

Risk factors for urinary bladder cancer

Citation for published version (APA):

Zeegers, M. P. A. (2001). *Risk factors for urinary bladder cancer*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20010622mz>

Document status and date:

Published: 01/01/2001

DOI:

[10.26481/dis.20010622mz](https://doi.org/10.26481/dis.20010622mz)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

RISK FACTORS FOR URINARY BLADDER CANCER

Bladder cancer is the seventh most frequent tumour in men worldwide, accounting for approximately 200,000 men with newly diagnosed bladder cancer each year. Bladder cancer is considerably more common in men than in women, but still yearly approximately 60,000 women are diagnosed with the disease worldwide. Research is warranted to study bladder cancer aetiology, in which possible risk factors for bladder cancer are explicitly tested. Knowledge about these determinants may play an important role in bladder cancer prevention. In this dissertation, analyses regarding the associations between several environmental risk factors (i.e., tobacco smoking, fluid consumption, diet and occupation) and bladder cancer incidence are reported. These analyses were carried out through meta-analyses of epidemiologic studies and through specific analyses within the context of the Netherlands Cohort Study on diet and cancer.

META-ANALYSES

In observational research regarding aetiological questions, relations are studied between risk factors on the one hand and the risk of developing a certain disease (e.g., bladder cancer) on the other hand. The operationalisation of exposure, however, may vary per study. If studies have operationalised exposure differently, then the exposure categories have to be made comparable first in order to enable meta-analysis. In **chapter 2** a statistical method for doing so is discussed. Usually only two-way contingency tables together with exposure specific adjusted odds ratios and corresponding standard errors are presented in articles. The data needed to calculate the effect per unit of exposure, however, are not always available. Another method of making exposure categories of different studies comparable is by calculating a combined effect estimate for all exposure categories combined compared to a stable reference category. In chapter 2, a consistent estimate of exposed versus non-exposed adjusted odds ratio from summarised dose-response data is proposed. This estimate is based on the weighted sum of the exposure specific odds ratios, with the prevalences of the control group as weights. Large sample variance is derived accounting for the dependency between exposure specific adjusted odds ratios.

Chapters 3–5 describe three meta-analyses on risk factors for bladder cancer (i.e., cigarette smoking, alcohol consumption, and coffee and tea consumption). In these meta-analyses, the epidemiologic literature was identified through computerized database searches in Medline, Cancerlit and Current Contents for follow-up and case-control studies published from 1966 to 2000, and through reference checking. From each study both qualitative and quantitative data were abstracted. A criteria list was developed for the assessment of quality items in observational cancer research. In the meta-analyses, summary effects were estimated both adjusted and unadjusted for potential confounders with random effects meta regression analysis.

Although narrative reviews have concluded that there is strong support for an association between cigarette smoking and urinary tract cancer, the association has never been quantified systematically in reviews. The purpose of the systematic review, as presented in **chapter 3** was to summarize and quantify the impact of different smoking characteristics (status, amount, duration, cessation, and age at first exposure) both unadjusted and adjusted for age and gender. The results suggest a substantial increase in risk of cancer of the urinary tract for cigarette smokers. Based on the results of this study and previous literature, the authors conclude that current cigarette smokers have an approximately threefold higher risk of urinary tract cancer than non-smokers. In Europe, approximately half of urinary tract cancer cases among males and one-third of cases among females might be attributable to cigarette smoking.

Recent narrative reviews have concluded that there is no support for an association between alcohol consumption and urinary tract cancer. Many individual studies, however, have reported positive associations, although rarely statistically significant. The purpose of the meta-analysis as reported in **chapter 4** was to summarize and quantify the relationship between alcohol and bladder cancer with more statistical power and to perform a sensitivity analysis on the study characteristics. We conclude that the available data suggest a slightly increased risk of urinary tract cancer from alcohol consumption for men. The risk related to alcohol consumption for women and the influence of the amount and type of alcohol remains unclear.

Previous reviews have concluded that there is a small association between coffee consumption and an increased risk of urinary tract cancer, possibly due to confounding by smoking. No association for tea consumption has been indicated. A meta-analysis on coffee and tea consumption and bladder cancer risk is described in **chapter 5**. This systematic review attempts to summarize and quantify these associations both unadjusted and adjusted for age, smoking and sex. In accordance with earlier reviews, we found that coffee consumption increases the risk of urinary tract cancer by approximately 20%. The consumption of tea seems not to be related to an increased risk of urinary tract cancer.

