

# Barrett's esophagus and esophageal and gastric cancer subtypes : an epidemiologic perspective

Citation for published version (APA):

Steevens, J. (2010). *Barrett's esophagus and esophageal and gastric cancer subtypes : an epidemiologic perspective*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20101201js>

## Document status and date:

Published: 01/01/2010

## DOI:

[10.26481/dis.20101201js](https://doi.org/10.26481/dis.20101201js)

## 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 / Samenvatting

## SUMMARY

Cancer affects millions of persons in the world. In the Netherlands, cancer has become the most important cause of death in 2008. This thesis concerns two types of cancer: cancer of the esophagus, and cancer of the stomach. Esophageal and gastric cancer are diseases with a poor prognosis: the 5-year survival rate is only 14% for esophageal cancer and 21% for gastric cancer. Besides these cancers, this thesis also concerns Barrett's esophagus (BE). BE is a condition of the lower esophagus, in which the normal squamous epithelium is replaced by columnar epithelium. Patients with BE are at increased risk of developing esophageal adenocarcinoma (Chapter 1).

There are some indications that the two main subtypes of esophageal cancer, esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and esophageal adenocarcinoma (EAC), have a different etiology. This is also true for the two subtypes of gastric cancer: gastric cardia adenocarcinoma (GCA) and gastric non-cardia adenocarcinoma (GNCA). First, esophageal and gastric cancer subtypes are geographically differently distributed. Second, the trends in incidence rates of these cancer subtypes differ. Third, the male-to-female ratio of the incidence of these cancers differs by subtype.

In this thesis, we investigated whether the risk factors for ESCC, EAC, GCA, and GNCA are indeed different. We studied cigarette smoking, alcohol consumption, overweight, toenail selenium status, and consumption of vegetables and fruits. Further, we also looked into the association of these factors with the risk of BE. These lifestyle factors can potentially be modified and can thus have a role in primary prevention.

The research described in this thesis is based on a prospective cohort study: the Netherlands Cohort Study on diet and cancer (NLCS). The NLCS was initiated in September 1986, with the enrollment of 120,852 men and women aged 55-69 years. These subjects were randomly selected from Dutch municipal population registries. At baseline, all subjects filled out a questionnaire on dietary habits, lifestyle, and other risk factors for cancer. According to the case-cohort approach, data are processed and analyzed for a random sample of the cohort (the subcohort) and cases. The subcohort consists of 5,000 men and women who were sampled at baseline. This subcohort is followed-up for vital status and migration and is used to estimate the person-time at risk for the total cohort. Incident cases of BE and cancer were identified in the whole cohort. BE cases were identified through record linkage with data from PALGA (the nationwide registry for histopathology and cytopathology in the Netherlands). The existence of this unique nationwide pathology registry offered us the opportunity to study BE within a prospective cohort study. A pathologist reviewed and coded further characteristics of the BE cases from the PALGA data. Incident cancer cases were identified through record linkages with PALGA and the Netherlands Cancer Registry. The cohort has been followed-up for vital status through record linkage with the Central Bureau of Genealogy and automated municipal population registries. For deceased cohort members we also obtained information on the cause of death from

Statistics Netherlands. The research described in this thesis was based on 16.3-year follow-up data of the cohort (September 17, 1986 through December 31, 2002).

Chapter 2 describes the association between overweight, smoking, and alcohol consumption and the risk of BE. Overweight and obesity were associated with an increased risk of BE in women, but not in men. The association in women was not specifically due to abdominal overweight. Former cigarette smokers were at 30% increased risk of BE, but current smokers were not. Smoking duration showed a positive association with BE risk, while alcohol consumption was not associated with an increased risk of BE.

A study on toenail selenium status and its relationship with risk of BE is presented in Chapter 3. We did not find an association between selenium and risk of BE. No association was found either in subgroups defined by sex, smoking status, body mass index, or intake of antioxidants. For BE cases that later progressed to high-grade dysplasia or adenocarcinoma, we observed an inverse association with selenium.

In Chapter 4 we used the data of the NLCS to follow BE patients for incidence of esophageal and gastric cancer, other cancers, and cause-specific mortality. We found that esophageal and gastric cancer occurred 10 and nearly 2 times more frequently, respectively, in BE patients than in the general population. Total incidence of all other cancers was 30% increased in BE patients. Small intestinal and pancreatic cancer incidence were increased in particular. All-cause mortality and cause-specific mortality were not increased.

