

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03220229

NSAID og stentanlæggelse ved akut kolorektal cancer

Xenia Lea Schefte¹, Malene Broholm Andersen¹ & Ismail Gögenur^{1, 2}

1) Center for Kirurgisk Videnskab, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V03220229

Ved et kirurgisk indgreb opstår der et metabolisk og inflammatorisk respons, også kaldet det kirurgiske stressrespons [1, 2]. Dette indebærer et akut inflammatorisk respons med infiltration af bl.a. neutrofile granulocytter i det kirurgiske sår samt et metabolisk respons med signaler via nervesystemet til hypothalamus med følgende kompensatorisk efferent aktivitet [2, 3]. Sværhedsgraden af dette respons associeres med kliniske komplikationer, forsinket rekonvalescens og øget mortalitet [1, 2]. Det inflammatoriske respons menes at have negativ indflydelse på cancerprognosen og øge risikoen for recidiv [4, 5]. Det er særligt det innate immunsystem, herunder neutrofile granulocytters vækstfaktorer, cytokiner og frie iltradikaler, som kan fremme inflammation, proliferation og migration af tilbageværende cancerceller med risiko for mikrometastaser [6-8].

HOVEDBUDSKABER

- Ved kolorektal cancerkirurgi giver det kirurgiske stressrespons øget tumorprogression.
- Ved anlæggelse af selvekspanderende metalstent (SEMS) ses et inflammatorisk respons med potentielt langsigtede komplikationer.
- NSAID's antiinflammatoriske effekt kan muligvis udnyttes til at dæmpe det inflammatoriske respons ved SEMS-anlæggelse.

I den danske population vil kolorektal cancer (KRC) hos ca. 10% vise sig akut, hos de fleste i form af akut obstruktion, der kræver akut behandling [9, 10]. Akut kirurgisk resektion forbindes med høj komplikationsrate og høj mortalitet. En ny klinisk retningslinje indenfor akut kolorektal kirurgi anfører, at 90-dagesmortaliteten efter akut kirurgisk resektion er seks gange højere end ved elektiv kirurgi (11,5% vs. 2,0%) [11]. Som alternativ til akut resektion kan der anlægges en selvekspanderende metalstent (SEMS), der bruges som definitiv palliativ behandling eller som bridge to surgery (BTS) med det formål at ophæve obstruktionen og optimere patientens tilstand inden definitiv kirurgisk resektion [10, 12]. Studier har vist, at BTS øger muligheden for primær anastomose; heraf følger lavere risiko for stomi samt lavere komplikationsrate og 30-dagesmortalitet end ved akut kirurgisk resektion [12, 13]. I et dansk kohortestudie har man sammenlignet mortalitetsraten efter fem år samt cancerrecidiv efter hhv. præoperativ SEMS, akut kirurgisk resektion og primær elektiv resektion hos patienter med KRC. Studiet viste, at den samlede overlevelse (OS) efter fem år var højere for patienter med SEMS end for patienter, der undergik akut resektion. Bedst var OS for patienterne, der undergik primær elektiv resektion. Studiet viste også, at SEMS var relateret til en højere risiko for recidiv [14].

De langsigtede onkologiske outcomes efter SEMS-anlæggelse som BTS har været tvetydige [15]. Studier har vist, at SEMS-anlæggelse inducerer øget inflammation, nekrose og ulceration i tumorvævet [10, 13], hvilket kan

påvirke prognosen negativt. Et nyt dansk studie viser, at SEMS påvirker tumormikromiljøet (TME), ændrer genudtrykket i tumoren og inducerer en mere aggressiv fænotype [12]. Via genekspressionsanalyser viste man en opregulering af gener med tumorfremkaldende egenskaber, herunder proliferation, invasion, migration og immunologisk respons [12].

Hypotesen er, at SEMS laver et mekanisk tryk, som inducerer kronisk inflammation og potentielt også et miljø, der favoriserer tumorprogression og ændrer cancercellers såvel som stromale cellers fænotyper [12].

Det kan overvejes om den vævsskade og inflammation, som induceres ved SEMS-anlæggelse, ligner det inflammatoriske respons, der ses i det kirurgiske stressrespons. Denne hypotese, og hvordan man evt. kan dæmpe det inflammatoriske respons, er endnu ikke undersøgt.

