

Het werkingsmechanisme van trombocyttaggregatieremmers bij patiënten met darmkanker

Introductie

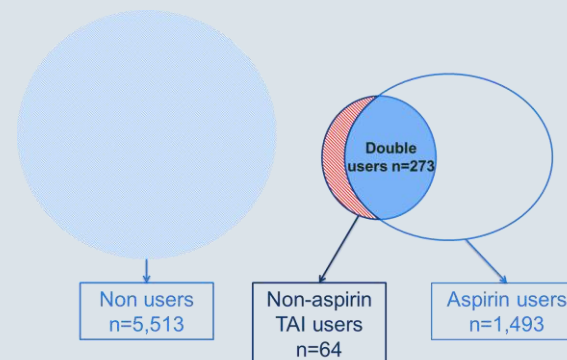
Eerdere studies laten zien dat aspirinegebruik na een diagnose van darmkanker leidt tot een betere overleving.(1) Er wordt gesuggereerd dat dit wordt gemedieerd door aspirine als trombocyttaggregatieremmer (TAR).(2) Trombocyten kunnen geactiveerd en gebonden worden door tumorcellen, leidend tot onder andere tumor proliferatie en angiogenese.(2) Door de onderlinge binding vormen de trombocyten een schild om de tumorcellen, zodat het immuunsysteem deze niet kunnen elimineren. Trombocytose wordt geassocieerd met een slechtere uitkomst, ondanks dat de pathogenese nog niet geheel opgehelderd is.(3) Deze observatie leidt tot het idee dat er een nieuw aangrijpingspunt is in de behandeling van darmkanker door middel van het remmen van trombocyttaggregatie.

Doel

Om epidemiologisch bewijs te kunnen leveren voor de hypothese dat aspirine werkt via een trombocyt gemedieerd mechanisme, de relatie tussen totale overleving en het gebruik van aspirine en andere TARs bij patiënten met darmkanker te onderzoeken.

Methoden

In deze observationele studie werd data van het Nederlands Kanker Instituut gelinkt aan het PHARMO Database Netwerk om zo medicatiegebruik per patiënt te kunnen analyseren. Patiënten ouder dan 18 jaar gediagnostiseerd met darmkanker tussen januari 1998 en december 2011 werden voor deze studie geïncludeerd. Patiënten die aspirine of aspirine in combinatie met een andere TAR (dubbelgebruikers) gebruikten werden geselecteerd en vergeleken met niet-gebruikers. Niet-gebruikers werden gedefinieerd als patiënten die nog nooit een TAI hadden gebruikt, of wanneer ze deze minder dan 30 dagen hadden gebruikt. De associatie tussen de totale overleving en het gebruik van een TAR (aspirine of een andere TAR) werd geanalyseerd met Cox regressie modellen, met het gebruik van een TAR, al dan niet aspirine, als tijdsafhankelijke co-variabele.



Resultaten

In totaal werden 9,196 patiënten geïdentificeerd met darmkanker en 1,766 patiënten hiervan gebruikten een TAR na de diagnose. Bij het vergelijken van de eigenschappen van de groepen, werd gezien dat zowel de dubbelgebruikers als de aspirinegebruikers meer mannen bevatten dan de niet-gebruikers. Dubbelgebruikers ontvingen minder vaak chemotherapie. Niet-gebruikers hadden minder vaak comorbiditeit en waren over het algemeen jonger dan de andere twee groepen. Het gebruik van aspirine werd geassocieerd met een verhoogde totale overleving, met een hazard ratio (HR) van 0.41 (95% B.I. 0.37-0.47, $p < 0.001$). Het gebruik van enkel een TAR anders dan aspirine werd niet geassocieerd met overleving (HR 0.92, 95% B.I. 0.70-1.22, $p = 0.57$). Dubbelgebruikers hadden geen verbeterde overleving vergeleken met patiënten die alleen aspirine gebruikten HR 0.43 (95% N.I. 0.35-0.52, $p < 0.001$).

Table 2: Time dependent survival analysis for the association between the use of thrombocyte aggregation inhibitors and survival

	n	Events	Univariate HR (95%CI)	P-value	Multivariate HR* (95%CI)	P-value
Aspirin users versus non-users (in patients using solely aspirin)						
No aspirin use	5513	2037	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Aspirin use	1493	651	0.53 (0.47-0.60)	< 0,001	0.42 (0.37-0.48)	< 0,001
Double users versus non-users (patients using aspirin and another TAI)						
No aspirin use	5513	2037	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Aspirin use	273	97	0.50 (0.41-0.62)	< 0,001	0.43 (0.35-0.52)	< 0,001

* Adjusted for sex, age at incidence, stage, surgery (yes/no), chemotherapy (yes/no), radiotherapy (yes/no), amount of comorbidities

Conclusie

Het gebruik van aspirine na de diagnose van darmkanker werd geassocieerd met een significant lagere mortaliteit en dit effect bleef significant na het corrigeren voor potentiële confounders. Er werd geen additioneel overlevingsvoordeel gevonden bij patiënten die zowel aspirine als een andere TAR gebruikten.

Discussie

In dit cohort liet het gebruik van aspirine een overlevingsvoordeel zien. Hier zijn twee mogelijke verklaringen voor. Ten eerste zou het kunnen zijn dat aspirine in lage dosering (75 mg) de aggregatie van trombocyten genoeg remt om het anti-kanker mechanisme te bereiken.(4) Een andere verklaring zou kunnen zijn dat het effect van aspirine op kanker uniek is, en dat geen enkele andere TAI effect heeft op de oncologische uitkomst van patiënten. Uit een eerdere meta-analyse waar TAIs werden onderzocht als cardiovasculaire preventie medicatie, werd er ook geen associatie tussen andere TAIs dan aspirine en een afgenomen sterfte aan kanker ontdekt.(5) Ondanks dat aan dit onderzoek geen harde conclusies verbonden kunnen worden, bieden de uitpunten van deze studie interessante inzichten in de mechanismen gerelateerd aan trombocyttaggregatieremmers en metastasen.

Acknowledgment

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Elwood PC *et al.* Aspirin in the Treatment of Cancer: Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published Studies. *PloS one.* 2016;11(4):e0152402.
2. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the "villain" to do evil. *International journal of cancer.* 2016;138(9):2078-87.
3. Monreal M *et al.* Platelet count and survival in patients with colorectal cancer—a preliminary study. *Thrombosis and haemostasis.* 1998;79(5):916-8.
4. Rothwell PM *et al.* Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1591-601.
5. Rothwell PM *et al.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9759):31-41.

