

# Ringe evidens for anvendelse af selvekspanderende metalstent ved malign kolorektal obstruktion

Malene Broholm<sup>1</sup> & Per Jess<sup>1,2</sup>

I 10-30% af tilfældene debuterer kolorektal cancer med akut obstruktion [1, 2]. Dette er en livstruende tilstand, der har dårlig prognose og kræver øjeblikkelig behandling, som traditionelt har været akut operation med resektion af det tumorbærende tarmstykke og anlæggelse af en stomi. Akut operation er dog associeret med en høj mortalitet (15-20%) og morbiditet (45-50%) [1, 2]. Behandling med selvekspanderende metalstent (SEMS) blev derfor introduceret som et alternativ hertil i begyndelsen af 1990'erne og har siden fundet stigende anvendelse [3, 4]. Indikationerne for brug af SEMS har dels været pallierende behandling af inoperabel cancer, og dels som *bridge to surgery* med henblik på senere elektiv radikal operation. Umiddelbart synes proceduren at være sikker og effektiv til akut behandling af malignt betinget kolorektal obstruktion [4]. Dette synspunkt er dog efterhånden blevet draget i tvivl af nogle [5], ligesom de onkologiske langtidsresultater synes at være uafklarede [6]. Formålet med denne artikel var derfor ved en litteraturgennemgang at søge at klarlægge den nuværende evidens for behandling af cancerbetinget kolorektal obstruktion med SEMS.

## STENT SOM PALLIERENDE BEHANDLING

### Korttidsresultater

I en ukontrolleret, prospektiv undersøgelse fra 2012 med resultaterne fra 39 centre i 13 lande er etårsresultaterne opgjort fra i alt 257 patienter, der var behandlet pallierende med SEMS [7]. Der blev fundet en proceduresuccesrate (teknisk succesfuld placering af stenten) på 98,4%, en klinisk succesrate (adækvat passage af afføring efter stentplacering til død eller i en 12-måneders opfølgingsperiode uden opståen af stent- eller procedurerelaterede komplikationer) på 87,8% efter 30 dage, 92,8% efter seks måneder og 96% efter 12 måneder. Af komplikationer anførtes en samlet perforationsrate på 5,1% og en samlet migrationsrate på 5,5%. Mortalitetssraten var i de første 12 måneder på 48,6%, hvoraf 67,7% skyldtes den inoperable kolorektalcancer, 32,3% havde anden årsag, og kun to dødsfald (0,8%) var relateret til stent og/eller procedure.

Der foreligger tre randomiserede, prospektive undersøgelser af SEMS over for operation som palli-

erende behandling af akut cancerbetinget colonobstruktion [8-10]. Disse undersøgelser var karakteriseret ved meget få patienter (21-30 patienter) og ved noget modstridende resultater. Opfølgingsperioden var fra få dage til et år. Et studie blev stoppet før tid som følge af et uventet højt antal komplikationer i SEMS-gruppen (100%) [10]. Den tekniske succesrate ved stenting var i studierne på 82-100%, og den kliniske succesrate var ligeledes 82-100% mod en klinisk succesrate på 100% ved operation. Morbiditeten ved SEMS var på 0-100% mod 0-50% ved operation. I en af undersøgelserne var SEMS-perforationsraten 56%, heraf skete to sene perforationer under kemoterapi-behandling [10]. Andre har også peget på risikoen for perforation ved efterfølgende onkologisk behandling hos patienter, der har fået stent [11]. Den procedurerelaterede mortalitet var på 0-27% for stenting og 0% for kirurgisk behandling.

Som følge af de små patientmaterialer var det ikke muligt at drage nogen sikker konklusion vedrørende korttidsresultaterne ved pallierende SEMS ud fra de randomiserede undersøgelser, men i en meta-analyse, hvor man også medtog randomiserede undersøgelser, hvor stenting blev anvendt som *bridge to surgery* fandt man ingen forskel i morbiditet og mortalitet ved hhv. stentanlæggelse og operation [12].

