

# Dietary acrylamide intake and human cancer risk

Citation for published version (APA):

Hogervorst, J. G. F. (2009). *Dietary acrylamide intake and human cancer risk*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20091002jh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20091002jh](https://doi.org/10.26481/dis.20091002jh)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

In 2002, acrylamide, a known rodent carcinogen, was detected in common foods, such as coffee, French fries, potato crisps and cookies (**Chapter 1**). Due to its ubiquitous presence in foods and concentrations of up to 3 mg/kg in foods, acrylamide might be responsible for a considerable part of the diet-related cancer cases, according to some researchers involved in acrylamide research. However, their estimates were based on extrapolation of high dose exposure in rats to low dose exposure in humans, and are therefore surrounded by considerable uncertainty. Epidemiological studies can reduce this uncertainty.

The topic of this thesis is the human cancer risk associated with dietary intake of acrylamide. It describes the results of epidemiological analyses of the association between dietary acrylamide intake and the risk of several types of cancer in a prospective cohort study. Because of the wide distribution of acrylamide in the body upon exposure, the association between dietary acrylamide intake and the risk of cancer in many organs was studied.

The analyses took place within the Netherlands Cohort Study on diet and cancer (NLCS), which started in September 1986 with the enrolment of 58,279 men and 62,573 women aged 55-69 years. At baseline, data on dietary habits and other risk factors for cancer were collected by means of a self-administered questionnaire. Data processing and analysis were based on the case-cohort approach, because the desired level of detail of the questionnaire (e.g., open-ended questions) made the processing of the questionnaires of the total cohort infeasible. Therefore, questionnaires were not processed for the total cohort, but only for a subcohort and the cancer cases. Following the case-cohort approach, cancer cases were enumerated for the entire cohort (providing the numerator information for estimating incidence rates), whereas the accumulated person-years at risk for the entire cohort were estimated from a subcohort of 5000 men and women randomly sampled from the entire cohort at baseline (providing the denominator information for estimating incidence rates). Since the start of the study, the subcohort has been followed up regularly for vital status and emigration information. Incident cases in the total cohort have been detected by annual computerised record linkages to the regional cancer registries and the Netherlands Pathology Registry (PALGA). The completeness of cancer follow-up through linkage with the national cancer registry was estimated to be at least 96%. The follow-up of the subcohort for vital status was nearly 100% complete at the end of the follow-up period. To study the relationship between acrylamide intake and cancer risks, hazard ratios (type of incidence rate) were calculated using Cox proportional hazards analysis. Because cigarette smoke is a very important source of acrylamide, subgroup analyses were done for non-, and where possible, never-smokers.

In the NLCS, a food frequency questionnaire with questions on 150 foods administered at baseline was used to estimate dietary habits. The acrylamide intake was estimated from the mean acrylamide level of foods from the Dutch market, and the frequency of consumption and portion size of the foods. Using this questionnaire, the mean acrylamide intake in the subcohort was estimated at 22.5 µg per day for men and 21.0 for women, which corresponds to 0.29 and 0.32 µg/kg bodyweight per day.

Acrylamide concentrations vary considerably not only between foods, but also within foods, due to varying processing conditions and the presence of acrylamide precursors. This means that assigning a single acrylamide value to an individual food entails considerable potential for misclassification, and thus the misclassification of acrylamide intake overall may be large. In **Chapter 2**, we describe the results of a study in which we investigated whether assigning a single mean acrylamide value (the same values as were used in subsequent analyses in the NLCS study) to individual foods results in a sound estimate of the acrylamide intake through a 24-hour duplicate diet. In order to do so, we both estimated and measured the acrylamide content of 39 24-hour duplicate diets. The Spearman correlation coefficient between chemically determined acrylamide content and the estimated acrylamide content of the duplicate diets was 0.82 ( $p < 0.001$ ). This shows that assigning a single mean acrylamide value to individual foods, which was done to estimate the acrylamide content of the duplicate diets, does not preclude a good rank estimate of the true acrylamide content. The observed correlation strengthens the confidence in the validity of the acrylamide intake assessment in the NLCS.

