

Endoskopisk ultralydvejledt plexus coeliacus-neurolyse til smertebehandling ved cancer pancreatis

Andreas Slot Vilmann¹, John Gåsdal Karstensen², Irina Cherciu³ & Peter Vilmann²

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling, Nordsjællands Hospital
2) Gastroenheden, Herlev Hospital
3) Department of Gastroenterology, Research Center of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy Craiova, Rumænien

Ugeskr Læger
2014;176:V07140404

Cancer i bugspytkirtlen er en alvorlig sygdom med en femårsoverlevelse på ca. 5%. I Danmark opstår der omkring 900 nye tilfælde om året. Behandlingen er for en stor dels vedkommende palliativ, idet sygdommen på diagnosetidspunktet findes inkurabel hos hovedparten. 70-80% af patienterne får analgetikakrævende smerter under forløbet [1, 2]. Standardbehandlingen er i begyndelsen svage analgetika suppleret med tiltagende doser af opioider. Under forløbet opstår der ofte ubehagelige, dosisafhængige bivirkninger i form af svær obstipation, svimmelhed, afhængighed, somnolens, konfusion og i yderste konsekvens respiratorisk depression [3, 4]. Endvidere kan

patienterne få intraktable smerter, som ikke reagerer tilstrækkeligt på opioider.

Plexus coeliacus-blokade (CPB) eller -neurolyse (CPN) er metoder, som er udviklet til at afbryde affere nervestimuli til rygmarven med det formål at reducere eller helt eliminere smerter udløst fra bugspytkirtlen.

Formålet med denne statusartikel er at gøre opmærksom på en metode til CPN samt at diskutere metodens potentiale, idet denne formentlig ikke er fuldt udnyttet i Danmark.

SMERTEGENESE VED CANCER I BUGSPYTKIRTLEN

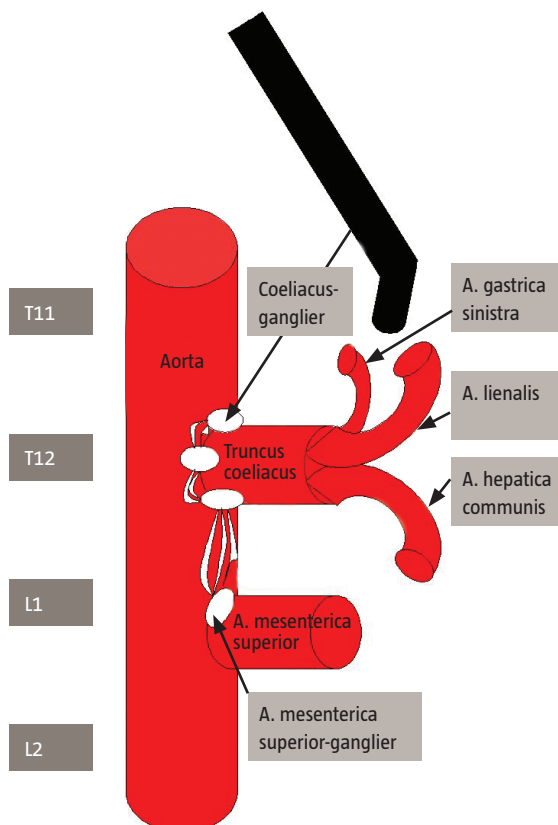
Bugspytkirtlen innerveres fra plexus coeliacus, som er beliggende retroperitonealt umiddelbart foran aorta abdominalis ud for T12-L2 og bagved mavesækken og bugspytkirtlen (**Figur 1**). Selve plexus omgiver truncus coeliacus og består af et tæt netværk af kommunikerende fibre og ganglier. Den venstre del af plexus er typisk beliggende lidt mere kaudalt end den højre. Plexus coeliacus er det største sympatiske plexus i nervesystemet og indeholder ud over sympatiske fibre også splankniske fibre samt parasympatiske fibre fra n. vagus. Nervefibrene fra pancreas transmitterer nocireceptive stimuli til plexus coeliacus. Disse stimuli føres til cortex og thalamus, hvor de registreres som smerter. Hos patienter med cancer i bugspytkirtlen er smerterne initialt viscerale, men med progression af tumoren bliver de også somatiske, formentlig som følge af indvækst i omkringliggende neurale og muskulære strukturer. Ved at afbryde nerveforbindelsen ved plexus coeliacus kan sværhedsgraden af smerten reduceres med følgelig forbedret livskvalitet for patienten.