### Onkologiske langtidsresultater

I en lille randomiseret undersøgelse med i alt 30 patienter, som blev palliativt behandlet med enten SEMS eller stomi, blev der ikke fundet forskel i overlevelsen, som mediant var 21 uger i begge grupper [9].



### FAKTABOKS

Der er mangelfuld evidens for anvendelsen af selvekspanderende metalstent.

Metoden synes velbegrunder ved pallierende behandling som følge af kortere indlæggelses- og rekonvalescenstid.

Stomi undgås hos palliative patienter med heraf følgende bedring af livskvalitet.

Samme morbiditet og mortalitet som ved akut kirurgi, men flere primæranastomoser og færre stomier, når metoden anvendes som *bridge to surgery*.

Mulig negativ onkologisk effekt ved anvendelse som *bridge to surgery* som følge af risiko for disseminering af sygdommen.

### STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet,  
2) Kirurgisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Ugeskr Læger  
2014;176:V05130335

Stent i colon sigmoideum.



### Livskvalitet

Ved pallierende behandling af kolorektal obstruktion syntes SEMS i sammenligning med alternativet, som oftest var en aflastende stomi, at resultere i en bedre livskvalitet, ligesom den kortere hospitalisering må formodes at have stor betydning for disse uhelbredeligt syge patienter [13].

### STENT SOM BRIDGE TO SURGERY

#### Korttidsresultater

I den største prospektive, ukontrollerede multicenterundersøgelse af SEMS som *bridge to surgery* fra 2011 med i alt 182 patienter, hvor de samme 39 centre som i [7] deltog, fandt man en teknisk succesrate på 98%, en klinisk succesrate på 94% og en komplikationsrate på 8%, inklusive en perforationsrate på 3% [14]. Den procedurereleterede mortalitet var 0,6%. Modsat ved akut operation kunne stomi undgås hos størstedelen af patienterne, idet kun ni af de 150 patienter (6%), der efterfølgende blev elektivt opereret, fik stomi. Det skal dog tilføjes, at komplikationsraten ved de senere elektive operationer var 16,6%, og mortaliteten 2%, hvilket naturligvis skal tages med i den samlede vurdering af metoden.

Der foreligger et systematisk review, publiceret i 2013, med en metaanalyse af randomiserede, prospektive undersøgelser, hvor SEMS anvendt som *bridge to surgery* blev sammenlignet med akut kirurgi [15]. Kun tre randomiserede studier blev fundet kvalificerede til at indgå i analysen med tilsammen 197 patienter (39-98 patienter) [16-18]. Den kliniske succesrate var signifikant bedre hos de akut opererede (99%) end hos de primært stentbehandlede (53%). Der var ingen forskel i den samlede komplikationsrate (SEMS 48,5% versus akut operation 51%) eller 30-dagesmortalitet (SEMS 8,2% versus akut opera-

