

Lifestyle factors and risk of pancreatic cancer

Citation for published version (APA):

Heinen, M. M. (2011). *Lifestyle factors and risk of pancreatic cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20110224mh>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20110224mh](https://doi.org/10.26481/dis.20110224mh)

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

SUMMARY

Pancreatic cancer is the 5th leading cause of cancer death in Europe and 4th in the United States. Survival rates for pancreatic cancer are amongst the worst of all cancers with a median survival of about 3 months and a 5-year survival rate of $\leq 6\%$.

Because the pancreas is intimately related to digestion and absorption, it is reasonable to place diet high among the possible risk factors for pancreatic cancer. However, the specific dietary components and mechanisms that might be involved in the etiology of pancreatic cancer remain unclear, primarily because of limited and inconsistent study findings. One of the reasons that study findings have been inconsistent between case-control studies and cohort studies might be because case-control studies are prone to more biases, including recall bias, compared with cohort studies. Recall bias could lead to risk estimates that are either exaggerated or underestimated because dietary intake is assessed in cases after diagnosis. Furthermore, patients in case-control studies tend to report current rather than past diet which can introduce bias because current diet might be influenced by prediagnostic symptoms of disease. Differential misclassification of the exposure could also have occurred due to the need to use next-of-kin interviews in case-control studies because pancreatic cancer is rapidly fatal. In addition, case-control studies of pancreatic cancer are highly susceptible to selection bias due to the high fatality rates among pancreatic cancer cases. Pancreatic cancer shows relatively low incidence rates, which has resulted in relatively low case numbers in most prospective studies. A large-scale cohort study with a substantial number of cases would be informative to overcome these biases and to make a substantial contribution to the epidemiological knowledge regarding the association between risk factors and pancreatic cancer risk. The prospective design avoids differential misclassification and the need to use next-of-kin respondents.

The overall aim of this thesis was to investigate the associations between dietary and lifestyle factors and pancreatic cancer risk. These factors were investigated within the context of the Netherlands Cohort Study (NLCS) on diet and cancer. This prospective study was initiated in September 1986. At baseline, a total of 120,852 men and women aged 55 to 69 years returned a self-administered questionnaire on habitual dietary, lifestyle, and other risk factors for pancreatic cancer. For increased efficiency in the processing of the questionnaire and follow-up, the case-cohort approach was used. A randomly drawn subcohort consisting of 5,000 men and women was actively followed up for vital status to estimate the accumulating person time at risk, whereas the entire cohort was followed up annually for cancer occurrence by record linkage to the Netherlands Cancer Registry and the Netherlands Pathology Registry. Follow-up is still ongoing for the NLCS, which is why two different follow-up periods were used in this thesis. For the first part of the thesis, a total of 13.3 years of follow-up (baseline to December 1999) was used for the analysis, for which 408 incident exocrine pancreatic cancer cases were available. Sixty-six percent of these cases were microscopically confirmed pancreatic cancer ($n = 269$). When data became available in 2008 for a period

of 16.3 years, the follow-up period was extended. This extended follow-up period was used for the analyses described in the last chapters of this thesis, for which 520 incident exocrine pancreatic cancer cases (62% microscopically confirmed) were available.

Some studies have shown that diagnostic misclassification could seriously bias pancreatic cancer risk estimates. In a previous analysis of anthropometric measures and pancreatic cancer risk within the NLCS, a significantly positive association between body mass index and pancreatic cancer risk was observed only among microscopically verified cases, whereas this association was obscured when non-microscopically verified cases were included. Therefore, next to the overall analyses including all pancreatic cancer cases, we restricted additional analyses in this thesis to microscopically verified cases to create a group with a higher degree of diagnostic certainty of pancreatic cancer.

Previous studies showed that higher physical activity levels and energy restriction might decrease pancreatic cancer risk. In **Chapter 2**, we present the results for both non-occupational and occupational physical activity as well as energy restriction in relation to pancreatic cancer risk. The NLCS is comprised of individuals who grew up during the war years (1940-1944), the Hunger winter (winter of 1944-1945), and the Economic Depression (1932-1940). This gave us the opportunity to study the effect of energy restriction during adolescence on the risk of pancreatic cancer in later life. A number of proxy measures have been collected from cohort members that reflect the exposure to energy restriction during these three time periods. A modestly decreased pancreatic cancer risk was observed for individuals who resided in a city during the war years compared with those who did not. This was meant to indicate a period of more moderate energy restriction. Regarding the exposure to a short period of severe energy restriction during the Hunger winter, results were not clear. Individuals living in western rural area had an increased pancreatic cancer risk compared with individuals living in non-western area, whereas living in a western city was not associated. No association was observed for exposure to energy restriction during the Economic Depression. Regarding physical activity, a modestly decreased pancreatic cancer risk was observed for respondents who reported to have ever participated in sports in the past. Non-occupational physical activity at baseline and occupational physical activity were not associated with pancreatic cancer risk.

