

Aspirine als aanvullende behandeling

Kan het de terugkeer van kanker helpen voorkomen?



Door: Willem Koert

Al langer dan een eeuw gebruiken mensen aspirine. Aanvankelijk tegen pijn, later als preventief middel bij hart- en vaatziekten – en in de nabije toekomst misschien om de kans op terugkeer van een behandelde kanker te verminderen. In Leiden bestudeert arts-onderzoeker Martine Frouws het effect van een bescheiden dagelijkse dosis op mensen met kanker in het maagdarmkanaal.

Volgens een groeiende stapel studies beschermt het oude medicijn aspirine – wetenschappelijke naam: acetylsalicylzuur – tegen kanker. “We vermoeden dat aspirine de uitzaaiing van tumoren bemoeilijkt”, vertelt arts-onderzoeker Martine Frouws. “De theorie is dat aspirine de kans vergroot dat het immuunsysteem uitgezaaide kankercellen opruimt.”

Binnen het *Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)* werkt Frouws aan een promotieonderzoek naar het effect van het gebruik van aspirine op de overlevingskansen van mensen met kanker in het maagdarmkanaal. Daarnaast coördineert ze de ‘Aspirin Trial’: een grote studie die duidelijk moet maken of behandelde patiënten met dikkedarmkanker hun kans op terugkeer van de ziekte kunnen verminderen als ze aspirine gebruiken.

In 2015 presenteerde Frouws op het *Europees Kanker Congres (ECCO)* in

Wenen resultaten van een deel van haar promotieonderzoek. Ze waren spraakmakend genoeg om de aandacht te trekken van praktisch alle belangrijke internationale media, inclusief de Nederlandse. Frouws had ongeveer 14.000 patiënten met een kanker in het spijsverteringskanaal (slokdarmkanker, maagkanker, alvleesklierkanker, dikkedarmkanker, endeldarmkanker en anuskanker) enkele jaren na hun operatie gevolgd. Een deel van de patiënten gebruikte aspirine, een ander deel niet. Van die eerste groep was na vijf jaar nog 75 procent in leven, terwijl van de tweede groep na vijf jaar nog slechts 42 procent in leven was. Het slikken van aspirine verdubbelde de overlevingskansen bijna.

“De gegevens voor mijn onderzoek zijn verzameld door het *Integraal Kankercentrum Nederland* en het *Pharmo Instituut*”, vertelt Frouws. “We wisten van de kankerpatiënten wat voor medicijnen ze



op recept kregen. Kregen ze aspirine, dan was dat in de meeste gevallen omdat de patiënten een hart- of herseninfarct hadden gekregen. Infarcten zijn meestal een gevolg van bloedpropjes die cruciale bloedvaten afsluiten. Aspirine voorkomt de vorming van bloedpropjes.”

Zichtbaar voor immuunsysteem

Dat werkingsmechanisme verklaart ook hoe aspirine waarschijnlijk de kans op uitzaaing van tumoren kan verkleinen. “Tumoren zaaien zich uit doordat kankercellen uit de tumoren ontsnappen, en vervolgens via de bloedbaan naar andere delen van het lichaam afreizen. Bij dikkedarmkanker komen die kankercellen vaak in de lever terecht, en kunnen daar uitzaaingen vormen. Tijdens die reis door de bloedbaan omgeven de

kankercellen zich door bloedplaatjes. Dat zijn dezelfde cellen die zich aaneenklonteren tot bloedpropjes.”

Aspirine remt in bloedplaatjes de vorming van thromboxane A2, de stof die voor de vorming van bloedplaatjes noodzakelijk is. Daardoor kan aspirine niet alleen de kans op infarcten verminderen, maar voorkomt aspirine ook dat de kankercellen zich door bloedplaatjes laten inpakken. “We denken dat daardoor kankercellen beter zichtbaar geworden voor immuuncellen”, vervolgt Frouws. “Die kunnen de tumorcellen uitschakelen.”