tion 9%). Det skal anføres, at et studie blev stoppet før tid af den lokale *data safety monitoring committee*, efter at en interimanalyse gav mistanke om en større morbiditet i SEMS-gruppen end i akut kirurgi-gruppen [18]. Man havde da fundet en perforationsrate (inklusive såkaldte »stumme« perforationer påvist ved den histologiske undersøgelse af præparaterne fra de elektive operationer) på i alt 20%. Den tekniske succesrate ved SEMS var på 70% i dette studie. Der blev ikke fundet nogen forskel i stomirate eller livskvalitet mellem de to grupper. I et af de to andre studier [16], der som følge af et uventet højt antal komplikationer i SEMS gruppen også blev stoppet, før det planlagte antal patienter var indgået, havde man kun en teknisk succesrate ved SEMS på 47% og en perforationsrate inklusive »stumme« perforationer ved den histologiske undersøgelse på 33%. I den tredje randomiserede undersøgelse [17] fandt man en teknisk succesrate på 75% ved SEMS, men en lavere morbiditet, mortalitet og stomirate samt kortere indlæggelsestid ved SEMS, om end patientantallet var så lille (39 patienter), at kun den lavere mortalitet og den kortere indlæggelsestid opnåede statistisk signifikans. En fjerde prospektiv randomiseret undersøgelse af SEMS sammenlignet med akut operation med intraoperativ colon-lavage og resektion med primær anastomose blev stoppet før tid som følge af en anastomoselægekafrekvens på 31% i gruppen, som fik foretaget akut operation [19]. Samlet set var de tekniske og kliniske succesrater i de randomiserede undersøgelser på henholdsvis 71% og 69% således betydelig lavere end forventet ud fra resultaterne af de ukontrollerede undersøgelser. Antallet af primære anastomoser var højere, og stomiraten var lavere ved SEMS end ved akut kirurgi, mens der ikke syntes at være nogen forskel i morbiditet og mortalitet ved de to modaliteter [20]. Bekymrende var imidlertid den høje perforationsrate ved SEMS, idet det teoretisk må give en øget risiko for spredning af tumor både intraperitonealt og hæmatogent med forringet overlevelse til følge [21]. Det er ligeledes påvist, at SEMS-proceduren i sig selv synes at medføre en risiko for spredning af tumorceller [22].

#### Onkologiske langtidsresultater

Der foreligger til dato ingen valide studier, hvor man belyser langtidsoverlevelsen ved SEMS som *bridge to surgery* over for akut operation, men det er påvist, at langtidsoverlevelsen efter akut kolorektal canceroperation er forringet i forhold til langtidsoverlevelsen ved elektiv operation. I en kohorteundersøgelse fra Skotland var femårsoverlevelsen efter akut kurativt intenderet operation for kolorektal cancer således 39,1% mod 57,5% efter elektiv operation ( $p <$

0,001) [23]. Resultaterne med SEMS må derfor snarere ses på denne baggrund, i stedet for i en undersøgelse af femårsoverlevelsen efter SEMS som *bridge to surgery* at sammenligne med femårsoverlevelsen efter elektiv kirurgi, hvorved man fandt værdier på henholdsvis 38,4% og 65,6% ( $p = 0,025$ ) [24]. En nyligt publiceret, lille og ikke-randomiseret retrospektiv fransk undersøgelse tydede imidlertid på en signifikant dårligere femårsoverlevelse ved SEMS som *bridge to surgery* end ved akut kirurgi (30% mod 67%,  $p = 0,001$ ), hvilket medførte, at man ændrede strategi til kun at anvende SEMS til pallierende behandling af kolorektal cancerbetaget obstruktion [6]. I en lille metaanalyse fra 2012 med en del forbehold som følge af kvaliteten af de otte inkluderede studier viste imidlertid ingen forskel på langtidsoverlevelsen [25], og i en lille ikke-randomiseret undersøgelse fra 2013 fandt man en signifikant positiv effekt på langtidsoverlevelsen ved anvendelse af SEMS som *bridge to surgery* (*hazard ratio*: 0,412,  $p = 0,007$ ) [26].

Det skal anføres, at de omtalte resultater for både palliativ anvendelse og anvendelse som *bridge to surgery* har drejet sig om venstesidig coloncancer samt rectumcancer, idet SEMS anvendt proksimalt i colon kun er mere eller mindre kasuistisk rapporteret [27].

Vedrørende rectumcancer anføres i retningslinjerne fra The American Society for Gastrointestinal Endoscopy, at anlæggelse af SEMS pga. smerter og inkontinens er kontraindiceret, hvis tumoren er placeret mindre end 5 cm fra den anokutane overgang [28]. Andre har dog anvendt SEMS med nederste grænse af tumoren på 2-3 cm fra den anokutane overgang angiveligt med tolerable resultater ved samtidig analgetikabehandling [29].

