

Kolorektal cancer

Forekomst og risikofaktorer

Overlæge Mette Nørgaard, afdelingslæge Lene Hjerrild Iversen & professor Henrik Toft Sørensen

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus,
Klinisk Epidemiologisk Afdeling, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling L

Kolorektal cancer (KRC) er en af de hyppigste kræftsygdomme i USA og Vesteuropa [1]. I Danmark forekommer der ca. 3.500 nye tilfælde årligt [2]. Der er stor international variation i incidensen af KRC med de højeste incidensrater i industrialiserede, vestlige lande [3]. Hovedparten af tilfældene af KRC findes i befolkningen over 60 år, og incidensen stiger kraftigt med alderen. Tilfælde, der optræder før 50-årsalderen, er hyppigst arvelige former eller betinget af inflammatorisk tarmsygdom.

I Danmark er incidensen af coloncancer for både mænd og kvinder mere end fordoblet i perioden 1943-1997, med størst stigning for venstresidig coloncancer. Incidensen af rectumcancer er derimod faldet svagt. I udenlandske studier har man dog beskrevet *a proximal shift*: med stigende incidens af højresidig coloncancer [1]. Denne diskrepans kan til dels tilskrives ændringer i Danmark i klassifikation over tid af tumorer i rektosigmoidium, som nu klassificeres som coloncancer. I 2000 var incidensen af coloncancer i Danmark 34 tilfælde pr. 100.000 mænd og 30 tilfælde pr. 100.000 kvinder, mens den for rectumcancer var 25 tilfælde pr. 100.000 mænd og 16 tilfælde pr. 100.000 kvinder [2].

Forebyggelse

KRC kan potentielt forebygges via mindst to mekanismer. For det første findes der for udviklingen af tumorer i colon og rectum adskillige kendte eller formodede risikofaktorer, hvoraf flere kan modificeres ved en omlægning af livsstil. Eksempelvis er det velkendt, at migration fra områder med lav incidens til områder med høj incidens øger risikoen for KRC. Incidensen af KRC synes således at være meget sensitiv over for livsstilsændringer [4].

For det andet eksisterer der en veldefineret præneoplastisk tilstand, adenomatøse polypper, der kan diagnosticeres og fjernes endoskopisk [1]. Det er skønnet, at op til 24% af adenomatøse polypper ≥ 10 mm i diameter vil udvikles til KRC i løbet af en tyveårig periode [5], og at 75-90% af alle tilfælde af KRC opstår fra adenomatøse polypper [3]. Fjernelse af adenomatøse polypper efterfulgt af et koloskopisk kontrolprogram

menes at kunne reducere incidensen og dermed mortaliteten af KRC.

Risikofaktorer

Viden om risikofaktorer for KRC stammer fra kohorte- og case-kontrol-studier, og i mindre omfang fra randomiserede forebyggelses- og interventionsundersøgelser. I denne artikel fokuseres der på eksterne risikofaktorer, mens de genetiske epidemiologiske forhold ikke beskrives.

Rygning, fedme og fysisk aktivitet

Rygning har i tidlige epidemiologiske studier ikke vist sig som en risikofaktor for KRC, selv om forskningsresultaterne på området ikke har været konsistente [1, 4]. Derimod har man i stort set alle tidlige studier fundet en klar sammenhæng mellem rygning og adenomatøse polypper. Sammenhængen er plausibel, da tobaksrøg indeholder et stort antal potentielle carcinogener [1]. En mulig forklaring på, at de tidlige studier har vist, at rygning tilsyneladende er en risikofaktor for adenomatøse polypper, men ikke for cancer, kan være for kort observationstid. Tobaksexponering medfører irreversible genetiske skader, der først efter årtier fører til egentlig cancer. I nyere studier, hvor observationstiden har været 3-4 dekader, finder man i de fleste en positiv korrelation mellem rygning og KRC [4]. Det er dog muligt, at sammenhængen kun gælder for storrygere med tidlig rygedebut [1].