NETHERLANDS COHORT STUDY

In **chapters 6-12**, analyses on risk factors for bladder cancer from the Netherlands Cohort Study (NLCS) on diet and cancer are presented. In 1986, this prospective cohort study, was initiated among 120,852 men and women aged 55-69 years. The subjects originated from 204 municipal registries throughout the country. Data regarding potential risk factors for cancer were collected by means of a self-administered questionnaire. Follow-up for incident bladder cancer was established by record linkage to all regional cancer registries in The Netherlands and with a national pathology register. The case cohort approach was used for data processing and analysis. Cases were enumerated from the entire cohort, while the accumulated person years in the cohort were estimated from a subcohort sample. Following this approach, a subcohort of 3,500 subjects (1,688 men, 1,812 women) was randomly sampled from the cohort after the baseline exposure measurement. 619 Incident bladder cancer cases were detected during a follow-up period of 6.3 years (September 1986 - December 1992).

In **chapter 6** the results from the NLCS regarding associations between cigarette, cigar, pipe, environmental tobacco smoking (ETS), and bladder cancer risk are presented. We conclude that current cigarette smokers have a threefold higher bladder cancer risk than non-smokers. Ex-smokers experience a twofold increased risk. Associations of cigarette smoking with bladder cancer were largely attributable to smoking duration and less attributable to cigarette smoking amount. In this study, about half of male bladder cancer and one fifth of female bladder cancer might be attributable to cigarette smoking. Other smoking types (cigar, pipe, or ETS) were not associated with increased risks.

Chapter 7 describes the results on alcohol consumption and bladder cancer risk. The incidence rate ratios (RR) for men show a moderately increased risk of bladder cancer compared with non-drinkers. This risk followed a dose response association. Alcohol consumed from specific beverages (i.e., beer, wine, and liquor) was also associated with a moderately elevated risk, although not statistically significant. The incidence rate ratios for women varied around unity. The results of this study do not suggest an important association between alcohol consumption and bladder cancer risk.

The results from the NLCS on coffee, tea and total fluid consumption, and consequent bladder cancer risk are presented in **chapter 8**. The data suggest a possible positive association between coffee consumption and bladder cancer risk in men and a probable inverse association in women. Tea consumption was inversely associated with bladder cancer risk. Total fluid consumption did not appear to be associated with bladder cancer in both men and women.

It has been suggested that vegetable and fruit consumption may protect against cancer at various anatomical sites. However, few detailed results concerning bladder cancer have been reported so far. The impact of vegetable and fruit consumption on bladder cancer risk is discussed in **chapter 9**. In this study, total vegetable consumption was not associated with bladder cancer risk, whereas the consumption of Brassicas, total fruit and citrus fruit might be inversely associated with bladder cancer risk.

Although dietary components may have anticarcinogenic properties, few studies have investigated prospectively the association between nutrient intake and bladder cancer. **Chapter 10** describes the intake of retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids associated with subsequent bladder cancer risk. We conclude that dietary or supplemental intake of vitamin A, vitamin C, vitamin E, and intake of folate, and most carotenoids are not associated with bladder cancer. In this study, only β -cryptoxanthin intake appeared to be inversely associated.

The association between several cancers and selenium status has been investigated in epidemiologic studies. However, few results concerning bladder cancer have been reported so far. In **chapter 11** the results from the NLCS on toenail selenium status and risk of bladder cancer are presented. We found evidence for an inverse association between selenium status and bladder cancer risk (RR=0.67 for highest versus lowest quintile of selenium status)

Analyses to estimate bladder cancer risk associated with occupational exposures to paint components, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), diesel exhausts and aromatic amines were presented in **chapter 12**. This study provided marginal evidence for an association between occupational exposure to paint components, PAH, aromatic amines and subsequent bladder cancer. Despite the small proportion of exposed subjects, we found an interaction effect between occupational exposures and cigarette smoking, specifically for exposure to paint components, suggesting that the carcinogenic effect on the bladder might decrease after smoking cessation.