PLEXUS COELIACUS-NEUROLYSE

CPN blev første gang udført i 1914 ved en blind translumbær adgang, en såkaldt posterior adgang. Denne procedure er sidenhen forladt pga. en høj komplikationsprofil og erstattet af perkutan radiologisk vejledt anterior adgang først ved konventionel røntgen, senere CT- eller ultralydvejledt [5, 6]. Endvidere foretages CPN også peroperativt. Peroperativ neurolyse er i et enkelt studie påvist at give de behandlede nedsat dødelighed i forhold til kontrolgruppen, forment-

FIGUR 1

Plexus coeliacus og ultralydendoskop med nål.



lig pga. reducerede bivirkninger af opioider, samt bedre emotionel status og ernæringsstatus [7]. Resultaterne har ikke vist sig reproducerbare ved hverken peroperativ eller ultralydvejledt neurolyse [8]. Ved endoskopisk neurolyse benyttes 10-20 ml dehydreret alkohol 96% kombineret med bupivacain til umiddelbar smertelindring. Herved opnås degeneration af neuronerne og fibrosedannelse [9].

ENDOSKOPISK ULTRALYDVEJLEDT NEUROLYSE

Endoskopisk ultralydskanning (EUS) med vejledt biopsi benyttes hyppigt i udredningen af patienter, hos hvem man har mistanke om cancer i bugspytkirtlen, enten med henblik på at udtage celler til diagnostik eller foretage stadievurdering inden eventuel operation. Endoskopisk ultralydvejledt neurolyse kan enten foretages umiddelbart i forbindelse med stadievurderingen eller senere i forløbet, hvor patienterne henvises med opioidresistente smerter.

Proceduren foretages med patienten i enten dyb sedation eller generel anæstesi. Endoskopet med den lineært skannende transducer (**Figur 2**) føres ned i ventriklen, hvor aorta med afgang af truncus coeliacus og arteria mesenterica superior tydeligt kan ses (**Figur 3A**). Hos en stor andel af patienterne kan man vha. EUS påvise selve ganglierne i plexus coeliacus som små ekkofattige strukturer med et ekkorigt center (**Figur 3B**).

Man benytter enten en 21 gauge eller 19 gauge standard-EUS-nål, som ultralydvejledt føres gennem ventriklens bagvæg til området foran aorta og truncus coeliacus, hvor depotet skal lægges. Under undersøgelsen sikrer man ved hjælp af Power Doppler-undersøgelse, at der ikke er kar interponeret mellem transduceren og området, som skal behandles. Man sikrer sig ved aspiration, at nålespidsen ikke er inde i et blodkar umiddelbart før injektionen. Efter at depotet er injiceret, observeres patienten i 1-2 timer. Erfaringsmæssigt kan man af og til se øgede smerter umiddelbart efter undersøgelsen, men disse aftager inden for et døgn.

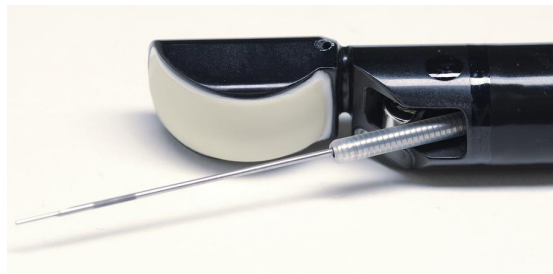
Ved anlæggelse af den EUS-vejledte CPB er der beskrevet adskillige teknikker. Traditionelt har man benyttet central neurolyse, som formentlig teknisk er den nemmeste. Her identificeres truncus coeliacus' udspring ved aorta, og nålen placeres EUS-vejledt via ventriklens bagvæg i rummet mellem aorta og afgang af truncus coeliacus, hvor injektionen foretages [10, 11]. Alternativt kan injektionen udføres på begge sider af truncus coeliacus [11]; derved kan der teoretisk opnås en bedre dækning af plexus coeliacus. Der er også beskrevet en mere bred anlæggelse af neurolysen, hvor man i tillæg til CPN også injicerer lige over og på siden af arteria mesenterica superior

[12], hvoromkring flere ganglia kan være lokaliseret. Dette er formentlig årsagen til en øget effekt.