**Chapter 3** presents the results of the analysis of the association between dietary acrylamide intake and postmenopausal endometrial, ovarian and breast cancer risk. We observed increased risks of endometrial and ovarian cancer with increasing dietary acrylamide intake, particularly among never-smokers. The risk of breast cancer was not associated with acrylamide intake. Compared with the lowest quintile of acrylamide intake, multivariable-adjusted hazard ratios (HRs) for endometrial, ovarian, and breast cancer in the highest quintile were 1.29 (95% confidence interval (CI): 0.81-2.07), 1.78 (95% CI: 1.10-2.88), and 0.93 (95% CI: 0.73-1.19), respectively. For never-smokers, the corresponding HRs were 1.99 (95% CI: 1.12-3.52), 2.22 (95% CI: 1.20-4.08), and 1.10 (95% CI: 0.80-1.52).

The results of the analyses on renal cell, bladder and prostate cancer are described in **Chapter 4**. We found some indications for a positive association between dietary acrylamide intake and renal cell cancer risk, particularly among long-term smokers. Overall, there were no positive associations with bladder and prostate cancer risk. Compared with the lowest quintile of acrylamide intake, multivariable-adjusted hazard ratios for renal cell, bladder, and prostate cancer in the highest quintile were 1.59 (95% CI: 1.09-2.30), 0.91 (95% CI: 0.73-1.15), and 1.06 (95% CI: 0.87-1.30), respectively. There was an inverse, statistically non-significant, trend for advanced prostate cancer risk in never-smokers. For renal cell cancer, results were the same for men and women, whereas there were some indications for an inverse association with bladder cancer risk in women only.

**Chapter 5** describes the associations between dietary acrylamide intake and the risk of gastrointestinal cancers. The multivariable-adjusted HR for the highest quintile of acrylamide intake compared with the lowest was 1.00 (95% CI: 0.84-1.20), 1.06 (95% CI: 0.78-1.45), 0.98 (95% CI: 0.68-1.40), and 0.83 (95% CI: 0.54-1.30) for colorectal, gastric, pancreatic, and oesophageal cancer, respectively. For never or former smokers, there was no

statistically significant association with acrylamide intake either. There were some significantly increased risks within subgroups defined by body mass index, non-occupational physical activity and age, factors that were *a priori* selected based on their capacity to modify cytochrome P4502E1 activity. Overall, acrylamide intake was not associated with gastrointestinal cancer risk, but some subgroups deserve attention in future research.

The association between acrylamide intake and lung cancer risk is described in **Chapter 6**. The multivariable-adjusted HR in the highest versus the lowest quintile of intake was 1.03 (95% CI: 0.77-1.39) for men, and 0.45 (95% CI: 0.27-0.76) for women. The results were not substantially different in never-smokers. Upon investigation of histological subtypes, the inverse association in women was strongest for the histological lung cancer subtype adenocarcinoma.

In **Chapter 7**, the results of the analyses on brain cancer are described. Compared with the lowest quintile of acrylamide intake, the multivariable-adjusted HR was 0.87 (95% CI: 0.54-1.41) in the highest quintile of acrylamide intake. Also in the subgroups based on histology (microscopic verification, astrocytic gliomas, and high-grade astrocytic gliomas) and smoking there was no association

**Chapter 8** presents the results for head/neck and thyroid cancer. Dietary acrylamide intake was not associated with an increased risk of oral cavity cancer (multivariable-adjusted HR of highest category versus lowest category of acrylamide intake, 95% CI: 0.72, 0.36-1.42), oro-hypopharynx cancer (0.61, 95% CI: 0.33-1.12), larynx cancer (0.93, 95% CI: 0.54-1.58) and thyroid cancer (1.33, 95% CI: 0.70-2.53). In non-smoking participants, HRs were not increased either. Stratified by sex, there were indications for a negative association with oral cavity and oro- and hypopharyngeal cancer risk in men. Acrylamide intake was statistically significantly associated with an increased risk of oral cavity cancer in non-smoking women, but case numbers were small, and thus this result has to be interpreted cautiously.

Both the experimental animal studies on acrylamide carcinogenicity and the epidemiological studies (including our own) on the association between dietary acrylamide intake and cancer risk are summarised and discussed in **Chapter 9**. Studies with mice so far have involved only subchronic acrylamide exposure (rendering increased incidences of lung and skin tumours) and therefore the current risk assessment of acrylamide is focused on the chronic exposure rat studies. Upon acrylamide administration in drinking water, rats developed tumours of the mammary glands, testes, and thyroid in both of the two studies that were done.