The epilogue (**chapter 13**) discusses the results in perspective to previous epidemiological research and evidence from other scientific disciplines. In this chapter levels of evidence for risk factors for bladder cancer are formulated.

Samenvatting

RISICOFACTOREN VAN BLAASKANKER

Blaaskanker is wereldwijd de zevende meest voorkomende tumor bij mannen. Ieder jaar worden ongeveer 200.000 mannen gediagnosticeerd met blaaskanker. Blaaskanker komt aanzienlijk meer voor bij mannen dan bij vrouwen, maar toch krijgen wereldwijd 60.000 vrouwen per jaar deze ziekte. Wetenschappelijk onderzoek is nodig naar de oorzaken van blaaskanker, waarin mogelijke risicofactoren expliciet kunnen worden getoetst. Kennis over deze determinanten kan een belangrijke rol spelen in de preventie van blaaskanker. In dit proefschrift worden analyses gepresenteerd waarin het verband tussen verschillende omgevingsfactoren (zoals roken, drinken, voeding en beroep) en de kans op blaaskanker is onderzocht. Deze analyses zijn uitgevoerd door middel van meta-analyses van epidemiologische onderzoeken en door middel van specifieke analyses binnen de Nederlandse CohortStudie naar voeding en kanker.

META-ANALYSES

Gepoolde effectmaten uit een meta-analyse van gepubliceerde epidemiologische observationele onderzoeken moeten vaak gebaseerd worden op meerdere odds ratio's voor verschillende blootstellingniveaus per onderzoek. De operationalisatie van blootstelling in de afzonderlijke onderzoeken kan echter verschillen. Indien men in een meta-analyse onderzoeken wil opnemen die blootstelling op verschillende manieren geoperationaliseerd hebben, moeten de blootstellingcategorieën eerst vergelijkbaar gemaakt worden. In **hoofdstuk 2** wordt een statistische methode hiervoor gepresenteerd. In het algemeen worden naast de blootstellingspecifieke odds ratio's en corresponderende standaardfouten uitsluitend het aantal patiënten en controles gepresenteerd. De benodigde gegevens voor het berekenen van een dosis-respons effect per eenheid van blootstelling zijn echter niet altijd voorhanden. Door het combineren van blootstellingcategorieën, kan een samenvattende effectmaat worden berekend voor alle blootstellingcategorieën tezamen ten opzichte van een gelijke referentiecategorie. In hoofdstuk 2 wordt een methode voorgesteld om een dergelijke samenvattende odds ratio te berekenen. Deze schatting is gebaseerd op de gewogen som van de blootstellingspecifieke odds ratio's, waarbij de prevalentie van de controles als gewicht wordt gebruikt. De informatie over de blootstellingspecifieke standaardfouten kan worden gebruikt om een uitspraak te doen over de precisie van de voorgestelde samenvattende effectmaat.

Hoofdstuk 3-5 beschrijven drie meta-analyses naar risicofactoren van blaaskanker (roken, alcohol-, koffie- en theeconsumptie). De epidemiologische literatuur voor deze meta-analyses is verzameld via de literatuurbestanden van: Medline, Cancerlit en Current Contents waarin is gezocht naar cohort en patiënt-controle onderzoeken uit 1966-2000. Daarnaast zijn de referentielijsten van relevante publicaties doorzocht. Van ieder onderzoek zijn zowel kwalitatieve als kwantitatieve gegevens geabstraheerd. Er is een criterialijst ontwikkeld om de kwaliteitskenmerken van een onderzoekspublicatie te kunnen evalueren. In de meta-analyse zijn de gepoolde effectmaten geschat met behulp van 'random effects' meta-regressie analyse, waarin is gecorrigeerd voor potentiële confounders.

