

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

10. Di Martino N, Izzo G, Cosenza A et al. Surgical therapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1110-5.
11. Lagarde SM, Cense HA, Hulscher JB et al. Prospective analysis of patients with adenocarcinoma of the gastric cardia and lymph node metastasis in the proximal field of the chest. *Br J Surg* 2005;92:1404-8.
12. Sorensen FH, Bone J. Total gastrectomi med anastomose ad modum Hayashi. *Ugeskr Læger* 1979;141:2515-8.
13. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-14.
14. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
15. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? *J Clin Oncol* 2004;22:2069-77.
16. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN et al. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;125:250-6.

Accelereret forløb efter operation for ovariecancer

Klinisk assistent Charlotte Iben Marx, sygeplejerske Tina Rasmussen, forskningssygeplejerske Dorthe Hjort Jakobsen, overlæge Christian Ottosen, overlæge Lene Lundvall, professor Bent S. Ottesen, overlæge Torben Callesen & professor Henrik Kehlet

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Gynækologisk Klinik, Enhed for Kirurgisk Patofysiologi og Anæstesiaafdelingen

Resume

Introduktion: Ved elektiv colonkirurgi har introduktion af principperne for accelereret operationsforløb nedsat hospitaliseringstiden fra 8-10 dage til 2-4 dage. Formålet med undersøgelsen var at belyse effekten af et accelereret operationsforløb ved operation for ovariecancer.

Materiale og metoder: I alt 72 konsekutive patienter, der var opereret i konventionelt operationsforløb (gruppe 1), blev sammenlignet med de første 69 konsekutive patienter (gruppe 2), der var behandlet i et nyetableret accelereret forløb, og de efterfølgende 50 konsekutive patienter (gruppe 3), hos hvem forløbet var implementeret som rutine.

Resultater: Patienter, tumorstadier og operationskarakteristika var ikke forskellige. Det mediane postoperative hospitaliseringsbehov var fra seks dage i gruppe 1, fem dage i gruppe 2 og fire dage i gruppe 3 ($p < 0,05$). Den kirurgiske komplikationsrate var den samme, mens de medicinske komplikationer faldt fra 12% til 1% ($p < 0,05$), og genindlæggelsesfrekvensen faldt fra 10% til 1,72% ($p < 0,05$) ved det accelererede forløb.

Konklusion: Principperne for et accelereret colonkirurgisk forløb kan med fordel appliceres til operation for ovariecancer med hurtig rehabilitering, nedsat hospitaliseringsbehov og færre medicinske komplikationer til følge.

Ny viden omkring kirurgisk patofysiologi og smertebehandling samt postoperative plejeprincipper har dokumenteret, at et flerstrengt rehabiliteringsprogram (accelererede operationsforløb), der inkluderer præoperativ patientinformation, optimeret opioidbesparende, flerstrengt smertebehandling, tidlig mobilisering og hurtig genoptagelse af oral fødeindtagelse, medfører, at sædvanlige udskrivningskriterier opnås hurtigere, at risikoen for medicinske komplikationer nedsættes, og at hospitaliseringsbehovet reduceres [1, 2]. Denne behandlingspakke har inden for gynækologien vist sig at være succesrig ved abdominal hysterektomi for benign sygdom [3] og ved vaginal kirurgi [4, 5], men der foreligger kun en enkelt observation om tilsvarende gunstige resultater ved operation for ovariecancer [6]. Formålet med dette studie er at opdatere erfaringerne med et accelereret forløb ved operation for ovariecancer sammenlignet med de initiale observationer [6].

Materiale og metoder

På Gynækologisk Klinik, Rigshospitalet, blev 72 konsekutive patienter, der var blevet opereret for ovariecancer (gruppe 1) med konventionel behandling, undersøgt retrospektivt fra journalmateriale fra perioden 1. januar 2003 til 30. september 2003 og sammenlignet med de initiale 69 konsekutive patienter, der var opereret i regi af et nyetableret accelereret operationsregimen mellem den 1. oktober 2003 og den 31. december 2004 [6], og 50 konsekutive patienter, der var opereret i perioden fra den 1. januar 2005 til den 15. september 2005. De to sidstnævnte grupper blev undersøgt prospektivt. Såfremt en patologi viste benign lidelse eller anden kræfttype end ovariecancer, blev patienten ekskluderet. Det perioperative behandlingsprogram er opsummeret i **Tabel 1**. De samme tre onkogynækologiske operatører opererede alle patienter. Den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

kirurgiske teknik inklusive lymfeknuderesektion fulgte internationale retningslinjer (Fédération Internationale Gynécologie et Obstétrique).