NSAID's antiinflammatoriske mekanisme er tidligere anvendt profylaktisk i forbindelse med endoskopiske procedurer. Ved nogle gastrointestinale (GI)-procedurer, f.eks. endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP), bruges NSAID i forbindelse med indgrebet for at forebygge post-ERCP-pankreatitis (PEP) [16]. Alle patienter tilbydes NSAID inden ERCP, da der hos 3-10% af dem, som får foretaget en ERCP, efterfølgende udvikles PEP [16, 17]. Patogenesen for PEP er ikke fuldt klarlagt, men flere teorier er fremsat, f.eks. et inflammatorisk respons i en kombination af bl.a. mekanisk og enzymatisk skade [17, 18].

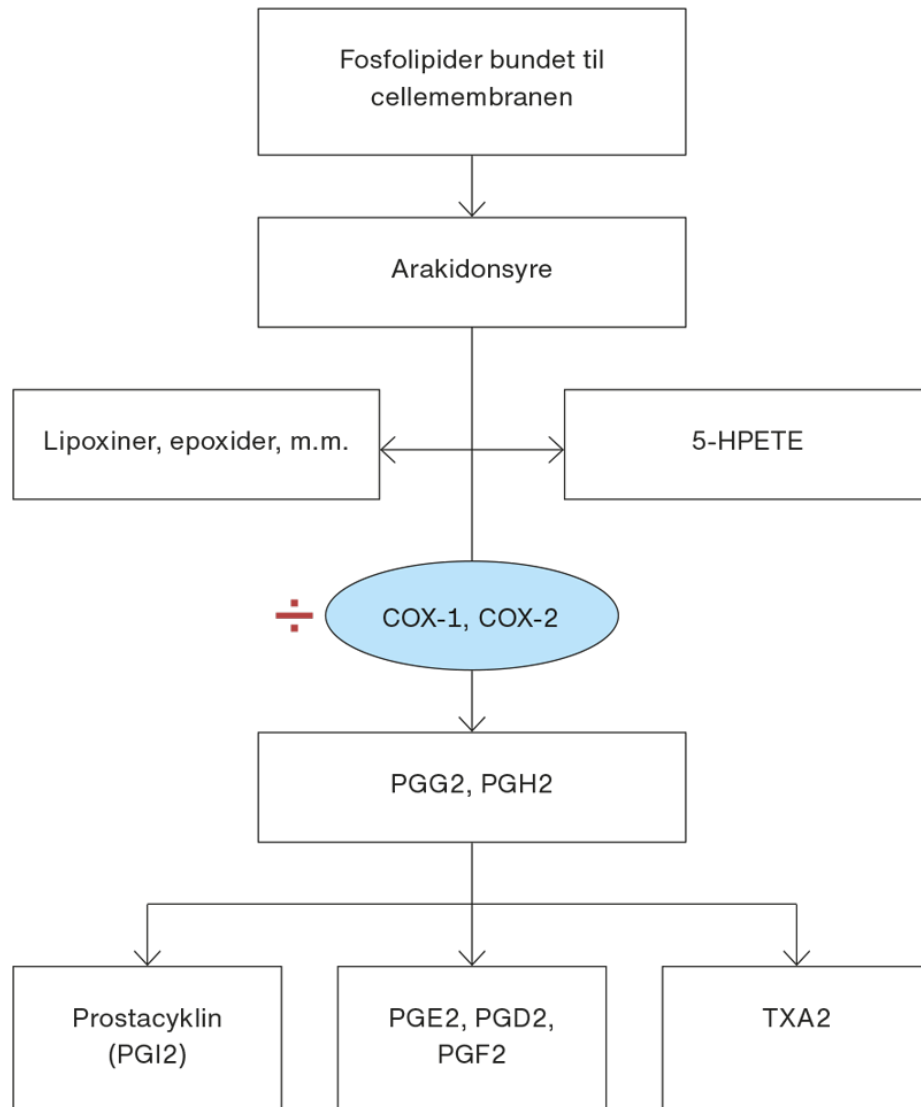
NSAID's antiinflammatoriske effekt kan måske ligeledes anvendes i forebyggelsen af andre akutte bivirkninger ved kirurgiske procedurer, herunder stentanlæggelse i colon, hvilket potentielt kan have negative langsigtede onkologiske konsekvenser.

Formålet med denne artikel er at diskutere, hvorvidt effekten af NSAID i relation til modulering af inflammation kan have en positiv effekt ved stentanlæggelse hos patienter med akut malign tarmobstruktion.