For the study in Chapter 5, we used data from the European Network of Cancer Registries. We described the incidence trends of esophageal and gastric cancers in 13 European countries in the period 1983-1997. The incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia rose in most, but not all, countries, mostly 1-7% per year. Incidence of ESCC rose in women from all countries and in men from Northern Europe and Slovakia, but declined mostly in men from Southern and Western Europe. In nearly all countries, the incidence of GNCA declined.

The results described in Chapter 6 indicate that consumption of 3 or more glasses alcoholic beverages per day was related to a 4- to 5-fold increase in risk of ESCC. Alcohol consumption was not related to risk of EAC, GCA, and GNCA, while cigarette smoking increased the risk of all four cancers 1.5 to 2 times. Furthermore, combined exposure to alcohol and cigarette smoking was associated with a very strong increase in ESCC risk: up to 8 times compared with people who did not drink or smoke.

In Chapter 7, the results are presented for the association between toenail selenium status and risk of ESCC, EAC, and GCA. These results indicate that a high selenium status is associated with a strong decrease in risk of ESCC. An inverse association was also found for GCA. For EAC, inverse associations with selenium were found in subgroups: women, never smokers, and persons with a low antioxidant intake.

The relation between consumption of vegetables and fruits and risk of ESCC, EAC, GCA, and GNCA is described in Chapter 8. The results generally indicated inverse

associations. Specifically, raw vegetables were associated with a lower EAC risk and Brassica vegetables were associated inversely with GCA risk. Citrus fruits were inversely associated with EAC and GCA risk. Specifically for current smokers, vegetables and fruits intake was inversely associated with ESCC and EAC risk. Consumption of vegetables and fruits may therefore protect against development of esophageal and gastric cancer subtypes.

This thesis concludes with a discussion of the findings described in this thesis (Chapter 9). We make comparisons between ESCC and EAC, and conclude that these cancers are different with regard to various aspects, among others risk factors and incidence trends. GCA and GNCA are also compared, and here we also draw the conclusion that these cancers are different in these respects. Because of these observed differences, we believe it is neither informative to study esophageal cancer as one entity nor to study gastric cancer as one entity in etiologic research. Therefore, we recommend separate analyses of ESCC, EAC, GCA, and GNCA in future studies. Further, it appears that EAC and GCA are quite similar diseases that are very difficult to distinguish. It may therefore not be useful to keep trying to separate these, and we therefore suggest treating these diseases as one entity: gastroesophageal junction adenocarcinomas. Finally, we compare BE and EAC. It appears that the associations found for EAC are less strong or not present for BE, for the risk factors described in this thesis. A comparison between BE and EAC in future studies is valuable, as it may give clues about the etiologically relevant time window for exposures. More - preferably high quality - research into the relation between lifestyle factors and risk of development and progression of BE is needed, as data are still very limited.

## SAMENVATTING

Kanker treft miljoenen mensen in de wereld. In Nederland is kanker in 2008 de belangrijkste doodsoorzaak geworden. Dit proefschrift gaat over twee vormen van kanker: slokdarmkanker en maagkanker. Slokdarm- en maagkanker zijn ziekten met een slechte prognose: de 5-jaarsoverleving is slechts 14% voor slokdarm- en 21% voor maagkanker. Naast deze kankers gaat dit proefschrift ook over Barrett's slokdarm. Barrett's slokdarm is een aandoening van het onderste deel van de slokdarm, waarbij het normale plaveiselepitheel is vervangen door cilinderepitheel. Patiënten met Barrett's slokdarm hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van adenocarcinoom van de slokdarm (Hoofdstuk 1).

Er zijn aanwijzingen dat de twee belangrijkste vormen van slokdarmkanker, plaveiselcelcarcinoom (PC) en adenocarcinoom (AC), een verschillende ontstaansgeschiedenis hebben. Dit geldt ook voor de twee vormen van maagkanker: kanker van de cardia van de maag (CC) en kanker van andere delen van de maag (NCC). Ten eerste zijn de vier vormen van slokdarm- en maagkanker anders verdeeld over de wereld. Ten tweede zijn er verschillen in de tijdstrends in het vóórkomen van deze vormen van kanker. Ten derde is de man-vrouw verhouding van het vóórkomen van deze vormen van kanker verschillend.