Udskrivningskriterier for de to accelererede operationsgrupper var sufficient oral føde- og væskeindtag, acceptabel smertebehandling med orale analgetika, normal vandladning, og at patienterne følte sig klar til udskrivelse. Tentativt planlages udskrivelse på den fjerde postoperative dag. Patienter, der gennemgik et accelereret operationsforløb, udfyldte et detaljeret skema om smerte, kvalme og opkastning samt defæktionstidspunkt. Hospitaliseringstid, komplikationer og genindlæggelser inden for 30 dage blev opgjort for alle patientgrupper. Alvorlige medicinske komplikationer blev defineret som myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens, pneumoni/respirationsinsufficiens, tromboembolisk komplikation, sepsis og operationskrævende blødende ulcus. Alvorlige kirurgiske komplikationer blev defineret som operationskrævende intra-

abdominal blødning, sårruptur, anastomoselækage eller ileus. Undersøgelsen blev udført i overensstemmelse med Helsinki 2-deklarationen. Accept fra en etisk komité var ikke nødvendig, da projektet er et kvalitetssikringsprojekt (efter konsultation med den lokale etiske komité).

Data er præsenteret som median og spændvidde. Sammenligninger blev foretaget med Mann-Whitneys test for kontinuerlige data og χ^2 -test for katagoriske data. $p < 0,05$ ansås for at være signifikant.

Resultater

Patient- og operationskarakteristika samt tumorstadiet var ikke forskellig mellem grupperne, bortset fra at flere patienter blev opereret for recidiv i gruppe 1 (Tabel 2). Den mediane hospitaliseringstid (Figur 1) var seks dage i gruppe 1 (spændvidde 2-35 dage, middel 7,3 dage), fem dage i gruppe 2 (spændvidde 2-35 dage, middel 5,4 dage), fire dage i gruppe 3

Tabel 1. Protokol for anæstesi, kirurgi og rehabilitering efter operation for ovariecancer med konventionel pleje (gruppe 1) og multimodal rehabilitering (gruppe 2 og 3).

Protokol	Gruppe 1	Gruppe 2 og 3
<i>Præoperativt</i>		
Præmedicinering	Triazolam 0,125 mg pr. os	Ingen. Paracetamol 2 g
Tarmudrensning	Ja	Nej
Antitrombotisk profylakse	Tinzaparin 3.500 IE sc.	Tinzaparin 3.500 IE sc.
<i>Anæstesi</i>		
Generel anæstesi	Alfentanil 1,5-3 mg Propofol 1-3 mg/kg/time Rocuronium 0,6 mg/kg eller Inhalationsanæstesi med isofluran/ sevofluran/desfluran	Alfentanil 1,5-3mg Propofol 1-3 mg/kg/time Rocuronium 0,6 mg/kg eller Inhalationsanæstesi (20% af patienterne) med isofluran/ sevofluran/desfluran
Epidural anæstesi	Ingen fast rutine Bolus: bupivacain 5 mg/ml, 6-9 ml og bupivacain 5 mg/ml, 5 ml/time	Rutine med epiduralkateter (T ₈ -T ₁₀) Bolus: bupivacain 5 mg/ml, 6-9 ml og bupivacain 5 mg/ml, 5 ml/time
Profylakse mod postoperativ kvalme og opkastning	Ingen	Ondansetron 4 mg Dexametason 8 mg
Antibiotika	Ingen fast rutine	Cefuroxim 1,5 g + metronidazol 1 g givet intravenøst ved operationens start
<i>Operation</i>	Median laparotomi	Median laparotomi
<i>Postoperativt</i>		
Smertebehandling	Evt. kontinuerlig epidural analgesi (48 timer): ropivacain 2 mg/ml + sufentanil 1,0 µg/ml 5 ml/time Paracetamol 1 g hver 6. time og diclofenac 50 mg hver 8. time	Kontinuerlig epidural analgesi (72 timer): ropivacain 2 mg/ml + sufentanil 0,5 µg/ml 5 ml/time Paracetamol 1 g hver 6. time og diclofenac 50 mg hver 8. time
Ernæring og afføringsmiddel	Intet standardplejeprogram: duodenalsonde, væske og mad afhængigt af kirurg	Væske, mad og proteindrikke (60-80 g protein pr. dag) 4 timer efter operationen Magnesia 1 g hver 12. time Ingen duodenalsonde
<i>Mobilisering og planlagt udskrivelse</i>	Intet standardprogram Ikke planlagt udskrivningsdag	Følg et defineret plejeprogram med mobilisering fra operationsdagen (operationsdagen: 2 timer, dag 1: 6 timer og dag 2: 8 timer). Første postoperative dag: fjernelse af blærekateter om morgenen, 3. post- operative dag: fjernelse af epidural- kateter om morgenen, 4. postoperative dag udskrivelse, hvis kriterier er opfyldt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