NSAID'S VIRKNINGSMEKANISME

I arakidonsyremetabolismen (**Figur 1**) induceres omdannelsen af arakidonsyre til prostaglandin G₂ (PGG₂) og prostaglandin H₂ (PGH₂) via cyklooxygenaserne COX-1 og COX-2. COX-1 er under normale forhold udtrykt i de fleste organers celler, hvorimod COX-2 under normale forhold ikke er udtrykt i høj grad i kroppen; dog kan et højt niveau af COX-2 på få minutter induceres af celler i flere væv, typisk ved inflammatoriske tilstande [19]. PGG₂ og PGH₂ omdannes bl.a. til de aktive signalstoffer prostaglandin E₂ (PGE₂) og prostaglandin I₂ (PGI₂) [20, 21]. Særligt PGE₂ og PGI₂ er vigtige i NSAID's virkningsmekanisme. I starten af inflammationen faciliterer disse to vasodilatorer vævsinfiltration af bl.a. neutrofile granulocytter [19, 22].

FIGUR 1 Arakidonsyremetabolismen.



÷ markerer det trin, hvor NSAID har sin blokerende virkning
 5-HPETE = 5-hydroperoxy-eicosatetraensyre; PGD2 = prostaglandin D2;
 PGE2 = prostaglandin E2; PGF2 = prostaglandin F2; PGG2 = prostaglandin G2; PGH2 = prostaglandin H2; PGI2 = prostaglandin I2; TXA2 = thromboxan A2.

I arakidonsyremetabolismen hæmmer NSAID den inflammatoriske proces, den pyretiske effekt samt smerteresponset ved specifikt at hæmme COX-enzymene [20, 21].

NSAID'S IMMUNSTIMULERENDE VIRKNING

Tumorerens vækst- og metastaseringspotentialer afhænger af muligheden for at undvige immunsystemet, f.eks. ved at udtrykke programmeret death-ligand 1 (PD-L1) [23]. Celler, som udtrykker PD-L1, kan undgå immunsystemet ved at passivere aktiverede T-lymfocytter. Et præklinisk studie viser, at tumorceller ved opregulering af COX-2 og PGE2 kan inducere øget udtryk af PD-L1 på myeloide stamcellelinjer [23]. Dermed faciliterer PGE2 omgåelse

af immunsystemets antitumorrespons. I studiet beskrives, at COX-2-inhibitorer med fordel kan hæmme PGE₂-metabolismen og dermed afhjælpe tumorens undvigelse af immunsystemet [23]. Således har NSAID også en immunstimulerende virkning.