Nog geen hard bewijs

Het door Frouws beschreven mechanisme is aangetoond in dierstudies en in humane studies. Ze hebben niet



alleen betrekking op kanker van het maagdarmkanaal, maar ook op borstkanker en prostaatkanker. “Ik moet daarbij wel opmerken dat bijna al die humane studies, inclusief die van mij, observationeel van aard zijn”, benadrukt Frouws. “In die studies zijn grote groepen kankerpatiënten door de tijd gevolgd, waarvan sommigen aspirine kregen en sommigen niet. Dit soort studies kunnen aannemelijk maken dat aspirine beschermt tegen uitzaaïing van tumoren, maar die uitkomsten kun je nog niet als een bewijs beschouwen.” “Ondanks het feit dat deze patiënten relatief zieker zijn dan patiënten zonder hart en vaatziekten, zie je dus juist een betere overleving in deze groep”, vervolgt Frouws. “Dat zou het effect van aspirine kunnen zijn. Het zou ook het gevolg kunnen van het feit dat alleen relatief gezonde patiënten medicatie

slikken. Als iemand nog maar een prognose heeft van 2 maanden ga je hem als dokter geen aspirine meer voorschrijven, omdat je weet dat de patiënt eerder zal overlijden als gevolg van kanker dan door een hartinfarct.”

Trials

“De enige manier om zekerheid te krijgen over de eventuele beschermende werking van aspirine is een gerandomiseerde en placebogecontroleerde trial”, zegt Frouws. “Daarbij onderzoeken we een grote groep kankerpatiënten, en daarvan geven we de helft gedurende vijf jaar een placebo en de andere helft elke dag aspirine.”

Zulke trials lopen inmiddels. Een overzicht van die trials is te vinden op www.aspirinagainstcancer.org, een website van de *Aspirin Trialist Collaborative Group*. Eén van die trials is de door

Frouws gecoördineerde Aspirin Trial. De geestelijke vader van die trial is de Leidse oncologisch-chirurg Gerrit-Jan Liefers, die tevens Frouws' co-promotor is.

De dosis aspirine die de studiedeelnemers in de Aspirin Trial krijgen is bescheiden: 80 milligram per dag. In de andere trials krijgen de studiedeelnemers hogere doses.

"We hebben voor die trial ongeveer een kleine 1600 dikkedarmkankerpatiënten nodig", zegt Frouws. "Via de Nederlandse ziekenhuizen die nu meewerken aan de trial zitten we nu op ongeveer 125. Als het aantal patiënten in dit tempo blijft groeien, is de trial in ongeveer 2026 voltooid."

Wellicht hoeven we niet zo lang te wachten. Ziekenhuizen in België en Portugal hebben besloten mee te doen aan de trial. Als die samenwerking definitief tot stand is gekomen zal het aantal studiedeelnemers sneller groeien dan voorzien, en kan de Aspirin Trial sneller worden afgerond dan is voorzien. Dan zullen we eindelijk zeker weten of patiënten die zijn behandeld voor dikkedarmkanker inderdaad betere kansen hebben als ze een lage dosis aspirine slikken. Voor kankerpatiënten zou dat grote gevolgen kunnen hebben, vermoedt Frouws. "Als de beschermende werking van aspirine half zo groot zou zijn als uit de observationele studies blijkt, dan betekent dat nog steeds een forse verbetering van de overlevingskansen. Aspirine is goedkoop, en zou zeker voor arme landen een welkome aanvulling van de behandelmethoden voor kanker kunnen zijn. Aspirine is bovendien al jaren op de markt. We

kennen de bijwerkingen. Daardoor zouden we het relatief eenvoudig moeten kunnen implementeren in de reguliere behandeling van kanker."

"Kankerpatiënten kunnen beter niet gaan zelfdokteren met aspirine"

Niet nu al aspirine gaan slikken

Zover is het echter nog niet, stelt Frouws. "Zolang onze trial en al die andere trials nog niet zijn afgerond kunnen kankerpatiënten beter niet gaan zelfdokteren met aspirine."

Frouws betreurt de manier waarop sommige media het bericht over haar onderzoek. Hoewel zijzelf in haar interviews consequent duidelijk heeft gemaakt dat zij kankerpatiënt met klem afraadt om op eigen houtje aspirine te gaan slikken, presteerden sommige websites het om een kop als 'Iedere kankerpatiënt moet aspirine innemen' boven een nieuwsbericht over haar bevindingen te zetten.

