

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: HTS, RE	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

I Danmark registreres der ca. 4200 nye tilfælde af kolorektalcancer hvert år, og på verdensplan er der 1,23 mio. nye tilfælde.¹ Ca. 2000 danskere dør årligt af kolorektalcancer. Epidemiologiske undersøgelser, baseret på forskellige studiedesign, som immigrationsstudier og korrelationsstudier, har givet stærke holdepunkter for, at kolorektalcancer skyldes såvel genetiske som miljømæssige faktorer.¹⁻⁷ Immigrationsstudier har vist, at incidensen af kolorektalcancer hænger sammen med ændringer i livsstil.⁷ Dette gør, at en række tilfælde af kolorektalcancer teoretisk kan forebygges. Man regner med, at ca. 60% af kolorektale karcinomer opstår fra konventionelle adenomer, 35% fra serrate adenomer og ca. 5% som led i Lynch syndromet. Uanset den histologiske oprindelse af polypperne kan polypektomi sandsynligvis forhindre udviklingen til cancer, hvilket derfor er et vigtigt mål for screening.⁸

Forebyggelse opdeles i primær, sekundær og tertiær forebyggelse. Dette kapitel fokuserer på primær forebyggelse. Screening behandles i et efterfølgende kapitel. Vores viden om risikofaktorer for kolorektalcancer stammer fra kohorte- og case-kontrolstudier, og i mindre omfang fra randomiserede interventionsundersøgelser. Der findes en omfattende litteratur inden for området, ofte af meget vekslende kvalitet, og det er ikke muligt indenfor rammerne af dette kapitel at lave en egentlig systematisk oversigt baseret på principperne for systematisk review. Der er derfor i det følgende fokuseret på en gennemgang af eksterne risikofaktorer, mens de genetiske epidemiologiske forhold ikke vil blive berørt.

Alder og køn

Som mange andre kræftformer stiger risikoen for kolorektalcancer med alderen og median alderen på diagnosetidspunktet er 71 år. Mindre end 4% af alle tilfælde ses hos personer yngre end 50 år. Incidensen er højere for mænd end kvinder og ratioen mellem mænd og kvinder stiger fra proksimale kolon til rectum.

Fedme, diabetes, fysisk aktivitet og rygning

Der er sikker evidens for en sammenhæng mellem fedme (specielt abdominal fedme), metabolisk syndrom og risikoen for kolorektalcancer.^{7,9-11}

Resultaterne har været mest konsistente for mænd og i mindre omfang for kvinder. Dette er for nyligt vist i et stort europæisk studie med flere end 368.000 deltagere.¹² Det samme gælder det metaboliske syndrom^{7,13,14} og type 2 diabetes.^{7,10,15-17}

Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og en reduceret risiko for koloncancer er ligeledes et af de mest konsistente fund i den epidemiologiske litteratur.⁷ To store europæiske og amerikanske studier har vist en reduceret risiko^{18,19} selv ved moderat fysisk aktivitet. Fundene støtter en af hypoteserne om, at fysisk aktivitet stimulerer kolonperistaltikken og dermed nedsætter transittiden og kontakten med epitelet. Fysisk aktivitet har også en række gavnlige effekter på hormonproduktion og immunsystemet. Således er høj fysisk aktivitet, specielt hos personer med lavt body mass index, associeret med lavt insulin-, glykose-, og triglycerid-niveau.⁷

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: HTS, RE	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

Rygning har indtil for nyligt ikke været betragtet som risikofaktor for kolorektalcancer.^{7,9} Modsat har en række studier vist en sammenhæng mellem rygning og adenomatøse polypper. Dette er biologisk plausibelt, da rygning indeholder et stort antal potentielle carcinogener.^{10,20-23} Imidlertid har et review af 22 studier over risikoen for adenomer og 27 studier af kolorektalcancer konkluderet, at risikoen for cancer er konsistent højere blandt rygere end blandt ikke-rygere, samt at der findes en tendens til dosis-respons sammenhæng mellem tobaks-forbrug og risiko for udvikling af et adenomatøse polypper.²¹ Et stort amerikansk kohortestudie har vist en klar sammenhæng mellem rygning og udvikling af rectum-, men ikke koloncancer.²⁴ Passiv rygning var ikke en risikofaktor. I USA er det estimeret, at så mange som 1 ud af 5 kolorektalcancertilfælde skyldes cigaretrygning.¹⁰