So far, most cohort studies and case-control studies have provided little or no support for a positive association between low-to-moderate alcohol use and pancreatic cancer risk, but some studies suggested that heavy alcohol intake might increase risk. In **Chapter 3**, the association between alcohol consumption and pancreatic cancer risk was examined. Compared with abstention, consuming less than 3 glasses of alcohol was not associated with pancreatic cancer risk, whereas consuming 3 or more glasses of alcohol increased pancreatic cancer risk with 57%. In a subgroup of stable alcohol users (no change during the 5 years before baseline), a similarly increased pancreatic

cancer risk was found. No associations were observed between consumption of specific alcoholic beverages and risk of pancreatic cancer, which suggests that it is ethanol itself and not the type of alcoholic beverage which plays a role in pancreatic carcinogenesis.

Studies have shown that insulin might play a role in pancreatic carcinogenesis. Insulin is secreted into the blood in response to elevated blood glucose levels; therefore, dietary factors increasing blood glucose levels may be associated with pancreatic cancer risk. Glycemic index and glycemic load are such measures. In **Chapter 4**, it was examined whether these dietary measures were positively associated with pancreatic cancer risk, but no association was observed between dietary glycemic load and glycemic index and pancreatic cancer risk in the NLCS. Also, no association was observed between the intake of carbohydrates and mono- and disaccharides and pancreatic cancer risk.

Numerous carcinogens can be produced during the process of meat preparation, which may increase pancreatic cancer risk. Furthermore, animal studies showed that polyunsaturated fatty acids increase pancreatic cancer risk. So far, findings from the numerous epidemiological studies that investigated the association between the intake of meat and different types of fat and pancreatic cancer risk have been inconsistent. In **Chapter 5**, the results are described on the associations between the consumption of fresh meat, other types of meat, and the intake of different types of fat and risk of pancreatic cancer: no association was observed. Also, no association was observed between the consumption of fish and eggs and pancreatic cancer risk.

Fruits and vegetables contain numerous substances with potential anticarcinogenic activity and could therefore play a role in prevention of pancreatic cancer. Most case-control studies observed an inverse association with total fruit and vegetable consumption, whereas results from most cohort studies have largely been null. In **Chapter 6**, we described the results of the association between fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the NLCS. Total vegetable and total fruit consumption were not associated with pancreatic cancer risk. Also, no association was observed for cooked vegetables, raw vegetables, and other specific subgroups of vegetables and fruits. Dietary carotenoids, vitamin C and E intake and use of supplements containing vitamin C or E were neither associated with pancreatic cancer risk.

To date, cigarette smoking is the most consistent risk factor for pancreatic cancer. In **Chapter 7**, the results of the analyses on active and passive cigarette smoking in relation to pancreatic cancer risk were presented. Compared to the risk of never cigarette smokers, former and current cigarette smokers had a 37% and 88% increased pancreatic cancer risk, respectively. We observed an increased pancreatic cancer risk of 51% for those smoking ≥ 20 cigarettes/day compared with never cigarette smoking, but no

dose-response relation was present. A dose-response effect was observed with duration of smoking. The hazard rate ratio for pancreatic cancer risk was 2.03 comparing smokers who smoked ≥ 40 years with never cigarette smokers. Pancreatic cancer risk was gradually reduced with increasing years of quitting among former smokers and approached the risk of never cigarette smokers after ≥ 20 years of quitting. No association was observed for passive smoking exposure and pancreatic cancer risk in women. Exclusion of ever tobacco smokers when examining the association between passive smoking and cancer risk is important to estimate the independent effect of passive smoking. Therefore, this association was not investigated in men because $>90\%$ of the men in the NLCS were ever smokers.

When for **Chapter 2** till **7** additional analyses were restricted to microscopically verified pancreatic cancer cases, results were similar to the results including all pancreatic cancer cases.