"Het slikken van elk medicijn, en dat geldt ook voor het op het eerste gezicht zo onschuldige aspirine, brengt bijwerkingen met zich mee", benadrukt Frouws. "Van elke duizend mensen die aspirine gebruiken krijgen er zeven een ernstige of minder ernstige bloeding. Weegt die bijwerking op tegen de mogelijke positieve werking van aspirine? Zolang er geen duidelijk antwoord op die vraag is, kunnen kankerpatiënten beter geen aspirine gebruiken." ∞

Referenties

Aspirine als aanvullende behandeling (pagina 4)

- ∞ Frouws MA, Kapiteijn E, Portielje JEA, Pon J, Schipper H, Liefers GJ. De Aspirin trial: een systemische behandeling voor oudere patiënten met coloncarcinoom. *Ned Tijdschr v Oncologie* 2015;12:198-200.
- ∞ Frouws MA. Aspirine voor oudere patiënten met coloncarcinoom de 'ASPIRIN TRIAL'. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A8796.

Bijwerkingen hormoonbehandeling borstkanker (pagina 8)

- ∞ 1. Nestoriuc Y, Von Blanckenburg P, Schuricht F, Barsky AJ, Hadji P, Albert US, Rief W. Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Ann Oncol.* 2016 Aug 22. pii: mdw266. [Epub ahead of print].
- ∞ 2. European Society for Medical Oncology. Expecting the worst increases side-effects in breast cancer patients on hormone therapies. *ScienceDaily*, 22 August 2016.
- ∞ 3. Nestoriuc Y, Orav EJ, Liang MH, Horne R, Barsky AJ. Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis Care Res* 2010; 62(6): 791-9.
- ∞ 4. Varelmann D, Pancaro C, Cappiello EC, Camann WR. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *AnesthAnalg*2010;110(3):868-70.

Vasten tijdens chemotherapie (pagina 11)

- ∞ 1. De Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, Houtsuma D, Putter H, Van der Hoeven JJ, Nortier JW, Pijl H, Kroep JR. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer.* 2015 Oct 5;15:652.
- ∞ 2. De Veld D. Het effect van kortdurend vasten op chemotherapie bij mammacarcinoom. *Medische Oncologie*, februari 2016, 28-31.

Impact overgewicht (pagina 14)

- ∞ 1. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N*

Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):794-8.

- ∞ 2. Isles R. IARC identifies eight additional cancer sites linked to overweight and obesity. *Persbericht Universiteit of Dundee*, 24 Augustus 2016.
- ∞ 3. Washington University School of Medicine. Excess weight linked to eight more cancer types: Limiting weight gain may help to reduce risk of these cancers. *ScienceDaily*, 24 August 2016.

Kanker en overgewicht (pagina 16)

- ∞ 1. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep.* 2011 Feb;13(1):71-6.
- ∞ 2. Ferguson M. Heather Greenlee: Promoting veggies, and acupuncture, to help cope with cancer. *StatNews.com*, April 8, 2016. Laatst bezocht op 6-9-2016.
- ∞ 3. Greenlee H, Atkinson C, Stanczyk FZ, Lampe JW. A pilot and feasibility study on the effects of naturopathic botanical and dietary interventions on sex steroid hormone metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Aug;16(8):1601-9.
- ∞ 4. Greenlee H, Neugut AI, Falci L, Hillyer GC, Buono D, Mandelblatt JS, Roh JM, Ergas IJ, Kwan ML, Lee M, Tsai WY, Shi Z, Lamerato L, Kushi LH, Hershman DL. Association Between Complementary and Alternative Medicine Use and Breast Cancer Chemotherapy Initiation: The Breast Cancer Quality of Care (BQUAL) Study. *JAMA Oncol.* 2016 May 12. [Epub ahead of print].
- ∞ 5. Greenlee H, Shaw J, Lau YK, Naini A, Maurer M. Lack of effect of coenzyme q10 on doxorubicin cytotoxicity in breast cancer cell cultures. *Integr Cancer Ther.* 2012 Sep;11(3):243-50.
- ∞ 6. Greenlee H, Crew KD, Shao T, Kranwinkel G, Kalinsky K, Maurer M, Brafman L, Insel B, Tsai WY, Hershman DL. Phase II study of glucosamine with chondroitin on aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with breast cancer. *Support Care Cancer.* 2013 Apr;21(4):1077-87.
- ∞ 7. Greenlee H, Shi Z, Sardo Molmenti CL, Rundle A, Tsai WY. Trends in Obesity Prevalence in Adults With a History of Cancer: Results From the US National Health Interview Survey, 1997 to 2014. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 25. pii: JCO664391. [Epub ahead of print].
- ∞ 8. Columbia University's Mailman School of Public Health. Obesity on the rise in adults with a history of cancer: Colorectal and breast cancer survivors and non-Hispanic blacks at highest risk for obesity. *ScienceDaily.* *ScienceDaily*, 9 August 2016.