24.0 (21.8-26.3)
Overall	As listed above	60 [†]	5,046	25.9 (24.7-27.2)

*Larynx includes cases of the hypopharynx.

[†]Does not sum to total number of studies because some studies investigated multiple sites.

(Bron: *Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas worldwide: a Systematic Review*)

HPV16 is het type dat het meeste voorkomt bij HPV-positieve orofaryngeale SCCs (86,7%; 95%CI: 82,6-90,1) in vergelijking met HPV-positieve orale SCCs (68,2%; 95%CI:64,4-71,9) en laryngeale SCCs (69,2%; 95%CI: 64,0-74,0). Ten opzichte van HPV16, was HPV18 eerder zeldzaam in HPV-positieve orofaryngeale SCCs (2,8%; 95% CI:1.3-5.3) terwijl HPV18 frequenter voorkwam op andere hoofd- en hals SCCs. Zo was HPV18 in orale HPV-positieve SCCs verantwoordelijk voor 34,1% (95%CI:30,4-38,0) en 17,0% (95%CI:13,0-21,6) voor laryngeale HPV-positieve SCCs. Naast het HPV-type 16 en 18, waren er zelden andere oncogene HPV-typen waargenomen. (Zie tabel 15) [49]

Tabel 15: De HPV-prevalentie van specifieke HPV-typen in HNSCCs [49]

	Oral cavity* (n = 2,642)		Oropharynx* (n = 969)		Larynx*,† (n = 1,435)	
	Positive/tested	Prevalence (%)	Positive/tested	Prevalence (%)	Positive/tested	Prevalence (%)
6 [‡]	59/1,884	3.1	18/706	2.5	52/1,028	5.1
11 [‡]	31/1,904	1.6	5/705	0.7	5/1,015	0.5
16	423/2,642	16.0	299/969	30.9	238/1,435	16.6
18	212/2,642	8.0	9/909	1.0	54/1,387	3.9
16 and 18	44/2,642	1.7	1/909	0.1	6/1,387	0.4
31	3/1,422	0.2	0/656	0.0	2/797	0.3
32 [‡]	1/496	0.2	0/287	0.0	0/178	0.0
33	14/1,678	0.8	9/802	1.1	9/1,051	0.9
35	1/1,350	0.1	2/568	0.4	0/496	0.0
39	0/1,335	0.0	0/496	0.0	0/300	0.0
44 [‡]	1/1,290	0.1	0/466	0.0	0/291	0.0
45	0/1,362	0.0	1/559	0.2	1/439	0.2
51	0/1,350	0.0	0/568	0.0	1/336	0.3
52	0/1,335	0.0	0/496	0.0	1/443	0.2
53 [‡]	1/539	0.2	0/329	0.0	0/327	0.0
56	2/1,350	0.1	0/568	0.0	0/296	0.0
57 [‡]	1/393	0.3	0/220	0.0	0/263	0.0
58	1/1,335	0.1	0/563	0.0	0/443	0.0
59	0/1,335	0.0	1/496	0.2	0/300	0.0
68	1/1,335	0.1	0/496	0.0	0/260	0.0
73	0/524	0.0	0/225	0.0	0/206	0.0
81 [‡]	1/405	0.2	0/220	0.0	0/178	0.0
82	0/496	0.0	0/220	0.0	0/178	0.0

NOTE: HPV types considered "high-risk" are in bold.

Abbreviations: HPV, human papillomaviruses; HNSCCs, head and neck squamous cell carcinomas.

*Columns do not sum to total number of HPV-positive cases because multiple infections were broken down into constituent types. Columns sum to total number of infections in study population.

†Larynx includes cases of the hypopharynx.

‡HPV types considered to confer low or intermediate risk based on cervical cancer studies (4).

(Bron: *Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas worldwide: a Systematic Review*)

De HPV-prevalentie op specifieke plaatsen van het hoofd- en halsgebied tussen de verschillende landen werden ook onderzocht. De HPV-prevalentie voor orale SCCs was in Europa (16,0%; 95%CI:13,4-18,8) en Noord-Amerika (16,1%; 95%CI: 13,2-19,4%) gelijk. In Azië was de HPV-prevalentie voor orale SCCs veel groter (33,0%; 95%CI: 30,3-35,8). De prevalentie van orofaryngeale SCCs was significant hoger in Noord-Amerika (47,0%, 95% CI, 41.1 tot 53.0) in vergelijking met Europa (28,2%, 95% CI, 24.4 tot 32,2). In Azië kwam dit overeen met 46,3% (95%CI:32,6-60,4). De HPV-prevalentie voor laryngeale SCCs was respectievelijk 21,3%, 13,8% en 38,2% voor

Europa, Noord-Amerika en Azië. De prevalentie van het HPV16-type was vergelijkbaar met de resultaten voor de totale HPV-prevalentie. (Zie tabel 16) [49]

Tabel 16: De HPV-prevalentie in HNSCCs volgens specifieke plaats in het hoofd- en halsgebied en volgens de geografische regio's [49]

	No. studies	No. cases	Overall HPV prevalence (95% CI)	HPV16 prevalence (95% CI)
Oral cavity				
Europe	15	744	16.0 (13.4-18.8)	10.8 (8.6-13.2)
North America	8	577	16.1 (13.2-19.4)	10.1 (7.7-12.8)
Asia	13	1,133	33.0 (30.3-35.8)	22.3 (20.3-25.2)
Other*	2	188	18.1 (12.9-24.3)	14.9 (10.1-20.8)
Oropharynx				
Europe	17	529	28.2 (24.4-32.2)	23.8 (20.2-27.7)
North America	7	285	47.0 (41.1-53.0)	42.1 (36.3-48.1)
Asia	4	54	46.3 (32.6-60.4)	35.2 (22.7-49.4)
Other*	2	101	36.6 (27.3-46.8)	33.7 (24.6-43.8)
Larynx†				
Europe	19	799	21.3 (18.5-24.3)	13.8 (11.5-16.4)
North America	7	297	13.8 (10.1-18.3)	10.1 (7.0-14.1)
Asia	8	306	38.2 (32.8-43.9)	26.5 (21.6-31.8)
Other*	1	33	48.5 (30.8-66.5)	45.5 (28.1-63.6)

*Includes Central and South America, Australia, and Africa.

†Larynx includes cases of the hypopharynx.

(Bron: *Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas worldwide: a Systematic Review*)

Wanneer er naar de steekproefgrootte werd gekeken, hadden de studies met >100 cases een lagere HPV-prevalentie ten opzichte van studies met <100 cases. Voor wat betreft het verschil in prevalentie tussen de verschillende landen is geen verklaring gevonden. [49]

4.2.3 Andere risicofactoren

4.2.3.1 Het kauwen van areca noten en betel quid

Het gebruik van betel quid en arecanoten is een gewoonte die afkomstig is van Zuid- en Zuidoost-Azië en de Pacifische eilanden. Dit gebruik komt ook voor onder Aziatische gemigreerde gemeenschappen in Afrika, Europa en Noord-Amerika. [50]

Areca noten zijn een bestanddeel van enkele kauwproducten zoals paan (betel quid), gutka en paan massala. Paan of betel quid (zie figuur 13) bestaat uit een mengsel van gehakte of gemixte areca noten (met of zonder pruimtabak), kalk, catechu en diverse kruiden als smaakversterker (vb. venkel, kruidnagel, kardemom, siroop, kokos, anijs, enz.), gewikkeld in betel bladeren. [51] [52]

Figuur 18: Ingrediënten voor betel quid: tabak, kalk, betel bladeren en areca noten [53]



(Bron: <http://thedroolteam.blogspot.com/2007/08/betel-lady.html>)

De bestanddelen die in deze kauwproducten aanwezig zijn, bevatten carcinogene en genotoxische stoffen en hebben een rol in de orale carcinogenese. Arecanoten bevatten arecoline en 3 -(Methylnitrosamino) propionitrile en kunnen orale submukeuze fibrose (OSF) veroorzaken. Orale Submukeuze Fibrose is een voorstadium van mondkanker en wordt gekenmerkt door laesies in de mond en een verharding van het slijmvlies; Kalk biedt reactieve zuurstofradicalen; Pruimtabak bevat nitrosonornicotine en 4 -(methylnitrosamino) -1 - (3-pyridyl)-1-butanon en veroorzaakt leukoplakie (= een premaligne laesie). [51]

Oorspronkelijk kwam Orale Submukeuze Fibrose alleen voor in Zuid-Azië en sommige delen van China en Taiwan, maar door de globalisering en het toenemende aantal Zuid-Aziatische immigranten in de Westerse landen is dit patroon veranderd. Deze toegenomen immigratie van Zuid-Azië in de Westerse landen vond vooral plaats in het midden van de jaren '80. Studies die onderzoek hebben gedaan naar deze immigrerende bevolkingsgroep zijn vooral afkomstig van het Verenigd Koninkrijk. Ook in Canada, Duitsland, Frankrijk, Australië en Zuid-Afrika werd hier onderzoek naar gedaan. [51]

Het gebruik van betelnoten dat in Zuidoost-Azië en India een gewoonte is, is door de immigratie van deze populatie overgebracht naar landen zoals het Verenigd Koninkrijk, Afrika, Australië, China en de Verenigde Staten. [52]

In de afgelopen 20 jaar zijn er commerciële producten met betel quid substituenten (zie figuur 14) op grote schaal beschikbaar gesteld die meer genotoxisch en carcinogeen zijn als de traditionele betel producten. In India werden in de tabaksindustrie mengsels ontwikkeld zoals Gutka en Paanmasala die nog steeds door de Indiase tabaksfabrikanten geleverd worden. Maar ook andere commerciële producten zoals Supari, Mainpuri en Mawa zijn enkele van de mengsels die nu worden verkocht aan meer dan 600 miljoen mensen in de wereld. [51] [52]

Figuur 19: Commerciële betel producten [52]



(Bron: *Availability and Characteristics of Betel Quid in the U.S.*)

De betel producten worden zowel aan jongeren en ouderen verkocht. Al vanaf een leeftijd van 13 à 15 jaar begint men al met het gebruik van deze producten. Het probleem is dat oudere volwassenen zich geen zorgen maken bij het vroegtijdig gebruik van deze kauwproducten, waardoor nadien het gebruik ervan een verslaving kan worden. Zuid-Aziatische gemeenschappen zijn zich niet bewust van het risico op mondkanker bij het gebruik van arecanoten. Een studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk bij jongeren uit Bangladesh en wonend in Oost-Londen stelde inderdaad vast dat zij niet op de hoogte waren van de associatie tussen het kauwen van areca noten en het risico op mondkanker. Veel winkeliers die dergelijke producten verkopen zijn zich ook niet bewust van de gezondheidsrisico's. De verkopers die de risico's wel kennen blijven deze producten verkopen, omdat het is uitgegroeid tot een multimilliondollar industrie. [49] [52] [54]

5 Preventie

De beste maatregel voor een reductie van hoofd- en halskanker is het stoppen van tabakgebruik en het verminderen van de consumptie van alcohol. Deze risicofactoren werden reeds in het vorige hoofdstuk behandeld. Naast deze risicofactoren zijn er ook beschermende factoren die het risico op het ontstaan van hoofd- en halskanker verlagen. In dit hoofdstuk worden de voedingsgewoonten besproken die een beschermende invloed hebben.

5.1 Fruit en groenten

In de meeste epidemiologische studies wordt bewezen dat een verhoogde consumptie van groenten en fruit een zeer goede bescherming biedt tegen hoofd- en halskanker. In studies omtrent de invloed van fruit en/of groenten op hoofd- en halskanker worden verschillende aspecten onderzocht. Er zijn studies die de invloed van de inname van fruit, groenten en de combinatie van fruit en groenten nagaan. Andere studies gaan na wat de invloed van de verschillende porties zijn en er worden ook studies uitgevoerd die het effect nagaan van de verschillende soorten groenten en fruit. Enkele belangrijke studies en een meta-analyse worden besproken.

De EPIC studie

De European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) studie is een grote prospectieve cohort studie die de relatie heeft onderzocht tussen voeding en de nutritionele status, de omgevingsfactoren, de incidentie van kanker en andere chronische aandoeningen. Deze prospectieve cohort studie bestaat uit een selectie van een half miljoen personen afkomstig van 23 centra uit 10 verschillende landen (Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Italië, Nederland, Noorwegen, Spanje, Zweden en het Verenigd Koninkrijk). Gedurende 6 à 7 jaar (1992-1998) heeft de onderzoekspopulatie een vragenlijst ingevuld over hun voeding en leefgewoonten (opleiding, socio-economische status, ziekten en operaties, rookgedrag, alcoholconsumptie en fysieke activiteit). Om de invloed van fruit en groenten op het risico van hoofd- en halskanker te onderzoeken werden 7 van de deelnemende landen (Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Italië, Nederland, Spanje, Zweden en het Verenigd Koninkrijk) geselecteerd die zich baseerden op het kankerregister van de bevolking. [55] [56] [57] [58]

De resultaten van deze cohort studie vindt u hieronder.

Per portie (80g per dag) fruit en groenten daalde de incidentie van hoofd- en halskanker met 9% of was het relatieve risico (RR) gelijk aan 0,91 (95% CI: 0.83-1.00). Deze resultaten zijn het gemiddelde van zowel mannen en vrouwen. Het effect van een portie

van 80g groenten en fruit per dag had bij mannen een groter effect (RR: 0.88 of daling van de incidentie met 12%) dan bij de vrouwen (RR: 0.96 of een daling van de incidentie met 4%). De totale inname van fruit en de totale inname van groenten werden ook apart geanalyseerd. De totale inname van fruit bij een portie van 40g per dag had een RR van 0.97 (95% CI: 0.92-1.02) of een daling van de incidentie met 3%, dus de inname van fruit had weinig effect op de incidentie van hoofd- en halskanker. Dit gold zowel voor de mannen (RR: 0.96) als voor de vrouwen (RR: 0.98). Bij de inname van een portie groenten werd er een RR van 0.89 (95%CI: 0.78-1.02) vastgelegd of een daling van de incidentie met 11%. Bij mannen kwam een verhoogde inname van 40g groenten per dag overeen met een daling van de incidentie van 17%, terwijl dit bij vrouwen 7% was. (Zie tabel 17) [55]

Ook werd de invloed bestudeerd van de verschillende soorten groenten en fruit. Per soort fruit en groenten werd een gemiddelde van 8g gebruikt. De soorten fruit en groenten werden ingedeeld in citrusvruchten, fruitachtige groenten (tomaten, paprika, aubergine, pepers), bladgroenten, koolsoorten, wortelgewassen en ui en look. Voor de bladgroenten, de koolsoorten en de ui en look werden relatieve risico's vastgesteld die zowel onder als boven 1 lagen. Bij de mannen was er een sterke daling van de incidentie (24% of RR: 0.76) bij de wortelgewassen. (Zie tabel 17) [55]

Tabel 17: Schattingen van RR en 95%CI voor SCC van de bovenste luchtwegen- en maagdarmkanaal [55]