I de seneste år er EUS-udstyret blevet tiltagende raffineret, og med den forbedrede billedkvalitet er det blevet muligt at visualisere de enkelte ganglier i plexus coeliacus [13, 14]. Ved at injicere direkte i disse ganglier kunne effekten af neurolysen eller blo-

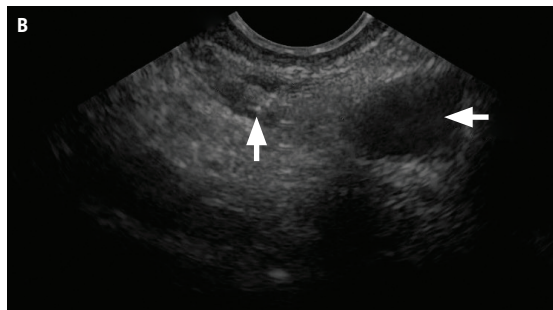
 FIGUR 2

Den distale ende af ultralydendoskopet med den lineært skannende transducer. Der ses desuden en nål, som er indført via endoskopets biopsikanal.



 FIGUR 3

A. Endoskopisk ultralydbillede af aorta og afgang af truncus coeliacus (pil). Transduceren er placeret i ventriklen. **B.** Endoskopisk ultralydbillede af et 6 mm stort ganglion (lodret pil) i plexus coeliacus. Gangliet er ekkofattigt med et lyst, centralt ekkorigt center. Truncus coeliacus er markeret med vandret pil.



kaden potentielt forøges betragtelig. Denne teknik er under udvikling, men er endnu ikke standard.

RESULTATER

Formålet med CPN er at opnå smertelindring, men ifølge resultaterne af flere studier synes behandlingen endvidere at medføre forbedring af andre parametre relateret til livskvalitet i form af funktionel status, arbejdskapacitet, søvn m.m. [4, 8]. Endvidere er der rapporteret om reduceret forekomst af bivirkninger og kortere varighed af terminal delirium som følge af reduceret forbrug af opioider [15]. Ifølge metaanalyser, systematiske review og randomiserede studier opnås der smertereduktion hos ca. 80% (spændvidde: 45-94%) [4, 8, 11, 12, 14-21]. Smertelindringens varighed er 2-3 måneder hos op mod 74% [15].

Endoskopisk ultralydvejledt adgang vs. andre metoder

Adskillige CPN-metoder har været benyttet i de seneste 100 år, og der synes ikke at være forskel i graden af smertelindringen [21]. EUS-CPN-metoden har vundet tiltagende indpas internationalt, da den er meget præcis, sikker og praktisk, når den udføres under realtid-vejledning og med Doppler-vurdering af de interponerede kar [19]. I et randomiseret studie med patienter med intraktable abdominalsmerter ved kronisk pankreatitis sammenlignede man EUS- med CT-vejledt CPB. For de patienter, der havde prøvet begge procedurer, var EUS den foretrukne, og man fandt, at EUS-vejledt CPB var sikker, effektiv og billigere [22].

Tidlig vs. sen anvendelse

Såfremt EUS-CPN benyttes allerede i den tidlige fase af sygdommen, kan smertelindringen formentlig bedres sammenlignet med konventionel anvendelse, hvor EUS-CPN først benyttes ved opioidresistente smerter. Denne tendens er beskrevet hos patienter, der ikke får kemo- eller strålebehandling [6, 8, 21].

EUS-CPN er sikker og effektiv hos hovedparten af patienterne, men smertelindringen er dog i nogle til-

fælde kortvarig. Effekten af gentagne EUS-CPN-procedurer ved cancer i bugspytkirtlen er dårligt belyst. I et pilotstudie med gentagne CT-vejledt CPN'er er effekten ikke fundet at være overbevisende. Succesraten for smertelindring var meget lavere ved anden EUS-CPN end ved den første (29% vs. 67%) [23]. Der findes ikke retningslinjer for det maksimale antal gange, proceduren kan gentages, men i praksis kan EUS-CPN tilbydes patienter, som har opnået passende respons baseret på smertelindring og tilstrækkelig varighed af denne.

