

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

Ansvarlig

Rune Erichsen, læge, Mave-tarmkirurgisk afd, og Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.

I Danmark registreres der ca. 4200 nye tilfælde af kolorektalcancer hvert år, og efter implementering af national screening for tarmkræft godt 5000 nye tilfælde per år, mens der på verdensplan er ca. 1,36 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.¹⁻⁶ Immigrationsstudier har vist, at incidensen af kolorektalcancer hænger sammen med ændringer i livsstil.⁶ 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.⁷

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 (relativ risiko 1,83, 95% CI: 1.69-1.97) og ratioen mellem mænd og kvinder stiger fra proksimale kolon til rectum.⁸

Fedme, diabetes, fysisk aktivitet og rygning

Der er sikker evidens for en sammenhæng mellem fedme (specielt abdominal fedme), metabolisk syndrom og risikoen for kolorektalcancer.^{6,9-11} En stor metaanalyse har vist en relativ risiko på 1,33 (95% CI: 1,25-1,42) i sammenligningen mellem overvægtige (BMI>30) og normalvægtige.⁹ Resultaterne for fedme som risikofaktor for kolorektalcancer har været mest konsistente for mænd og i mindre omfang for kvinder. Dette er vist i et stort europæisk studie med flere end 368.000 deltagere.¹² Det samme gælder det metaboliske syndrom^{6,13,14} og type 2 diabetes.^{6,10,15-17}

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og en reduceret risiko for koloncancer er ligeledes et af de mest konsistente fund i den epidemiologiske litteratur.⁶ 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.⁶

Der findes nu god evidens for, at der er en sammenhæng mellem rygning og udvikling af kolorektalcancer. En meta-analyse af 28 prospektive studier med i alt 1,5 millioner personer har vist en 20 % (95% CI: 1,10-1,30) forøget risiko for kolorektalcancer i sammenligningen mellem rygere og aldrig-rygere.²⁰ En anden metaanalyse, der inkluderede 106 studier, viste at tidligere rygere havde en 18% (95% CI: 1,11-1,25) forøget risiko for kolorektalcancer sammenlignet med aldrig-rygere.²¹ Associationen mellem passiv rygning og kolorektalcancer er stadig omdiskuteret, om end et nyligt review med metaanalyse af 6 case-kontrol og 6 kohorte studier har vist en relativt risiko på 1,14 (95% CI: 1,05-1,24).^{22, 23}

I USA er det estimeret, at så mange som 1 ud af 5 kolorektalcancertilfælde skyldes cigaretrygning, mens 8% af kolorektalcancerne i England menes at være associeret til rygning.^{10, 24}

Kost

Der er en bred accept af, at kost overordnet har betydning for udviklingen af kolorektalcancer. Adskillige prospektive kohortestudier har undersøgt sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grønt og risikoen for kolorektalcancer.^{6,25,26} Frugt og grøntsager indeholder et bredt spekter af potentielle anticarcinogene substanser. Indtagelse af grøntsager har været den mest konsistente prædikator for en nedsat kolorektalcancerrisiko, mens frugtindtagelse er mindre klart associeret med en reduceret risiko.^{6,26} 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.^{6,10, 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

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

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.^{6,15,32} 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

Adskillige kohortestudier har undersøgt sammenhængen mellem kødindtagelse og cancerrisiko. 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 mindst fem 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.⁶ En metaanalyse af 24 studier har vist en relativ risiko for kolorektalcancer på 1.22 (95% CI: 1,11-1,34) i sammenligningen mellem personer med højeste versus laveste indtag af rødt eller forarbejdet kød.³⁷

Adskillige undersøgelser har forsøgt at belyse sammenhængen mellem calciumindtag og kolorektalcancerrisiko. De observationelle studier har gennemgående været inkonklusive, om end et studie fra 2016 baseret på data fra Nurses' health Study og Health Professionals Follow-up Study har vist en nedsat koloncancer-risiko (relative risiko) efter indtagelse af calcium (uafhængigt af kilden til calcium).³⁸ Derudover har et review af 4 randomiserede, placebo-kontrollerede vist en moderat beskyttende effekt af calcium på risikoen for adenom-recidiv.³⁹

Der findes en meta-analyse over kaffeindtagelse og cancerrisiko, der baserer sig på 12 case-kontrolstudier og fem kohortestudier.⁴⁰ 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.