There are epidemiological indications that dietary acrylamide might cause cancer in humans, and the indications are strongest for postmenopausal endometrial and ovarian cancer, for which two prospective cohort studies (including our own) observed statistically significant positive associations. Two prospective cohort studies (among which was our own) have observed some indications for a positive association with postmenopausal

receptor-positive breast cancer risk, but one more strongly in smokers and the other only in never-smokers and not statistically significant. Further, a positive association was observed with renal cell cancer risk in our own study, and a positive association with oral cavity cancer risk in non-smoking women (although based on few cases) in the same cohort study. More epidemiological studies are needed to investigate the observed relationships in order to be more confident about the causality.

Interestingly, there are also indications from our own study for inverse associations with lung cancer risk in women (statistically significant), advanced prostate cancer risk in never-smoking men, bladder cancer risk in women, and oral cavity and oro- and hypopharyngeal cancer risk in men. However, also these associations need to be investigated in other studies to be able to be more confident about which are true associations and which may have been chance findings.

In the mean time, based on the precautionary principle, we are of the opinion that the current risk management approach to strive for acrylamide concentrations in foods that are as low as reasonably achievable (ALARA) should be maintained. Additionally, public health advice should be given by food safety authorities to limit intake of foods containing high concentrations of acrylamide, especially foods that do not have any known health benefits, such as French fries and potato crisps.

The known risk factors for endometrial and ovarian cancer are primarily of a hormonal nature, which raises the suggestion that acrylamide might have hormonal effects. The observed positive association between acrylamide intake and estrogen and progesterone receptor-positive breast cancer and renal cell cancer risk, and the inverse associations with lung and bladder cancer risk in women and prostate cancer risk might also fit in this hypothesis. The observed pattern of increased and decreased risks can potentially be explained by the presence or predominance of the estrogen receptor isoforms alpha and beta in the tissues that are exposed to acrylamide. The inverse associations, if true, suggest that acrylamide is involved in carcinogenesis in more ways than genotoxicity alone.

The estimated risks, based on the epidemiological studies for the cancer sites for which a positive association was observed, were considerably higher than those based on extrapolations from the rat studies, suggesting that rats may not be a good model for acrylamide-induced human carcinogenesis.

In **Chapter 10**, the main findings are summarised and discussed within the light of methodological considerations, such as multiple comparisons, confounding, and misclassification of dietary acrylamide exposure. Furthermore, recommendations for future research are given.

## Samenvatting

In 2002 werd ontdekt dat acrylamide, een stof waarvan bekend is dat die kanker veroorzaakt bij knaagdieren, aanwezig is in alledaagse voedingsmiddelen, zoals koffie, frites, chips en koekjes (**Hoofdstuk 1**). Gezien de wijdverspreide aanwezigheid en hoge gehalten (tot 3 mg/kg) in voeding, zou acrylamide verantwoordelijk kunnen zijn voor een behoorlijk aandeel van de voedingsgerelateerde kankerincidentie, volgens sommige onderzoekers die betrokken zijn bij acrylamide-onderzoek. Hun schattingen zijn echter gebaseerd op extrapolatie van hoge doses in studies met ratten naar lage doses bij mensen en daarom omgeven met een aanzienlijke hoeveelheid onzekerheid. Epidemiologische studies kunnen bijdrage aan een afname van deze onzekerheid.

Het onderwerp van dit proefschrift is de associatie tussen acrylamide-inname via voeding en kanker bij mensen. In het proefschrift worden de resultaten van epidemiologische analyses naar de relatie tussen acrylamide-inname via voeding en het risico op kanker in verschillende organen beschreven.

Deze analyses vonden plaats in het kader van de Nederlandse Cohortstudie naar voeding en kanker (NLCS) die begon in september 1986 met de inclusie van 58279 mannen en 62573 vrouwen van 55 tot en met 69 jaar oud. Bij de start van de studie werden door middel van een door de deelnemers zelf afgenomen vragenlijst gegevens over voeding en andere risicofactoren voor kanker verzameld.