Sammenligning af forskellige endoskopisk ultralydskanning-/plexus coeliacus-neurolyseteknikker

Bilateral injektion synes at være mere effektiv end central injektion [6, 20]. Bilateral teknik er forbundet med smertelindring hos 60-88%, mens central teknik har effekt hos 45-75% [24, 25]. Når man sammenligner langtidsresultater af bilateral teknik med central EUS-CPN, er effekten dog sammenlignelig med langvarig smertelindring til følge hos hhv. 78% og 72% af patienterne [16]. Bilateral CPN er en sikker procedure, men i sjældne tilfælde ses traume af venstre binyres arterie, hvorfor proceduren ikke bør tilbydes patienter med koagulopati [11].

I et randomiseret, kontrolleret studie sammenlignes effekten ved injektion direkte i ganglierne (CGN) i plexus coeliacus med central injektionsteknik. CGN beskrives som værende sikker og overlegen i forhold til central EUS-CPN i form af reduceret smerte og komplet respons hos hhv. 74% vs. 46% af patienterne med positiv responsrate [19]. Desværre er visualisering af ganglia coeliacus kun mulig i 63-95% af tilfældene [6, 14, 18, 19]. Manglende data om opioidforbrug, asymmetrisk fordeling af kontrastholdig alkohol (vurderet ved CT) og langtidseffekt gør, at studiet har designmæssige problemer. Effekten af EUS-CGN er formentlig bedre end af EUS-CPN, men dette kan først endeligt afgøres ved sammenligning med bilateral injektion [6, 19].

I et studie har man sammenlignet effekten af en injektion vs. effekten af to injektioner, men fandt ingen forskel mellem de to grupper med hensyn til graden af smertelindring, varigheden af smertelindring, komplet respons, komplikationer eller overlevelse [16]. Kun i en enkelt undersøgelse har man sammenlignet resultatet af brug af 10 vs. 20 ml alkohol. Resultatet viste, at anvendelse af 20 ml alkohol var sikkert, men effekten fandtes sammenlignelig med effekten af 10 ml alkohol [17].

Komplikationer

Ved EUS-CPN hos patienter med cancer i bugspytkirtlen beskrives der komplikationer hos 21%. Hovedpar-



FAKTABOKS

Smertelindring ved plexus coeliacus-neurolyse (CPN) hos patienter med cancer i bugspytkirtlen er ca. 80%.

Endoskopisk ultralydvejledt CPN er en internationalt anerkendt metode, men potentialet er formentlig dårligt udnyttet i Danmark.

Alvorlige komplikationer ved endoskopisk ultralydskanning (EUS)-CPN ses kun sjældent, og lette komplikationer er forbigående.

Tidlig henvisning optimerer muligvis effekten af smertepalliation ved EUS-CPN.

ten af disse er lette og forbigående, i form af diarré, hypotension eller kortvarig smerteforværring hos hhv. 10%, 5% og 4% [15, 21, 25, 26]. Under 1% får en alvorlig komplikation [26], herunder abscesdannelse, paraplegi af en underekstremitet eller iskæmi af lokale organer [25], men specielt paraplegi forekommer formentlig langt sjældnere end ved den posteriore adgang. Få tilfælde med større iskæmiske events og som følge heraf fatal udgang er beskrevet [27, 28].

KOMMENTAR

CPN er en internationalt anerkendt metode til smertebehandling af patienter med cancer i bugspytkirtlen. EUS-CPN er et sikkert alternativ til andre CPN-metoder, og smertereduktion ses hos ca. 80% af patienterne. Pga. den store billedopløsning ved EUS og den nære transducerkontakt med området kan direkte injektion i synlige plexus coeliacus-ganglier muligvis optimere effekten af CPN yderligere, men dette bør undersøges nærmere.

I dag henvises der kun få patienter med smerter som følge af cancer i bugspytkirtlen til CPN i Danmark, og potentialet er formentlig ikke tilstrækkeligt udnyttet. På de fleste større hospitaler, hvor man behandler disse patienter, kan proceduren tilbydes. Ifølge guidelines fra European Society for Medical Oncology bør man overveje perkutan eller EUS-vejledt CPN/CPB til patienter med dårlig respons på opioider [29]. Vi opfordrer til, at der udarbejdes lignende danske guidelines til palliativ smertebehandling ved opioidresistente smerter.