NSAID'S ANTINEOPLASTISKE EGENSKABER

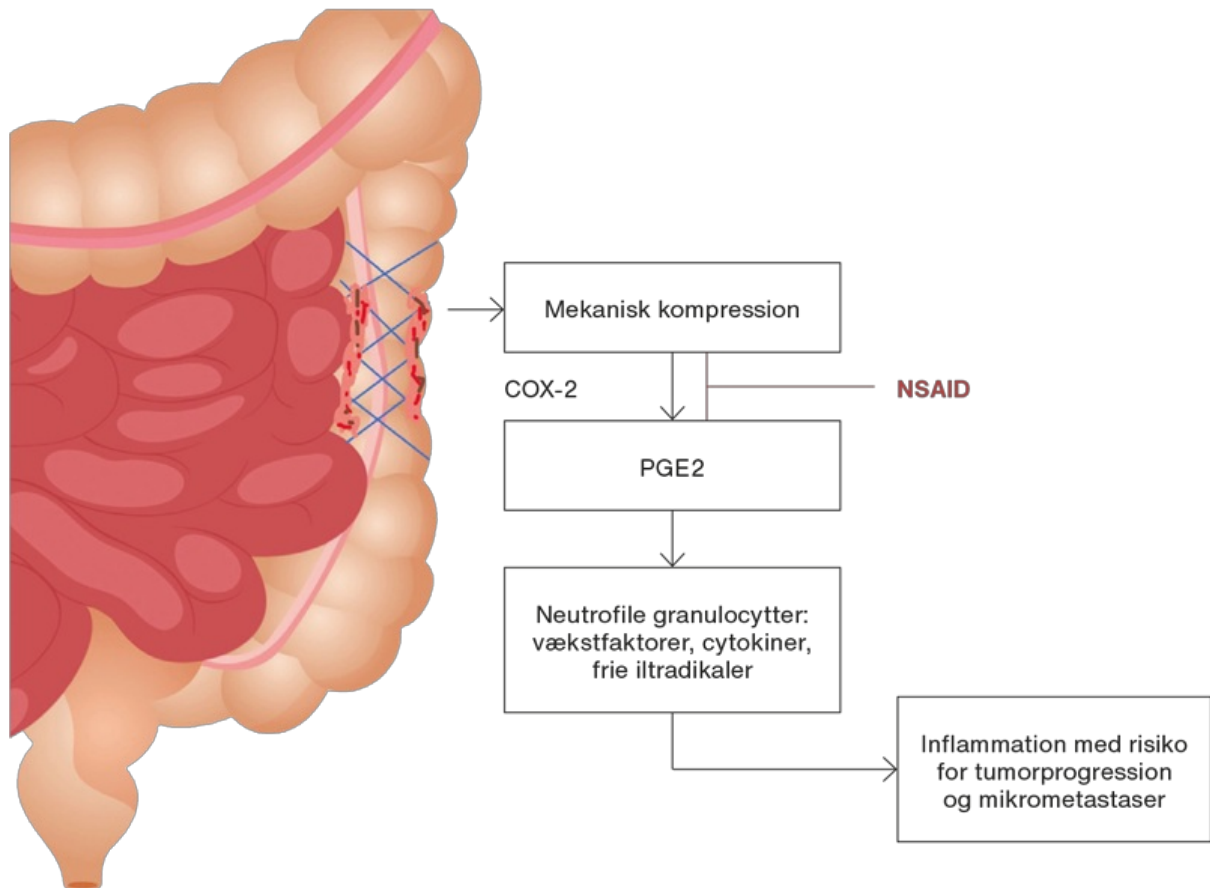
Metastaser af cancer forårsager stadig de fleste cancerrelaterede dødsfald i dag [24]. NSAID's antineoplastiske egenskaber har længe været diskuteret. I en metaanalyse beskrives, hvordan NSAID kan reducere risikoen for metastaser af bl.a. KRC [24]. I analysen præsenteres flere teorier: først og fremmest, jf. ovenstående afsnit, NSAID's inhibering af enzymet COX-2, som har vist sig at være opreguleret i flere cancere. En anden teori omfatter NSAID's trombocyttaggregationshæmmende virkning, som potentielt kan bryde det tumorfremmende forhold mellem cancerassocieret trombose og cancermetastaser [24].

ANLÆGGELSE AF SELVEKSPANDERENDE METALSTENT, INFLAMMATION OG NSAID'S FOREBYGGELSE AF METASTASERINGSPROCESSEN

Det inflammatoriske respons har en negativ indflydelse på prognosen for patienten, da det bl.a. bevirker tumorprogression og risiko for mikrometastaser pga. øget inflammation, migration og invasion. Det mekaniske tryk, som ses ved SEMS, inducerer muligvis en inflammatorisk tilstand, som potentielt bevirker selvsamme risici som nævnt ovenfor. Flere studier viser opregulering af COX-2 i bl.a. KRC med dertil øget inflammation [21, 25]. NSAID virker antiinflammatorisk ved at inhibere PGE₂ via hæmning af COX-2. Således kan NSAID bruges til at forebygge inflammation med risiko for tumorprogression og mikrometastaser (Figur 2).

FIGUR 2 Stentanlæggelse og NSAID. Den mekaniske kompression fra stenten skaber inflammation via COX-2-induceret PGE2-metabolisme. NSAID kan inhibere COX-2 og dennes inflammatoriske pathway.

Illustration udarbejdet med Vecteezy.



DISKUSSION

Akut malign tarmobstruktion er en alvorlig og potentiel fatal tilstand, der skal behandles hurtigt. Anlæggelse af SEMS er en effektiv og sikker behandling, der har forbedret de kliniske outcomes mere end akut kirurgisk resektion af tumoren. Gennem de seneste år har det dog været diskuteret, hvorvidt SEMS kan have negative konsekvenser for den langsigtede onkologiske prognose.

Det er velkendt, at kirurgiske procedurer inducerer et kirurgisk stressrespons. Dette ses ved større kirurgiske indgreb, men også minimalt invasive procedurer som f.eks. ERCP. Fælles for ERCP og SEMS er en mekanisk manipulation af vævet, hvilket kan medføre inflammation, som for begge potentielt kan øge risikoen for komplikationer, og som for patienten med SEMS tilmed potentielt kan medføre en inflammatorisk tilstand i tumorvævet med negative onkologiske konsekvenser.