De dataverwerking en -analyse vonden plaats volgens de zogenaamde case-cohortbenadering, omdat het gewenste detailniveau van de vragenlijst (bijvoorbeeld de aanwezigheid van open vragen) het onhaalbaar maakte om de vragenlijsten van het hele cohort te verwerken. Om die reden zijn alleen de vragenlijsten van een subcohort en de kankercases verwerkt. Zoals dat gaat in een case-cohort opzet, werden de incidentie cases uit het hele cohort opgespoord (leidend tot de teller van de geschatte incidentieratio's), terwijl de opgebouwde persoonstijd "at risk" van het hele cohort werd geschat aan de hand van een subcohort van 5000, aan het begin van de studie willekeurig uit het hele cohort gekozen, mannen en vrouwen (leidend tot de noemer van de geschatte incidentieratio's). Vanaf het begin van de studie werd het subcohort regelmatig opgevolgd voor informatie over de vitale status en emigratie. Incidentie cases werden opgespoord door middel van jaarlijkse elektronische koppeling aan de regionale kankerregistraties en het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). De compleetheid van deze opsporing werd geschat op tenminste 96%. De follow-up van het subcohort was bijna 100% compleet aan het eind van de follow-upperiode.

Om de relatie tussen acrylamide-inname en kankerrisico te bestuderen berekenden we hazard ratio's (een vorm van incidentieratio) met behulp van Cox proportional hazardsanalyse. Hierbij deden we aparte analyses voor niet-rokers, en waar mogelijk voor nooit-rokers, omdat sigarettenrook een belangrijke bron van acrylamideblootstelling is.

In de NLCS werd aan het begin van de studie een voedselrequentievragenlijst met vragen over 150 voedingsmiddelen afgenomen om de voedingsgewoonten van de deelnemers te schatten. De acrylamide-inname werd geschat aan de hand van het gemiddelde acrylamidegehalte van verschillende voedingsmiddelen op de Nederlandse markt en de uit

de vragenlijst verkregen informatie over frequentie en portiegrootte van consumptie van die voedingsmiddelen. De gemiddelde aldus geschatte acrylamide-inname in het subcohort was 22,5 µg per dag voor mannen en 21,0 µg per dag voor vrouwen, wat overeen komt met 0,29 en 0,32 µg/kg lichaamsgewicht per dag.

Acrylamidegehalten variëren aanzienlijk tussen, maar ook binnen voedingsmiddelen, door verschillen in productiemethodes en de aanwezigheid van acrylamideprecursors. Dit betekent dat het toekennen van één enkele gemiddelde acrylamidewaarde aan een voedingsmiddel een aanzienlijk gevaar voor misclassificatie met zich mee brengt. Daaruit volgt dat de misclassificatie van de complete acrylamide-inname groot kan zijn. In **Hoofdstuk 2** beschrijven we de resultaten van een studie waarin we onderzochten of het toekennen van één enkele gemiddelde acrylamidewaarde aan verschillende voedingsmiddelen (dezelfde gemiddelden als die ook in de latere NLCS-analyses zijn gebruikt) een afdoende schatting van de acrylamide-inname via een compleet dieet gedurende een etmaal oplevert. Hiervoor schatten en maten we de acrylamidehoeveelheid in 39 24-uurs duplicaatvoedingen. De Spearman correlatiecoëfficiënt voor de correlatie tussen de chemisch geanalyseerde en geschatte acrylamidehoeveelheid van de duplicaatvoedingen was 0,82 ( $p < 0,001$ ). Dit geeft aan dat het toekennen van één enkele acrylamidewaarde aan een voedingsmiddel, op basis waarvan de acrylamidehoeveelheid in de duplicaatvoedingen was geschat, een goede orde-van-grootte schatting van de totale acrylamidehoeveelheid mogelijk maakt. De geobserveerde correlatie geeft vertrouwen in de validiteit van de acrylamide-innameschatting in de NLCS.

In **Hoofdstuk 3** worden de resultaten van analyses naar het verband tussen acrylamide-inname via de voeding en het risico op postmenopausale baarmoeder-, eierstok- en borstkanker beschreven. We zagen verhoogde risico's op baarmoeder- en eierstokkanker bij toenemende acrylamide-inname, vooral bij nooit-rokende vrouwen. Er was geen verband met borstkanker. De voor versturende variabelen gecorrigeerde hazard ratio (HR) in het hoogste ten opzichte van het laagste kwintiel van inname was 1,29 (95% betrouwbaarheidsinterval (bi): 0,81-2,07) voor baarmoeder-, 1,78 (95% bi: 1,10-2,88) voor eierstok- en 0,93 (95% bi: 0,73-1,19) voor borstkanker. Voor nooit-rokende vrouwen waren de overeenkomstige HR's 1,99 (95% bi: 1,12-3,52), 2,22 (95% bi: 1,20-4,08) en 1,10 (95% bi: 0,80-1,52).