I en række studier er der fundet en sammenhæng mellem fedme og KRC [1, 4]. Korrelationen har været mest konsistent for mænd og mindre for kvinder. En høj hofte-talje-ratio er korreleret med en forøget risiko for KRC hos mænd, men ikke hos kvinder.

Øget fysisk aktivitet er korreleret med en reduceret risiko for coloncancer, hvilket er et af de mere konsistente fund i den epidemiologiske litteratur [4]. Sammenhængen findes i stort set alle studier, uafhængigt af om der måles på arbejds-

For en række eksterne faktorer findes der stærk evidens for en reel sammenhæng med risikoen for kolorektal cancer.

Kolorektal cancer har en veldefineret præneoplastisk tilstand, adenomatøse polypper, der kan findes ved screening.

Incidensen og mortaliteten af kolorektal cancer formodes at kunne reduceres.

relateret aktivitet, fritidsaktivitet eller total aktivitet. Der er en beskedent evidens for, at risikoen for rectumcancer påvirkes af graden af fysisk aktivitet.

Kost

I økologiske studier er der fundet en høj korrelation mellem befolkningsgrupperes gennemsnitlige indtagelse af forskellige fødevarer og incidensen af KRC. Dette har ført til talrige hypoteser om sammenhænge mellem kost og KRC [1, 3, 4].

Frugt og grøntsager indeholder et bredt spektrum af potentielle antikarcinogener, og i adskillige prospektive kohortestudier har man undersøgt sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grønt og risikoen for KRC [1, 3, 4]. Indtagelse af grøntsager har været den mest konsistente prædiktør for en reduceret risiko for KRC, mens frugtindtagelsen synes at være mindre stærkt korreleret med en reduceret risiko for KRC [1, 4]. Resultaterne af randomiserede interventionsstudier på området har dog ikke kunnet bekræfte en positiv effekt af frugt- og grøntindtagelse i forhold til risiko for KRC [1].

I flere kohortestudier har man undersøgt sammenhængen mellem kødindtagelse og cancerisiko [1, 3, 4]. I Nurses Health Study fandt man en 2,5 gange øget risiko for KRC blandt de kvinder, der spiste rødt kød hyppigt [1]. Tilsvarende resultater fandtes i Male Health Professionals Study [1], hvor indtagelse af oksekød, svinekød, eller lammekød fem eller flere gange pr. uge var positivt korreleret med KRC-risiko. I andre studier har man dog ikke fundet tilsvarende resultater [1, 4]. Indtag af lyst kød, som fisk og kylling, er typisk kædet sammen med nedsat risiko for KRC [4]. Mekanismen for den øgede risiko for KRC ved stort indtag af rødt kød menes at være øget koncentration af galdehyrer i afføringen.

Høj indtagelse af animalsk fedt er i adskillige retrospektive studier korreleret med en øget risiko for KRC. I en metaanalyse af 13 case-kontrol-studier fandt man imidlertid, at der var en positiv sammenhæng mellem den totale energiindtagelse og KRC, hvorimod der ikke var evidens for en selvstændig effekt af den totale fedtindtagelse [1]. Data på området er således inkonsistente.

Data er ligeledes inkonsistente vedrørende sammenhængen mellem fiberindtagelse og KRC-risiko. Dette skyldes måske, at det er vanskeligt at måle fiberindtagelse. Data fra kohortestudier støtter svagt hypotesen om, at fibre i diæten har indflydelse på karcinogenesen i colon, mens data fra interventionsstudier ikke støtter en sammenhæng [1, 4]. Studierne er imidlertid behæftet med en række metodologiske problemer, som gør det vanskeligt at drage sikre konklusioner.

