

CHEMOPREVENTIE VAN COLORECTALE KANKER

De resultaten van recente epidemiologische studies suggereren dat bepaalde stoffen het risico van colorectale kanker verminderen, in het bijzonder bij genetisch voorbeschikte personen. Het gaat om acetylsalicylzuur, de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, foliumzuur- en calciumsupplementen, en hormonale substitutietherapie. Zolang het beschermend effect van deze stoffen niet is bevestigd in gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies, kunnen ze niet systematisch worden toegediend.

Resultaten van epidemiologische studies tonen dat een voeding rijk aan fruit en groenten geassocieerd is met een geringer risico van colorectale kanker. Recente studies suggereren dat het langdurig gebruik van bepaalde stoffen het optreden van adenomateuze poliepen en hun transformatie in colorectale kanker, zou kunnen voorkomen.

Acetylsalicylzuur en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca

Acetylsalicylzuur en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAIF's) zijn de meest bestudeerde stoffen voor de chemopreventie van colorectale kanker.

- Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies bij *patiënten met familiale adenomateuze polypose* hebben een daling van het aantal poliepen getoond bij patiënten behandeld met sulindac gedurende 4 à 9 maanden, of met celecoxib, een COX-2-selectief NSAIF, gedurende 6 maanden. Dit effect lijkt echter voorbijgaand en er zijn geen gegevens over de effecten op lange termijn van een dergelijke chemopreventie.
- Wat betreft de *bevolking in het algemeen* hebben meerdere cohortstudies getoond dat acetylsalicylzuur, regelmatig genomen in een dosis van ongeveer 300 mg per dag, het risico van colorectale kanker vermindert, maar ze geven geen precieze informatie over de minimale nog doeltreffende dosis, of over de duur van de behandeling. De enige gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie toonde geen statistisch significant verschil tussen de acetylsalicylzuurgroep en de placebogroep, maar de dosis acetylsalicylzuur en de duur van de behandeling waren geringer dan in de hierboven vermelde studies.

De gegevens over andere NSAIF's dan acetylsalicylzuur zijn schaars. Een grootschalige retrospectieve studie toonde een beschermend effect van de NSAIF's op het risico van colorectale kanker, maar het gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur in deze studie werd niet adequaat bestudeerd.

Foliumzuur

Epidemiologische studies hebben getoond dat voeding rijk aan foliumzuur geassocieerd was met een verminderd risico van colorectale kanker, terwijl voeding arm aan foliumzuur het risico lijkt te verhogen.

In een retrospectief onderzoek bij 89.000 vrouwen had toediening van foliumzuursupplementen een beschermend effect op het risico van colorectale kanker; de daling van het risico was het meest uitgesproken bij de vrouwen die hoge doses foliumzuur (meer dan 400 µg per dag) hadden genomen, maar de daling was pas na 15 jaar gebruik statistisch significant verschillend. Het beschermend effect van foliumzuur lijkt het meest uitgesproken bij personen genetisch voorbeschikt voor colorectale kanker.

Calciumsupplementen

In meerdere patiënt-controlestudies en cohortstudies is gevonden dat een voeding rijk aan calcium of inname van calciumsupplementen, geassocieerd is met een verminderd risico van colorectale kanker, maar dit verband was niet in alle studies statistisch significant.

In een recent gepubliceerde gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 930 patiënten met antecedenten van colorectale adenomatose, werd een geringe, maar statistisch significante daling van nieuw gevormde adenomen gevonden bij de patiënten die calciumsupplementen (1,2 g per dag) hadden genomen. Dit beschermend effect werd reeds een jaar na starten van de supplementen gevonden.

Hormonale substitutietherapie

In twee cohortstudies, en in patiënt-controlestudies werd een gunstig effect van hormonale substitutietherapie op het risico van colorectale kanker gevonden. Dit effect verdween evenwel binnen de 5 jaar na stoppen van de behandeling. Twee recente meta-analyses bevestigen een daling van het risico van colorectale kanker met 20% met hormonale substitutietherapie.

Vitaminen, anti-oxydantia en vezels

Voeding rijk aan fruit en groenten is geassocieerd met een geringer risico van colorectale kanker; dit effect zou te danken zijn aan de aanwezigheid van foliumzuur, van vitamines met antioxyderende eigenschappen, en van vezels. Grootschalige cohortstudies hebben nochtans geen beschermend effect getoond van supplementen van β-caroteen, of van vitamines A, C, D of E op het risico van colorectale kanker.

Resultaten van epidemiologische studies en patiënt-controlestudies hebben eveneens een beschermend effect gesuggereerd op het optreden van colorectale kanker van een dieet rijk aan vezels, maar dit is niet bevestigd in gecontroleerde studies.

Besluit

Recente gegevens suggereren dat acetylsalicylzuur, andere NSAIF's, foliumzuur- en calciumsupplementen, alsook hormonale substitutietherapie nuttig kunnen zijn voor de preventie van colorectale kanker. Systematische

toepassing van deze maatregelen is echter niet aanbevolen zolang hun gunstig effect op het risico van colorectale kanker niet is bevestigd in gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studies. Het voordeel van een dergelijke behandeling moet daarenboven afgewogen worden tegenover het risico van ongewenste effecten, in het bijzonder voor acetylsalicylzuur en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen. Chemopreventie vervangt in geen geval diagnostische onderzoeken, noch het proberen ingrijpen op de bekende risicofactoren voor colorectale kanker. Zo blijven bijvoorbeeld verminderde consumptie van vlees, stoppen met roken, daling van het gewicht en aangepaste fysieke inspanning aanbevolen.

Naar P. Janne en R. Mayer: Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* **342**, 1960-1968 (2000)

Nota van de redactie

Het beschermend effect van NSAIF's op het risico van colorectale kanker bij risicopersonen zou te danken zijn aan de aanwezigheid van een bepaald gen bij deze patiënten [*Science* **290**, 989-992 (2000)].

FLASH

- ➔ COX-2-selectieve **niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca** zoals rofecoxib (VIOXX) en celecoxib (CELEBREX) [zie ook Folia juli 2000] beïnvloeden bij de therapeutische dosis de **bloedplaatjesaggregatie** niet, in tegenstelling tot de klassieke NSAIF's die ook COX-1 inhiberen. De resultaten van de *VIGOR*-studie suggereren dat dit verschil klinisch belangrijk kan zijn bij patiënten met risico van trombo-embolische aandoeningen. De *VIGOR*-studie is een onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, waarin rofecoxib (50 mg p.d.) en naproxen (1 g p.d. in twee giften) werden vergeleken. Men vond dat de incidentie van myocardinfarct hoger was in de rofecoxibgroep dan in de naproxengroep (0,4% versus 0,1%) [*La Revue Prescrire* **20**, 485 (2000); *Pharmaceutical Journal* **264**, 835 (2000)]. Het verschil was het grootst bij de patiënten die op basis van hun risicofactoren in aanmerking zouden komen voor een behandeling met lage doses acetylsalicylzuur in het kader van de cardiovasculaire preventie; gebruik van acetylsalicylzuur was in de studie wel niet toegelaten. Of de bevindingen te danken zijn aan een cardioprotectief effect van naproxen (door zijn inhiberend effect op de bloedplaatjesaggregatie) dan wel aan een eigen ongunstig effect van rofecoxib bij deze patiënten is nog onduidelijk.

COX-2-selectieve NSAIF's kunnen in geen geval acetylsalicylzuur vervangen bij de cardiovasculaire preventie.

The Pharmaceutical Journal kan geraadpleegd worden via het internet <http://www.pharmj.com>.