De resultaten van de analyses voor nier-, blaas- en prostaatcancer zijn beschreven in **Hoofdstuk 4**. We vonden aanwijzingen voor een positief verband tussen de acrylamide-inname en het risico op nierkanker, vooral bij langdurige rokers. Er was geen positief verband met het risico op blaas- en prostaatcancer. De voor versturende variabelen gecorrigeerde HR in het hoogste ten opzichte van het laagste kwintiel van inname was 1,59 (95% bi: 1,09-2,30) voor nier-, 0,91 (95% bi: 0,73-3,52) voor blaaskanker en 1,06 (95% bi: 0,87-1,30) voor prostaatcancer. Er was een statistisch niet-significante inverse relatie voor gevorderde prostaatcancer bij nooit-rokers. Voor nierkanker waren de resultaten

voor mannen en vrouwen gelijk, terwijl er alleen voor vrouwen aanwijzingen waren voor een invers verband met het blaaskankerrisico.

In **Hoofdstuk 5** staan de resultaten van de relatie tussen acrylamide-inname en het risico op kanker van het gastrointestinale systeem. De voor versturende variabelen gecorrigeerde HR in het hoogste ten opzichte van het laagste kwintiel van inname was 1,00 (95% bi: 0,84-1,20) voor colorectalkanker, 1,06 (95% bi: 0,78-1,45) voor maag-, 0,98 (95% bi: 0,68-1,40) voor alvleesklier- en 0,83 (95% bi: 0,54-1,30) voor slokdarmkanker. Ook voor nooit- of ex-rokers waren er geen statistisch significante verbanden. In enkele subgroepen, gebaseerd op Quetelet index, niet-beroepsmatige fysieke activiteit en leeftijd (factoren die mogelijk van invloed zijn op de activiteit van het enzym cytochroom P4502E1), waren er statistisch significant verhoogde acrylamide-geassocieerde risico's. Over het geheel genomen was acrylamide-inname dus niet geassocieerd met het risico op gastrointestinale tumoren, maar bepaalde subgroepen verdienen aandacht in toekomstig onderzoek.

Het verband tussen acrylamide-inname en het risico op longkanker wordt beschreven in **Hoofdstuk 6**. De voor versturende variabelen gecorrigeerde HR in het hoogste ten opzichte van het laagste kwintiel van inname was 1,03 (95% bi: 0,77-1,39) voor mannen en 0,45 (95% bi: 0,27-0,76) voor vrouwen. De resultaten voor nooit-rokers waren vergelijkbaar. Analyse op basis van het histologische subtype van de tumor liet zien dat de inverse relatie bij vrouwen het sterkst was voor het histologische longkankersubtype adenocarcinoom.

In **Hoofdstuk 7** worden de analyses voor hersentumoren beschreven. Vergeleken met de HR in het laagste kwintiel van inname was de voor versturende variabelen gecorrigeerde HR in het hoogste kwintiel 0,87 (95% bi: 0,54-1,41). We vonden ook geen verband met acrylamide in subgroepen van histologische subtypes van hersentumoren (microscopisch geverifieerde tumoren, astrocytische gliomen, en hooggradige astrocytische gliomen) of bij nooit-rokers.

De relatie tussen acrylamide-inname en het risico op hoofd/hals- en schildklierkanker, tenslotte, staat beschreven in **Hoofdstuk 8**. Er was geen verband tussen acrylamide-inname en het risico op mondholtekanker (de voor versturende variabelen gecorrigeerde HR in het laagste kwintiel van inname was 0,72, 95% bi: 0,36-1,42), oro- en hypofarynxkanker (0,61, 95% bi: 0,33-1,12), larynxkanker (0,93, 95% bi: 0,54-1,58) en schildklierkanker (1,33, 95% bi: 0,70-2,53). Ook voor niet-rokers waren er geen verhoogde HR's. Als we keken naar mannen en vrouwen afzonderlijk, waren er aanwijzingen voor een invers verband met mondholte- en oro- en hypofarynxkanker bij mannen. Acrylamide-inname was statistisch significant geassocieerd met een verhoogd risico op mondholtekanker bij niet-rokende vrouwen, maar het aantal kankergevallen in deze analyse was klein. Daarom moet deze bevinding met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