Food group (g/day)	Men		Women	Men, women combined
Total fruits and vegetables (per 80 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	0.88 (0.79–0.98)	0.864	0.96 (0.79–1.15)	0.91 (0.83–1.00)
Total fruits (per 40 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	0.96 (0.91–1.02)	0.526	0.98 (0.86–1.12)	0.97 (0.92–1.02)
Citrus fruits (per 8 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	0.93 (0.78–1.11)	0.966	1.23 (0.95–1.61)	0.98 (0.85–1.13)
Total vegetables (per 40 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	0.83 (0.71–0.99)	0.410	0.93 (0.74–1.18)	0.89 (0.78–1.02)
Fruiting vegetables (per 40 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	0.81 (0.58–1.12)	0.371	0.88 (0.59–1.33)	0.89 (0.69–1.14)
Root vegetables (per 8 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	0.76 (0.64–0.90)	0.029	0.96 (0.82–1.12)	–
Leafy vegetables (per 8 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	1.03 (0.92–1.14)	0.113	0.90 (0.66–1.23)	1.03 (0.94–1.13)
Cabbages (per 8 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	0.91 (0.76–1.09)	0.257	1.08 (0.88–1.32)	0.98 (0.86–1.12)
Onion, Garlic (per 8 g/d) <i>p</i> for interaction with gender	1.04 (0.79–1.36)	0.255	1.20 (0.73–1.97)	1.04 (0.82–1.31)

^aAdjusted for: age, gender (if appropriate), center, BMI, energy from fat sources, energy from non-fat sources, education, smoking status categories, duration of smoking (years), alcohol drinking at recruitment (g/d), lifetime alcohol drinking (g/d), non-consumer status (0/1)

(Bron: Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study)

Wanneer de verschillende landen werden vergeleken, werd er voor fruit en groenten een zuid-noordgradiënt vastgesteld. In de Mediterrane landen (hoogste consumptie was 500-650g per dag) hadden ze een veel hogere inname van fruit en groenten ten opzichte van de noordelijke Europese landen (laagste consumptie was 350-300g per dag)(Zie tabel 18). Personen met een lage consumptie van fruit (<120g per dag) die hun inname van fruit verhoogden, hadden een sterkere daling in de incidentie ten opzichte van personen met een hogere consumptie van fruit (>120g per dag) die hun inname ook verhoogden met extra fruit (cijfers niet weergegeven). [55] [58]

Tabel 18: Dagelijkse inname (in g/d) van groenten en fruit [55]

Center	Fruits & vegetables		Fruits		Citrus fruits		Vegetables		Fruiting vegetables		Root vegetables		Leafy vegetables		Onion, garlic		Cabbages	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
Florence	612	510	397	316	61	58	216	193	109	93	11	12	28	23	4	10	17	12
Varese	565	489	352	331	85	71	213	157	81	72	12	10	35	30	10	6	14	7
Ragusa	593	499	422	357	82	54	170	144	77	64	1	5	32	29	13	9	9	11
Turin	645	588	405	357	62	65	240	231	116	117	11	14	40	36	13	13	17	16
Naples	–	444	–	274	–	66	–	170	–	88	–	9	–	20	–	5	–	21
Asturias	477	436	322	319	44	51	146	110	65	48	7	5	22	18	21	14	14	11
Granada	553	523	336	311	91	102	216	208	142	141	6	8	29	24	23	20	1	1
Murcia	692	628	418	373	148	122	272	254	166	146	12	11	29	30	37	43	7	11
Navarra	548	524	311	335	92	98	241	191	106	90	5	4	80	57	18	10	2	4
S. Sebastian	627	558	384	337	101	77	239	216	114	102	9	12	45	33	30	23	4	7
Cambridge	302	337	149	170	25	35	147	165	44	57	26	28	5	9	8	10	29	34
Oxford HC ^a	394	385	198	190	39	27	196	197	72	87	27	22	10	15	15	10	27	26
Oxford GP ^a	360	370	174	188	40	28	190	187	65	78	27	21	10	14	12	9	30	27
Bilthoven	281	277	149	151	35	34	132	127	45	45	9	11	23	20	12	11	23	22
Utrecht	–	347	–	215	–	52	–	132	–	46	–	13	–	23	–	8	–	25
Heidelberg	316	362	151	195	21	22	167	167	70	70	17	18	20	22	8	7	20	23
Potsdam	383	417	233	251	30	38	151	167	73	83	15	21	8	10	8	5	24	25
Malmö	254	290	130	163	27	33	123	127	55	61	18	16	8	11	7	6	10	9
Umeå	205	265	105	146	25	39	101	120	48	56	16	21	9	10	9	8	8	15
Aarhus	304	380	177	236	30	40	130	146	45	55	21	27	9	11	16	12	17	18
Copenhagen	279	330	136	186	23	39	145	146	55	58	20	24	11	10	13	11	17	19

^aHC = Health conscious GP = General population

(Bron: Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study)

Om na te gaan of roken en de alcoholconsumptie een invloed hadden op de resultaten, werden aparte modellen opgesteld zonder deze verwarrende factoren of maar met één van deze factoren. Bij niet-rokers werd een lager risico op hoofd- en halskanker vastgesteld (cijfers niet weergegeven). Bij rokers werd een lagere inname van fruit vastgesteld ten opzichte van niet rokers (Zie tabel 19). Roken, dat een risicofactor is voor hoofd- en halskanker kan de resultaten beïnvloeden. De inname van fruit en groenten, die het risico op hoofd- en halskanker reduceert, zal gecompenseerd worden door het roken dat het risico verhoogt. Daarom zal het risico bij rokers hoger zijn dan bij niet-rokers. Voor de interpretatie van de resultaten was het belangrijk rekening te houden met de confounders. [55] [56] [57] [58]

Tabel 19: Cohort kenmerken gerelateerd met de inname van fruit en groenten [55]

	Intake of fruits and vegetables				
	Predicted intake ≤ 240	Predicted intake 241–320	Predicted intake 321–400	Predicted intake 401–480	Predicted intake > 480
Total energy intake (lipids) <i>Mean [kcal/d]</i>	870	797	767	747	791
Total energy intake (without lipids) <i>Mean [kcal/d]</i>	1,410	1,348	1,328	1,332	1,455
BMI <i>Mean [kg/m²]</i>	25.9	25.6	25.6	25.8	26.5
Gender <i>Frequency (% male)</i>	58.3	38.5	29.0	24.8	38.7
Smoking <i>Frequency %</i>					
Never	36.8	44.3	48.6	51.5	50.0
Former ≥ 10 years ago	20.2	24.2	25.2	23.5	23.4
< 10 years ago	4.3	4.4	4.1	3.7	4.1
Unknown quit	2.0	1.9	1.9	1.4	0.9
Current < 15 cig/d	14.0	11.5	10.2	10.8	11.8
15–24 cig/d	14.8	9.1	6.9	6.5	6.6
≥ 25 cig/d	5.1	2.7	1.9	1.8	2.2
Unknown quantity	2.1	1.5	0.9	0.6	0.6
Unknown	0.7	0.5	0.3	0.3	0.6
Duration of smoking (Smokers only) <i>Mean [years]</i>	18.7	14.2	12.1	11.5	12.2
Education <i>Frequency %</i>					
Non	0.3	0.8	2.0	5.0	10.5
Primary school or Techn. prof. school	63.0	56.6	50.5	46.1	43.5
Secondary school or University degree	36.0	39.8	42.6	44.3	43.7
Not specified	0.8	2.9	5.0	4.7	2.2
Lifetime alcohol intake <i>Mean [g/d]</i>	17.5	14.1	12.3	11.6	15.1
Alcohol intake <i>Mean [g/d]</i>	15.9	13.7	12.6	11.9	13.8

(Bron: *Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study*)

In de EPIC-studie daalde het risico met 9% (RR=0.91) bij elke portie (80g) groenten en fruit. De totale inname van een portie fruit (40g) had weinig effect op een daling van het risico van hoofd- en halskanker. De totale inname van een portie groenten zorgde bij mannen wel voor een reductie van het risico met 17%. Wanneer fruit en groenten werden ingedeeld in de subgroepen werd voor wortelgewassen bij de mannen een sterke daling vastgesteld van het risico van hoofd- en halskanker (24% of RR: 0.76). Personen met een lage consumptie van fruit (<120g per dag) die hun inname van fruit verhoogden

hadden een sterkere daling in de incidentie ten opzichte van personen met een hogere consumptie van fruit (>120g per dag). [55]

NIH-AARP studie

De National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health study (NIH-AARP study) is een Amerikaanse cohort studie die de relatie tussen voeding en gezondheid heeft onderzocht. In deze studie zijn er ook specifieke resultaten over de invloed van de inname van fruit en groenten op het risico van hoofd- en halskanker. [59]

De deelnemende populatie werd verwacht een voedingsfrequentievragenlijst in te vullen en een vragenlijst over hun demografische gegevens, de alcoholinname, het gebruik van tabak en de fysieke activiteit. De voedingsfrequentievragenlijst bestond uit 124 items waarvan de deelnemers de frequentie of de porties moesten noteren die ze gedurende één jaar hadden ingenomen. De vragenlijst met zijn verschillende items, portiegroottes en nutriëntgegevens (Pyramid Servings Database) was gebaseerd op gegevens van de US Department of Agriculture's food guide pyramid van 1994-1996. Één pyramid serving (één portie van de Pyramid Serving Database) komt overeen met 1 portie van de US Department of Agriculture's food guide pyramid. Één portie komt bvb overeen met een stuk vers fruit van middelmatige grootte of 1 beker (van 250ml) gesneden fruit of 6 oz (180ml) fruitsap of 1 beker bladgroenten of ½ beker van andere groenten. In de studie werden de leeftijd, het geslacht, de educatie, de body mass index, het alcoholgebruik, de rookstatus en de fysieke activiteit in rekening gebracht. Om de energie-inname in rekening te brengen werden de resultaten van de inname van fruit en groenten uitgedrukt in porties/1000 calorieën/ dag. [59] [60]

Na 4.5 jaar follow-up werd geconstateerd dat 50% van de deelnemers meer dan 5 porties fruit en groenten per dag at. De porties werden ingedeeld in 5 groepen (Q1 tem Q5). De gemiddelde waarden van deze porties waren Q1=1.5, Q2=2.4, Q3=3.2, Q4=4.1 en Q5=5.8 porties fruit en groenten. Bij een stijging van elke portie fruit en groenten (per 1000 calorieën per dag) daalde het risico op hoofd- en halskanker met 7%. Wanneer we Q1 vergelijken met Q5 is er inderdaad bewijs dat bij elke portie fruit en groenten het risico met 7 % daalt. Het RR van Q1 is 0.94 (95%CI: 0.89-0.99) en evolueert naar een RR van 0.71 (95%CI: 0.55-0.92) bij Q5. In de modellen waar alleen groenten en alleen fruit werden onderzocht was het effect op het risico van hoofd- en halskanker van groenten sterker (Q1: RR=0.89, 0.82-0.97 vs Q5: RR=0.65, 0.5-0.85) dan het effect van fruit (Q1: RR= 0.98, 0.91-1.06 vs Q5: RR=0.87, 0.68-1.11). (zie tabel 20)[59]

Tabel 20: Het effect van de inname van groenten en fruit op het risico van hoofd- en halskanker [59]

Category ^{1,2}	Per serving per 1,000 calories		Q1 (reference)		Q2		Q3		Q4		Q5		p for trend
	HR ³	95% CI	No.	HR	No.	HR ³ , 95% CI	No.	HR ³ , 95% CI	No.	HR ³ , 95% CI	No.	HR ³ , 95% CI	
Total fruit and vegetables	0.94	0.89–0.99	267	1.00	160	0.83, 0.68–1.02	148	0.90, 0.73–1.11	122	0.84, 0.67–1.06	90	0.71, 0.55–0.92	0.018
Vegetables ⁴	0.89	0.82–0.97	244	1.00	165	0.85, 0.70–1.04	149	0.86, 0.70–1.06	141	0.91, 0.73–1.13	88	0.65, 0.50–0.85	0.005
Total fruits ⁵	0.98	0.91–1.06	255	1.00	160	0.87, 0.71–1.07	146	0.95, 0.76–1.17	121	0.89, 0.71–1.12	105	0.87, 0.68–1.11	0.324
Whole fruits ⁶	0.94	0.85–1.04	257	1.00	169	0.90, 0.74–1.10	147	0.93, 0.75–1.15	122	0.88, 0.70–1.12	92	0.77, 0.59–1.00	0.063
Fruit juice ⁷	1.03	0.93–1.15	228	1.00	144	0.76, 0.62–0.94	151	0.81, 0.66–1.00	118	0.70, 0.56–0.88	146	0.94, 0.76–1.17	0.930

¹Fruit and Vegetable constituents—Total Fruit and vegetables (no potatoes); total fruits + vegetables; Total Vegetables (no potatoes); spinach, turnip, collard greens, mustard, kale, cole slaw, cabbage, sauerkraut, carrots, dried beans, string beans, peas, corn, broccoli, cauliflower, brussel sprouts, mixed vegetables, tomatoes, sweet papers, lettuce salad, sweet potatoes, yams, tomato juice, tomato sauce, chili and salsa; Total Fruits: Whole fruits + Fruit Juice; Whole fruits; apples, apple sauce, pears, bananas, dried fruit excluding apricots, peaches, nectarines, plums, cantaloupe, other melons, strawberries, oranges, tangerines, tangelos, grapefruit and grapes; Fruit juice: orange and grapefruit juice, and other fruit juices and drinks.—Median intake per quintile: Total fruit and vegetable intake—1.5, 2.4, 3.2, 4.1, 5.8; Vegetables—0.7, 1.2, 1.6, 2.1, 3.2; Total fruits—0.2, 0.6, 0.9, 1.3, 2.2; Fruit juice—0.2, 0.4, 0.7, 1.4.—Adjusted for age at entry into cohort, alcohol intake, BMI, cigarette-smoke-dose, education, sex, total energy intake, usual activity throughout the day and vigorous physical activity.—⁴Additionally adjusted for continuous fruit intake.—⁵Additionally adjusted for continuous vegetable intake.—⁶Additionally adjusted for continuous vegetable intake and continuous fruit juice intake.—⁷Additionally adjusted for continuous vegetable intake and continuous whole fruit intake.

¹Fruit and Vegetable constituents—Total Fruit and vegetables (no potatoes); total fruits + vegetables; Total Vegetables (no potatoes): spinach, turnip, collard greens, mustard, kale, cole slaw, cabbage, sauerkraut, carrots, dried beans, string beans, peas, corn, broccoli, cauliflower, brussels sprouts, mixed vegetables, tomatoes, sweet potatoes, yams, tomato juice, tomato sauce, chili and salsa; Total Fruits: Whole fruits + Fruit Juice; Whole fruits: apples, apple sauce, pears, bananas, dried fruit excluding apricots, peaches, nectarines, plums, cantaloupe, other melons, strawberries, oranges, tangerines, tangelos, grapefruit and grapes; Fruit juice: orange and grapefruit juice, and other fruit juices and drinks.—²Median intake per quintile: Total fruit and vegetable intake—1.5, 2.4, 3.2, 4.1, 5.8; Vegetables—0.7, 1.2, 1.6, 2.1, 3.2; Total fruits—0.4, 1.0, 1.5, 2.1, 3.2; Whole fruits—0.2, 0.6, 0.9, 1.3, 2.2; Fruit juice—0.2, 0.4, 0.7, 1.4.—³Adjusted for age at entry into cohort, alcohol intake, BMI, cigarette-smoke-dose, education, sex, total energy intake, usual activity throughout the day and vigorous physical activity.—⁴Additionally adjusted for continuous fruit intake.—⁵Additionally adjusted for continuous vegetable intake.—⁶Additionally adjusted for continuous fruit juice intake.—⁷Additionally adjusted for continuous vegetable intake and continuous whole fruit intake.

