



Chemopreventie na curatieve behandeling van colorectale kanker

Referentie

Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;355:i6188.
DOI: 10.1136/bmj.i6188

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et
Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Minerva publiceerde in 2013 een bondige bespreking van een systematisch literatuuroverzicht over het nut van aspirine voor de preventie van sommige vormen van kanker (1,2). We besloten dat langdurig gebruik van aspirine (minstens 3 jaar) in primaire of secundaire cardiovasculaire preventie, nuttig kan zijn voor de preventie van sommige vormen van kanker en van gemetastaseerd colorectaal adenocarcinoom. In *La Revue Prescrire* verscheen in hetzelfde jaar een systematisch literatuuroverzicht over de rol van aspirine voor chemopreventie bij patiënten met colorectale kanker (3). De auteurs vermeldden dat de beschikbare gegevens afkomstig zijn van studies in cardiovasculaire preventie want geen enkele studie evalueerde rechtstreeks deze onderzoeksvraag. Ze besloten dat het beter is geen aspirine voor te schrijven voor deze indicatie, ook al heeft aspirine mogelijk een matig preventief effect. De terughoudendheid heeft te maken met het bloedingsrisico van aspirine. Patiënten die behandeld worden voor een colorectaal adenoom of adenocarcinoom, hebben een uitermate hoger risico van recidief of een tweede tumor. Voor deze patiënten wordt tegenwoordig aanbevolen om een systematische coloscopie uit te voeren om de 3 tot 5 jaar (4).

Dulai et al. publiceerden in 2016 een systematische review over de werkzaamheid van chemopreventie bij deze populatie met een hoger risico (5). Suboptimale trouw aan preventieve coloscopie op bevolkingsniveau is een van de motivaties voor het zoeken naar andere preventieve strategieën voor colorectale kanker. De werkzaamheid van screening met de Fecaal Occult Bloed Test (FOBT) kwam in Minerva eerder aan bod in 2 bondige besprekingen (6-9).

Dulai et al. includeerden in hun meta-analyse 14 dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's die de werkzaamheid vergeleken van 10 verschillende interventies: lage (≤ 160 mg per dag) of hoge (≥ 300 mg per dag) dosis aspirine, andere NSAID's dan aspirine (celecoxib en sulindac), foliumzuur, calcium, vitamine D en combinaties van deze interventies. De RCT's zijn uitgevoerd tussen 1999 en 2015. In het totaal namen 12 234 patiënten (194 tot 2 059 per studie) deel. Alle studies includeerden uitsluitend patiënten die vóór de randomisatie een curatieve behandeling hadden ondergaan voor colorectale kanker. De primaire uitkomstmaat in de meta-analyse voor werkzaamheid was de preventie van gevorderde metachrone* kanker binnen de 3 tot 5 jaar geëvalueerd door middel van coloscopie. De definitie van gevorderde metachrone kanker in de oorspronkelijke studies was gebaseerd op de aanwezigheid van een villeuze component, hooggradige of ernstige dysplasie en/of kanker. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was het risico van ernstige ongewenste effecten.

In de placebogroepen bedroeg het mediane risico voor de ontwikkeling van gevorderde metachrone colorectale kanker en van eender welke vorm van metachrone kanker respectievelijk 9,1% en 43,4%.

In de conventionele paarsgewijze meta-analyse met directe vergelijking van placebo en interventie verminderde een niet-aspirine NSAID (celecoxib of sulindac) het risico van gevorderde metachrone neoplasie (OR 0,38; 95% **geloofwaardigheidsinterval** (CrI) van 0,26 tot 0,56). Versus placebo verminderde het risico van eender welke vorm van metachrone kanker significant bij de patiënten die een niet-aspirine NSAID (OR 0,41; 95% CrI van 0,29 tot 0,58), calcium in monotherapie (OR 0,69; 95% CrI van 0,59 tot 0,82) of in combinatie met vitamine D (OR 0,73; 95% CrI van 0,56 tot 0,94) gebruikten. Een lage dosis aspirine verminderde dit risico niet (OR 0,77; 95% CrI van 0,58 tot 1,01). Bij gebruik van een niet-aspirine NSAID of van calcium nam het risico van ernstige ongewenste effecten significant toe.