Alkohol har været undersøgt i såvel kohorte- som case-kontrolstudier, og de fleste studier viser, at alkohol er associeret med en øget risiko for kolorektalcancer.⁴¹⁻⁴² Et review har vist at indtagelse af mere en 6 genstande dagligt er associeret med en relativ risiko på 1,52 (95% CI: 1,27-1,81) sammenlignet med sjælden eller ingen alkoholindtagelsen.⁴²

NSAIDs og hormonbehandling

Non-steroide anti-inflammatoriske drugs (NSAIDs) inkl. acetylsalicylsyre har i stort set alle studier (inkl. dyreekspimenter) vist sig at være forbundet med en reduceret risiko for kolorektalcancer (eller adenomer) ved regelmæssig indtagelse, men det er fortsat uklart, om ulemper i form af kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger overstiger fordelene.^{43,44} Et dansk studie fra 2015 fandt at kontinuert indtag af 75-150 mg acetylsalicylsyre i mere end 5 år var associeret med en 27 % (95% CI: 0,54-0,99) reduceret risiko for kolorektalcancer.⁴⁵ Et review fra 2015 konkluderede, at de gavnlige effekter

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

ved et indtag af 75-325mg acetylsalicylsyre dagligt i minimum 5 år vil være større end ulemperne.⁴⁶ Sulindac har vist sig at medføre regression af adenomer hos patienter med familiær adenomatøs polypose.⁴³

Allerede i 1983 viste et studie 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 bekræftet, at denne sammenhæng også findes ved brug af postmenopausale hormoner.⁴⁸ I 2016 viste et dansk studie baseret bla. på receptdata og cancerregisterdata en 12-23 % reduceret risiko for koloncancer og en 11-17 % reduceret risiko for rektumcancer i sammenligningen af kvinder i postmenopausal hormon-behandling med kvinder, der ikke var i behandling.⁴⁹ Der har været formodninger om, at statiner kunne reducere risikoen for kolorektalcancer. Et review fra 2014 fandt, at observationelle studier samlet set tyder på en let nedsat risiko (relative risiko 0,89, 95% CI: 0,84-0,95), mens randomiserede studier ikke viser nogen sammenhæng (relative risiko 0,96, 95% CI: 0,85-1,08).⁵⁰

Andre sygdomme

Sammenhængen mellem cholecystektomi og kolorektalcancer har også været undersøgt i en række studier.⁵¹ Fundene har været inkonsistente, idet stærke sammenhænge har været rapporteret i nogle studier, mens der ikke har været nogen association i andre. Overordnet synes der dog at være en ca 20% forøget risiko for kolorektalcancer.⁵¹ Baggrunden for en evt. forøget risiko menes at være eksponeringen af tarmlumen for galde syre. Flere studier har fundet en klar sammenhæng mellem cholecystektomi og adenomudvikling, mens dette ikke genfindes i andre.⁵¹⁻⁵³ 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. En anden mulighed kunne være en intensiveret overvågning af patienter med inflammatorisk tarmsygdom.

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 (fraset screening) 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
Ryge- og alkoholophør	Ila
NSAID/acetylsalicylsyre-brug	Ib*
Calcium-indtag	Ila/Ib**

*Anbefales pt. ikke da der er usikkerhed om, at risikoen for alvorlige bivirkninger overvejer den kræftforebyggende effekt.