Kost

Der er sikker evidens for at i forskellige populationer er der en overordnet sammenhæng mellem indtagelse af forskellige fødevarer og incidensen af adenomer og kolorektalcancer.^{1,7,9} Adskillige prospektive kohortestudier har undersøgt sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grønt og risikoen for kolorektalcancer.^{1,7,9,25,26} Frugt og grøntsager indeholder et bredt spekter af potentielle anticarcinogene substanser. Indtagelse af grøntsager har været den mest konsistente prædiktør for en nedsat kolorektalcancerrisiko, mens frugtindtagelse er mindre klart associeret med en reduceret risiko.^{7,9,26} Randomiserede interventionsstudier på området har ikke vist nogen sikker positiv effekt af frugt- og grøntindtag i forhold til kolorektalcancerrisiko.⁹ For totalt fedtindtag er der rapporteret en positiv sammenhæng med kolorektalcancerrisikoen i adskillige retrospektive studier, men en meta-analyse af 13 case-kontrolstudier viste ingen association mellem totalt fedtindtag og kolorektalcancerrisiko.²⁷

Data er ligeledes inkonsistente vedr. sammenhængen mellem fiberindtagelse og kolorektalcancerrisiko. Dette skyldes muligvis, at det er vanskeligt validt at måle et fiberindtag. Data fra kohortestudier støtter svagt "fiberhypotesen" om en nedsat kræftrisiko, mens data fra interventionsstudier ikke støtter en sammenhæng.^{7,9,10, 21, 28-30} Studierne er imidlertid som anført behæftet med en række metodologiske begrænsninger, som gør det vanskeligt at drage sikre konklusioner. En stor amerikansk undersøgelse har dog vist, at høj fiberindtagelse er associeret med nedsat risiko for kolorektalcancer. Dog forsvandt associationen, når der justeres for indtagelse af andre fødemidler.³¹

Frisk frugt og grøntsager er rige på folat, ligesom kylling og fisk har høje koncentrationer af methionin. Folat og methionin er nødvendige for en række cellulære funktioner, som bl.a. nucleotid syntese og genregulering. En række kohorte- og case-kontrolstudier har vist invers sammenhæng mellem folat- og methionin-indtag og risikoen for kolorektalcancer.^{7,9,15,32} Et stort randomiseret studie har dog modsat vist, at folat ikke reducerer risikoen for adenomer, men endog øger risikoen.³³ Der er usikker evidens for, at D vitamin beskytter mod udvikling af kolorektalcancer.³⁴

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: HTS, RE	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

Adskillige kohortestudier har undersøgt sammenhængen mellem kødindtagelse og cancerrisiko.^{1,7,9} I "Nurses Health Study" fra USA fandt man 2,5 gange øget risiko for kolorektalcancer, hvis man spiste rødt kød hyppigt.³⁵ Tilsvarende resultater fandtes i "Male Health Professionals Study",³⁶ ligeledes fra USA, hvor indtag af bøf, svin, eller lam fem eller flere gange pr. uge var associeret med kolorektalcancer sammenlignet med grupper, som indtog mindre end et sådant måltid pr. måned. Andre studier har dog ikke vist tilsvarende resultater.^{7,9} Et andet stort amerikansk kohorte studie har vist en klar sammenhæng mellem kødindtagelse og cancerrisiko.³⁷

Adskillige undersøgelser har forsøgt at belyse sammenhængen mellem calciumindtag og kolorektalcancerrisiko. De observationelle studier har gennemgående været inkonklusive, men en randomiseret undersøgelse, hvor patienter med adenomer blev randomiseret til 1200 mg calcium pr. dag eller placebo, har vist en 15-20% reduktion i incidensen af adenom recidiv.³⁸

Der findes en meta-analyse over kaffeindtagelse og cancerrisiko, der baserer sig på 12 case-kontrolstudier og fem kohortestudier.³⁹ Der fandtes en invers sammenhæng mellem kaffeindtagelse og kolorektalcancerrisiko. Der findes ikke umiddelbart noget klart biologisk rationale for sammenhængen som kræftforebyggende. Da kaffe kan have utilsigtede virkninger, har man ikke villet anbefale kaffeindtagelse. Enkelte andre studier har undersøgt sammenhængen mellem andre komponenter som f.eks. æg, sukkerindtagelse mv. og cancerrisikoen, uden at studierne er konklusive.^{7,9}