In **Chapter 8**, the main findings on the associations between pancreatic cancer risk and the lifestyle factors investigated in the current thesis were discussed in light of the existing literature – both epidemiological and mechanistic – and a final conclusion was made on the strength of the evidence so far. Additionally, some important strengths and weaknesses of the study design of the NLCS and the analyses performed in this thesis were discussed, including confounding and misclassification of exposure and disease. Some studies showed that diagnostic misclassification could seriously bias pancreatic cancer risk estimates. Differences in characteristics of cases, including age, proportion of smokers and drinkers, and tumor characteristics, by degree of diagnostic certainty might explain these biased results. However, as mentioned above, in the current thesis results restricted to microscopically verified cases were similar to the results including all pancreatic cancer cases. Furthermore, we have described that studying the combined effect of environmental risk factors and genetic factors and identifying more and better dietary biomarkers might gain further insights in the possible association of dietary exposures and pancreatic cancer risk.

In summary, we observed significantly increased pancreatic cancer risks for heavy alcohol consumption and for active cigarette smoking, whereas quitting smoking reduced risk. No association was observed with exposure to passive smoking. Participating in sports in the past moderately decreased pancreatic cancer risk, whereas findings with respect to proxies for energy restriction did not support our hypothesis that energy restriction may reduce pancreatic cancer risk. We observed no association with the other dietary factors that were investigated, including glycemic index, glycemic load, intake of carbohydrates, meat, fat, fruit, vegetables, carotenoids, and vitamins C and E.

Samenvatting

SAMENVATTING

Alvleesklierkanker staat op de 5^{de} plaats van de ranglijst van doodsoorzaken aan kanker in Europa en op de 4^{de} plaats in the Verenigde Staten. Overlevingskansen voor alvleesklierkanker behoren tot de slechtste van alle vormen van kanker met een mediane overleving van ongeveer 3 maanden en een 5-jaars overlevingskans van 6% of minder.

Omdat de alvleesklier een belangrijke rol speelt in de spijsvertering en absorptie, zou voeding een mogelijk risicofactor voor alvleesklierkanker kunnen zijn. De specifieke voedingscomponenten en -mechanismen die mogelijk betrokken zijn in de etiologie van alvleesklierkanker zijn echter tot op heden nog onduidelijk. Dit komt voornamelijk door het beperkt aantal onderzoeken, voornamelijk cohortonderzoeken, die dit hebben onderzocht die tevens inconsistente bevindingen lieten zien. Een van de redenen dat er inconsistente bevindingen zijn gevonden tussen patiëntcontroleonderzoeken en cohortonderzoeken kan zijn dat patiëntcontroleonderzoeken gevoeliger zijn voor vertekeningen van onderzoeksresultaten dan cohortonderzoeken. De voedingsinname van patiënten is nagevraagd na vaststelling van de diagnose en dit kan leiden tot systematische verschillen in de hoeveelheid informatie en de nauwkeurigheid van de informatie tussen patiënten en controlepersonen (recall bias). Dit kan leiden tot het over- of onderschatten van het risico. Verder hebben patiënten in patiëntcontroleonderzoeken de neiging hun huidige voedingsinname te rapporteren in plaats van hun vroegere voedingsinname. Vanwege klachten veroorzaakt door hun ziekte, kunnen patiënten echter hun huidige voedingsinname hebben aangepast voordat hun ziekte is gediagnosticeerd. In patiëntcontroleonderzoeken moet vaak de informatie over de risicofactoren van patiënten worden nagevraagd aan naaste familieleden. Dit komt omdat de meeste patiënten na het vaststellen van de diagnose alvleesklierkanker zeer snel overlijden, waardoor navraag bij de patiënt zelf vaak niet mogelijk is. Dit kan leiden tot differentiële misclassificatie van risicofactoren. Het zeer snel overlijden van patiënten na vaststelling van de diagnose zorgt er ook voor dat patiëntcontroleonderzoeken naar alvleesklierkanker zeer gevoelig zijn voor selectie bias. Het aantal nieuwe gevallen van alvleesklierkanker in de bevolking is relatief laag waardoor het aantal gevallen in de meeste prospectieve onderzoeken ook relatief laag is. Een grootschalig cohortonderzoek met een aanzienlijk aantal patiënten zou deze vertekeningen van onderzoeksresultaten kunnen overwinnen en zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de epidemiologische kennis over het verband tussen risicofactoren en alvleesklierkanker. De prospectieve opzet van de het cohortonderzoek vermijdt differentiële misclassificatie en de noodzaak om gegevens van patiënten na te vragen aan naaste familie.