Antiinflammatorisk behandling ved selvekspanderende metalstent-proceduren

Trods ovenstående risiko er SEMS stadig et bedre alternativ end akut kirurgisk resektion pga. bedre kortsigtede outcomes og reduceret mortalitet, men ved SEMS som BTS bør man stadig diskutere proceduren samt de behandlinger, hvor både kortsigtede og langsigtede outcomes kommer patienten til gavn. Dæmpning af det

inflammatoriske respons efter SEMS-proceduren kan potentielt have betydning for den langsigtede prognose. Det er påvist, at SEMS potentielt ændrer histopatologien samt genudtrykket i TME og derved inducerer en mere aggressiv cancerfænotype. Vores hypotese er, at det inflammatoriske respons er en fundamental faktor i disse ændringer. Flere studier har vist opregulering af COX-2 i bl.a. KRC [21, 25], og denne opregulering kan muligvis udnyttes til at hæmme det inflammatoriske respons. Udover potentielt at kunne hæmme inflammationen ved SEMS har et studie vist, at perioperativ brug af NSAID reducerede risikoen for recidiv hos patienter med KRC [26]. Disse resultater bør give anledning til overvejelse om muligheden for at udnytte NSAID's antiinflammatoriske effekt ved SEMS-anlæggelse.

Brugen af NSAID kan dog give anledning til bivirkninger, f.eks. risiko for ulcus i GI-kanalen [19] samt mulig øget risiko for anastomoselækage efter KRC-kirurgi. I de seneste guidelines for Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) refereres til en metaanalyse med seks RCT [27], hvor der ikke er fundet en signifikant stigning af anastomoselækager efter brug af NSAID i 48 timer op til KRC-kirurgi. Der mangler dog større RCT, for at resultaterne kan verificeres [28]. Den teoretiske øget risiko for anastomoselækage efter elektiv resektion af SEMS og tumor anses for værende minimal, og det bør overvejes at undersøge brugen af NSAID i relation til anlæggelse af SEMS i fremtidige procedurer.

Optimalt bør sikkerhed og effekt undersøges ved et blindet RCT med patienter, som får administreret NSAID eller placebo. Behandlingen kunne gives kort før og efter SEMS-anlæggelse, hvorefter der foretages f.eks. genanalyser af TME på hhv. biopsiprøver taget under SEMS-anlæggelse og resektionsprøver taget under definitivt resektion. For at finde en klinisk gavnlig effekt på tilbagefald ville der skulle inkluderes 85 patienter i hver arm for at finde en klinisk relativ relevant risikoreduktion på 50%.

Ifølge 2021-årsrapporten fra Dansk Colorectal Cancer Group blev 4.270 danskere diagnosticeret med KRC i 2021 [29]. Jf. tidligere forventes ca. 10% af patienterne med KRC at have akut debut af deres sygdom, og heraf har de fleste har en akut obstruktion [9, 10]. Et blindet RCT ville derfor ikke være urealistisk at gennemføre som et multicenterstudie, evt. også med et internationalt samarbejde.

KONKLUSION

Anlæggelse af SEMS som BTS ved akut malign obstruktion kan potentielt inducere et inflammatorisk respons, der kan have negativ betydning for de langsigtede onkologiske outcomes. NSAID bruges allerede som led i perioperativ smertebehandling som en del af ERAS-regimer samt som profylakse mod PEP. Den antiinflammatoriske effekt af NSAID kan potentielt bruges i forbindelse med andre GI-procedurer, herunder SEMS-anlæggelse, hvor inflammation potentielt inducerer en ufordelagtig ændring i TME hos patienter med KRC. I et fremtidigt perspektiv mangler der studier, der undersøger sikkerhed og effekt af NSAID i forbindelse med SEMS-anlæggelse ved akut malign obstruktion.

Korrespondance *Xenia Lea Schefte*. E-mail: xeniaschefte@hotmail.com

Antaget 29. november 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 30. januar 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V03220229

SUMMARY

NSAID and stent placement in acute colorectal cancer

Xenia Lea Schefte, Malene Broholm Andersen & Ismail Gögenur

Ugeskr Læger 2023;185:V03220229

Surgical stress response includes an inflammatory response with production of enzymes which promote tumour progression and potentially alter tumour microenvironment in colorectal cancer patients. SEMS placement as a “bridge-to-surgery” approach was introduced alternatively to acute resection to improve short-term outcomes and mortality. However, SEMS may lead to inflammation with potential long-term oncological complications. The anti-inflammatory effect of NSAID is used in gastrointestinal procedures to elude inflammatory complications. This review summarises the current knowledge in this field and asks whether this could be transferred to other GI procedures e.g. self-expandable metal stent placement.