De auteurs voerden ook een **netwerk meta-analyse** uit om de resultaten van directe en indirecte vergelijkingen te combineren. De resultaten van deze netwerk meta-analyse suggereren dat een niet-aspirine NSAID het meest effectief is voor de preventie van gevorderde metachrone kanker (OR 0,37; 95% CrI van 0,24 tot 0,53) gevolgd door een lage dosis aspirine (OR 0,71; 95% CrI van 0,41 tot 1,23), de associatie van aspirine met foliumzuur (OR

0,73; 95% CrI van 0,43 tot 1,19), de associatie van aspirine met calcium en vitamine D (OR 0,71; 95% CrI van 0,18 tot 2,49) en een hoge dosis aspirine (OR 0,81; 95% CrI van 0,50 tot 1,28). Voor de preventie van eender welk vorm van metachrone colorectale kanker zijn de resultaten gelijklopend. Een niet-aspirine NSAID is ook hier het meest effectief (OR 0,44; 95% CrI van 0,31 tot 0,55), gevolgd door calcium (OR 0,68; 95% CrI van 0,52 tot 0,88), een lage dosis aspirine (OR 0,69; 95% CrI van 0,49 tot 0,95), de associatie van calcium en vitamine D (OR 0,71; 95% CrI van 0,47 tot 1,06) en de associatie van aspirine met foliumzuur (OR 0,74; 95% CrI van 0,52 tot 1,03). Ook in de netwerk meta-analyse scoort calcium het slechtst op het vlak van ongewenste effecten (OR 1,38; 95% CrI van 1,07 tot 1,89), gevolgd door niet-aspirine NSAID's (OR 1,23; 95% CrI van 0,95 tot 1,64).

De auteurs besluiten dat een niet-aspirine NSAID het meest effectief is, gevolgd door een lage dosis aspirine, voor de preventie van gevorderde metachrone kanker bij patiënten die al curatief behandeld werden voor colorectale kanker. Een lage dosis aspirine heeft echter de beste risico-batenverhouding. We moeten erop wijzen dat het aantal gerandomiseerde studies per behandeling gering is. Zo zijn er slechts 3 studies die het preventieve effect onderzoeken van een niet-aspirine NSAID. In 2 van de 3 studies is het onderzochte geneesmiddel een coxib (celecoxib), een geneesmiddelenklasse die niet aanbevolen wordt wegens de potentiële cardiovasculaire ongewenste effecten (10). In 2016 publiceerden Chinese onderzoekers een meta-analyse over het effect van aspirine voor de preventie van recidiverend colorectaal adenoom bij patiënten die al curatief behandeld werden (11). Het gunstige effect van aspirine bleef alleen behouden bij een Aziatische populatie en niet bij een blanke populatie. Het etnische aspect zou dus moeten onderzocht worden in ad-hocstudies.

Besluit

Deze methodologisch goed opgezette netwerk meta-analyse suggereert dat niet-aspirine NSAID's (celecoxib of sulindac) in enige mate effectief zijn voor secundaire preventie bij patiënten die al curatief behandeld werden voor colorectale kanker. Deze resultaten moeten nog bevestigd worden in toekomstig onderzoek. Op basis van de huidige beschikbare kennis kan bij deze populatie een lage dosis aspirine verdergezet worden als het al werd voorgeschreven voor secundaire cardiovasculaire preventie.

Voor de praktijk

Bij ons weten raadt geen enkele richtlijn een systematische chemopreventie aan met aspirine of een niet-aspirine NSAID. De bewijskracht van de beschikbare resultaten is gering en vraagt om verdere bevestiging. De hier besproken meta-analyse focust op patiënten met risico van een tweede tumor of van recidief na een curatieve behandeling van colorectale kanker. Niet-aspirine NSAID's zijn enigszins werkzaam. Om een correcte risico-batenverhouding te kunnen opmaken, moeten de resultaten nog bevestigd worden. Pas dan kan men bij deze specifieke populatie een dergelijke systematische aanpak aanbevelen.

* metachroon : met metastasen die op andere momenten verschijnen na chirurgie van de primaire tumor

Referenties

1. La rédaction Minerva. Aspirine voor de preventie van sommige vormen van kanker (met metastasen) ? Minerva bondig 28/01/2013.
2. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518-27. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70112-2
3. Prescrire Rédaction. Prévention du cancer colorectal et aspirine. Des bénéfices incertains, des risques avérés. *Rev Prescrire* 2013;33:759-61.
4. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi64-vi72. DOI: 10.1093/annonc/mdt354
5. Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;355:i6188. DOI: 10.1136/bmj.i6188
6. Verstraete B. Opsporing van colorectale kanker: werkzaamheid van de immunochemische fecale occult bloedtest (iFOBT). *Minerva bondig* 18/11/2015.
7. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015;64:784-90. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307508

8. Chevalier P. Colorectale kankerscreening: welke is de meest aanvaardbare en dus best te realiseren methode? *Minerva bondig* 28/09/2012.
9. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706. DOI: 10.1056/NEJMoa1108895
10. Prescrire Rédaction. AINS et troubles cardiovasculaires graves : surtout les coxibs et le diclofénac. *Rev Prescrire* 2015;35:748-50.
11. Zhao TY, Tu J, Wang Y, et al. The efficacy of aspirin in preventing the recurrence of colorectal adenoma: a renewed meta-analysis of randomized trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:2711-7. DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.5.271