De doelstelling van dit proefschrift was het onderzoeken van de verbanden tussen voedings- en leefstijlfactoren en het risico op alvleesklierkanker. Hierbij werd gebruik gemaakt van de onderzoeksgegevens uit de Nederlandse Cohort Studie (NLCS) naar voeding en kanker. Dit prospectief onderzoek is gestart in september 1986. In totaal

hebben 120.852 mannen en vrouwen in de leeftijd van 55 tot 69 jaar in 1986 een vragenlijst retour gezonden over hun gebruikelijke eetgewoonten, leefstijl en andere risicofactoren voor alvleesklierkanker. Vanwege de efficiëntie in het verwerken van de vragenlijsten en het opvolgen van de deelnemers, is the case-cohortbenadering gebruikt. Een aselect getrokken steekproef uit het cohort, het subcohort bestaande uit 5.000 mannen en vrouwen, werd opgevolgd voor informatie over overlijden. Zo kon voor elk subcohortlid het totaal aantal persoonsjaren die hij of zij had bijgedragen aan het onderzoek worden vastgesteld wat weer werd gebruikt voor een schatting van de opgebouwde persoonsjaren in het hele cohort. Voor het hele cohort werd jaarlijks het optreden van kanker vastgesteld door een koppeling tussen de gegevens van de NLCS en de Nederlandse Kanker Registratie en Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). De deelnemers binnen de NLCS worden nog steeds opgevolgd, waardoor in dit proefschrift twee verschillende follow-up periodes zijn gebruikt. Voor het eerste gedeelte van het proefschrift hebben we een follow-up tijd van 13.3 jaar gebruikt (start van het onderzoek tot en met december 1999), waarbinnen 408 alvleesklierkankerpatiënten zijn gediagnosticeerd. Hiervan hadden 66% patiënten (n = 269) microscopische bevestiging. In 2008 werd de follow-up periode verlengd toen informatie beschikbaar kwam voor een periode van 16.3 jaar. Voor de laatste hoofdstukken van dit proefschrift is van deze verlengde follow-up periode gebruik gemaakt, waarbinnen 520 alvleesklierkankerpatiënten (62% microscopisch bevestigd) zijn gediagnosticeerd.

Sommige onderzoeken hebben laten zien dat het verkeerd classificeren van patiënten (diagnostische misclassificatie) de risicoschattingen voor alvleesklierkanker ernstig kunnen vertekenen. In een vorig onderzoek binnen de NLCS naar het verband tussen antropometrie en alvleesklierkanker, werd al gezien dat er een significant positief verband bestaat tussen de body mass index en alvleesklierkanker binnen de groep patiënten met microscopisch bevestigde alvleesklierkanker. Dit verband werd niet meer aangetoond zodra ook de patiënten zonder microscopische bevestiging werden geïncludeerd in deze analyse. Daarom hebben we in dit proefschrift eerst alle analyses uitgevoerd met alle alvleesklierkankerpatiënten, waarna we vervolgens extra analyses uitgevoerd hebben waarin alleen patiënten met microscopisch bevestigde alvleesklierkanker zijn geïncludeerd. Dit om een groep met patiënten te krijgen waarvan met meer zekerheid gezegd kan worden dat ze alvleesklierkanker hebben.

Voorgaande onderzoeken lieten zien dat hogere lichamelijke activiteitsniveaus en energierestrictie het risico op het krijgen van alvleesklierkanker zou kunnen verlagen. In **Hoofdstuk 2** presenteren we de resultaten voor lichamelijke activiteit, zowel tijdens als buiten het werk, en energierestrictie in relatie tot het risico op alvleesklierkanker. De NLCS bestaat uit individuen die zijn opgegroeid gedurende de oorlogsjaren (1940-1944), de Hongerwinter (winter van 1944-1945) en de crisisjaren (1932-1940). Dit gaf ons de gelegenheid het effect te bestuderen van energierestrictie gedurende de adolescentie op het krijgen van alvleesklierkanker op latere leeftijd. Informatie over een

aantal proxy-maten van de deelnemers zijn met dit doel verzameld om zo hun blootstelling aan energiereductie gedurende de drie bovenstaande periodes te meten. Er werd een verlaagd risico op alvleesklierkanker aangetoond voor individuen die gedurende de oorlogsjaren in een stad woonden vergeleken met diegenen die niet in een stad woonden. Deze proxy-maat was een maat voor een meer gematigde energiereductie. Wat betreft de blootstelling aan een korte periode van extreme energiereductie gedurende de Hongerwinter waren resultaten niet eenduidig. Individuen die in het westen op het platteland woonden hadden een verhoogd risico op alvleesklierkanker vergeleken met individuen die niet in het westen woonden, terwijl het wonen in een stad in het westen niet was geassocieerd. Geen associatie werd waargenomen voor de blootstelling aan energiereductie gedurende de Economische Depressie. Voor lichamelijke activiteit werd er een verlaagde kans op het krijgen van alvleesklierkanker gezien voor de deelnemers die in 1986 rapporteerden ooit aan sport gedaan te hebben. Voor lichamelijke activiteit in 1986 buiten het werk en lichamelijke activiteit tijdens het werk bleek er geen verband te bestaan met het risico op alvleesklierkanker.