In dit proefschrift onderzochten we of de risicofactoren voor PC, AC, CC en NCC inderdaad verschillend zijn. We bestudeerden het roken van sigaretten, alcohol consumptie, overgewicht, seleniumgehalte in teennagels, en groente- en fruitconsumptie. Verder bekeken we ook het verband tussen deze risicofactoren en de kans op het krijgen van Barrett's slokdarm. Deze leefstijlfactoren kunnen mogelijk worden veranderd en kunnen daarom een rol spelen bij het voorkómen van ziekten.

Het onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift is voornamelijk gebaseerd op een prospectief cohortonderzoek: de Nederlandse Cohort Studie naar voeding en kanker (NLCS). De NLCS is in 1986 gestart met 120.852 mannen en vrouwen van 55-69 jaar oud. Deze deelnemers zijn willekeurig geselecteerd uit Nederlandse bevolkingsregisters. Aan het begin van de studie hebben alle deelnemers een vragenlijst ingevuld die ging over voedingsgewoonten, leefstijl en andere risicofactoren voor kanker. De verwerking en analyse van de onderzoeksgegevens gebeurde volgens de 'case-cohort' benadering. Daarbij worden de kankergevallen uit het gehele cohort geanalyseerd samen met het subcohort. Dit subcohort bestaat uit een willekeurige steekproef van 5.000 mannen en vrouwen, die aan het begin van de studie getrokken is uit het cohort. Het subcohort wordt opgevolgd voor informatie over overlijden en emigratie en het wordt gebruikt om de persoonstijd 'at risk' in het gehele cohort te schatten. Nieuwe gevallen van Barrett's slokdarm en kanker worden opgespoord in het gehele cohort. De identificatie van patiënten met Barrett's slokdarm vond plaats door koppeling met gegevens van PALGA (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief). Het bestaan van dit unieke landelijke archief gaf ons de mogelijkheid om Barrett's slokdarm te bestuderen in een prospectief

cohortonderzoek. Een patholoog bekeek de PALGA gegevens en codeerde verdere kenmerken van de patiënten met Barrett's slokdarm. Het cohort is ook opgevolgd voor informatie over nieuwe kankergevallen, die verkregen is via PALGA en de Nederlandse Kanker Registratie. Via het Centraal Bureau voor de Genealogie en het bevolkingsregister (GBA) is informatie verkregen over welke deelnemers zijn overleden. Met betrekking tot overleden cohortleden hebben we van het Centraal Bureau voor de Statistiek informatie verkregen over de doodsoorzaak. Voor het in dit proefschrift beschreven onderzoek is het cohort gedurende 16,3 jaar gevolgd (17 september 1986 t/m 31 december 2002).

Hoofdstuk 2 beschrijft het verband tussen overgewicht, roken en alcohol consumptie en het risico op Barrett's slokdarm. Overgewicht en obesitas waren geassocieerd met een verhoogd risico op Barrett's slokdarm bij vrouwen, maar niet bij mannen. Het verband bij vrouwen werd niet specifiek veroorzaakt door overgewicht in de buik. Ex-rokers hadden 30% meer risico op Barrett's slokdarm, maar er was geen hoger risico voor huidig rokers. Rookduur verhoogde het risico op Barrett's slokdarm, terwijl alcohol consumptie niet geassocieerd was met een verhoogd risico op Barrett's slokdarm.

Onze studie naar het seleniumgehalte van teennagels en de relatie met risico op Barrett's slokdarm wordt gepresenteerd in Hoofdstuk 3. We vonden geen verband tussen selenium en risico op Barrett's slokdarm. Ook vonden we geen verband in subgroepen gedefinieerd op basis van geslacht, rookstatus, overgewicht, of inname van antioxidanten. Voor patiënten met Barrett's slokdarm waarbij later voortgang werd gezien naar hooggradige dysplasie of AC vonden we een beschermend verband met selenium.

In Hoofdstuk 4 gebruikten we de NLCS gegevens om patiënten met Barrett's slokdarm te volgen voor informatie over het optreden van slokdarm- en maagkanker, andere kankers, en oorzaakspecifieke sterfte. We vonden dat slokdarm- en maagkanker respectievelijk 10 en bijna 2 keer zoveel voorkwamen bij patiënten met Barrett's slokdarm als bij de algemene bevolking. Het vóórkomen van totaal kanker (exclusief slokdarm- en maagkanker) was 30% verhoogd onder patiënten met Barrett's slokdarm. Dunne darm- en alveesklierkanker kwamen vaker voor. Totale sterfte en oorzaakspecifieke sterfte waren niet verhoogd.

