

Welke follow-up na chirurgische behandeling van niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom?

Referentie

Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD002200.pub3

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB) ; Laboratoire de Médecine factuelle de l'ULB

Klinische vraag

Wat is de invloed van follow-up en van de intensiteit van follow-up op overleving, recidief, gebruik van rescue behandeling en kwaliteit van leven na chirurgische behandeling van niet-gemetastaseerde colorectale kanker en wat zijn de risico's van de follow-up?

Achtergrond

Colorectale kanker is een belangrijk volksgezondheidsprobleem. Het Belgische kankerregister vermeldt een prevalentie van 26 846 gevallen over 5 jaar en daarmee is colorectale kanker de op 2 na frequentste vorm van kanker in België. Volgens de laatste gegevens van het Belgische kankerregister (2012) bedraagt de overleving over 5 jaar ongeveer 60%. Colorectale kanker vormt dus een belangrijke doodsoorzaak. Men schat dat bij twee derde van de patiënten initieel operatief ingegrepen kan worden en dat bij 50 tot 60% nadien metastasen zullen optreden (1). Recidieven opsporen in een vroeg stadium lijkt dus zeer belangrijk. In 2007 publiceerde de Cochrane Collaboration een update van hun systematische review over de opvolging van patiënten met niet-gemetastaseerde colorectale kanker die initieel curatief werden behandeld (2). De auteurs besloten dat een intensieve opvolging een positief effect had op globale overleving. Ondertussen zijn er nieuwe studies verschenen en de hier besproken nieuwe update gaat na in hoeverre de vroegere conclusies nog geldig zijn.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE Ovid, EMBASE Ovid, CINAHL EBSCO en Science Citation Index tot mei 2016
- opzoeken van lopende studies via het US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov en het World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (2016) en van grijze literatuur via OpenGrey
- manuele zoektocht in publicaties van wetenschappelijke verenigingen: American Society for Clinical Oncology, European Society for Therapeutic and Radiation Oncology en American Society for Radiation Oncology
- raadpleging van referentielijsten van gepubliceerde artikels en systematische reviews en persoonlijk contact met experts.

Geselecteerde studies

- RCT's die verschillende follow-up strategieën vergelijken: follow-up versus geen follow-up of standaard follow-up versus een meer intensieve follow-up bij patiënten die chirurgisch curatief behandeld werden voor niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom (stadium T1-4N0-2M0)

- inhoud van de follow-up: opvolgconsultaties bij gezondheidswerkers met anamnese, lichamelijk onderzoek en bijkomende procedures of onderzoeken (coloscopie, bloedtesten, stoelgangonderzoek, radiologisch onderzoek)
- geen taalrestrictie of restrictie voor publicatiestatus.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 15 RCT's (5 403 patiënten) in de kwalitatieve analyse en 14 RCT's in de kwantitatieve analyse.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale overleving
- secundaire uitkomstmaten:
 - specifieke overleving (kankervrije overleving) vanaf randomisatie
 - overleving zonder recidief vanaf randomisatie
 - gebruik van rescue behandeling
 - recidief tussen de follow-up bezoeken
 - kwaliteit van leven
 - nadelige gevolgen van de follow-up (psychologische gevolgen, complicaties, verspilling van middelen)
 - kosten van de follow-up (met inbegrip van de kosten van onderzoek).

Resultaten

- resultaten van de verschillende uitkomstmaten: *zie tabel*

Tabel. Effectgrootte van de verschillende uitkomstmaten, uitgedrukt in hazard ratio (HR) of relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval, naargelang het aantal RCT's, het aantal gebeurtenissen en het aantal patiënten.