(Bron: *Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study*)

Verder werd onderzocht of specifieke groepen van fruit en groenten een effect hadden op het risico van hoofd- en halskanker. Fruit en groenten werden ingedeeld volgens de botanische soorten. Er werd een verlaagd risico vastgesteld bij de Leguminosea (bonen, snijbonen, erwten) (portie=0.6, RR=0.8), de Rosaceae (appels, perziken, nectarines, aardbeien, pruimen) (portie=0.6, RR=0.6), de Solanaceae (pepers, tomaten) (portie=0.5, RR=0.82), en de Umbelliferae (wortelen) (portie=0.2, RR=0.73). Deze 4 groepen hebben potentiële heilzame componenten die een beschermende rol bieden tegen het ontstaan van hoofd- en halskanker. In deze studie is er niet onderzocht welke componenten hiervoor verantwoordelijk zijn. (Zie tabel 21) [59]

Tabel 21: het effect van verschillende botanische groepen van groenten en fruit op het risico van hoofd- en halskanker [59]

Botanical group	Tertile 3 <i>versus</i> 1			<i>p</i> for trend
	No.	Median (servings/ 1,000 calories) in Tertile 1/Tertile 3	HR, ¹ 95% CI	
Chenopodiaceae: raw spinach and cooked spinach	218/290	0.0/1.0	0.96, 0.80–1.14	0.403
Compositae: lettuce	212/334	0.0/0.5	0.92, 0.77–1.10	0.487
Convolvulaceae: sweet potatoes and yams	215/326	0.0/0.1	0.88, 0.74–1.06	0.236
Cruciferae: broccoli, cauliflower, brussels sprouts, turnip, cabbage, coleslaw, collard, mustard and kale	197/336	0.1/0.5	0.90, 0.75–1.08	0.252
Cucurbitaceae: cantaloupe, watermelon and honeydew melon	217/329	0.0/0.2	0.96, 0.80–1.14	0.859
Gramineae: corn	231/308	0.0/0.1	0.92, 0.77–1.10	0.421
Leguminosae: dried beans, string beans and peas	205/321	0.1/0.6	0.80, 0.67–0.96	0.015
Musaceae: bananas	219/345	0.0/0.5	0.92, 0.77–1.09	0.479
Rosaceae: apples, peach, nectarines, plums, pears and strawberries	149/405	0.1/0.6	0.60, 0.49–0.73	<0.001
Rutaceae (citrus): oranges, tangerines, tangelos and grapefruits	214/336	0.1/1.1	0.90, 0.75–1.08	0.293
Solanaceae: tomatoes, peppers	201/310	0.1/0.5	0.82, 0.69–0.98	0.023
Umbelliferae: carrots	164/347	0.0/0.2	0.73, 0.60–0.89	0.001
Vitaceae: grapes	215/361	0.0/0.1	0.87, 0.73–1.04	0.436

¹Adjusted for age at entry into cohort, alcohol intake, BMI, cigarette-smoke-dose, education, sex, total energy intake, usual activity throughout the day and vigorous physical activity.

(Bron: *Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study*)

Het effect van de inname van fruit en groenten in combinatie met alcoholgebruik en/of roken werd ook onderzocht. De deelnemers die niet rookten en geen alcohol dronken hadden bij de inname van elke portie fruit en groenten per 1000 calorieën per dag een RR gelijk aan 0.93 (95%CI: 0.77-1.13) of per portie daalde de incidentie van hoofd- en halskanker met 7%. De deelnemers die rookten en alcohol dronken, hadden een RR van 0.94 (95%CI:0.88-1.01). Deze resultaten komen overeen met het RR (RR=0.94, 0.89-0.99) van fruit en groenten zonder alcohol en roken in rekening te hebben gebracht. De resultaten zijn mogelijk beïnvloed en niet betrouwbaar oww het lage aantal deelnemers (n=39) die niet rookten en geen alcohol gebruikten. Fruitsap had bij niet-rokers geen

effect (RR=0.96, 95%CI: 0.72-1.28) op het risico van hoofd- en halskanker. Bij ex-rokers was er een niet-significant effect waarbij het RR gelijk was aan 0.88 (95%CI:0.73-1.07). Bij huidige rokers was er wel een significant positief effect met een RR gelijk aan 1.26 (95%CI: 1.09-1.46) dat aangeeft dat het risico op hoofd- en halskanker met 26% stijgt. Het stijgende risico komt door het rookgedrag, en is geen gevolg van de consumptie van fruitsap. (Zie tabel 22) [59]

Tabel 22: Het effect van roken en alcoholgebruik op hoofd- en halskanker bij de inname van groenten en fruit [59]

Category	Overall	Smoking status			Alcohol use		p for interaction
		Never	Former	Current	No	Yes	
No.	787	109	334	317	219	568	
Total fruit and vegetables ²	0.94, 0.89-0.99	0.97, 0.86-1.10	0.90, 0.84-0.97	1.01, 0.94-1.10	0.92, 0.85-1.01	0.95, 0.89-1.01	0.682
Vegetables ²	0.89, 0.82-0.97	1.11, 0.94-1.32	0.83, 0.73-0.94	0.88, 0.77-1.02	0.84, 0.72-0.98	0.92, 0.83-1.01	0.364
Total fruits ²	0.98, 0.91-1.06	0.85, 0.70-1.03	0.97, 0.87-1.08	1.13, 1.01-1.27	0.99, 0.88-1.12	0.97, 0.89-1.06	0.907
Whole fruits ²	0.94, 0.85-1.04	0.77, 0.59-1.01	1.02, 0.89-1.18	0.99, 0.82-1.20	0.92, 0.77-1.10	0.94, 0.83-1.07	0.245
Fruit juice ²	1.03, 0.93-1.15	0.96, 0.72-1.28	0.88, 0.73-1.07	1.26, 1.09-1.46	1.08, 0.90-1.29	1.01, 0.88-1.16	0.523

¹p for statistical interaction from -2 log likelihood test with 2 degrees of freedom for smoking and 1 degree of freedom for alcohol (see methods section). ²HR, 95% CI per serving/1,000 calories. Adjusted for age at entry into cohort, alcohol intake, BMI, cigarette-smoke-dose, education, sex, total energy intake, usual activity throughout the day and vigorous physical activity.

(Bron: Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study)

Meta-analyse van observationele studies

In 2005 is er een meta-analyse van observationele studies uitgevoerd, waarbij het effect van de consumptie van groenten en fruit op het risico van hoofd- en halskanker is vergeleken tussen de verschillende studies. De meta-analyse werd uitgevoerd met als doel een kwantitatieve conclusie over het effect van de inname van een (dagelijkse) portie groenten en fruit op het risico van hoofd- en halskanker. [61]

Relevante epidemiologische studies die voor september 2005 gepubliceerd waren, werden op MEDLINE (Medical Literature published up to September 2005) opgezocht. 16 studies, waarvan 15 case-control studies en 1 cohort studie voldeden aan de vereiste criteria die werden opgenomen in de meta-analyse. Één van deze belangrijke criteria was dat de inname van groenten, fruit of beide moesten uitgedrukt zijn in porties (per dag, per week of per maand) en niet in gram (tenzij de gegevens konden omgezet worden in porties per dag). Naast dit criterium werden er nog 4 opgesteld. [61]

Naast deze criteria waren de studies zeer divers. De meeste studies waren uitgevoerd op Europese onderzoekspopulaties (7), 5 studies waren uitgevoerd in Amerika en 4 studies waren afkomstig van Oost-Azië. De studiepopulatie bestond voornamelijk uit beide geslachten, maar er kwamen ook 3 studies voor waar alleen onderzoek werd gedaan op mannen en 1 studie waar alleen vrouwen aan deelnamen. De leeftijdscategorieën waren zeer uiteenlopend (18-91 jaar). De voedingsgewoonten werden (uitgezonderd 1 studie) via een persoonlijk interview verzameld en de tijdsperiode waarvan de voedingsgewoonten werden nagevraagd waren de voedingsgewoonten 1 jaar voor het interview, 2 jaar voor het interview en voedingsgewoonten die 'levenslang' werden genomen. De term 'levenslang' geeft weinig informatie over de exacte tijdsperiode en kan dus moeilijk geïnterpreteerd worden. (Zie tabel 23) [61]

Tabel 23: Kenmerken van de observationele studies in de meta-analyse [61]

Authors	Country	Classification of disease (codes)	No. of case subjects ¹ (age in years)	No. of control subjects ² (age in years)	Variables of adjustment	Servings: OR estimate (95% CI)		Quality score	Time frame for data collection on dietary habits
						Fruit	Vegetables		
Jafarey et al (13)	Pakistan	Not specified	1192 (not defined)	10 707 (not defined)	Age, sex, county of residence	<1/wk: 1.00 1/wk: 0.34 (0.29, 0.4) 2–4/wk: 0.13 (0.11, 0.16) 5–7/wk: 0.09 (0.07, 0.12)	<1/wk: 1.00 1/wk: 0.40 (0.24, 0.69) 2–4/wk: 0.88 (0.56, 1.39) 5–7/wk: 0.21 (0.13, 0.33)	0.39	Not specified
Winn et al (14) ³	USA	ICD-8 (141, 143–146, 148, 149)	227 (≤65)	405 (≤65)	Age, sex, race, SES, county of residence, tobacco use (smoking and chewing habits), dental status	≤1/wk: 1.00 1.1–6.9/wk: 0.7 (0.5, 1.2) ≥7/wk: 0.6 (0.4, 0.8)	Green leafy vegetables: ≤2/wk: 1.00 2.1–6.9/wk: 0.7 (0.5, 1.1) ≥7/wk: 0.7 (0.5, 1.1)	0.61	Life long
Notani and Jayant (15) ⁴	USA	ICD-8 (141–145, 146, 148)	278 (from <40 to ≥60)	215 (from <40 to ≥60)	Age, sex, race, SES, tobacco use (smoking and chewing habits)	Oral cavity: <1/wk: 1.00 ≥1/wk: 0.87 (0.6, 1.3) Pharynx: <1/wk: 1.00 ≥1/wk: 0.86 (0.6, 1.3)	Oral cavity: Never: 1.00 ≥1/die: 0.95 (0.6, 1.4) Pharynx: Never: 1.00 ≥1/die: 0.97 (0.6, 1.5)	0.44	Life long
Franco et al (16)	Brazil	ICD-9 (141, 143–145)	232 (from <40 to ≥70)	464 (matched for 5-y age-group)	Age, sex, alcohol consumption, tobacco use (smoking habits)	Citrus fruit: <1/mo: 1.00 1/mo–3/wk: 0.5 (0.3, 0.8) ≥4/wk: 0.5 (0.3, 0.9)	Green vegetables: <1/mo: 1.00 1/mo–3/wk: 0.8 (0.5, 1.4) ≥4/wk: 0.7 (0.4, 1.4)	0.66	Life long
La Vecchia et al (17)	Italy	ICD (142–147)	105 (37–74)	1169 (21–74)	Age, sex, residence, SES, tobacco use (smoking habits)	<7/wk: 1.00 7–13/wk: 0.6 (0.4, 1.0) >13/wk: 0.2 (0.1, 0.4)	Green vegetables: <7/wk: 1.00 7/wk: 0.9 (0.6, 1.5) >7/wk: 0.6 (0.3, 1.2)	0.59	Life long
De Stefani et al (18) ^{4,5}	Uruguay	Not specified	246 (40–89)	253 (40–89)	Age, sex, residence, SES, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	Never: 1.00 ≤3/wk: 0.7 (0.3, 1.4) >3/wk: 0.6 (0.3, 1.4)	Never: 1.00 ≤2/wk: 0.4 (0.2, 0.9) >2/wk: 0.4 (0.2, 0.9)	0.66	1 y
Chyou et al (19) ^{4,6,7}	Japan	ICD-8 (140–150, 161)	92 (45–68)	7901 (45–68)	Age, sex, race, residence, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	≤1/wk: 1.00 2–4/wk: 0.76 (0.4, 1.43) ≥5/wk: 0.65 (0.39, 1.07)		0.53	Life long
Takezaki et al (20)	Japan	ICD-9 (141, 143–146, 148)	266 (20–79)	36 527 (20–79)	Age, sex, race, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	<3/wk: 1.00 ≥3/wk: 0.8 (0.6, 1.1)	Raw vegetables: <3/wk: 1.00 ≥3/wk: 0.6 (0.4, 0.8)	0.62	Life long
Levi et al (21)	Switzerland	ICD-9 (141, 143–146, 148, 149)	156 (26–72)	284 (23–74)	Age, sex, residence, SES, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	<3/wk: 1.00 3–4/wk: 0.53 (0.3, 0.95) >4/wk: 0.25 (0.12, 0.54)	3–5/wk: 0.38 (0.22, 0.64) >5/wk: 0.22 (0.11, 0.43)	0.69	2 y
Franceschi et al (22)	Italy	ICD-9 (141, 143–146, 148, 149)	598 (22–77)	1491 (20–78)	Age, sex, residence, SES, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	<4/wk: 1.00 4–5/wk: 0.9 (0.7, 1.1) ≥6/wk: 0.6 (0.4, 0.9)	<4/wk: 1.00 4–6/wk: 0.7 (0.5, 0.9) ≥7/wk: 0.5 (0.3, 0.8)	0.69	2 y
Fernandez Garrote et al (23)	Cuba	ICD-9 (140.3–140.5, 141, 143–146)	200 (28–91)	200 (25–88)	Age, sex, residence, SES, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	<7/wk: 1.00 7–13/wk: 0.71 (0.39, 1.29) >13/wk: 0.43 (0.21, 0.89)	<12/wk: 1.00 12–19/wk: 0.67 (0.36, 1.23) >19/wk: 0.78 (0.4, 1.51)	0.72	Life long
Tavani et al (24)	Italy	ICD-9 (140.3–140.5, 141, 143–146)	132 (27–86)	148 (27–86)	Age, sex, SES, total number of portions, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	<7/wk: 1.00 7–13/wk: 0.51 (0.22, 1.21) >13/wk: 0.34 (0.13, 0.87)	Green vegetables: <7/wk: 1.00 7–13/wk: 0.3 (0.15, 0.6) >13/wk: 0.37 (0.16, 0.88)	0.56	1 y
Petridou et al (25)	Greece	ICD-9 (141, 143–145, 148, 149)	106 (<50 to ≥80)	106 (<40 to ≥70)	Age, sex, residence, SES, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption, tea or coffee consumption, oral hygiene	Quintile: 0.99 (0.77, 1.28)	Quintile: 1.11 (0.85, 1.46)	0.69	1 y
Lissowska et al (26)	Poland	ICD-9 (141, 143–146, 149)	122 (23–80)	124 (23–80)	Age, sex, race, residence, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	<3/wk: 1.00 3–6/wk: 0.99 (0.45, 2.19) ≥7/wk: 0.4 (0.17, 0.95)	<6/wk: 1.00 6–8/wk: 0.83 (0.39, 1.78) ≥9/wk: 0.17 (0.07, 0.45)	0.66	Life long
Rajkumar et al (27)	India	ICD-9 (143–145)	591 (18–87)	582 (18–80)	Age, sex, race, residence, SES, tobacco use (smoking and chewing habits), alcohol consumption	≤2/wk: 1.00 <4/wk: 0.24 (0.16, 0.36) ≥4/wk: 0.55 (0.38, 0.81)	<7/wk: 1.00 7–13/wk: 0.87 (0.61, 1.26) ≥14/wk: 0.44 (0.28, 0.69)	0.75	Not specified
Sánchez et al (28)	Spain	ICD-O-2nd (C01–C10)	375 (20–91)	375 (20–87)	Age, sex, race, residence, SES, tobacco use (smoking habits), alcohol consumption	≤6/wk: 1.00 7–10/wk: 0.54 (0.37, 0.79) ≥11/wk: 0.52 (0.34, 0.79)	≤3/wk: 1.00 4–7/wk: 0.92 (0.63, 1.32) ≥8/wk: 0.54 (0.34, 0.87)	0.69	1 y

¹ ICD, International Classification of Disease; SES, socioeconomic status.² Source: review of hospital admissions and discharges.³ Women only.⁴ Men only.⁵ Eligible: cancer of the oral cavity and pharynx. Not eligible: cancer of lip, salivary glands, and nasopharynx.⁶ Honolulu Heart Program (selective service registration files).⁷ Cohort study.