Alkohol har været undersøgt i såvel kohorte- som case-kontrolstudier, og de fleste studier viser, at alkohol er svagt associeret med en øget risiko for kolorektalcancer,^{7,35} som bekræftes i to store nylige kohortestudier og en metaanalyse.⁴⁰⁻⁴²

NSAIDs og hormonbehandling

Non-steroide anti-inflammatoriske drugs (NSAIDs) inkl. acetylsalicylsyre har i stort set alle studier vist sig at være forbundet med en reduceret risiko for kolorektalcancer ved regelmæssig indtagelse.⁴³⁻⁴⁵ Sulindac har vist sig at medføre regression af adenomer hos patienter med familiær adenomatøs polypose.⁴³ De observationelle studier viser stort set konsistent, at den reducerede risiko ved regelmæssig indtagelse formentlig er omkring 50%.⁴³⁻⁴⁶ Eksperimentelle undersøgelser har også vist, at NSAID-indtagelse er forbundet med en reduceret risiko for at få recidiv af polypper.⁴³ På grund af kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger anbefales forebyggelse med aspirin og NSAID imidlertid ikke.

Mere end 20 epidemiologiske studier har undersøgt kvinders reproduktionshistorie og kolorektalcancerrisiko.^{7,9} Igen er studierne inkonsistente. Imidlertid fandt man i 1983 en lavere risiko for kolorektalcancer hos brugere af høj-østrogen p-piller sammenlignet med ikke-p-pille brugere.⁴⁷ Siden har en række observationelle studier peget på, at regelmæssig brug af postmenopausale hormoner synes at halvere risikoen for

kolorektalcancer.^{7,9,48,49} Der har været formodninger om, at statiner kunne reducere risikoen for kolorektalcancer, men data er inkonklusive.^{10,50}

Andre sygdomme

Sammenhængen mellem cholecystektomi og kolorektalcancer har også været undersøgt i en række studier.^{44,51} Fundene har været inkonsistente, idet stærke sammenhænge har været rapporteret i nogle studier, mens der ikke har været nogen association i andre. Baggrunden for en evt. forøget risiko menes at være eksponeringen af tarmlumen for galdesyre. Modsat er der i flere studier fundet en klar sammenhæng mellem cholecystektomi og adenomudvikling.^{52,53} Inflammatoriske tarmsygdomme (primært colitis ulcerosa) er en veletableret risikofaktor for kolorektalcancer⁵⁴⁻⁵⁶ men et nyt dansk kohortestudie (1977-2009) har vist, at risikoen generelt ikke er øget for patienter diagnosticeret med inflammatorisk tarmsygdom inden for de seneste godt 10 år.⁵⁷ Studiet viste dog også, at patienter med colitis ulcerosa gennem mange år (>13 år), diagnosticeret i barnealderen eller kompliceret af primær scleroserende kolangitis fortsat synes at have forhøjet risiko for at udvikle kolorektalcancer. Studiet pegede på, at den forbedrede behandling af patienter med inflammatorisk tarmsygdom har medført en faldende risiko for kolorektalcancer over tid, hvilket dog endnu ikke er blevet bekræftet i andre studier. En anden mulighed kunne være en intensiveret overvågning af patienter med inflammatorisk tarmsygdom.

Flere studier har undersøgt sammenhængen mellem koronar sygdom og kolorektalcancer med divergerende resultater,¹⁰ muligvis betinget af inkomplet confounder kontrol.

Konklusion

Sammenfattende er der en omfattende epidemiologisk litteratur, der har undersøgt risikofaktorer for kolorektalcancer. På grund af en række metodologiske problemer, bl.a. valide målinger af eksponeringerne, er det vanskeligt at fortolke litteraturen, da undersøgelserne generelt er behæftet med metodologiske problemer og er af svingende kvalitet. Der er imidlertid ikke tvivl om, at der ligger et betydeligt potentiale for at forebygge kolorektalcancer (Tabel 1), men det har ikke udmærket sig i specifikke forebyggelsestiltag bortset fra fokus på KRAM-faktorer.

Tabel 1. Forebyggelsesmuligheder for kolorektalcancer

	Evidens-niveau
Øget indtag af grønsager og frugt	Ila
Nedsat indtag af animalsk fedt og kalorier	Ila
Øget fysisk aktivitet	Ila
Rygeophør	Ila
NSAID/acetylsalicylsyre-brug	Ila*/Ib**

*Anbefales pt. ikke da risikoen for alvorlige bivirkninger vurderes højere end den kræftforebyggende effekt.

** Gælder adenomer