Uitkomstmaat	Aantal RCT's	Aantal gebeurtenissen/aantal patiënten	Effectgrootte in vergelijking met de controlegroep (95% BI)
Primaire uitkomstmaat			
Globale overleving	12	1 098/4 786	HR 0,90 (0,78 tot 1,02)
Subgroepanalyses voor globale overleving			
Follow-up door chirurg versus huisarts of verpleegkundige	12		HR 0,90 (0,78 tot 1,02)
Meer raadplegingen en onderzoeken	9		HR 0,86 (0,74 tot 1,00)
CEA-bepaling versus geen CEA-bepaling	4		HR 0,99 (0,81 tot 1,21)
CT versus geen CT	8		HR 0,92 (0,77 tot 1,09)
Meer of minder CT's	9		HR 0,87 (0,73 tot 1,05)
Secundaire uitkomstmaten			
Specifieke overleving	7	432/2 769	HR 0,93 (0,78 tot 1,12)
Recidiefvrije overleving	14	1 416/5 253	HR 1,03 (0,90 tot 1,18)
Rescue behandeling	13	457/5 157	RR 1,98 (1,53 tot 2,56)
Recidief tussen de follow-up bezoeken	7	376/3 933	RR 0,59 (0,41 tot 0,86)
Kwaliteit van leven	4		geen belangrijke verschillen
Ongewenste effecten van de follow-up (hemorragie, perforatie)	2	7/2 112	RR 2,08 (0,11 tot 40,17)
Kosten	3		toename

- toetsen voor heterogeniteit en sensitiviteitsanalyses hebben geen bijkomende informatie aangebracht.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten suggereren dat er geen winst is op het vlak van globale overleving door een meer intensieve follow-up van patiënten na curatieve chirurgie voor colorectale kanker. Hoewel er in de groep met intensieve follow-up meer patiënten een rescue behandeling kregen met curatieve doelstelling, heeft dit toch niet geleid tot een betere globale overleving. De ongewenste effecten van intensieve follow-up en rescue behandeling werden onvoldoende gerapporteerd.

Financiering van de studie

Geen externe financiering; interne financiering door de Princess Alexandra Hospital Cancer Collaborative Group (Australië).

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur was lid van het organisatiecomité van de FACS-studie (Follow-up After Colorectal Surgery) die geïncludeerd is in deze meta-analyse ; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is opgezet volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en verwerkten alle studiegegevens. Eventuele discrepanties werden opgelost na discussie. Ze raadpleegden de belangrijkste databanken, zochten in de grijze literatuur en probeerden lopende RCT's op te sporen.

Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies op basis van de 'Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias', waarmee ze de risico's van selectiebias (sequentie en toewijzing van de randomisatie), detectiebias, attrition bias, publicatiebias en andere vormen van bias onderzochten. Door de aard van de interventie waren artsen en patiënten niet geblindeerd en was performance bias onvermijdelijk. Alle analyses in de oorspronkelijke RCT's gebeurden volgens het intention-to-treat-principe. In 1 studie waren de resultaten van de uitkomstmaten echter niet volledig. Geen enkele RCT ging na in welke mate er sprake was **contaminatiebias**. De auteurs hadden geen toegang tot de studieprotocollen van de meeste studies en konden dus het risico van **selectieve rapportering van de resultaten** niet beoordelen. De funnel plots in de publicatie doen vermoeden dat het risico van publicatiebias gering was. In 3 van de 15 geselecteerde studies was er een hoger risico van bias voor 1 item en in 1 studie was er een hoger risico van bias voor 2 items. Voor de meeste vormen van bias konden de auteurs echter het risico niet evalueren.

De uitkomstmaten van de meta-analyses zijn duidelijk omschreven en geanalyseerd en zijn ook klinisch relevant.

De auteurs evalueerden verschillende vormen van interventie op arbitraire wijze, bijvoorbeeld door de opvolging door een chirurg te vergelijken met de opvolging door een huisarts of verpleegkundige. Ze voerden subgroepanalyses uit voor globale overleving in functie van verschillende variabelen (follow-up door chirurg versus huisarts of verpleegkundige, meer of minder bezoeken en onderzoeken, al dan niet CEA-bepaling, al dan niet CT of minder of meer frequent gebruik van CT). De evaluatie van de secundaire uitkomstmaten is soms beperkt tot een klein aantal studies. De auteurs rapporteren gedetailleerd in hun publicatie de statistische analyses die allemaal methodologisch correct zijn. Zowel uit statistische testen als uit sensitiviteitsanalyses is gebleken dat er geen belangrijke heterogeniteit bestond tussen de studies. De auteurs vermelden geen commerciële belangenconflicten.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