(Bron: Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analyses of observational studies)

Door gebruik te maken van het random-effect model konden de resultaten van alle studies samengebracht worden tot één resultaat. Voor de inname van elke portie fruit per dag werd het risico op hoofd- en halskanker gereduceerd met 49% (OR: 0.51; 95%CI:0.40-0.65) (Zie figuur 20). Voor groenten was er per portie per dag een reductie van 50% (OR: 0.50; 95%CI:0.38-0.65) van het risico op hoofd- en halskanker (Zie figuur21). [61]

Figuur 20: Het effect van elke portie fruit per dag op het risico van hoofd- en halskanker [61]

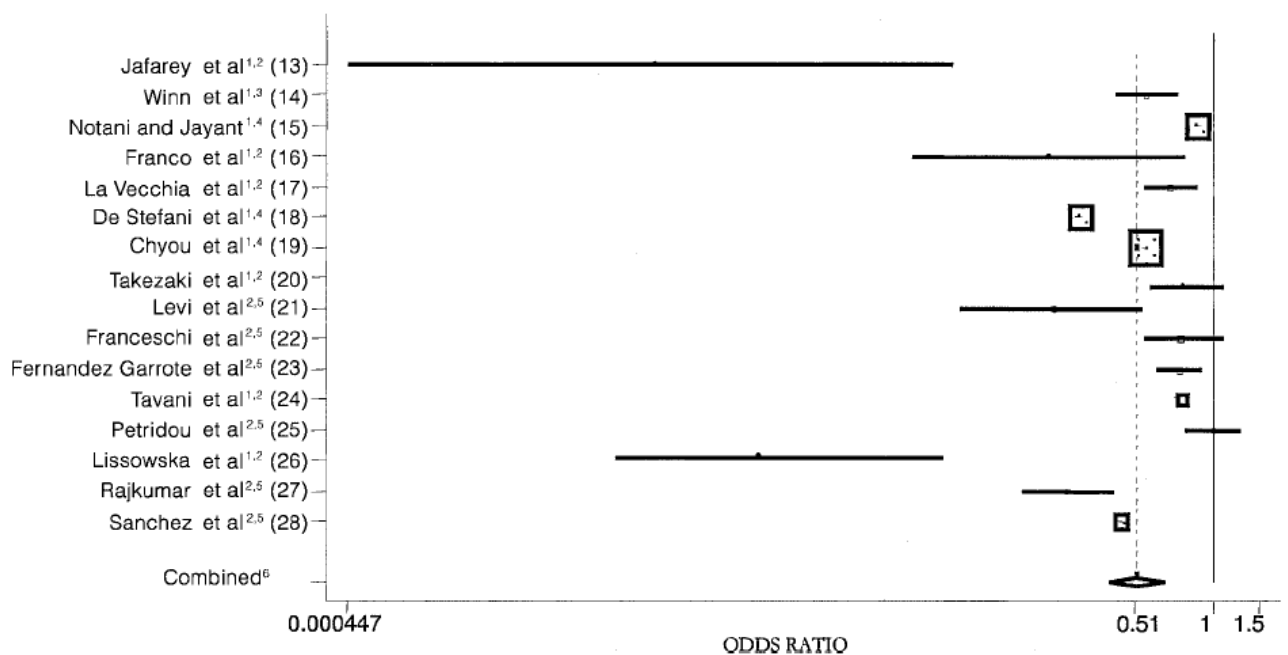


FIGURE 1. Meta-analysis of the effect of each portion of fruit consumed per day on the risk of oral cancer. 1, low-quality score study; 2, both men and women included in the study; 3, only women included in the study; 4, only men included in the study; 5, high-quality score study; 6, calculated with the DerSimonian and Laird (7) random-effect model.

(Bron: Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analyses of observational studies)

Figuur 21: Het effect van elke portie groenten per dag op het risico van hoofd- en halskanker [61]

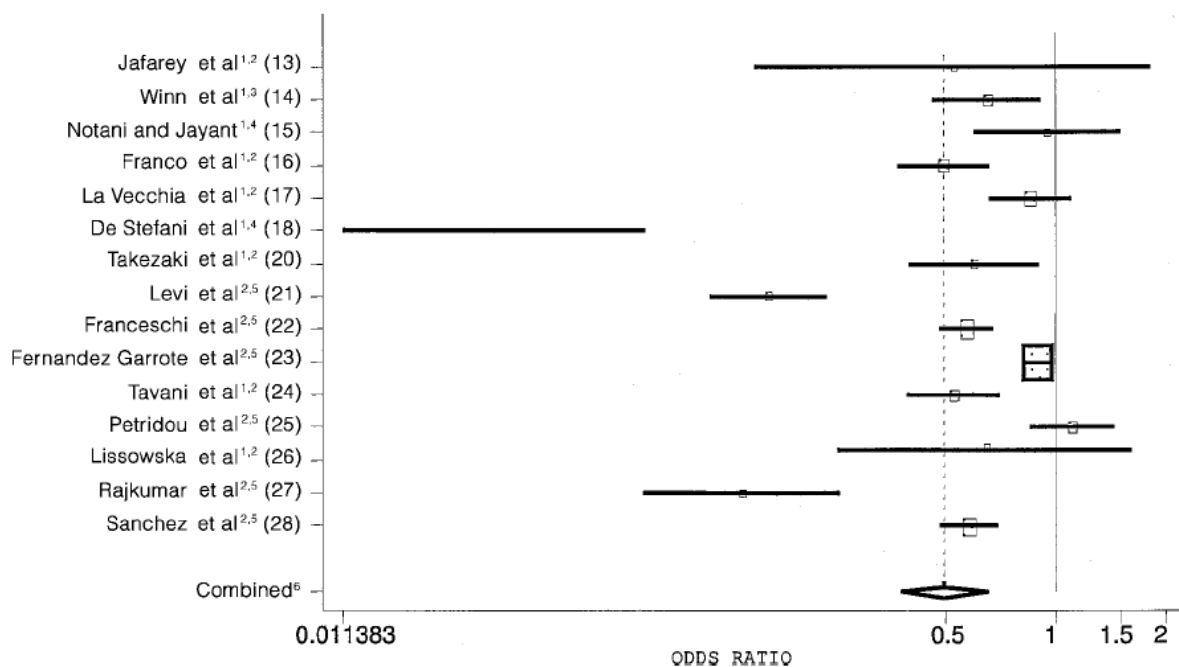


FIGURE 2. Meta-analysis of the effect of each portion of vegetables consumed per day on the risk of oral cancer. 1, low-quality score study; 2, both men and women included in the study; 3, only women included in the study; 4, only men included in the study; 5, high-quality score study; 6, calculated with the DerSimonian and Laird (7) random-effect model.

(Bron: Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analyses of observational studies)

Om de heterogeniteit tussen de studies te beperken, werden studies met vergelijkbare kenmerken gecombineerd. De studies werden o.a. opgesplitst volgens de kwaliteitsscore, in een hoge en een lage kwaliteitsklasse. De studies van een hoge kwaliteit (6 studies) vonden voor elke consumptie fruit per dag een reductie van 47% (OR:0.53; 95%CI:0.37-0.78) en voor groenten een reductie van 53% (OR:0.47; 95%CI:0.31-0.72) op het risico van hoofd- en halskanker. Bij de studies van een lage kwaliteitsklasse (10 studies) was dit voor fruit een reductie van 52% (OR:0.48; 95%CI:0.35-0.67) en voor groenten een reductie van 49% (OR:0.51; 95%CI:0.36-0.74). De OR's waren dus niet in sterkere maten veranderd na de opsplitsing van de studies in een hoge en lage klasse. (Zie tabel 24) [61]

De studies in de meta-analyse die zich beperkten tot specifieke soorten fruit en groenten vonden voor groene groenten geen verschillende effect (OR:0.53; 95%CI:0.4-0.7) in vergelijking met de totale consumptie van groenten. Voor citrusfruit werd het risico wel met 62% (OR:0.38; 95%CI:0.26-0.56) verminderd. (Zie tabel 24) [61]

12 studies die correcties hadden gedaan voor de consumptie van alcohol, roken, leeftijd en geslacht vonden voor elke portie fruit per dag een reductie van 51% (OR:0.49;

95%CI:0.39-0.63) van het risico op hoofd- en halskanker. Voor elke portie groenten was er een reductie van het risico van 57% (OR:0.43; 95%CI:0.31-0.59). (Zie tabel 24) [61]

Tabel 24: samenvatting van de resultaten van de inname van fruit en groenten op het risico van hoofd- en halskanker [61]

	Fruit intake			Vegetable intake		
	No. of studies	No. of subjects	Overall OR (95% CI) ²	No. of studies	No. of subjects	Overall OR (95% CI) ²
All studies	16	65 802	0.51 (0.40, 0.65)	15	57 993	0.50 (0.38, 0.65)
High-quality studies	6	5064	0.53 (0.37, 0.78)	6	5064	0.47 (0.31, 0.72)
Low-quality studies	10	60 774	0.48 (0.35, 0.67)	9	52 781	0.51 (0.36, 0.74)
Both men and women	12	56 185	0.53 (0.41, 0.7)	12	56 185	0.51 (0.39, 0.67)
Only men	4	15 427	0.45 (0.26, 0.76)	3	6164	0.25 (0.03, 2.36)
Only women	2	6058	0.08 (0.001, 6.17)	2	6067	0.65 (0.47, 0.9)
Green vegetables	—	—	—	7	5015	0.53 (0.4, 0.7)
Citrus fruit	7	5638	0.38 (0.26, 0.56)	—	—	—
ICD	3	3161	0.53 (0.33, 0.84)	3	3161	0.40 (0.19, 0.83)
Adjustment for age, sex, cigarette smoking, and alcohol consumption	12	51 535	0.49 (0.39, 0.63)	11	43 542	0.43 (0.31, 0.59)

¹ ICD, International Classification of Disease; OR, odds ratio.

² ORs were calculated for each portion of fruit or vegetables consumed per day. ORs and 95% CIs were calculated with the DerSimonian and Laird random-effect model (7).

(Bron: *Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analyses of observational studies*)

De sterkte van deze meta-analyse was het grote aantal studies, de grote studiepopulatie waar onderzoek is naar gedaan en de methodologische kwaliteit van de studies waarop de analyse is gebaseerd. De beperkingen in het onderzoek die mogelijk de resultaten hebben beïnvloedt zijn de inname van verschillende soorten groenten en fruit en de variatie van porties die uitgedrukt waren in porties per dag, per week en per maand. De uitgangspositie van de consumptie van fruit en groenten was tussen de cohort studie en de case-controlstudies verschillend. Dit kan mogelijk ook een oorzaak zijn van de heterogeniteit tussen de studies, want de follow-up periode en de referentieperiode van de gegevensregistratie varieerde tussen de studies (levenslange voedingsgewoonten, voedingsgewoonten van 2 jaar en 1 jaar voor het interview). Daarom moeten de resultaten van de meta-analyse voorzichtig worden geïnterpreteerd. Omwille van de heterogeniteit die tussen de verschillende populaties bestond en ook in studieopzet, werd ervan uitgegaan dat de effecten van de consumptie van fruit en groenten tussen de studies zou variëren. Daarom werd het random effect model toegepast die de resultaten van de verschillende studies kon combineren tot één resultaat. [61]

Besluit

De belangrijkste risicofactoren die het risico op hoofd- en halskanker verhogen, zijn het gebruik van tabak en een hoge alcoholconsumptie. Groenten en fruit hebben een beschermend effect op het ontstaan van hoofd- en halskanker en verlagen het risico op deze vorm van kanker.

Er is een verschil in effect tussen een normale populatie (geen gebruik van tabak en alcohol) en een populatie bestaande uit tabak- en/of alcoholgebruikers. Door de inname van groenten en fruit te verhogen bij tabak- en alcohol gebruikers, gaat de reductie van het risico op hoofd- en halskanker veel minder groot zijn dan bij een populatie die geen tabak en alcohol gebruikt.

De hogere inname van fruit en groenten bij een populatie die weinig groenten en fruit eet, heeft meer effect op een daling van het risico in vergelijking met personen die reeds een normale of hoge inname hebben.

Het beschermende effect van groenten en fruit is te danken aan de aanwezigheid van antioxidanten die in deze voedingsmiddelen aanwezig zijn. Verder onderzoek naar de specifieke eigenschappen van antioxidanten was nodig om te bepalen welke een effect hebben ter preventie van hoofd- en halskanker. De antioxidanten worden in het volgende hoofdstuk besproken.

5.2 Protectief effect van micronutriënten in fruit en groenten

Groenten en fruit zijn rijk aan vitaminen, mineralen en andere bioactieve stoffen, waaronder antioxidanten een zeer belangrijke rol hebben. In dit hoofdstuk wordt het werkingsmechanisme van antioxidanten en de soort antioxidanten besproken. Verder worden ook studies besproken die onderzoek hebben gedaan naar de rol van antioxidanten.

5.2.1 Antioxidanten

5.2.1.1 Werkingsmechanisme

Antioxidanten zijn verbindingen die reageren met vrije radicalen.

Vrije radicalen

Een vrij radicaal is een molecule of een atoom dat één of meer ongepaarde elektronen bevat. Het is zeer reactief en probeert zo snel mogelijk een elektron van een andere verbinding te onttrekken om terug een stabiel molecule te vormen. De verbinding die het elektron heeft afgestaan, wordt op zijn beurt een vrij radicaal en dus reactief. Hierdoor ontstaat er een kettingreactie. In het lichaam worden kleine hoeveelheden vrije radicalen gevormd als gevolg van oxidatiereacties, bijvoorbeeld de vrijzetting van energie uit voedingsstoffen. De vorming van vrije radicalen in het lichaam is een normaal biologisch proces en heeft een belangrijke fysiologische functie bij de regulatie van apoptose, de activatie van transcriptiefactoren en de modulatie van verschillende genen. Externe factoren zoals roken en alcoholconsumptie kunnen ook vrije radicalen in het lichaam brengen. Wanneer er grote hoeveelheden vrije radicalen in het lichaam aanwezig zijn, kunnen zij met andere (zuurstof)verbindingen ook schade veroorzaken aan eiwit-, vet- en DNA-moleculen. Hierdoor kan functieverlies optreden en speelt het ook een rol bij het ontstaan van ziekten zoals kanker. [62] [63]

Antioxidanten

Ze neutraliseren de vrije radicalen en worden hierdoor onschadelijk gemaakt. Normaal is er een evenwicht tussen de vorming van vrije radicalen en de antioxidant verdediging. Als de balans tussen de vorming van vrije radicalen (te hoge productie) en de antioxidant verdediging verstoord is, wordt er van oxidatieve stress gesproken en zal dit het ontstaan van kanker bevorderen. [62] [63]

5.2.1.2 Soorten antioxidanten

Antioxidanten zijn afkomstig van 2 bronnen. De eerste bron zijn enzymatische antioxidanten en zijn van endogene oorsprong. De tweede bron zijn niet-enzymatische antioxidanten en zijn afkomstig van de voeding.