** Gælder adenomer

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

Referencer

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No 11. 2013. <http://globocan.iarc.fr>. (III)
2. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:499-545. (III)
3. Dove-Edwin I, Thomas HJ. Review article: the prevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:323-36. (III)
4. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:905-41. (III)
5. Loren DE, Lewis J, Kochman ML. Colon cancer: detection and prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:565-86. (III)
6. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:925-43. (III)
7. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011;42:1-10. (III)
8. Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:676-81.e1, 3. (IIb)
9. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916
10. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. *Gastroenterology*. 2008;135:380-99. (IIb)
11. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2029-2043. (III)
12. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guerne G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Van Guelpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920-31. (III)

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

13. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:s836-42. (III)

14. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132:2208-25. (IIb)

15. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:542-7. (III)

16. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044-50. (III)

17. Lynch BM. Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literature and proposed biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2691-709. (III)

18. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Pischon T, Mazuir M, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Bergman M, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Mendez M, Quirós JR, Martinez C, Dorronsoro M, Navarro C, Gurrea AB, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Orfanou N, Krogh V, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Monninkhof E, Berglund G, Manjer J, Ferrari P, Slimani N, Kaaks R, Riboli E. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2398-407. (III)

19. Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, Glynn RJ, Fuchs C, Giovannucci E. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. 1: *Int J Cancer* 2007;121:2776-81. (III)

20. Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, Chan FK, Griffiths S, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:682-688.e1, 5 (IIa)

21. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765-78 (IIa)

22. Yang C, Wang X, Huang CH, Yuan WJ, Chen ZH. Passive Smoking and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Asia Pac J Public Health.* 2016 Jul;28(5):394-403. (IIb)

23. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, Whitlock E, Sato A, Hunt JR. Association between cigarette smoking and

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1729-35. (III)

24. Parkin DM, Boyd L. 8. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl 2):S34-7 (IIa).

25. Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhanian R, Fuchs CS, Willett WC. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 2006;66:3942-53. (III)

26. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Calle EE, Cho E, Fraser GE, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Harnack L, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Larsson SC, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Virtanen MJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. 1: *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1471-83. (III)

27. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1887-96. (III)

28. Sengupta S, Tjandra JJ, Gibson PR. Dietary fiber and colorectal neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1016-33. (III)

29. Asano TK, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (III)

30. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Clavel F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361:1496-501. (III)

31. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, Buring JE, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Harnack L, Hartman AM, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Leitzmann MF, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294:2849-57. (III)

32. Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, van den Brandt PA. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002;95:1421-33. (III)

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

33. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein RI, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Robertson DJ, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Mandel JS, Mott LA, Pearson LH, Barry EL, Rees JR, Marcon N, Saibil F, Ueland PM, Greenberg ER; Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9. (Ia)

34. Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res* 2007; Suppl 2:V81-5. (III)

35. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-72. (III)

36. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994;54:2390-7. (III)

37. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011 (IIa)

38. Zhang X, Keum N, Wu K, Smith-Warner SA, Ogino S, Chan AT, Fuchs CS, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: Results from the nurses' health study and health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2016 Jul 28 (IIb)

39. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2016 May 14;22(18):4594-603. (Ia)I (Ib)

40. Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 1998;147:1043-52. (III)

41. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603-13. (III)

42. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22:1958-72 (IIa)

43. Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003;37:1-24. (Ib)

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

44. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D; U.S. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:376-89. (III)
45. Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 1;163(5):347-55. (IIIb)
46. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*. 2015; 26:47-57. (IIb)
47. Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:703-9. (III)
48. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004. (III)
49. Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol*. 2016 May;31(5):481-9. (III)
50. Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, Deng Y, Peng Q, Li S, Qin X. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control*. 2014 Feb;25(2):237-49 (III)
51. Schernhammer ES, Leitzmann MF, Michaud DS, Speizer FE, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. *British Journal of Cancer* (2003) 88, 79–83.
(III)
52. Vinikoor LC, Robertson DJ, Baron JA, Silverman WB, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:1523-5. (III)
53. Vinikoor LC, Galanko JA, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of colorectal adenomas. *Dig Dis Sci* 2008;53:730-5. (III)
54. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33. (III)

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Primær forebyggelse af kolorektalcancer		
Forfattere: RE	Gælder fra: 1. december 2016	Gælder til:

55. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14:378-89. (III)

56. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A meta-analysis of population-based cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:639-45. (IIb)

57. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Declining risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. Gastroenterology. 2012;143(2):375-81 (IIb)