Voor de studie beschreven in Hoofdstuk 5 gebruikten we gegevens van het Europese Netwerk van Kanker Registraties. We beschreven de trends in het vóórkomen van slokdarm- en maagkanker in 13 Europese landen in de periode 1983-1997. Het vóórkomen van adenocarcinomen van de slokdarm en cardia van de maag steeg in de meeste, maar niet alle landen, meestal 1-7% per jaar. Het vóórkomen van PC steeg bij vrouwen uit alle landen en bij mannen uit Noord-Europa en Slowakije, maar daalde meestal bij mannen uit Zuid- en West-Europa. In bijna alle landen nam het vóórkomen van NCC af.

De resultaten die beschreven zijn in Hoofdstuk 6 geven aan dat het drinken van 3 of meer glazen alcoholische drank per dag was gerelateerd aan een 4- tot 5-maal

verhoogd risico op PC. Alcoholconsumptie was niet gerelateerd aan het risico op AC, CC en NCC. Het roken van sigaretten verhoogde het risico op alle vier vormen van kanker 1.5 tot 2 maal. Bovendien was een gecombineerde blootstelling aan alcohol en sigaretten geassocieerd met een zeer sterke verhoging van het risico op PC: tot 8 maal vergeleken met mensen die niet dronken noch rookten.

In Hoofdstuk 7 worden de resultaten gepresenteerd voor het verband tussen het seleniumgehalte van teennagels en risico op PC, AC en CC. Deze resultaten geven aan dat een hoog seleniumgehalte het risico op PC sterk verlaagt. Een beschermend effect werd ook gevonden voor CC. Voor AC werden er specifiek bij vrouwen, nooit rokers en mensen met een lage inname van antioxidanten beschermende effecten van selenium gevonden.

De relatie tussen groente- en fruitconsumptie en risico op PC, AC, CC en NCC is beschreven in Hoofdstuk 8. De resultaten geven over het algemeen beschermende effecten aan. Specifiek werden verbanden gevonden tussen rauwe groenten en een lager AC risico en koolsoorten en een lager CC risico. Citrusfruit verlaagde het risico op AC en CC. Specifiek bij huidig rokers waren groente- en fruitconsumptie geassocieerd met een lager risico op PC en AC. Consumptie van groente en fruit zou kunnen beschermen tegen het krijgen van vormen van slokdarm- en maagkanker.

Dit proefschrift eindigt met een discussie van de beschreven bevindingen (Hoofdstuk 9). We maken een vergelijking tussen PC en AC en concluderen dat deze kankers verschillend zijn op diverse aspecten, onder andere risicofactoren en tijdstrends in het vóórkomen. CC en NCC worden ook vergeleken en ook hier trekken we de conclusie dat deze kankers verschillend zijn op deze aspecten. Vanwege de verschillen die wij hebben gevonden, geloven wij dat het noch informatief is om slokdarmkanker als één ziekte te bestuderen, noch om maagkanker als één ziekte te bestuderen, wanneer men de risicofactoren onderzoekt. Daarom stellen we voor om in toekomstige studies aparte analyses te doen voor PC, AC, CC en NCC. Verder lijkt het dat AC en CC zeer vergelijkbare ziekten zijn, die moeilijk te onderscheiden zijn. Daarom is het misschien niet zinvol om te blijven proberen deze te scheiden. Vandaar bevelen we aan om deze ziekten als één te beschouwen: adenocarcinomen van de slokdarm-maag overgang. Als laatste vergelijken we Barrett's slokdarm met AC. Het blijkt dat de verbanden die we vonden voor AC, minder sterk of afwezig waren voor Barrett's slokdarm, voor de in dit proefschrift beschreven risicofactoren. Het vergelijken van Barrett's slokdarm en AC in toekomstige studies is waardevol, omdat het aanwijzingen kan geven over de periode die relevant is voor blootstellingen. Meer - bij voorkeur kwalitatief hoogstaand - onderzoek naar de relatie tussen leefstijlfactoren en het risico op het ontwikkelen en de voortgang van Barrett's slokdarm is nodig, want de gegevens zijn nu erg beperkt.