Hypoteserne om, hvorfor indtag af grøntsager evt. nedsætter risikoen for KRC, har medført fokus på folatindtagelse. Folat er nødvendig for en række cellulære funktioner, som f.eks. nucleotidsyntese og genregulering. I en række kohorte og case-kontrol-studier har man vist en omvendt sammenhæng mellem folatindtagelse og risikoen for KRC [1, 4]. I en metaanalyse baseret på syv kohortestudier og ni case-kontrol-

studier fandt man signifikant reduceret risiko for KRC ved højt folatindtag via kosten [1]. At andre faktorer i kosten er konfoundere for resultatet, kan dog ikke udelukkes. I to klinisk kontrollerede studier er man ved at undersøge, om folinsyretilskud kan forhindre udviklingen af adenomer.

I adskillige undersøgelser har man forsøgt at belyse sammenhængen mellem calciumindtagelse og KRC-risiko. De observationelle studier har gennemgående været inkonklusive, men en dobbeltblindet randomiseret undersøgelse, hvor patienter med kolorektale adenomer blev randomiseret til 1.200 mg calcium pr. dag eller placebo, har vist en 15-20% reduktion i incidensen af nye adenomer [1].

Der findes en metaanalyse over kaffeindtagelse og cancerisiko, der er baseret på 12 case-kontrol-studier og fem kohortestudier [1]. Metaanalysen viser en invers sammenhæng mellem kaffeindtagelse og KRC-risiko. Der findes ikke umiddelbart noget klart biologisk rationale for sammenhængen, om end reduceret mængde galdehyrer og øget intestinal motilitet er foreslået som forklaringer. Da kaffe kan have utilsigtede virkninger, har man ikke villet anbefale kaffeindtagelse.

Alkohol har været undersøgt i såvel kohorte- som case-kontrol-studier, og i de fleste studier er det fundet, at alkohol er korreleret med en øget risiko for KRC [4]. I en metaanalyse af 22 studier fandt man, at et alkoholindtag på 25-50 g pr. dag resulterede i en relativ risiko for KRC på 1,18 mod en relativ risiko på 1,38 ved et alkoholindtag på 50-100 g pr. dag [6].

Man har i sporadiske studier undersøgt sammenhængen mellem andre komponenter som f.eks. æg- og sukkerindtagelse og cancerisiko, uden at resultaterne af studierne er konklusive [1, 4].

Nonsteroidale antiinflammatoriske drugs

Nonsteroidale antiinflammatoriske drugs (NSAIDs) inkl. acetylsalicylsyre har i stort set alle studier vist sig at være forbundet med en reduceret risiko for KRC ved regelmæssig indtagelse [1]. De observationelle studier har stort set konsistent vist, at risikoen for adenomer kan reduceres ved NSAID-indtagelse [1]. Tilsvarende effekt er ikke fundet ved behandling med paracetamol, hvilket har styrket antagelsen om, at sammenhængen med NSAID er kausal. I en randomiseret undersøgelse af aspirinbehandling og forebyggelse af adenomer var der en relativ risiko på 0,5 for udvikling af adenomer hos de deltagere, der fik et års behandling med aspirin, i forhold til de deltagere, der ingen behandling fik [7]. Eksperimentelle undersøgelser har ligeledes vist, at NSAID-indtagelse reducerer risikoen for recidiv af adenomer [1]. Cyclooxygenase-2 (COX-2) spiller tilsyneladende en funktionel rolle i tumorprogression, og COX-2-inhibitoren, celecoxib, har en dokumenteret gunstig effekt på antallet af kolorektale adenomer hos patienter med familiær adenomatøs polypose [8]. Generelt anbefales NSAID inklusive COX-2 ikke som forebyggende behandling, da risikoen for alvorlige bivirkninger vurderes at være højere end den kræftforebyggende effekt.