Tot dusverre hebben de meeste cohort- en patiëntcontroleonderzoeken geen tot weinig bewijs geleverd dat er een positief verband bestaat tussen laag-tot-matig alcoholgebruik en het risico op het krijgen van alvleesklierkanker. Maar er zijn onderzoeken die erop duiden dat overmatig alcoholgebruik het risico zou kunnen verhogen. In **Hoofdstuk 3** is de relatie tussen alcoholconsumptie en alvleesklierkanker onderzocht. Het drinken van minder dan 3 glazen alcohol was niet geassocieerd met het risico op alvleesklierkanker ten opzichte van geheelonthouding. Echter verhoogde het drinken van 3 of meer alcoholische consumpties de kans op het krijgen van alvleesklierkanker met 57% ten opzichte van geheelonthouding. In een subgroep van stabiele alcoholgebruikers (geen verandering in gebruik gedurende de 5 jaar voor de start van het onderzoek) werd een vergelijkbaar verhoogde kans op het krijgen van alvleesklierkanker aangetoond. Er bleek geen verband te bestaan tussen de inname van specifieke alcoholische dranken en het risico op alvleesklierkanker, wat suggereert dat het alcohol zelf is dat een rol speelt in het ontstaan en de groei (carcinogenese) van alvleesklierkanker en niet de soort alcoholische drank.

Onderzoeken hebben laten zien dat insuline een rol speelt in de carcinogenese van alvleesklierkanker. Insuline wordt afgegeven in het bloed als reactie op verhoogde bloedglucose waarden. Daarom zouden voedingsfactoren die bloedglucosewaarden verhogen, geassocieerd kunnen zijn met het risico op alvleesklierkanker. Glykemische index en glykemische load zijn voorbeelden van dergelijke factoren. In **Hoofdstuk 4** is onderzocht of deze voedingsfactoren positief geassocieerd waren met het risico op alvleesklierkanker, maar er bleek geen verband te bestaan tussen de glykemische index en glykemische load en het risico op alvleesklierkanker binnen de NLCS. Ook bleek er geen verband te bestaan tussen de inname van koolhydraten en mono- en disacchariden en het risico op alvleesklierkanker.

Bij de bereiding van vlees kunnen vele kankerverwekkende stoffen ontstaan welke het risico op alvleesklierkanker zouden kunnen verhogen. Verder liet dieronderzoek zien dat meervoudig onverzadigde vetzuren het risico op alvleesklierkanker verhogen. Bevindingen van de talrijke epidemiologische onderzoeken die tot dusverre gedaan zijn naar de relatie tussen de inname van vlees en verschillende soorten vet en het risico op alvleesklierkanker, zijn inconsistent. In **Hoofdstuk 5** zijn de resultaten beschreven van het verband tussen verschillende soorten vlees en inname van verschillende vetsoorten en het risico op alvleesklierkanker: er bleek geen verband te bestaan. Tevens bleek er geen verband te bestaan tussen de consumptie van vis en eieren en het risico op alvleesklierkanker.

Fruit en groenten bevatten vele stoffen met potentiële antikankerverwekkende werking en zou daarom een rol kunnen spelen in de preventie van alvleesklierkanker. De meeste patiëntcontroleonderzoeken hebben een beschermend effect aangetoond van totaal fruit en groente consumptie, terwijl voor de meest cohortonderzoeken geen verband bleek te bestaan. In **Hoofdstuk 6** hebben we de resultaten beschreven over de relatie tussen fruit en groenteconsumptie en het risico op alvleesklierkanker binnen de NLCS. Voor totale groente en totale fruitconsumptie bleek geen verband te bestaan met het risico op alvleesklierkanker. Ook bleek er geen verband te bestaan voor gekookte groenten, rauwe groenten en andere subgroepen van groente en fruit. Ook voor carotenoïden, vitamine C en E inname en het gebruik van supplementen die vitamine C of E bevatten bleek geen verband te bestaan met het risico op alvleesklierkanker.