Antioxidanten van endogene oorsprong

Het lichaam bezit antioxidantssystemen. Deze systemen maken gebruik van enzymatische antioxidanten zoals het Superoxyde dismutase (SOD), het katalase en het Glutathion peroxydase (GSHPx) en eiwitten zoals ferritine, transferrine en albumine. SOD zet de superoxyde anionen om in waterstofperoxiden die door het katalase verder worden omgezet tot zuurstof en water. GSHPx breekt lipidenperoxyden af. De activiteit van de enzymen is voor een deel afhankelijk van de sporenelementen uit de voeding. Zo bevat SOD zink of koper en mangaan, het GSHPx bevat selenium. [62] [63] [64] [65]

Antioxidanten in voedingsmiddelen

De antioxidanten die voorkomen in voedingsmiddelen kunnen ingedeeld worden in 2 groepen, enerzijds de antioxidantvitaminen en -mineralen en anderzijds de bioactieve componenten.

- *Vitaminen*

De belangrijkste vitamines die een antioxidatieve werking hebben zijn vitamine A, β -caroteen, vitamine E en C. [66]

Vitamine A komt voor onder 2 vormen: carotenoïden (provitamine A) van plantaardige oorsprong en vitamine A (retinol) van dierlijke oorsprong. De carotenoïden (vooral β -caroteen) en het vitamine A hebben niet dezelfde activiteit. β -caroteen is zowel werkzaam als provitamine A en zoals de andere carotenoïden bezit β -caroteen ook antioxidatieve eigenschappen. β -caroteen beschermt de weefsels tegen vrije radicalen en inhibeert de vorming van mutaties en de groei van kankercellen. Voorgevormd vitamine A (retinol) heeft een invloed op de regularisatie en de differentiatie van epitheelcellen, het immuunsysteem (infectiewerende rol) en ze interfereren bij binding van carcinogene stoffen aan het DNA. [66] [67]

Vitamine E is een vetoplosbaar vitamine en komt voor onder 2 vormen: de eerste en belangrijkste vorm zijn de tocoferolen (α -tocoferol) en de tweede vorm zijn de tocotriënolen die van minder belang zijn. De tocoferolen zijn fysiologische vetoplosbare antioxidanten die een zeer uiteenlopende vitamine E activiteit hebben. Tocoferolen,

waaronder vooral α -tocoferol, beschermen onverzadigde vetzuren ter hoogte van de celmembranen. De tocoferolen reageren met een vetzuurradicaal alvorens het met een nieuw vetzuur kan interageren en voorkomen dus een oxidatieve reactie. De schade aan eiwit-, vet- en DNAmoleculen, veroorzaakt door de oxidatieve reacties, en de vorming van nitrosamines worden geïnhibeed door vitamine E. De rol van vitamine E is niet alleen gericht op de verdediging van vrije radicalen. Het speelt ook een rol in de cellulaire signalisatie. De functies zijn afhankelijk van de vorm waarin vitamine E voorkomt. Hieronder worden enkele voorbeelden gegeven. Alfa-tocoferol beïnvloedt de expressie van sommige proteïnen en enzymen die betrokken zijn in de atherogenese. Ze inhiberen de proliferatie van gladde spiercellen in de bloedvaten en ook de bloedplaatjesaggregatie, waardoor atherosclerose wordt tegengegaan. Ze verlagen de activiteit van het proteïne kinase C en doen de activiteit van het fosfoproteïne fosfatase stijgen. [66] [67] [68]

Vitamine C of ascorbinezuur is een antioxidant en heeft een beschermende rol bij de oxidatie van verschillende andere vitaminen. De weefsels worden ook beschermd tegen het schadelijk effect van de vrije radicalen. Ascorbinezuur verbetert de chemotaxis, de fagocytose en de collageensynthese, het inhibeert de vorming van nitrosamines en verlaagt de oncogene expressie. [66] [67]

- *Bioactieve componenten*

Bioactieve stoffen hebben een preventieve werking op sommige ziekten zoals hart- en vaatziekten en kanker en ze bevorderen ook onze gezondheid. De bioactieve stoffen waarvan zijn aangetoond dat ze een effect hebben op kanker zijn flavonoïden, carotenoïden, glucosinolaten, fytosterolen, fenolische zuren, alkylsulfides, terpenen en saponinen. Alleen de eerste 3 bioactieve stoffen worden verder besproken, want over de anderen bioactieve stoffen was er minder informatie beschikbaar. [69] [70] [71]

De flavonoïden

De flavonoïden zijn polyfenolen en hebben een antioxidatieve werking die bescherming biedt tegen tal van ziektes. Ze komen voor in plantaardige voedingsmiddelen, zoals groenten en fruit. De flavonoïden zijn verantwoordelijk voor de kleur van groenten en fruit. Subgroepen binnen de flavonoïden zijn flavonolen, flavonen, flavanonen, catechinen, anthocyanen en isoflavonoïden. De flavonolen komen voor in appels, peren, uien, broccoli, boerenkool, thee en rode wijn. De flavanonen en de flavonen komen voor in citrusvruchten en bieden mogelijk bescherming tegen kanker. De catechines zitten in thee, chocolade en rode wijn. Zij bieden mogelijk ook bescherming tegen kanker. De anthocyanen hebben ook een belangrijke rol in de voeding. Zij zorgen voor de paarse en

de rode kleur in groenten en fruit. Anthocyanen komen het meeste voor in bessensap, rode wijn, bessen en druiven. Als laatste zijn er de isoflavonoïden die voorkomen in peulvruchten en lijnzaad. Deze hebben een invloed op de hormonale (fyto-oestrogene) werking. Zij zouden bescherming kunnen bieden tegen borst en prostaatkanker alsook bescherming tegen osteoporose. [69] [70] [71]

De carotenoïden

De carotenoïden werden eerder al besproken bij de vitaminen. Ze zijn de precursoren van vitamine A en komen voor in verschillende groenten en fruit. Er zijn veel carotenoïden die niet tot de vitaminen behoren en wel bioactieve eigenschappen hebben. De carotenoïden zouden een positieve rol kunnen spelen bij de bescherming van vetmembranen tegen oxidatie. β -caroteen, een belangrijk carotenoïde in de voeding met een antioxidatieve werking, zou bij inname van een hoge dosis, een positief effect hebben op een verlaging van het risico van hart- en vaatziekten. Andere carotenoïden zijn lycopene en luteïne. Lycopene zou mogelijk bescherming kunnen bieden tegen oogziekten en luteïne zou een beschermende rol hebben tegen prostaatkanker. [69] [70] [71]

De glucosinolaten

De glucosinolaten komen alleen voor in kruisbloemachtige groenten zoals bloemkool, spruitjes en broccoli. Wanneer deze groenten worden fijngesneden of worden gekauwd wordt een deel van de glucosinolaten omgevormd tot indolen. Er komen namelijk enzymen vrij die de omzetting van glucosinolaten naar indolen bevorderen. De indolen stimuleren de vorming van detoxificatie-enzymen zoals het glutathion-S-transferase (GST-enzymen). Deze kunnen kankerverwekkende stoffen omzetten in onschadelijke stoffen. De indolen bieden via dit mechanisme een bescherming tegen het ontwikkelen van kanker. [72]

5.2.1.3 Concentratie van antioxidanten in fruit en groenten

Fruit en groenten zijn een belangrijke bron van antioxidanten. De belangrijkste antioxidanten die in groenten en fruit aanwezig zijn, zijn vitamine A en C, de familie van de polyfenolen (flavonoïden zoals anthocyanines en taninen) en de familie van de carotenoïden (α - en β -caroteen, luteïne, lycopene, zeaxanthine, cryptoxanthine). De concentratie van de anti-oxidanten in de voeding is afhankelijk van de kleur van de vrucht (hoe donkerder de kleur, hoe meer antioxidanten) en van de rijpheid. Niet in alle soorten groenten en fruit is de concentratie aan antioxidanten even groot. In de Verenigde Staten werd een ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) test ontwikkeld. Deze test geeft een globaal beeld van de antioxiderende capaciteit van diverse vruchten en groenten per 100 gram uitgedrukt in ORAC-eenheden (zie figuur 15). De auteurs (Pryor en Cao) van deze methode veronderstellen dat een hoeveelheid van 3000 tot 5000 ORAC-eenheden (het equivalent van minstens 5 porties fruit en groenten per dag) noodzakelijk is om de totale antioxiderende capaciteit van het plasma op optimaal niveau te houden. [73]

Figuur 15: Tabel ORAC-eenheden: antioxiderende capaciteit van diverse vruchten en groenten uitgedrukt in eenheden per 100g (enkele voorbeelden). [73]

Spices, paprika	17919
Chokeberry, raw	16062
Tarragon, fresh	15542
Ginger root, raw	14840
Elderberries, raw	14697
Sorghum, grain, red	14000
Peppermint, fresh	13978
Oregano, fresh	13970
Nuts, walnuts, English	13541
Nuts, hazelnuts or filberts	9645
Cranberries, raw	9584
Pears, dried to 40% moisture (purchased in Italy)	9496
Savory, fresh	9465
Artichokes, Ocean Mist, boiled	9416
Artichokes, Ocean Mist, Microwaved	9402
Beans, kidney, red, mature seeds, raw	8459
Beans, pink, mature seeds, raw	8320
Beans, black, mature seeds, raw	8040
Nuts, pistachio nuts, raw	7983
Currants, european black, raw	7960
Beans, pinto, mature seeds, raw	7779
Plums, black diamond, with peel, raw	7581
Candies, milk chocolate	7528
Lentils, raw	7282
Agave, dried (Southwest)	7274
Apples, dried to 40% moisture (purchased in Italy)	6681
Spices, garlic powder	6665
Artichokes, (globe or french), raw	6552
Blueberries, raw	6552
Plums, dried (prunes), uncooked	6552
Lettuce, iceberg (includes crisphead types), raw	438
Carrots, baby, raw	436
Peaches, canned, heavy syrup, drained	436
Babyfood, juice, pear	414
Corn, sweet, yellow, canned, brine pack, regular pack, solids and liquids	413
Vinegar, Red wine	410
Apple juice, canned or bottled, unsweetened, without added ascorbic acid	408
Tomatoes, red, ripe, cooked	406
Squash, winter, butternut, raw	396
Alcoholic beverage, wine, table, white	392
Pineapple, raw, all varieties	385

Tomatoes, red, ripe, raw, year round average	367
Carrots, cooked, boiled, drained, without salt	317
Melons, cantaloupe, raw	315
Fennel, bulb, raw	307
Beans, snap, green variety, canned, regular pack, solids and liquids	290
Vinegar, Apple and Honey	270
Eggplant, cooked, boiled, drained, without salt	245
Beans, lima, immature seeds, canned, regular pack, solids and liquids	243
Melons, honeydew, raw	241
Juice, cranberry, white	232
Vinegar, Honey	225
Olive oil, extra-virgin, w/garlic and red hot peppers, home prepared	219
Cucumber, with peel, raw	214
Squash, summer, zucchini, includes skin, raw	180
Watermelon, raw	142
Cucumber, peeled, raw	126
Oil, peanut, salad or cooking	106
Limes, raw	82

(Bron: <http://www.phytochemicals.info/list-orac-values.php>.)

5.2.2 Onderzoek naar antioxidanten

Epidemiologische studies hebben bewezen dat fruit en groenten een beschermend effect hebben op het voorkomen van sommige kankers zoals hoofd- en halskanker. Het zijn de antioxidanten in fruit en groenten die zorgen voor de reductie van het risico. Naast kanker zijn er ook andere aandoeningen zoals hart- en vaatziekten die een positief effect ondervinden van een voeding rijk aan antioxidanten.

Een verdere stap in het onderzoek was nagaan hoe antioxidanten in het lichaam werken. Voor dit onderzoek werden interventionele studies uitgevoerd waarbij antioxidanten via supplementen werden toegediend. Supplementen zijn capsules, tabletten, poeders of druppels waarin een geconcentreerde bron van één of meerdere voedingsstoffen aanwezig zijn, in dit geval antioxidanten. Zodoende kon via suppletie, onderzoek worden gedaan naar het effect van antioxidanten op het voorkomen van bepaalde ziekten.

De epidemiologische studies die worden aangehaald, hebben het algemene effect van antioxidanten op kanker onderzocht. Specifieke studies voor hoofd- en halskanker waren niet beschikbaar.

5.2.2.1 Onderzoek van de rol van antioxidanten via supplementatie

Verschillende studies hebben kunnen aantonen dat een toediening van supplementen met antioxidantia een effect hebben op de incidentie van ziektes die te wijten zijn aan de toxiciteit van vrije radicalen. Om de resultaten te kunnen vergelijken ten opzichte van het niet toedienen van antioxidanten werd er ook een placebogroep ingeschakeld. Deze proefpersonen krijgen geen extra antioxidanten toegediend.

- De Linxian Cancer Prevention Study (China) uitgevoerd bij ongeveer 30.000 personen toonde na 5 jaar follow-up (1986-1991) dat een dagelijkse inname van een vitamine- en mineralenpreparaat met beta-caroteen (15mg), vitamine E (30mg), selenium (50µg) een gunstig effect had op een reductie van de totale mortaliteit (9% reductie), een daling van 13% minder sterftegevallen door kanker, waarvan 21% minder sterfte door maagkanker. In deze zelfde studie werd er bij patiënten met pre-cancereuze esophagale letsels een verbetering gezien in de genezing van de dysplasie. Ook verminderde de mortaliteit door kanker van de maag en de slokdarm met 8%. De resultaten worden weergegeven in tabel 25. Wanneer de studie was beëindigd, werden de proefpersonen nog 5 jaar langer opgevolgd. In de tabel komen de resultaten, die hierboven zijn weergegeven, overeen met de studieperiode 1986-1991 [74] [75]

Tabel 25: Het effect van toediening van extra supplementen op de totale mortaliteit en de mortaliteit door kanker volgens studieperiode. [76]