REFERENCER

1. Brazil J, Quiros M, Nusrat A, Parkos C. Innate immune cell-epithelial crosstalk during wound repair. *J Clin Invest.* 2019;129(8):2983-93.
2. Cusack B, Buggy D. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020;20(9):321-328.
3. Hua Y, Bergers G. Tumors vs. chronic wounds: an immune cell's perspective. *Front Immunol.* 2019;10:2178.
4. Onuma A, Zhang H, Gil L et al. Surgical stress promotes tumor progression: a focus on the impact of the immune response. *J Clin Med.* 2020;9(12):4096.
5. Behrenbruch C, Shembrey C, Paquet-Fifield S et al. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clin Exp Metastasis.* 2018;35(4):333-345.
6. Raskov H, Orhan A, Salanti et al. Premetastatic niches, exosomes and circulating tumor cells: Early mechanisms of tumor dissemination and the relation to surgery. *Int J Cancer.* 2020;146(12):3244-3255.
7. Watt S, Hasselbalch H, Skov V et al. Whole blood gene expression profiling in patients undergoing colon cancer surgery identifies differential expression of genes involved in immune surveillance, inflammation and carcinogenesis. *Surg Oncol.* 2018;27(2):208-215.
8. Watt S, Hasselbalch H, Skov V et al. Increased oxidative stress with substantial dysregulation of genes related to oxidative stress and DNA repair after laparoscopic colon cancer surgery. *Surg Oncol.* 2020;35:71-8.
9. Dansk Colorectal Cancer Group. DCCG: Akut kirurgi – behandling af colonileus og –obstruktion. <https://dccg.dk/retningslinjer/kolorektal-cancer/-79a916bc-80a3> (13. nov 2022).
10. Sabbagh C, Chatelain D, Trouillet N et al. Does use of a metallic colon stent as a bridge to surgery modify the pathology data in patients with colonic obstruction? *Surg Endosc.* 2013;27(10):3622-31.
11. Miller A, Boyce K, Box B et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland consensus guidelines in emergency colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2021;23(2):476-547.
12. Broholm M, Degett T, Furbo S et al. Colonic stent as bridge to surgery for malignant obstruction induces gene expression changes associated with a more aggressive tumor phenotype. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(13):8519-8531.
13. Fryer E, Gorissen K, Wang L et al. Spectrum of histopathological changes encountered in stented colorectal carcinomas. *Histopathology.* 2015;66(4):480-4.
14. Erichsen R, Horváth-Puhó E, Jacobsen J et al. Long-term mortality and recurrence after colorectal cancer surgery with preoperative stenting: a Danish nationwide cohort study. *Endoscopy.* 2015;47(6):517-24.
15. Foo C, Poon S, Chiu R et al. Is bridge to surgery stenting a safe alternative to emergency surgery in malignant colonic obstruction: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Endosc.* 2019;33(1):293-302.
16. Dumonceau J, Kapral C, Aabakken L et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019;52(02):127-149.
17. Tryliskyy Y, Bryce G. Post-ERCP pancreatitis: pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(1):149-154.
18. Adas G, Kemik A, Adas M et al. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int J of Biomed Sci.* 2013;9(4):237-42.
19. Nakanishi M, Rosenberg D. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer. *Semin Immunopathol.* 2013;35(2):123-

- 137.
20. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147.
 21. Wang B, Wu L, Chen J et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1).
 22. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain – an update. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(8):1170-1173.
 23. Prima V, Kaliberova L, Kaliberov S et al. COX2/mPGES1/PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(5):1117-1122.
 24. Zhao X, Xu Z, Li H. NSAIDs use and reduced metastasis in cancer patients: results from a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;12;7(1):1875.
 25. Gunaydin C, Bilge S. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian J Med.* 2019; 50(2):116-121.
 26. Schack A, Fransgaard T, Klein M, Gögenur I. Perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs decreases the risk of recurrence of cancer after colorectal resection: a cohort study based on prospective data. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(12):3826-3837.
 27. Burton T, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(1):126-134.
 28. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(3):289-334.
 29. Dansk Colorectal Cancer Group. DCCG Årsrapport, 2021. <https://dccg.dk/aarsrapporter-2/> (25. okt 2022).