In **Hoofdstuk 9** worden de experimentele dieronderzoeken en de epidemiologische studies (waaronder de onze) naar acrylamide en kanker samengevat en bediscussieerd. De



studies die tot dusver zijn uitgevoerd met muizen betroffen slechts subchronische blootstelling (leidend tot een verhoogde incidentie van long- en huidtumoren) en daarom is de huidige kankerrisicoschatting van acrylamide gebaseerd op de chronische blootstellingssstudies met ratten. Deze ontwikkelden tumoren in borstklieren, teelballen en schildklier na acrylamidetoediening via drinkwater in de beide studies die zijn uitgevoerd.

Er zijn epidemiologische aanwijzingen dat acrylamide in de voeding kanker in mensen kan veroorzaken en die aanwijzingen zijn het sterkst voor baarmoeder- en eierstokkanker, waarvoor twee prospectieve cohortstudies (waaronder die van ons) een statistisch significant positief verband vonden. Twee prospectieve studies (waaronder opnieuw die van onszelf) hebben ook een positief verband gevonden voor postmenopausale receptorpositieve borstkanker; de een sterker in rokers en de ander alleen in nooit-rokers en niet statistisch significant. Verder was er een positieve associatie tussen acrylamide en het nierkankerrisico in onze studie en een positief verband met het risico op mondholtekanker bij niet-rokende vrouwen (gebaseerd op een klein aantal kankergevallen) in dezelfde studie. Er zijn meer epidemiologische studies nodig om de waargenomen verbanden te onderzoeken en zo een beter beeld van de causaliteit te verkrijgen.

Aan de andere kant leverde onze studie ook aanwijzingen voor een invers verband met het risico op longkanker bij vrouwen (statistisch significant), gevorderde prostaatkanker bij nooit-rokers, blaaskanker bij vrouwen en oro- en hypofarynxkanker bij mannen. Deze verbanden moeten ook in andere studies onderzocht worden om meer zekerheid te krijgen over welke bevindingen echte verbanden zijn en welke mogelijk kansbevindingen waren.

Wij zijn van mening dat in de tussentijd het voorzorgsprincipe gehanteerd moet worden bij het risicomanagement van acrylamide en dat het uitgangspunt dat de acrylamidegehalten in voeding zo laag mogelijk moeten zijn ("as low as reasonably achievable" (ALARA)) gehandhaafd moet blijven. Ter aanvulling moet er publieksvoorlichting worden gegeven door voedingsinstanties om de consumptie van voedingsmiddelen met hoge acrylamidegehalten te beperken, met name van voedingsmiddelen die geen gekende gezondheidsvoordelen opleveren, zoals frites en chips.

De bekende risicofactoren voor baarmoeder- en eierstokkanker zijn voornamelijk van een hormonale aard, waardoor de hypothese opgeworpen kan worden dat acrylamide hormonale effecten zou kunnen hebben. De waargenomen associatie tussen acrylamide-inname en oestrogeen- en/of progesteronreceptor-positieve borstkanker en de inverse associaties met long- en blaaskanker bij vrouwen kan ook in deze hypothese passen. Het waargenomen patroon van verhoogde en verlaagde risico's zou verder verklaard kunnen worden door de aanwezigheid of overheersendheid van de oestrogeenreceptorsubtypes alpha of beta in de weefsels waarmee acrylamide in contact komt. De inverse verbanden zijn, als ze waar zijn, niet in overeenstemming met de heersende hypothese dat acrylamide kanker veroorzaakt door alleen maar genotoxische mechanismen.

De acrylamiderisicoschattingen uit de epidemiologische studies die een positief verband met kanker waarnamen zijn aanzienlijk hoger dan de schattingen die gebaseerd zijn op extrapolatie vanuit de studies met ratten, wat erop zou kunnen duiden dat ratten geen goed model zijn voor acrylamide-geïnduceerde kanker bij mensen.

In **Hoofdstuk 10** worden de belangrijkste bevindingen samengevat en bediscussieerd in het licht van methodologische beperkingen, zoals “multiple comparisons”, confounding en misclassificatie van de acrylamide-inname via de voeding. Verder worden er aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gegeven.