		Vitamin and mineral treatment factor†,‡			
		Factor A (vs no factor A), HR (95% CI)	Factor B (vs no factor B), HR (95% CI)	Factor C (vs no factor C), HR (95% CI)	Factor D (vs no factor D), HR (95% CI)
Cause of death by study period	N				
Total study period (1986–2001)					
Total deaths	9727	1.04 (1.00 to 1.09)‡	0.98 (0.94 to 1.02)	0.97 (0.94 to 1.01)	0.95 (0.91 to 0.99)‡
Cancer	3242	1.00 (0.93 to 1.07)	0.96 (0.90 to 1.03)	1.04 (0.97 to 1.11)	0.95 (0.89 to 1.02)
Esophageal	1515	1.07 (0.97 to 1.19)	0.93 (0.84 to 1.02)	1.09 (0.98 to 1.20)	1.01 (0.91 to 1.11)
Gastric	1199	0.97 (0.87 to 1.09)	0.99 (0.88 to 1.10)	1.05 (0.94 to 1.18)	0.89 (0.79 to 1.00)‡
Cardia	873	0.95 (0.84 to 1.09)	1.00 (0.87 to 1.14)	1.07 (0.94 to 1.23)	0.89 (0.78 to 1.01)
Noncardia	326	1.02 (0.82 to 1.27)	0.95 (0.88 to 1.03)	0.99 (0.80 to 1.24)	0.90 (0.72 to 1.12)
Esophageal and cardia	2388	1.03 (0.95 to 1.11)	0.95 (0.88 to 1.03)	1.08 (1.00 to 1.17)	0.96 (0.89 to 1.04)
Other cancer	528	0.87 (0.73 to 1.03)	1.02 (0.86 to 1.21)	0.89 (0.75 to 1.05)	0.94 (0.79 to 1.11)
Cerebrovascular	2984	1.08 (1.00 to 1.16)‡	1.02 (0.95 to 1.10)	0.92 (0.86 to 0.99)‡	0.98 (0.91 to 1.05)
Other	3501	1.06 (0.99 to 1.13)	0.96 (0.90 to 1.03)	0.96 (0.90 to 1.03)	0.92 (0.86 to 0.98)‡
Trial period (1986–1991)					
Total deaths	2528	1.03 (0.95 to 1.11)	0.99 (0.91 to 1.07)	1.00 (0.93 to 1.08)	0.91 (0.84 to 0.99)‡
Cancer	992	0.99 (0.87 to 1.12)	1.03 (0.91 to 1.16)	1.04 (0.92 to 1.18)	0.91 (0.81 to 1.04)
Esophageal	448	0.97 (0.81 to 1.17)	0.90 (0.75 to 1.08)	1.06 (0.88 to 1.28)	1.00 (0.84 to 1.21)
Gastric	406	1.05 (0.86 to 1.27)	1.08 (0.89 to 1.31)	1.06 (0.87 to 1.28)	0.81 (0.66 to 0.98)‡
Cardia	297	1.15 (0.92 to 1.45)	1.07 (0.85 to 1.34)	1.10 (0.88 to 1.39)	0.83 (0.66 to 1.04)
Noncardia	109	0.81 (0.56 to 1.18)	1.09 (0.75 to 1.59)	0.94 (0.65 to 1.37)	0.75 (0.51 to 1.10)
Esophageal and cardia	745	1.04 (0.90 to 1.20)	0.96 (0.84 to 1.11)	1.08 (0.93 to 1.25)	0.93 (0.81 to 1.07)
Other cancer	138	0.86 (0.62 to 1.20)	1.37 (0.98 to 1.93)	0.91 (0.65 to 1.28)	0.96 (0.69 to 1.35)
Cerebrovascular	643	1.06 (0.91 to 1.24)	0.93 (0.80 to 1.09)	0.99 (0.85 to 1.16)	0.90 (0.77 to 1.05)
Other	893	1.05 (0.92 to 1.20)	0.98 (0.86 to 1.12)	0.97 (0.85 to 1.10)	0.92 (0.81 to 1.05)
Follow-up period 2 (1991–1996)					
Total deaths	3555	1.05 (0.98 to 1.12)	0.97 (0.91 to 1.03)	0.95 (0.89 to 1.02)	0.99 (0.93 to 1.06)
Cancer	1245	1.02 (0.91 to 1.14)	0.89 (0.80 to 1.00)‡	1.04 (0.93 to 1.16)	0.99 (0.89 to 1.11)
Esophageal	594	1.15 (0.98 to 1.35)	0.91 (0.77 to 1.07)	1.04 (0.89 to 1.22)	1.05 (0.89 to 1.23)
Gastric	436	1.00 (0.83 to 1.21)	0.91 (0.75 to 1.10)	1.11 (0.92 to 1.34)	0.95 (0.79 to 1.14)
Cardia	321	0.99 (0.80 to 1.24)	0.90 (0.72 to 1.12)	1.11 (0.89 to 1.38)	0.96 (0.77 to 1.20)
Noncardia	115	1.02 (0.71 to 1.47)	0.94 (0.65 to 1.35)	1.13 (0.78 to 1.63)	0.91 (0.63 to 1.31)
Esophageal and cardia	915	1.09 (0.96 to 1.24)	0.90 (0.79 to 1.03)	1.06 (0.94 to 1.21)	1.02 (0.89 to 1.16)
Other cancer	215	0.76 (0.58 to 1.00)	0.81 (0.62 to 1.07)	0.90 (0.69 to 1.18)	0.93 (0.71 to 1.22)
Cerebrovascular	1037	1.07 (0.95 to 1.21)	1.11 (0.98 to 1.26)	0.89 (0.79 to 1.01)	1.10 (0.97 to 1.24)
Other	1273	1.05 (0.94 to 1.17)	0.94 (0.84 to 1.05)	0.92 (0.83 to 1.03)	0.90 (0.81 to 1.01)
Follow-up period 3 (1996–2001)					
Total deaths	3644	1.05 (0.99 to 1.12)	0.99 (0.92 to 1.05)	0.97 (0.91 to 1.04)	0.94 (0.88 to 1.00)‡
Cancer	1005	0.98 (0.87 to 1.11)	0.99 (0.86 to 1.13)	1.04 (0.92 to 1.18)	0.94 (0.83 to 1.06)
Esophageal	473	1.08 (0.90 to 1.29)	0.97 (0.81 to 1.16)	1.17 (0.98 to 1.40)	0.95 (0.80 to 1.14)
Gastric	357	0.86 (0.70 to 1.06)	0.99 (0.80 to 1.21)	0.98 (0.79 to 1.20)	0.91 (0.74 to 1.13)
Cardia	255	0.73 (0.57 to 0.93)‡	1.05 (0.82 to 1.34)	1.00 (0.78 to 1.28)	0.86 (0.67 to 1.10)
Noncardia	102	1.30 (0.88 to 1.93)	0.84 (0.57 to 1.24)	0.91 (0.62 to 1.35)	1.06 (0.72 to 1.57)
Esophageal and cardia	728	0.94 (0.81 to 1.09)	1.00 (0.86 to 1.15)	1.11 (0.96 to 1.28)	0.92 (0.80 to 1.06)
Other cancer	175	1.02 (0.75 to 1.37)	1.08 (0.80 to 1.45)	0.85 (0.63 to 1.15)	0.93 (0.69 to 1.25)
Cerebrovascular	1304	1.08 (0.97 to 1.20)	1.00 (0.90 to 1.12)	0.90 (0.81 to 1.01)	0.94 (0.84 to 1.05)
Other	1335	1.08 (0.97 to 1.20)	0.96 (0.86 to 1.07)	1.00 (0.89 to 1.11)	0.93 (0.84 to 1.04)

* HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

† Factor A = vitamin A (5000 IU/d) + zinc (22.5 mg/d); factor B = riboflavin (3.2 mg/d) + niacin (40 mg/d); factor C = ascorbic acid (120 mg/d) + molybdenum (30 µg/d); factor D = selenium (50 µg/d) + vitamin E (30 mg/d) + beta-carotene (15 mg/d). HRs (95% CIs) adjusted for the other three treatments factors, age (continuous), sex, and commune (four communes).

‡ $P < .05$.

(Bron: Total and Cancer Mortality After Supplementation With Vitamins and Minerals: Follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial)

- In de Verenigde Staten werd de Nutritional Prevention of Cancer Study uitgevoerd, een studie uitgevoerd bij ongeveer 1300 personen met huidkanker die 5 jaar werden opgevolgd. In deze studie werd aangetoond dat een dagelijkse inname van een seleniumsupplement (200µg) voor een reductie (63%) zorgde van het aantal personen met prostaatkanker, maar geen effect had op de incidentie van huidkanker. Zowel de incidentie van kanker in het algemeen en de totale mortaliteit daalde. [77]
- De SU.VI.MAX studie (SUpplementation en Vitamines et Minéraux AntioXidants), die nog verder in dit hoofdstuk wordt besproken, werd uitgevoerd in Frankrijk bij 12.741 personen. Ze kregen een vitamine- en mineralensupplement toegediend van nutritionele dosis met beta-caroteen (6mg), vitamine E (30mg), vitamine C (120mg), selenium (100µg) en zink (20mg). De studie toonde bij mannen een reductie van 31% van de incidentie van kanker en ook een reductie van de mortaliteit met 37%. Bij vrouwen werd dit effect niet waargenomen. (Zie tabel 26)[78]

De studies die hierboven werden besproken tonen aan dat antioxidanten een gunstig effect hebben. Maar er zijn even goed studies die geen effect aantoonde van de inname van antioxidanten bij kanker. Enkele studies die hieronder worden besproken werden uitgevoerd in de Verenigde Staten en tonen geen effect aan bij kanker.

- De Skin Cancer Prevention Study selecteerde 1805 patiënten, met een voorgeschiedenis van Non-Melanoma huidkanker, die gedurende 5 jaar werden opgevolgd en kregen dagelijks een supplement van beta-caroteen (50mg) toegediend. De studie wilde onderzoeken of de kans op het krijgen van een nieuwe Non-Melanoma kanker verminderde met een toediening van beta-caroteen, maar deze toediening had geen effect op de incidentie ervan. [79]
- De Polyp Prevention Study selecteerde 864 personen die voordien een colonoscopie ondergingen. Deze studie wilde het effect nagaan van een inname van beta-caroteen (25mg) en vitamine C (1g) en vitamine E (400mg) op het voorkomen van nieuwe colorectale adenomas, die een voorloper zijn van invasieve kanker. Deze proefpersonen werden 12 jaar opgevolgd. Er werd geen effect vastgesteld van supplementering van deze antioxidanten op een daling van de incidentie van nieuwe colorectale adenomas. [80]
- De Women's Health Study werd uitgevoerd bij 39.876 vrouwen met een leeftijd van 45 jaar of ouder die om de 2 dagen een beta-caroteen (50mg) supplement kregen. Na 2 jaar werd er vastgesteld dat er geen verschil was in effect op de incidentie van kanker, cardiovasculaire ziekten of de totale mortaliteit, vergeleken met de placebogroep. [81]

- De Physicians Health study is uitgevoerd bij 22.071 gezonde Amerikaanse artsen (89% niet-rokers) met een leeftijd tussen 40 en 84 jaar die gedurende 12 jaar 1 dag op 2 beta-caroteen (50mg) gesupplementeerd kregen. Er werd geen risicoverlagend of risicoverhogend effect vastgesteld op het aantal gevallen van longkanker en er werd geen verschil gevonden in het aantal sterftes als gevolg van kanker of een cardiovasculaire aandoening tussen de placebogroep en de groep die de supplementen innamen. [82][83]

Er moet vermeld worden dat er zelfs studies zijn uitgevoerd die nadelige effecten hadden op het risico van kanker en cardiovasculaire aandoeningen bij het toedienen van sommige supplementen.

- De ATBC-studie (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention trial), een studie uitgevoerd bij 29.113 Finse mannelijke rokers met een leeftijd tussen 50 en 69 jaar, kregen gedurende 5 tot 8 jaar een supplement met vitamine E (50mg), beta-caroteen (20mg) of beide. Er werd geen effect vastgesteld van de interactie tussen vitamine E en beta-caroteen op de incidentie van longkanker, maar wel bij een toediening van beta-caroteen alleen. De incidentie van longkanker steeg hierdoor met 18%. Naast longkanker werd door beta-caroteen toediening geen effect ondervonden op de incidentie van andere soorten kanker. De totale mortaliteit was ook 8% hoger bij toediening van beta-caroteen, wat mogelijk te verklaren is door het hogere aantal sterftegevallen door longkanker en myocard infarcten (11% hoger bij toediening van beta-caroteen). Mannelijke rokers die vitamine E innamen hadden wel een hoger aantal gevallen met prostaatkanker ten opzichte van diegene die geen vitamine E innamen. Het had geen effect op de totale mortaliteit maar er werden wel voor de helft meer sterftegevallen vastgesteld door een hersentrombose bij supplementatie van dit vitamine. [84][85]
- De CARET-studie (beta-CARotene and RETinol efficacy Trial) werd uitgevoerd bij 18.314 mannen en vrouwen die rookten of in voorgeschiedenis waren blootgesteld aan asbest, dus een hoog risico hadden op de ontwikkeling van longkanker. De interventiegroep moesten dagelijks een combinatiepreparaat van beta-caroteen (30mg) en vitamine A (25.000 IE retinol) innemen. De studie werd 21 maanden vroeger stop gezet, omwille van het bewijs dat er geen voordelen werden vastgesteld bij de supplementatie en er zelfs bewijs was dat het eerder nadelige gevolgen had. Er werden 28% meer longkankers vastgesteld en 17% meer sterftegevallen in de interventiegroep die dagelijks de supplementen kregen toegediend ten opzichte van de personen die geen supplementen innamen. [86]

De studies die werden aangehaald, tonen verschillende resultaten omtrent het effect van antioxidanten bij chronische ziekten. Studies kunnen in studieopzet zeer divers zijn: Het gekozen type populatie (algemene of hoger risico populatie), de dosis (fysiologisch of suprafysiologisch) die wordt toegediend, het aantal antioxidanten (alleen of in combinatie), de wisselende verhoudingen (evenwichtig of niet) in dosis, de soort antioxidanten en genetische factoren kunnen allemaal verschillen tussen de studies. Een te hoge dosis van een antioxidantvitamine kan interfereren met de productie van reactieve zuurstofdeeltjes die nodig zijn voor belangrijke processen zoals de immuunrespons en de inductie van apoptose. De toxiciteit (geobserveerd voor bèta-caroteen in de ATBC en de CARET studie) kan ook een gevolg zijn van de farmacologische dosering ten opzichte van de nutritionele dosis. De vorm waarin het vitamine of mineraal gebruikt wordt, kan een invloed hebben op de resultaten van een studie. Bijvoorbeeld vitamine E bestaat uit 8 tocoferolen en tocotrienolen. De meest beschikbare vorm van vitamine E is alfa-tocoferol die ook het meeste voorkomt in vitamine E supplementen. Gamma-tocoferol is de meest voorkomende vorm van vitamine E in voedingsmiddelen. Door de verschillende vormen waarin vitamine E voorkomen, is het moeilijk experimentele studies uit te voeren die het algemeen effect van vitamine E willen nagaan op de preventie van kanker. Onderzoek wijst uit dat de combinatie van antioxidanten (zoals in fruit en groenten) een groter effect hebben op een daling van het risico van kanker ten opzichte van het individueel onderzoek van antioxidanten. Daarom is het belangrijk dat er vooral onderzoek moet gebeuren van het gelijktijdig toedienen van meerdere vitaminen en mineralen, zoals in de SU.VI.MAX studie. [87][88]

- De SU.VI.MAX cohortstudie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, primaire preventie studie die is uitgevoerd om het effect na te gaan van een dagelijkse extra aanvoer van een combinatie van antioxidanten in nutritionele dosissen op de incidentie van cardiovasculaire ziekten, kanker en mortaliteit. Deze cohortstudie bestond uit 13.017 Franse volwassenen waarvan 7876 vrouwen van 35 tot 60 jaar en 5141 mannen van 45 tot 60 jaar die gedurende ongeveer 7,5 jaar werden opgevolgd. Alle deelnemers kregen dagelijks een supplement met antioxidantvitamines (vitamine C: 120 mg, vitamine E: 30 mg en bèta-caroteen: 6 mg) en mineralen (selenium: 100µg en zink: 20mg) of een placebo. De 2 groepen waren perfect vergelijkbaar op het gebied van leeftijd, beroeps categorie, sociaal-economische categorie, studieniveau, burgerlijke staat, roken, anticonceptie en menopausale status (voor de vrouwen). De biologische en antropometrische markers van de nutritionele status met in het bijzonder de vitaminen en mineralen verschilden niet tussen de 2 interventiegroepen. Bij de start

van de studie werd er aan de hand van bloedspiegels vastgesteld dat vrouwen een betere vitamine C en beta-caroteen antioxidantstatus hadden dan de mannen. [78] [89]