Hoewel verhalende reviews concluderen dat er een sterk verband bestaat tussen het roken van sigaretten en blaaskanker, is deze associatie nog nooit systematisch gekwantificeerd in een review. Het doel van de systematische review, zoals gepresenteerd in **hoofdstuk 3** is het samenvatten en kwantificeren van de invloed van verschillende rookkarakteristieken zoals rook status, frequentie, duur, stoppen met roken en startleeftijd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. De resultaten suggereren een substantieel verhoogd risico op blaaskanker voor sigarettenrokers. Uit de resultaten van dit onderzoek en voorgaande literatuur blijkt dat sigarettenrokers drie keer meer kans lopen op het krijgen van blaaskanker dan mensen die niet roken. Vertaald naar de Europese Unie, waar 43 procent van de mannen en 28 procent van de vrouwen rookt,

kan op basis van deze analyse worden geconcludeerd dat naar schatting 50 procent van het voorkomen van blaaskanker bij mannen en 35 procent bij vrouwen het gevolg is van roken

Recente verhalende reviews hebben geconcludeerd dat er geen verband is tussen het drinken van alcohol en de kans op blaaskanker. Veel afzonderlijke onderzoeken rapporteren weliswaar positieve relaties tussen alcohol consumptie en de kans op blaaskanker, maar de resultaten zijn vaak niet statistisch significant. Het doel van de meta-analyse uit **hoofdstuk 4** is het samenvatten en kwantificeren van de relatie tussen alcoholconsumptie en blaaskanker met meer statistische power dan in voorgaande onderzoeken en het uitvoeren van een sensitiviteitsanalyse op de onderzoekskenmerken. Wij concluderen uit de beschikbare gegevens dat er een 30 procent verhoogd risico op blaaskanker is voor mannen die alcohol drinken ten opzichte van geheclonthouders. Of ook vrouwen die alcohol drinken een verhoogd risico op blaaskanker hebben blijft vooralsnog onbekend.

Eerdere reviews hebben geconcludeerd dat er een zwak verband bestaat tussen het drinken van koffie en de kans op blaaskanker dat mogelijk veroorzaakt wordt door confounding door roken. Er is geen verband gevonden met het drinken van thee. In **hoofdstuk 5** is de huidige literatuur naar het verband tussen koffie en theeconsumptie en de kans op blaaskanker systematisch samengevat en zijn gevonden associaties gekwantificeerd, waarbij is gecorrigeerd voor leeftijd, roken en geslacht. In overeenstemming met eerdere reviews, vonden wij dat door het drinken van koffie de kans op blaaskanker met 20% toeneemt. De consumptie van thee lijkt niet geassocieerd te zijn met een toename in het blaaskankerrisico.

NEDERLANDSE COHORTSTUDIE

In **hoofdstuk 6-12** worden analyses naar risicofactoren voor blaaskanker van de Nederlandse CohortStudie (NLCS) naar voeding en kanker gepresenteerd. In 1986 is dit prospectief cohortonderzoek van start gegaan onder 120.852 mannen en vrouwen in de leeftijd van 55-69 jaar. De onderzoeksdeelnemers zijn geïdentificeerd via gemeenteregisters van 204 Nederlandse gemeenten. De gegevens over potentiële risicofactoren van kanker zijn verzameld door middel van een vragenlijst. De follow-up voor incidentie blaaskanker is bewerkstelligd door een koppeling te maken met alle regionale kankerregistraties en met het nationaal pathologie register. Voor de analyse is gebruik gemaakt van een case-cohort benadering. Hierin ontstaan patiënten uit het hele cohort, terwijl de cumulatieve persoonsjaren worden geschat aan de hand van een random steekproef uit het cohort. Dit subcohort bestaat uit 3.500 personen (1.688 mannen en 1.812 vrouwen). Na een follow-up periode van 6,3 jaar (september 1986 t/m december 1992) zijn 619 patiënten met blaaskanker geïdentificeerd.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van de NLCS omtrent de relatie tussen sigaretten, sigaar, pijp en passief roken en de kans op blaaskanker beschreven. We concluderen op basis van dit onderzoek dat het roken van sigaretten de kans op blaaskanker verdrievoudigt. Ex-rokers hebben nog steeds een twee keer zo hoog risico op blaaskanker dan niet-rokers. De associaties die met het roken van sigaretten zijn gevonden zijn bijna volledig terug te voeren op het aantal jaren dat iemand (heeft ge)rookt; de hoeveelheid sigaretten is van minder belang. Van ongeveer de helft van de mannelijke blaaskankerpatiënten en een vijfde van de vrouwelijke blaaskankerpatiënten in de NLCS is het ontstaan van blaaskanker mogelijk te wijten aan het roken van sigaretten. Andere vormen van roken, zoals sigaar, pijp en passief roken, lijken niet in verband te staan met een verhoogd blaaskankerrisico.

Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten over alcoholconsumptie en de kans op blaaskanker. De relatieve risico's (RR) voor mannen laten een matig verhoogd risico op blaaskanker zien voor alcohol drinkers in vergelijking met geheel onthouders. Dit risico neemt toe met het aantal gram alcohol per dag. Alcoholinname via bier, wijn en sterke drank zijn eveneens geassocieerd met matig verhoogde risico's, hoewel de meeste relatieve risico's niet statistisch significant zijn. De relatieve risico's voor vrouwen lieten geen verband zien tussen het drinken van alcohol en de kans op blaaskanker. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat er geen belangrijk verband lijkt te bestaan tussen alcoholconsumptie en de kans op blaaskanker.

De resultaten van de NLCS over koffie, thee, totale vloeistofconsumptie en de kans op blaaskanker worden gepresenteerd in **hoofdstuk 8**. De gegevens suggereren een mogelijk positief verband tussen koffieconsumptie en de kans op blaaskanker bij mannen en een waarschijnlijk negatief verband bij vrouwen. Het drinken van thee was negatief geassocieerd met de kans op blaaskanker. De totale vloeistofconsumptie toonde geen verband met de kans op blaaskanker bij zowel mannen als vrouwen.

Groente en fruit kunnen mogelijk beschermend werken tegen verschillende vormen van kanker. Er zijn echter maar weinig onderzoeken uitgevoerd naar de relatie tussen groenten en fruit en de kans op blaaskanker. Deze invloed van groente en fruit is beschreven in **hoofdstuk 9**. Uit dit onderzoek blijkt dat de consumptie van groente in het algemeen niet geassocieerd is met de kans op blaaskanker, hoewel de consumptie van Brassicagroenten negatief geassocieerd is. Fruit in het algemeen en citrusfruit in het bijzonder laten eveneens een invers verband met het risico op blaaskanker zien.

Hoofdstuk 10 beschrijft de relatie tussen retinol, vitamine C, vitamine E, foliumzuur en de inname van carotenoiden en de kans op blaaskanker. We concluderen dat de inname van vitamine A, vitamine C, vitamine E via de voeding of via supplementen en de inname van foliumzuur en de meeste carotenoiden niet zijn geassocieerd met de kans op blaaskanker. In dit onderzoek lijkt alleen β -cryptoxanthine een negatief verband te vertonen.

Diverse onderzoeken hebben een beschermende werking van selenium tegen verschillende soorten kanker aangetoond. Er zijn echter nog weinig resultaten bekend omtrent de relatie tussen selenium en blaaskanker. In **hoofdstuk 11** wordt het seleniumgehalte in teennagels van deelnemers van de NLCS in verband gebracht met de kans op blaaskanker. We vonden een negatief verband tussen seleniumstatus en de kans op blaaskanker (RR=0.67 voor hoogste versus laagste quintiel van selenium status).

De relaties tussen enerzijds de kans op blaaskanker en anderzijds beroepsmatige blootstelling aan verfstoffen, polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK), dieseluitlaatgassen en aromatische amines worden gepresenteerd in **hoofdstuk 12**. De resultaten bieden matig bewijs voor een positief verband tussen beroepsmatige blootstelling aan verfstoffen, PAKs, aromatische amines en de kans op blaaskanker. Ondanks de kleine aantallen blootgestelde personen in het onderzoek, vonden wij een interactie-effect tussen beroepsblootstellingen en het roken van sigaretten, met name voor blootstelling aan verfstoffen. Dit suggereert dat het carcinogene effect van verfstoffen op de blaas wellicht afneemt nadat men is gestopt met roken.

In de epiloog (**hoofdstuk 13**) worden de resultaten verder besproken in relatie tot voorgaande epidemiologische literatuur en wetenschappelijk bewijs uit andere disciplines. In dit hoofdstuk wordt een poging ondernomen om het beschikbare bewijs omtrent de risico factoren van blaaskanker samen te vatten.