De hier besproken systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration is een update van de tweede systematische review over dit onderwerp gepubliceerd in 2007 (2). In de vorige reviews besloten de auteurs dat een meer intensieve follow-up na een chirurgische interventie de overleving verbetert. In de hier besproken update konden de auteurs 3 322 patiënten meer includeren (7 supplementaire studies) waardoor het aantal geïncludeerde patiënten meer dan verdubbelde. De resultaten komen echter niet overeen met de vroegere resultaten: een meer intensieve follow-up

verbetert in deze update de globale overleving niet. Er is evenmin een positief effect vastgesteld op specifieke overleving en op overleving zonder recidief. Een meer intensieve follow-up vermindert wel het aantal recidieven tussen 2 controlebezoeken en verhoogt het aantal rescue behandelingen. In 1 RCT uit de jaren '80 is een verbetering van de globale overleving vastgesteld bij een intensieve follow-up (om de 3 maanden gedurende 2 jaar en vervolgens om de 6 maanden versus een controle na 6 maanden en vervolgens jaarlijks) met dezelfde onderzoeken in beide studie-armen (3).

Alle uitkomstmaten van de huidige update zijn duidelijk geanalyseerd en besproken. De auteurs vergelijken hun resultaten ook met de resultaten van 5 andere systematische reviews met dezelfde onderzoeksvraag (4-8). Drie meta-analyses besluiten dat een meer intensieve follow-up leidt tot een verbetering van de globale overleving (4-6). De auteurs van de 2 andere systematische reviews poolden hun resultaten niet (7,8). In de eerste systematische review suggereerden de auteurs dat de potentiële winst op overleving afgewogen moet worden tegen de mogelijke negatieve effecten van de follow-up (7). In de tweede systematische review was er een te grote variabiliteit in follow-up tussen de studies (8).

Deze variabiliteit is ook een groot probleem in de hier besproken meta-analyse en de auteurs geven dat zelf zeer goed aan. De geselecteerde studies zijn gespreid over een lange periode (van 1998 tot 2014) waarin zowel op het vlak van diagnostiek als van behandeling veel vooruitgang geboekt is. Hiermee moeten we rekening houden als we de resultaten willen extrapoleren naar de dagelijkse praktijk. De vergeleken strategieën in de geselecteerde studies zijn zeer variabel. Zo is de follow-up in een aantal controlegroepen soms meer intensief dan de follow-up die als intensief bestempeld wordt in een aantal experimentele groepen! Zeer praktische besluiten kunnen we dus niet trekken uit deze meta-analyse, behalve dat de resultaten in tegenspraak zijn met alle voorgaande systematische reviews en meta-analyses, die allemaal winst aangeven voor een intensieve follow-up, maar ook dezelfde beperkingen hebben als de hier besproken update van de Cochrane Collaboration. Deze nieuwe resultaten zetten de aanbevelingen van heel wat richtlijnen die gebaseerd waren op de vroegere meta-analyses, op de helling.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration suggereert dat een meer intensieve follow-up geen invloed heeft op globale overleving na chirurgische behandeling van patiënten met niet-gemetastaseerde colorectale kanker. De resultaten van deze publicatie komen niet overeen met vroegere meta-analyses die wel een winst aantoonde op globale overleving. De hier besproken meta-analyse heeft, net zoals de vroegere meta-analyses, ernstige methodologische beperkingen: inclusie van oudere, gerandomiseerde studies die niet meer beantwoorden aan de huidige diagnostische en therapeutische context. Verder zorgt de grote variabiliteit van de vergeleken strategieën ervoor dat de resultaten niet samengevoegd kunnen worden en dat we dus geen antwoord kunnen formuleren op de klinische vragen.

Voor de praktijk

De hier besproken meta-analyse stelt heel wat aanbevelingen over de follow-up na chirurgische behandeling van patiënten met niet-gemetastaseerde colorectale kanker in vraag. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op vroegere meta-analyses die een verbetering van de globale overleving aantoonde bij een meer intensieve follow-up van deze patiënten. Het gaat hier hoofdzakelijk over de aanbevelingen van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2005 (9), van de European Society of Medical Oncology in 2013 (10) en onderschreven door de Japanese Society of Medical Oncology, van de Cancer Care Ontario en onderschreven door ASCO in 2013 (11) en ten slotte van de American Society of Colon and Rectal Surgeons in 2015 (12). Op basis van de huidige beschikbare literatuur is het moeilijk om aan zorgverstrekkers een bepaalde follow-up aan te bevelen. Er is nood aan aanbevelingen die gebaseerd zijn op een systematisch overzicht van alle recente gegevens, waaronder ook de gegevens met een geringer niveau van bewijskracht zoals cohortstudies en case-control onderzoeken.

Referenties zie website