Na 7,5 jaar follow-up werden er voor ischemische hartziekten zowel bij mannen als bij vrouwen geen verschillen vastgesteld in de incidentie tussen de placebogroep en de antioxidantengroep (RR= 0,97; 95%CI:0,77-1,20). Het effect op de incidentie van kanker was veel sterker. Er werden significant minder kankers vastgesteld bij mannen in de antioxidantgroep (RR=0,69; 95%CI:0,53-0,91) dan in de placebogroep. Het effect kon worden aangetoond bij de meeste kankerlokalisaties, vooral kanker van de keelholte, het ademhalingsstelsel, de huid en het spijsverteringsstelsel. Bij vrouwen kon er geen effect worden aangetoond in de antioxidantgroep (RR=1,04; 95%CI:0,85-1,29). Dit is mogelijk te verklaren doordat de vrouwen een betere initiële antioxidantstatus hadden ten opzichte van de mannen, waardoor het effect van extra antioxidanten minder effectief is. Voor de mortaliteit werden bij mannen minder sterftes waargenomen in de groep die antioxidanten gebruikten. Het risico werd met 37% (RR=0,63; 95%CI:0,42-0,93) verminderd in de antioxidantgroep. Bij de vrouwen in de antioxidantgroep werd geen effect aangetoond. [78]

Tabel 26: Algemene resultaten van het effect van antioxidanten [78]

Variable	Intervention Group, No. (%)	Placebo Group, No. (%)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Ischemic cardiovascular disease incidence				
Overall effect	134 (2.1)	137 (2.1)	0.97 (0.77-1.20)	.80
Sex × group interaction			0.79 (0.42-1.45)	.44
Effect in women	27 (0.7)	23 (0.6)	1.17 (0.67-2.05)	.57
Effect in men	107 (4.2)	114 (4.6)	0.82 (0.71-1.20)	.54
Cancer incidence				
Overall effect	267 (4.2)	295 (4.6)	0.90 (0.76-1.06)	.19
Sex × group interaction			0.66 (0.47-0.94)	.02
Effect in women	179 (4.7)	171 (4.4)	1.04 (0.85-1.29)	.53
Effect in men	88 (3.5)	124 (4.9)	0.69 (0.53-0.91)	.008
Mortality				
Overall effect	76 (1.2)	98 (1.5)	0.77 (0.57-1.00)	.09
Sex × group interaction			0.61 (0.33-1.13)	.11
Effect in women	36 (0.9)	35 (0.9)	1.03 (0.64-1.63)	.92
Effect in men	40 (1.6)	63 (2.5)	0.63 (0.42-0.93)	.02

(Bron: SU.VI.MAX studie)

De supplementatie bleek in de studie alleen effect te hebben op de mannen, omwille van hun lage inname van fruit en groenten en hun lagere antioxidantstatus (vooral beta-caroteen) bij de aanvang van de studie ten opzichte van de antioxidantstatus bij de vrouwen. Hogere gehalten van vitamine C en beta-caroteen bij vrouwen is mogelijk te verklaren door de hogere inname van fruit en groenten. De effectiviteit

van supplementatie op een vermindering van de incidentie van kanker heeft mogelijk alleen effect wanneer de antioxidantenstatus niet optimaal is en gecorrigeerd wordt door een nutritionele toediening van antioxidanten. De Linxian studie vond een gelijkaardig effect. Deze studie was uitgevoerd bij de algemene bevolking en deze hebben een inadequate antioxidantenstatus. Een toediening van een nutritionele dosis van antioxidanten met inbegrip van beta-caroteen zorgde ook voor een reductie van de totale mortaliteit, de incidentie van kanker en ook specifiek voor maagkanker. [78]

Tabel 27: plasma concentratie van antioxidanten gedurende de follow-up [78]

Antioxidant	Women		Men	
	Placebo Group (n = 339)	Intervention Group (n = 325)	Placebo Group (n = 238)	Intervention Group (n = 232)
Serum beta carotene, µg/dL				
Baseline	37.7 ± 25.2	40.4 ± 36.5	24.3 ± 19.2	24.8 ± 16.3
2 y	41.5 ± 28.4†	68.9 ± 55.0†§	30.3 ± 31.2†	47.4 ± 39.5†§
7 y	57.4 ± 39.8†	91.8 ± 55.4†§	33.5 ± 22.8†	53.9 ± 38.7†§
Serum vitamin E, mg/dL				
Baseline	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4
2 y	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.4†§	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.4†§
7 y	1.3 ± 0.3†	1.4 ± 0.2§	1.3 ± 0.3†	1.5 ± 0.4§
Serum vitamin C, mg/dL				
Baseline	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.5	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.5
2 y	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.4†§	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.7†§
7 y	1.1 ± 0.4†	1.3 ± 0.3†§	0.9 ± 0.4	1.1 ± 0.3†§
Selenium, µg/L				
Baseline	92.8 ± 1.9	84.4 ± 14.4	94.6 ± 1.6	98.7 ± 2.3
2 y	89.2 ± 15.7	132.5 ± 21.3†§	94.0 ± 14.3	142.8 ± 2.4†§
7 y	199.9 ± 18.9†	146.7 ± 290†§	103.6 ± 15.8†	170.6 ± 3.4†§
Zinc, µg/dL				
Baseline	87.2 ± 9.1	83.6 ± 12.2	88.7 ± 10.1	88.3 ± 11.5
2 y	87.3 ± 11.2	96.0 ± 23.7	88.5 ± 9.4	112.6 ± 28.0
7 y	75.3 ± 7.9†	79.5 ± 9.6	75.0 ± 9.9†	88.0 ± 23.4#

(Bron: SU.VI.MAX studie)

Het positieve aspect van deze studie is dat de dosis antioxidantvitamines en –mineralen van het nutritionele type zijn en dus overeenkomt met de dosis antioxidanten in de voeding. De antioxidanten werden in deze studie gecombineerd gegeven, waardoor mogelijk een synergetisch effect optreedt zoals in een gezonde voeding. Toch kan het positief effect van de inname van fruit en groenten niet vergeleken worden met de inname van antioxidant-supplementen. Want fruit en groenten bevatten nog andere nutriënten zoals vezels en andere antioxiderende stoffen zoals polyfenolen die ook voor een beschermend effect zorgen.

6 Conclusie en aanbevelingen

6.1 Conclusie

Een beter inzicht krijgen rond de problematiek van hoofd- en halskanker wordt vergemakkelijkt door het uitvoeren van epidemiologisch onderzoek. Epidemiologisch onderzoek heeft uitgewezen dat alcohol, tabak en het humaan papillomavirus de belangrijkste risicofactoren zijn voor het ontstaan van hoofd- en halskanker. Epidemiologisch onderzoek heeft ook uitgewezen dat groenten en fruit door hun antioxidatieve werking een omgekeerd effect hebben op het ontstaan van hoofd- en halskanker en dus een beschermende functie hebben.

Zowel alcohol (onafhankelijk van het type alcoholische drank) en roken zijn afzonderlijke risicofactoren. Het risico op hoofd- en halskanker van roken bij niet drinkers zou groter zijn dan het risico van de consumptie van alcohol bij niet rokers. Bij een hoge dosis van alcoholische dranken werd het risico op hoofd- en halskanker sterk verhoogd. De larynx is het orgaan die het meeste effect ondervindt van het roken van sigaretten. Bij een hoge consumptie van alcohol was de farynx (hypofarynx en orofarynx) het belangrijkste orgaan van het hoofd- en halsgebied dat een verhoogd risico had. Stoppen met roken zou een groter effect hebben op een reductie van de incidentie van hoofd- en halskanker dan het stoppen van het alcoholgebruik. Naast roken is ook het kauwen van tabaksproducten een risicofactor voor hoofd- en halskanker. Het passief roken zou op lange termijn voor een verhoging zorgen van de incidentie van hoofd- en halskanker. Het humaan papillomavirus zou verantwoordelijk zijn voor een deel van HNSCC. Het is vooral het HR-HPV-type16 dat het meeste voorkomt in HNSCC en in mindere mate het HR-HPV-type18.

De voedingsgewoonten die een protectief effect hebben op het ontstaan van hoofd- en halskanker zijn de inname van fruit en groenten. Deze zijn rijk aan vitaminen, mineralen en bioactieve stoffen waarvan sommige een antioxidatieve werking hebben. Het zijn de antioxidanten in groenten en fruit die voor het verlagend effect van het risico op hoofd- en halskanker zorgen. Antioxidanten zoals vitamine C, vitamine E, beta-caroteen en selenium die in hoge dosis werden toegediend via supplementen hadden geen beschermend effect. Er werd zelfs een negatief effect vastgesteld bij de inname van een hoge dosis beta-caroteen op het ontstaan van longkanker. De SUVIMAX studie paste supplementen toe van een nutritionele dosis, dus te vergelijken met de dosis die via de voeding wordt ingenomen. Uit deze studie is gebleken dat antioxidanten enkel een positief effect zou hebben wanneer er weinig groenten en fruit worden gegeten en de antioxidantenstatus in het bloed dus niet optimaal is. Het effect van toediening van antioxidanten via supplementen en via voeding kan niet met elkaar vergeleken worden, omdat de combinatie van verschillende componenten in groenten en fruit een

synergetisch effect hebben en dit niet is terug te vinden wanneer antioxidanten via supplementen worden toegediend.

6.2 Aanbevelingen

De aanbevelingen voor hoofd- en halskanker komen algemeen overeen met deze van een gezonde voeding en kunnen ook worden toegepast voor andere vormen van kanker.

Alcohol is een belangrijke risicofactor voor hoofd- en halskanker. Bij een hoog aantal consumpties alcoholische dranken stijgt het risico op hoofd- en halskanker sterk. De WHO raadt aan voor vrouwen maximum 1 glas alcohol per dag te drinken en voor mannen maximum 2 glazen alcohol. Per week zouden er 2 alcoholvrije dagen moeten ingelast worden. Geen alcohol drinken is het beste. [90]

Roken is ook een belangrijke risicofactor voor hoofd- en halskanker. Het heeft niet alleen gevolgen voor hoofd- en halskanker, maar ook voor o.a. longkanker en hart- en vaatziekten. Stoppen met roken is de beste maatregel. Uit studies blijkt dat passief roken of het onvrijwillig roken op lange termijn het risico ook verhoogd. Vanaf 1 januari 2010 is er in België een nieuwe rookwetgeving ingevoerd, een algemeen rookverbod in de horeca (uitgezonderd sommige drankgelegenheden). De bedoeling van deze nieuwe maatregel was de niet-rokers te beschermen tegen de schadelijke gevolgen van het passief roken. [47][91]

Het kauwen van tabaksproducten dat is overgewaaid naar de Westerse landen zijn bij vele gebruikers niet bekend als schadelijke producten. Volgens mij zou men via de media, met publicaties of door het geven van infosessies de gebruikers en verkopers kunnen bewust maken van de schadelijke gevolgen van deze producten.

De inname van fruit en groenten heeft een beschermend effect op het voorkomen van hoofd- en halskanker. Voldoende fruit en groenten eten is dus de boodschap. Bij het vergelijken van sommige studies en in overeenstemming met de voedingsaanbevelingen worden 5 porties fruit en groenten aanbevolen, waarvan 2 à 3 stukken fruit en 2 porties groenten of 300g groenten.

Het toedienen van antioxidantssupplementen in een nutritionele dosis zou alleen bij mensen met een lage micronutriëntenstatus of lage antioxidantenstatus voor een beschermend effect zorgen.

7 Samenvatting

Hoofd- en halskanker was in 2005 de 4^{de} meest voorkomende kanker bij Belgische mannen (6%) en de 9^{de} meest voorkomende kanker bij vrouwen (2%). Er werden 1.806 nieuwe diagnoses vastgesteld bij mannen en 553 nieuwe diagnoses bij vrouwen. Op Europees niveau staat België in de top 10 met de hoogste incidentiecijfers van hoofd- en halskanker. Op wereldniveau worden er jaarlijks meer dan 500.000 nieuwe gevallen geregistreerd en is het de 6^{de} meest voorkomende oorzaak van sterfte door kanker.

Er zijn 3 belangrijke factoren die het risico op hoofd- en halskanker verhogen: Alcohol, het gebruik van tabak (roken en het kauwen van tabaksproducten) en de infectie met het humaan papillomavirus. Het effect van deze risicofactoren worden in de literatuurstudie bestudeerd.

Het risico op hoofd- en halskanker voor rokers die nooit alcohol dronken was 2.13 keer hoger dan voor niet-rokers. Ongeveer een kwart (24%) van hoofd- en halskanker bij nooit-drinkers is te wijten aan het roken van sigaretten. Het risico op hoofd- en halskanker bij niet-rokers die altijd alcohol hebben gedronken steeg met 1/5^{de} ten opzichte van de niet drinkers. Het risico op hoofd- en halskanker verdubbelde wanneer er 3 of meer consumpties alcohol per dag werden gedronken. 7% van de niet rokers met hoofd- en halskanker hadden deze vorm van kanker kunnen vermijden wanneer deze deelnemers geen alcohol dronken. De larynx is het orgaan die het meeste effect ondervindt van het roken van sigaretten. Bij een hoge consumptie van alcohol was de farynx (hypofarynx en orofarynx) het belangrijkste orgaan van het hoofd- en halsgebied dat een verhoogd risico had. Naast roken is ook het kauwen van tabaksproducten een risicofactor voor hoofd- en halskanker. Het passief roken zou op lange termijn voor een verhoging zorgen van de incidentie van hoofd- en halskanker. Het humaan papillomavirus type 16 en type 18 zou verantwoordelijk zijn voor een deel van HNSCC.

De voedingsgewoonten die een beschermende invloed hebben op het ontstaan van hoofd- en halskanker is de inname van groenten en fruit. Het beschermende effect van groenten en fruit is te danken aan de aanwezigheid van antioxidanten zoals vitamine C, vitamine E en beta-caroteen. Studies die onderzoek hebben gedaan naar de rol van deze antioxidanten zijn zeer divers in resultaten. Antioxidanten die in hoge dosis werden toegediend via supplementen hadden geen beschermend effect. Er werd zelfs een negatief effect vastgesteld bij de inname van een hoge dosis beta-caroteen op het ontstaan van longkanker. De SU.VI.MAX studie (SU.VI.MAX) deed onderzoek naar de inname van antioxidant-supplementen van een nutritionele dosis. Uit deze studie is gebleken dat antioxidanten enkel een positief effect zouden hebben wanneer er weinig groenten en fruit worden ingenomen.

Summary

Head and neck cancer in 2005 was the fourth most common cancer among Belgian men (6%) and the ninth most common cancer in women (2%). There were 1806 new diagnoses in men and found 553 new diagnoses among women. At European level, Belgium is in the top 10 with the highest incidence rates of head and neck cancer. At world level, every year more than 500,000 new cases registered and is the sixth most common cause of cancer deaths.

There are three major factors that increase the risk of head and neck cancer increase: Alcohol, tobacco use (smoking and chewing tobacco) and infection with human papillomavirus. The effect of these risk factors are studied in the literature.

The risk of head and neck cancer for smokers who never drank alcohol was 2.13 times higher than for non-smokers. Approximately one quarter (24%) of head and neck cancer in never-drinkers was due to cigarette smoking. The risk of head and neck cancer in nonsmokers who always drinking alcohol increased by 1/5th compared to non drinkers. The risk of head and neck cancer doubled when 3 or more drinks of alcohol per day were consumed. 7% of non smokers with head and neck cancer, these cancers can be avoided when participants drank no alcohol. The larynx is the organ that faces the greatest impact of cigarette smoking. A high consumption of alcohol was the pharynx (oropharynx and hypopharynx), the main body of the head and neck area had an increased risk. Besides smoking chewing tobacco is also a risk factor for head and neck cancer. Passive smoking would increase a long-term care in the incidence of head and neck cancer. The human papillomavirus type 16 and type 18 would be responsible for part of HNSCC.