## KONKLUSION

Det må konkluderes, at evidensen for anvendelse af SEMS ved malign kolorektal obstruktion er meget mangelfuld. Som pallierende behandling hos dissemineret syge patienter med cancer synes metoden dog at være acceptabel som følge af den kortere indlæggelses- og rekonvalescenstid end ved akut operation, ligesom det formentlig giver en bedre livskvalitet at undgå stomi. Som *bridge to surgery* med efterfølgende elektiv operation er resultaterne meget modstridende, afhængigt af om de stammer fra enkeltserier fra dedikerede ekspertcentre eller fra små randomiserede multicenterundersøgelser, hvor de sidste har de dårligste resultater, men måske, som anført af nogle, bedst afspejler daglig praksis. Det mest bekymrende er imidlertid den mulige negative effekt på langtidsoverlevelsen, på grund af at metoden i sig selv indebærer en risiko for disseminering af sygdom-

men. Anvendelsen af SEMS er dog efterhånden så udbredt, at det næppe længere vil være muligt at foretage større randomiserede undersøgelser med sammenligning af metoden med åben kirurgi, hvorfor vi må håbe på, at store nationale databaser som f.eks. Danish Colorectal Cancer Group kan afklare problemstillingen, specielt omkring de onkologiske langtidsresultater.

**KORRESPONDANCE:** Per Jess, Kirurgisk Afdeling, Roskilde Sygehus, 4000 Roskilde. E-mail: pjss@regionsjaelland.dk

**ANTAGET:** 17. juli 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. oktober 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Serpell JW, McDermott FT, Katrivessis H et al. Obstructing carcinomas of the colon. *Br J Surg* 1989;76:965-9.
2. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994;81:1270-6.
3. Domohoto M. New method: endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
4. Meisner S, González-Huix F, Vandervoort JG et al. Self-expandable metal stents for relieving malignant colorectal obstruction: short-term safety and efficacy within 30 days of stent procedure in 447 patients. *Gastrointest Endoscop* 2011;74:876-84.
5. Slim K. When a seductive concept does not stand the test of randomized trials: example of preoperative endoluminal colonic stenting. *J Visc Surg* 2011;148:229-31.
6. Sabbagh C, Browet F, Diouf M et al. Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? *Ann Surg* 2013;258:107-15.
7. Meisner S, González-Huix F, Vandervoort G et al. Self-expanding stenting for palliation of patients with malignant colonic obstruction: effectiveness and efficacy on 255 patients with 12 month's follow-up. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:296347.
8. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A et al. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. *Anticancer Res* 2004;24:265-8.
9. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T et al. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? *Surg Endosc* 2004;18:421-6.
10. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW et al. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 2008;40:184-91.
11. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-72.
12. Cennamo V, Luigiano C, Coccolini F et al. Meta-analysis of randomized trials comparing endoscopic stenting and surgical decompression for colorectal obstruction. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:855-63.
13. Nagula S, Ishill N, Nash C et al. Quality of life and symptom control after stent placement of surgical palliation of malignant colorectal obstruction. *J Am Coll Surg* 2010;210:45-53.
14. Jiménez-Pérez J, Casellas J, Garcia-Cano J et al. Colonic stenting as bridge to surgery in malignant large-bowel obstruction: a report from two large multinational registries. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2174-80.
15. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S et al. Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2013;22:14-21.
16. Pirllet JA, Slim K, Kwiatkowski F et al. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011;25:1814-21.
17. Ho KS, Quah HM, Lim JF et al. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency for left-sided malignant colonic obstruction: a prospective randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2011;27:355-62.
18. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:344-52.
19. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J et al. Prospective, controlled, randomised study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg* 2011;35:1904-10.
20. Tan CJ, Dasari BVM, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg* 2011;99:469-76.
21. Koch M, Kienle P, Sauer P et al. Hematogenous tumor cell dissemination during colonoscopy for colorectal cancer. *Surg Endosc* 2004;18:587-91.