Hormonbehandling

I mere end 20 epidemiologiske studier har man undersøgt kvinders reproduktionshistorie og risiko for KRC [1, 4], men resultaterne er inkonsistente. Imidlertid fandt man i 1983 en statistisk signifikant lavere risiko for KRC hos kvinder, der fik p-piller med højt østrogenindhold, end hos kvinder, der ikke fik p-piller [1]. Siden har resultaterne af en række observationelle studier peget på, at regelmæssig brug af hormoner postmenopausal synes at halvere risikoen for KRC [1, 4]. I et randomiseret placebokontrolleret studie har man netop fundet, at postmenopausal kombinationsbehandling med østrogen og progestin reducerer risikoen for KRC signifikant, men dog også, at kvinder i hormonbehandling havde mere fremskredne stadier af KRC på diagnosetidspunktet end kvinder, der fik placebo [9]. Den gunstige virkning af postmenopausal hormonbehandling skal dog sættes i relation til risici ved denne behandling inden evt. kemoprævention kan anbefales.

Andre tilstande

Inflammatoriske tarmsygdomme er en veletableret risikofaktor for KRC, og alle studier er således stort set konsistente [1]. For Mb Crohn gælder den øgede risiko for KRC overvejende for patienter med Crohns sygdom lokaliseret i colon og tidlig debut [1]. For colitis ulcerosa ses der først øget risiko efter 8-10 års sygdom [10].

Sammenhængen mellemolecystektomi og KRC er undersøgt i en række studier [1]. Fundene er inkonsistente, idet stærke positive korrelationer er rapporteret i nogle studier, mens der ikke findes nogen korrelation i andre. Baggrunden for en evt. forøget risiko menes at være eksponeringen af sekundær galdesyre til intestinallumen og formentlig kan den evt. øgede risiko for KRC relateres til galdestenssygdom i stedet for tilolecystektomi.

Konklusion

I modsætning til de fleste andre cancertyper findes der for KRC adskillige faktorer med en stærk evidens for en reel sammenhæng med risikoen for cancer. Desuden betyder tilstedeværelsen af en præneoplastisk tilstand (adenomatøse polypper), at screening er mulig og effektiv. Der er således forskellige interventionsmuligheder, når det gælder primær forebyggelse. Incidensen og mortaliteten formodes derfor at kunne reduceres.

Korrespondance: *Mette Nørgaard*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-9000 Aalborg. E-mail: uxmeno@aes.nja.dk

Antaget: 28. maj 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Potter JD, Hunter D. Colorectal cancer. I: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, red. Textbook of cancer epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 2002:188-211.
- Sundhedsstyrelsen. Kræft i Danmark. Et opdateret billede af forekomst, dødelighed og overlevelse. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
- Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. Br Med Bull 2002; 64:1-25.
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:925-43.
- Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE et al. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987;93:1009-13.
- Bagnardi V, Blangiardo M, la Vecchia C et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. Br J Cancer 2001;85:1700-5.
- Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr et al. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. J Natl Cancer Inst 1993;85:912-6.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342:1946-52.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:991-1004.
- Ekborn A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. N Engl J Med 1990;323:1228-33.

Arvelig kolorektal cancer

Overlæge Inge T. Bernstein & overlæge Steffen Bülow

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden 435, HNPCC-registret og Polyposeregistret

Kolorektal cancer (KRC) er hyppig i Danmark, og livstidsrisikoen er 4-6%. Ætiologien er heterogen, og både miljø og genetiske faktorer har betydning. De hyppigste former for arvelig KRC er hereditær non-polyposis kolorektal cancer (HNPCC) og familiær adenomatøs polypose (FAP), hvor livstidsrisikoen for KRC er 80-100% hos genbærere. Polypose manifesterer sig

med multiple adenomer i rectum, hvorfor diagnosen kan stilles ved sigmoideoskopi på den enkelte patient. HNPCC udgør et væsentligt større klinisk problem, da diagnosen ikke kan stilles hos den enkelte patient pga. manglende fænotypiske karakteristika, men må baseres på forekomsten af kræft i familien og stamtræsvurdering (**Figur 1**).

Hereditær non-polyposis kolorektal cancer

HNPCC-patienter er ofte unge (median 45-50 år) med øget forekomst af højresidig coloncancer og flere synkroner KRC'ere hos 9-22% og metakron KRC hos 17% og 50% efter henholdsvis ti år og 30 år. Prognosen for KRC i HNPCC-fami-