SUMMARY

Andreas Slot Vilmann, John Gåsdal Karstensen, Irina Cherciu & Peter Vilmann:

Endoscopic ultrasound-guided coeliac plexus neurolysis to reduce pain in patients with pancreatic cancer
Ugeskr Læger 2014;176:V07140404

Pain is among the most common symptoms in patients with pancreatic cancer and up to 80% require analgesics, most often as opioids. Unfortunately the analgesic effect is frequently insufficient, and increasing doses are required, resulting in unpleasant side effects. Endoscopic ultrasound-guided neurolysis is a well established method to alleviate or reduce pain due to pancreatic cancer with a documented effect in 80% of patients. The aim of this review is to draw attention to endoscopic ultrasound-guided neurolysis and to discuss its potential which may not be fully utilized.

KORRESPONDANCE: Andreas Slot Vilmann, Kirurgisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød. E-mail: Andreas.vilmann@gmail.com

ANTAGET: 3. oktober 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. december 2014

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

LITTERATUR

- Caraceni A, Portenoy RK. Pain management in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1996;78(suppl 3):639-53.
- Greenwald HP, Bonica JJ, Bergner M. The prevalence of pain in four cancers. *Cancer* 1987;60:2563-9.
- Megaw FG. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995;42:891-903.
- Seicean A, Cainap C, Gulei I et al. Pain palliation by endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in patients with unresectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:59-64.
- Nagels W, Pease N, Dobbels P. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med* 2013;14:1140-63.
- Wyse JM, Chen Y-I, Sahai AV. Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: when and how? *World J Gastroenterol* 2014;20:2186-92.
- Lillemo KD, Cameron JL, Kaufman HS et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 1993;217:447-55; discussion 456-7.
- Wyse JM, Carone M, Paquin SC et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3541-6.
- Vranken JH, Zuurmond WW, van Kemenade FJ et al. Neurohistopathologic findings after a neurolytic celiac plexus block with alcohol in patients with pancreatic cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:827-30.
- Si-Jie H, Wei-Jia X, Yang D et al. How to improve the efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in pain management in patients with pancreatic cancer: analysis in a single center. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24:31-5.
- Sahai AV, Lemelin V, Lam E et al. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: a comparative study of short-term effectiveness. *Am J Gastroenterol* 2009;104:326-9.
- Sakamoto H, Kitano M, Kamata K et al. EUS-guided broad plexus neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25-gauge needle. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2599-606.
- Ha T-I, Kim G-H, Kang D-H et al. Detection of celiac ganglia with radial scanning endoscopic ultrasonography. *Korean J Intern Med* 2008;23:5-8.
- Ascunze G, Ribeiro A, Reis I et al. EUS visualization and direct celiac ganglia neurolysis predicts better pain relief in patients with pancreatic malignancy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;73:267-74.
- Wiechowska-Kozłowska A, Boer K, Wójcicki M et al. The efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for treatment of pain in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:503098.
- LeBlanc JK, Al-Haddad M, McHenry L et al. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc* 2011;74:1300-7.
- LeBlanc JK, Rawl S, Juan M et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in pancreatic cancer: a prospective pilot study of safety using 10 ml versus 20 ml alcohol. *Diagn Ther Endosc* 2013;2013:327036.
- Levy MJ, Topazian MD, Wiersma MJ et al. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct ganglia neurolysis and block. *Am J Gastroenterol* 2008;103:98-103.
- Doi S, Yasuda I, Kawakami H et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013;45:362-9.
- Iwata K, Yasuda I, Enya M et al. Predictive factors for pain relief after endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Dig Endosc* 2011;23:140-5.
- Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID et al. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc* 2001;54:316-24.
- Gress F, Schmitt C, Sherman S et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol* 1999;94:900-5.
- McGreavy K, Hurlley RW, Erdek MA et al. The effectiveness of repeat celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: a pilot study. *Pain Pract* 2013;13:89-95.
- Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54:2330-7.
- Seicean A. Celiac plexus neurolysis in pancreatic cancer: the endoscopic ultrasound approach. *World J Gastroenterol* 2014;20:110-7.
- Alvarez-Sánchez MV, Jenssen C, Faiss S et al. Interventional endoscopic ultrasonography: an overview of safety and complications. *Surg Endosc* 2014;28:712-34.
- Loeve US, Mortensen MB. Lethal necrosis and perforation of the stomach and the aorta after multiple EUS-guided celiac plexus neurolysis procedures in a patient with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2013;77:151-2.
- Gimeno-García AZ, Elwassief A, Paquin SC et al. Fatal complication after endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Endoscopy* 2012;44(suppl 2):E267.
- Seufferlein T, Bachet JB, van Cutsem E et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 7):vii33-40.