22. Marthchalam K, Lash GE, Shenton BK et al. Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg* 2007;94:1151-4.
23. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004;91:605-9.
24. Kim JS, Hur H, Min BS et al. Oncologic outcomes of self-expanding metallic stent insertion as a bridge to surgery in the management of left-sided colon cancer obstruction: comparison with nonobstructing elective surgery. *World J Surg* 2009;33:1281-6.
25. Zhang Y, Shi J, Son CY et al. Self-expanding stent as bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2012;26:110-9.
26. Gianotti L, Tamini N, Nespoli L et al. A prospective evaluation of short-term and long-term results from colonic stenting for palliation or as bridge to surgery for large-bowel obstruction. *Surg Endosc* 2013;27:832-42.
27. Elsberger B, Rourke K, Brush J et al. Self-expanding metallic stent in proximal colon. *Colorectal Dis* 2007;10:194-6.
28. Harrison ME, Anderson MA, Appalaneni V et al. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction (Guideline). *Gastrointest Endosc* 2010;71:669-79.
29. Song HY, Kim JH, Kim KR et al. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc* 2008;68:713-20.

## Delirium blandt ældre indlagte patienter er hyppig og har dårlig prognose

Sigurd Benjaminsen

### STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Afdeling,  
Odense Universitets-  
hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V01130084

Delirium, der ikke er fremkaldt af alkohol eller andre psykoaktive stoffer, er et akut neuropsykiatrisk syndrom, som opstår af organiske årsager og hyppigt forekommer hos ældre patienter på somatiske afdelinger. Syndromet blev beskrevet af *Hippokrates* for ca. 2.500 år siden [1]. To syndromer gav han betegnelserne phrenitis og lethargus, hvilket svarer til henholdsvis hyperaktivt og hypoaktivt delirium. Betegnelsen delirium blev indført af den romerske feltlæge *Celsus* i ca. år 30. Syndromet har haft mange forskellige navne helt op til vor tid. I faglitteraturen fra de seneste 30 år kan der findes mindst 25 forskellige betegnelser for delirium. I 1980 blev begrebet delirium genindført i den amerikanske diagnoseliste DSM-III, hvor der for første gang blev opstillet specifikke diagnostiske kriterier for lidelsen. I ICD-10-diagnoselisten, der blev taget i brug i 1993, er delirium også indført som diagnose.

De diagnostiske kernesymptomer ved delirium er vist i **Tabel 1**. Associerede symptomer kan være de mest dominerende og umiddelbart iøjnefaldende [2, 3]. Afgørende for diagnosen er ofte den akutte debut og det svingende forløb i løbet af døgnet samt forekomst af akut somatisk sygdom eller postoperativ tilstand hos en prædisponeret patient (høj alder, kognitiv svækkelse m.v.). Delirium inddeles i hypoaktivt, hyperaktivt og blandet delirium med fluktuerende hypo- og hyperaktivitet [4, 5]. Karakteristiske forskelle mellem hypo- og hyperaktivt delirium fremgår af **Tabel 1**. Hallucinationer og vrangforestillinger forekommer hyppigst ved hyperaktivt delirium (ca.

75%), men disse symptomer er også hyppige ved hypoaktivt delirium (40-50%) [4]. En subtype vil i de fleste tilfælde forblive samme subtype under hele forløbet [5]. Det er uafklaret, om subtyperne har forskellig ætiologi, patofysiologi og prognose [2-5]. Delirium bliver ofte underdiagnosticeret i akutmodtagelser, og dette gælder især hypoaktivt delirium [3, 6, 7]. I **Tabel 2** er angivet differentialdiagnoser ved delirium.

### RISIKOFAKTORER OG UDLØSENDE ÅRSAGER

Delirium ses sjældent uden akut somatisk sygdom, forudgående operation mv. [3, 6-8]. Traditionelt skelnes der mellem prædisponerende risikofaktorer og udløsende årsager [3, 6]. Deliriumassocierede faktorer er vist i **Tabel 3**. Hvis der er svære og prædisponerende faktorer som f.eks. høj alder og demens, kan

Ældre, indlagte patienter får hyppigt delirium. Foto: Bigstock.