Tot op heden is het roken van sigaretten een van de meest consistente risicofactoren van alvleesklierkanker. In **Hoofdstuk 7** zijn de resultaten van de analyses naar het actief en passief roken van sigaretten in relatie tot het risico op alvleesklierkanker gepresenteerd. Zowel ex- als huidige sigarettenrokers hadden een verhoogde kans van respectievelijk 37% en 88% op het krijgen van alvleesklierkanker ten opzichte van nooit sigarettenrokers. We zagen een verhoogd alvleesklierkanker risico van 51% voor diegenen ≥ 20 sigaretten/dag rookten vergeleken met diegenen die nooit sigaretten rookten, maar er werd geen dosisrespons relatie aangetoond. Er werd een dosisrespons relatie gezien met het aantal jaren roken. De hazard ratio voor het risico op alvleesklierkanker was 2.03 wanneer rokers die ≥ 40 jaar hadden gerookt vergeleken werden met mensen die nooit hadden gerookt. Het risico op alvleesklierkanker werd geleidelijk verlaagd met het toenemend aantal jaren dat ex-rokers gestopt waren met roken en naderde na ≥ 20 jaar het risico van nooit sigarettenrokers. Er bleek geen verband te bestaan tussen de blootstelling aan passief roken en alvleesklierkanker bij vrouwen. Het is belangrijk om mensen die ooit gerookt hebben uit te sluiten bij onderzoek naar de relatie tussen passief roken en het risico op kanker om het onafhankelijke effect van passief roken te kunnen schatten. Daarom hebben we deze relatie niet onderzocht

bij mannen aangezien meer dan 90% van de mannen binnen de NLCS ooit hadden gerookt.

Toen voor de **Hoofdstukken 2** tot en met **7** aanvullende analyses uitgevoerd werden waarin we ons beperkten tot de patiënten met microscopisch bevestigde alvleesklierkanker, waren de resultaten van deze analyses vergelijkbaar met de resultaten van de analyses waarin alle alvleesklierkanker patiënten waren geïncludeerd.

In **Hoofdstuk 8** zijn de belangrijkste bevindingen van de in dit proefschrift onderzochte verbanden tussen alvleesklierkanker en de leefstijlfactoren, bediscussieerd in het licht van de bestaande literatuur, zowel epidemiologisch en mechanistisch, en is er een eindconclusie getrokken over de sterkte van het bewijs tot dusverre. Vervolgens zijn er een aantal belangrijke sterke en zwakke punten van de opzet van de NLCS en de analyses uitgevoerd in dit proefschrift bediscussieerd, waaronder confounding en misclassificatie van de risicofactoren en ziekte. Sommige onderzoeken lieten zien dat diagnostische misclassificatie de risicoschattingen voor alvleesklierkanker ernstig kunnen vertekenen. Verschillen in de karakteristieken van patiënten, waaronder leeftijd, proportie van rokers en drinkers, en tumor karakteristieken, binnen de mate van diagnostische misclassificatie zou deze vertekende resultaten kunnen verklaren. Zoals hierboven al beschreven is, lieten de onderzoeken beschreven in dit proefschrift echter geen verschil zien tussen de resultaten van de analyses beperkt tot patiënten met microscopisch bevestigde alvleesklierkanker en de resultaten van de analyses met alle alvleesklierkankerpatiënten. Verder hebben we beschreven dat het onderzoeken van het gecombineerde effect van omgevingsrisicofactoren en genetische factoren en het identificeren van meer en betere biomarkers meer inzicht zou kunnen geven in het mogelijke verband tussen voedingsrisicofactoren en het risico op alvleesklierkanker.

Samenvattend zagen we significant verhoogde risico's op het krijgen van alvleesklierkanker voor overmatig alcoholgebruik en voor het roken van sigaretten, terwijl het stoppen met roken het risico verlaagde. Er bleek geen verband te bestaan met blootstelling aan passief roken. Het ooit aan gesport gedaan te hebben verlaagde het risico op het krijgen van alvleesklierkanker. Bevingendingen met betrekking tot de proxy-maten voor energierestrictie ondersteunde onze hypothese niet dat energierestrictie het risico op het krijgen van alvleesklierkanker zou verlagen. Er bleek geen verband te bestaan met de andere onderzochte voedingsfactoren, waaronder glykemische index, glykemische load, de inname van koolhydraten, vlees, vet, fruit, groente, carotenoïden en vitamine C en E.