The diet habits that have a protective effect on the development of head and neck cancer, is the intake of fruit and vegetables. The protective effect of fruit and vegetables is due to the presence of antioxidants such as vitamin C, vitamin E and beta-carotene. Studies that investigated the role of these antioxidants are very diverse in results. Antioxidants in high doses were administered via supplements had no protective effect. There was even a negative effect on the intake of high doses of beta-carotene on the development of lung cancer. The study SU.VI.MAX (SU.VI.MAX) did research on the intake of antioxidant supplements a nutritional dose. This study showed that antioxidants could have a positive effect only when there is little fruit and vegetables are taken.

Literatuurlijst

- [1] Devita S, Hellman S, Rosenberg A. Principles and practice of oncology. 7th ed.(s.l.):LWW;2005.
- [2]<http://www.drtest.gastrology.be/Generic/images/textBox/IMG83205.jpg>.
Geraadpleegd 2010 maart 10.
- [3] Plaveiselcelcarcinoom. Beschikbaar via <http://www.medicinfo.nl/%7B959c0650-8cba-4dac-b765-0e02538cd818%7D>. Geraadpleegd op 2009 oktober 23
- [4] Vandorpe, Combes, Fabré, Verfaillie, Vuylsteke, Demol, et al. Handboek behandeling Hoofd-Hals Tumoren. sn.sd. Beschikbaar via: <http://www.hhr.be/pdf/zponcoorl.pdf>.
Geraadpleegd 2009 oktober 23
- [5] Brakenhoff R, Meijer C, Leemans C, Snijders P. Virale pathogenese van hoofd-halstumoren: humaan papillomavirus. NTvo 2005, 2 (3): 99-104.
- [6] Knauer S. Prognostic and Therapeutic Potential of Nuclear Receptors in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Journal of Oncology 2009, 2009 (349205): 1-10.
- [7] Tan I, Roodenburg J, Copper M, Coebergh J, van der Waal I. vroegdiagnostiek en preventie van maligne tumoren in het hoofd-halsgebied. Ned Tijdschr. Geneesk. 2001, 145:567-572.
- [8] Delaere P, Schoenaers J, Van Den Bogaert W, Weltens C, Nuyts S, Clement P. Handboek Hoofd-Halstumoren. november 2004. Beschikbaar via: http://home.scarlet.be/hansprenen/Documents/hoofd_halstumoren.pdf. Geraadpleegd 2009 oktober 20.
- [9] de Vries J, van der Graaf W, Holleman H, Szabo B, Bender W, Haagedoorn E. Oncologie voor de algemene praktijk. Assen: van Gorcum; 2009.
- [10] www.tegenkanker.be/content/onderzoeken. Geraadpleegd 2010 juni 10.
- [11] <http://www.umcg.nl/Patienten/ziekten/hoofdhalskanker/aanvullendeonderzoeken/CTscan/Pages/CTscan.aspx>. Geraadpleegd 2010 juni 8.
- [12] <http://www.umcg.nl/Patienten/ziekten/hoofdhalskanker/aanvullendeonderzoeken/petscan/Pages/petscan.aspx>. Geraadpleegd 2010 juni 8.
- [13] <http://www.medicinfo.nl/2acabb057-4998-48ed-812e-953e12c4bb9c>.
Geraadpleegd 2010 juli 6.
- [14] http://www.praxisdienst.nl/out/pictures/1/126033_02.jpg. Geraadpleegd 2010 juli 6.
- [15] http://www.cancer.be/CANCER_BE/Shared/Library/PicGids/l_hfst18_f01a_af4.jpg.
Geraadpleegd 2010 juli 6.
- [16] http://www.cancer.be/CANCER_BE/Shared/Library/PicGids/l_hfst18_f01b_af4.jpg.
Geraadpleegd 2010 juli 6.
- [17] <http://www.pathlabsofark.com/fna.gif>. Geraadpleegd 2010 juli 6.
- [18] http://www.cancer.be/CANCER_BE/Shared/Library/PicGids/hfst10-f02af4.jpg.
Geraadpleegd 2010 juli 6.

- [19] Belgian Cancer Registry. Cancer Incidence in Belgium 2004-2005. Beschikbaar via http://coldfusionwebhostings.be/PSK/Upload/GENERAL/Brochures/KIB20042005/CancerInc_book.pdf. Geraadpleegd 2010 juni 12
- [20] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006, 56(2):106-130.
- [21] Titcomb C. High incidence of nasopharyngeal carcinoma in Asia. *J Insur Med* 2001, 33(3):235-238.
- [22] Enwogu C, Meeks V. Bionutrition and oral cancer in humans. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995, 6(1):5-17.
- [23] Lodovici M, Bigagli E. Biomarkers of induced Active and Passive Smoking Damage. *Int J Environ Res Public Health* 2009, 6:874-888.
- [24] Johnson N. Tobacco use and oral Cancer: A global Perspective. *Journal of Dental Education* 2001, 65(4):328-339.
- [25] Hoffmann D, Hecht S. Nicotine-derived-nitrosamines and tobacco-related cancer: current status and future directions. *Cancer Res* 1985, 45:935-44.
- [26] Metabolism of Carcinogenic Tobacco-Specific Nitrosamines. Beschikbaar via: <http://www.cancer.gov/researchandfunding/MERIT/Hecht>. Geraadpleegd op 2010 juli 27.
- [27] Wright S, Zhong J, Larrick J. Inhibition of apoptosis as a mechanism of tumor promotion. *FASEB J* 1994, 6:737-744.
- [28] Hoffmann D, Adams J. Carcinogenic tobacco-specific N-nitrosamines in snuff and in the saliva of snuff dippers. *Cancer Res* 1981, 41:4305-4308.
- [29] Hoffmann D, Hecht S. Nicotine-derived N-nitrosamines and tobacco related cancer. *Cancer Res* 1985, 45:935-944.
- [30] Stich H, Sankaranarayanan R, Nair M. Remission of precancerous lesions in the oral cavity of tobacco chewers and maintenance of the protective effect of carotene or vitamin A. *Amer J Clin Nutr* 1991, 53:298S-304S.
- [31] Pöschl G, Seitz H. Alcohol and Cancer. *Alcohol & Alcoholism* 2004, 39(3): 155-165.
- [32] Maier H, Born I, Veith S, Adler D, Seitz. (1986) The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1986, 10: 425-427.
- [33] Seitz H, Pöschl G, Simanowski U. Alcohol and Cancer. In *Recent Developments in Alcoholism: The Consequences of Alcoholism* 1989, 67-69.
- [34] Seitz H, Matsuzaki S, Yokoyama A, Homann N, Vakevainen S, Wang X. Alcohol and Cancer. *Alcoholism Clinical And Experimental Research* 2001, 25:137-143.
- [35] Brakenhoff R, Meijer C, Leemans C, Snijders P. Virale pathogenese van hoofd- en halstumoren: humaan papillomavirus. *NTVO* 2005, 2(3):99-104.

- [36] Surjánen K, Surjánen S, Lamberg M, Pyrkonen S, Nuutinen J. Morphological and Immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983, 12(6):418-424.
- [37] Michl P, Pazdera J, Prochazka M, Pink R, Stosova T. Human Papillomavirus in the etiology of head and neck carcinomas. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010, 154(1):9-12.
- [38] Steenbergen R, Walboomers J, Meijer C, Van der Raaij-Helmer E, Parker J, Chow L, et al. Transition of human papillomavirus type 16 and 18 transfected human foreskin keratinocytes towards immortality: Activation of telomerase and allelic losses at 3p, 10p, 11q and/or 18q. *Oncogene* 1996, 13:1249-57.
- [39] Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissawska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and Oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Nat Cancer Inst* 2003, 95:1772-1783.
- [40] Snijders PJF, Cromme FV, Van den Brule AJC, Schrijnemakers HFJ, Snow GB, Meijer CJLM, et al. Prevalence and expression of Human Papilloma Viruses in tonsillar carcinomas, indicating a possible viral etiology. *Int J Cancer* 1992, 51:845-50.
- [41] Steenbergen RDM, Hermesen MAJA, Walboomers JMM, Joenje H, Arwert F, Meijer CJLM, et al. Integrated human papillomavirus type 16 and loss of heterozygosity at 11q22 and 18q21 in an oral carcinoma and its derivative cell line. *Cancer Res* 1995, 55:5465-71.
- [42] Coene I. De wetenschappelijke literatuur lezen en begrijpen. *Nutrinews* oktober 2000. Beschikbaar via: www.nice-info.be. Geraadpleegd 2009 oktober 25.
- [43] bron niet weergegeven.
- [44] Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsagué X, Chen Chu, Curado M, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI* 2007, 99(10): 777-789.
- [45] Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsagué X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18(2): 541-550.
- [46] Purdue M, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, et al. Type of Alcoholic Beverage and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis Within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 2009, 169: 132-142.
- [47] Lee YC, Boffetta P, Sturgis E, Wei Q, Zhang Z, Muscat J, et al. Involuntary Smoking and Head and Neck Cancer Risk: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(8): 1974-1981.

- [48] Kreimer A, Clifford M, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas worldwide: a Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(2): 467-475.
- [49] P Gupta, Ray C. Epidemiology of Betel Quid Usage. *Ann Acad Med Singapore* 2004, 33(4):31-36.
- [50] Aulack A, Hislop G, poh C, Zhang L, Rosin MP. Areca nut and betel quid chewing among South Asian immigrants to Western countries and its implications for oral cancer screening. *Rural Remote Health* 2009, 9(2): 1118-1127.
- [51] Blank M, deshpane L, Balster R, Availability and Characteristics of Betel Quid in the U.S. *J Psychoactive Drugs* 2008. 40(3):309-313.
- [52] <http://thedroolteam.blogspot.com/2007/08/betel-lady.html>
- [53] Prabhu NT, Warnakulasuriya K, Gelbier S, Robinson PG. Betel quid chewing among Bangladeshi adolescents living in east London. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2001,11(1):18-24.
- [54] Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann P. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *CCC* 2006,17:957-969
- [55] Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 1997,26:S6-S14.
- [56] Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr* 2002, 5:1125-1145.
- [57] Agudo A, Slimani N, Ocke MC, et al. Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts from 10 European countries. *Public Health Nutr*, 5:1179-1196.
- [58] Freedman N, Park Y, Subar A, Hollenbeck A, Leitzmann M, Schatzkin A, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer* 2008, 122 (10): 2330-2336.
- [59] Thompson F, Kipnis V, Midthune D, Freedman L, Carroll R, Subar, et al. Performance of a food-frequency questionnaire in the US NIH-AARP (National Institutes of Health-American Association of Retired Persons) Diet and Health Study. *Public Health Nutr* 2008, 11(2):183-195.
- [60] Pavia M, Pileggi C, Nobile C, Angelillo. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2006, 83:1126-1134.
- [61] Coene I. Symposium antioxidanten en voeding. *Nutrinews* 2004, 4: 16-18.
- [62] Vansant G, Pincemail J, Defraigne J, Van Camp J, Goyens P, et al. Antioxidanten en voeding. S.I. Instituut Danone ; 2005.

- [63] Vansant G. Nieuwe inzichten in gezonde voeding: het verschil tussen weten en eten. Leuven: K.U.Leuven; s.d.
- [64] De Geeter H. Antioxidanten in de voeding. *Nutrinfo* 1999, 4.
- [65] Enwonwu C, Meeks V. Bionutrition and oral cancer in humans. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995, 6(1): 5-17.
- [66] Coene I. Vitaminen een overzicht. *Nutrinfo* 2004, 1: 3-13.
- [67] Brigelius-Flohé R, Traber M. Vitamin E : function and metabolism. *FASEB* 1999, 13 : 1145-1155.
- [68] Tabel bioactieve stoffen. Internet site voedingscentrum 2009. Beschikbaar via: <http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/bioactieve-stoffen/tabel-bioactieve-stoffen.aspx>. Geraadpleegd op 2010 februari 20.
- [69] De Vries J, Hollman P. Flavonoïden en andere bioactieve stoffen in de voeding. *Nutrinfo* 1998, 3: 6-13.
- [70] Gezondheidsbevorderende mechanismen van bioactieve stoffen. Beschikbaar via: <http://www.food-info.net/nl/national/ww-gf.htm#A3>. Geraadpleegd op 2010 februari 23.
- [71] Stegeman N. Bioactieve stoffen. In: Stegeman N. Voeding bij gezondheid en ziekte. 5^{de} druk. Groningen: Wolters-Noordhoff bv; 2007.p.223.
- [72] ORAC-eenheden. Beschikbaar via: <http://www.phytochemicals.info/list-orac-values.php>. Geraadpleegd op 2010 februari 20.
- [73] Blot W, Li J, Taylor P, Guo W, Dawsey S, Wang G, Yang C, Zheng S, Gail M, Li G, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993, 85(18):1483-1492.
- [74] Mark S, Liu S, Li J, Gail M, Shen Q, Dawsey S, et al. The effect of vitamin and mineral supplementation on esophageal cytology: results from the Linxian Dysplasia Trial. *Int J Cancer.* 1994 57(2):162-166.
- [75] Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs G, Turnbull B, Slate E, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol.* 1998, 81(5):730-734.
- [76] Qiao Y, dawsey S, Kamangar F, Fan J, Abnet C, Sun X, et al. Total and Cancer Mortality After Supplementation With Vitamins and Minerals: Follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *JNCI* 2009, 101(7):507-519.
- [77] Clark L, Combs G, Turnbull B, Slate E, Chalker D, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA.* 1996,276(24):1957-1963.

- [78] Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 2004, 164(21):2335-2342.
- [79] Greenberg E, Baron J, Stukel T, Stevens M, Mandel J, Spencer S, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1990;323(12):789-795.
- [80] Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Jul 21;331(3):141-7.
- [81] Lee I, Cook N, Manson J, Buring J, Hennekens C. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 1999 ,91(24):2102-2106.
- [82] Cook N, Le I, Manson J, Buring J, Hennekens C, et al. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control*. 2000 ,11(7):617-626.
- [83] Hennekens C, Buring J, Manson J, Stampfer M, Rosner B, Cook N, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996 ,334(18):1145-1159.
- [84] The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1994 , 330(15):1029-1035.
- [85] Blumberg J, Block G. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland. *Nutr Rev*. 1994;52(7):242-245.
- [86] Omenn G, Goodman G, Thornquist M, Balmes J, Cullen M, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Nov 6;88(21):1550-9.
- [87] Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Alfarez M, Vazquez C. The potential role of antioxidant vitamins in preventing cardiovascular diseases and cancers. *Nutrition*. 1998;14(6):513-520.
- [88] Greenwald P, Anderson D, Nelson S, Taylor P. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 2007, 85: 314S-317S.
- [89] Hercberg S, Preziosi P, Briançon S, Galan P, Triol I, Malvy D, et al. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *SUPplementation en VItamines et Minéraux AntioXydants*. *Control Clin Trials*. 1998 Aug;19(4):336-351.

[90] Aanbevelingen alcohol. beschikbaar via:
<http://vig.kanker.be/content/category/categorycontent.aspx?CategoryGUID=c9a5c02c-9464-449f-a278-ea20bfe8611b>. Geraadpleegd op: 2010 augustus 8.

[91] Nieuwe rookwetgeving januari 2010. Beschikbaar
via: <http://www.fedhorecavlaanderen.be/nieuws/artikel/141/>. Geraadpleegd op 2010 augustus 6.