(spændvidde 2-25 dage, middel 6,2 dage) ($p < 0,05$ mellem gruppe 1 og 2 + 3). I gruppe 1 blev 10% genindlagt inden for de første 30 dage i modsætning til kun to patienter (1,7%) i gruppe 2 + 3. Der var signifikant færre medicinske komplikationer ved det accelererede operationsregimen (gruppe 2 + 3) end ved det konventionelle forløb (gruppe 1) (Tabel 3). Antallet af kirurgiske komplikationer, herunder reoperationer, var ikke forskelligt grupperne imellem (Tabel 3).

Diskussion

I en række studier af abdominal hysterektomi [3] og elektiv colonkirurgi [7-12] har man dokumenteret, at de evidensbaserede principper for flerstrengt rehabilitering (accelererede operationsforløb) leder til en hurtigere reetablering af organfunktioner og deraf følgende nedsat risiko for medicinske komplikationer og hospitaliseringsbehov [7, 8]. Den aktuelle serie af konsekutive patienter, der var opereret for ovariecancer før og efter introduktion af et accelereret operationsforløb, konfirmerer, at denne behandlingspakke, der inkluderer præoperativ information, kontinuerlig epidural analgesi, tidlig oral ernæring og mobilisering, leder til hurtigere rehabilitering, et reduceret hospitaliseringsbehov og tendens til færre medicinske komplikationer end et konventionelt behandlingsregimen. Raten for alvorlige medicinske komplikationer var signifikant lavere efter indførelse af den accelererede behandlingspakke (ni patienter i gruppe 1 mod en patient i gruppe 2 + 3). Der var dog flere med alvorlig sygdom (recidiv) i gruppe 1 end i gruppe 2 + 3, hvilket kan have medvirket til denne forskel.

Den fysiologiske baggrund for introduktion af et accelereret operationsforløb er veletableret, idet behandlingsprincippet medfører hurtigere genetablering af mave-tarm-funktionen og det kardiovaskulære respons på arbejde [8]. I behandlingspakken indgår blandt andet en revision af principperne for perioperativ væskebehandling med henblik på at undgå væskeoverskud med deraf følgende risiko for øget morbiditet [13] og forlænget ileusvarighed [14].

Der kan argumenteres for, at hospitaliseringsvarighed ikke bør være i fokus hos patienter med en malign sygdom, men patienterne i de accelererede operationsforløb fik omkring en uge før operationen en detaljeret præoperativ information om diagnose, forløb og forventninger, det perioperative behandlingsprogram og planlagt udskrivelsestidspunkt, hvilket kan have bidraget til en hurtigere tilpasning til det hurtigere operationsforløb. Direkte adspurgt ved 30-dages-opfølgning var der ingen patienter, der udtrykte utilfredshed med forløbet.

Spørgsmålet om den relative betydning af de enkelte komponenter i et accelereret operationsforløb kan ikke besvares i undersøgelsen, men det understreges, at hver komponent er evidensbaseret og derfor næppe behøver separat analyse. I studierne af accelererede operationsforløb ved colonkirurgi genetableres mavetarm-funktionen (første defækation/føde-

Tabel 2. Patient- og operationskarakteristika ved ovariecanceroperation med konventionel behandling (gruppe 1) eller med et accelereret forløb (gruppe 2 og 3).

Patient/ operationskarakteristika	Gruppe 1 n = 72	Gruppe 2 n = 69	Gruppe 3 n = 50
Alder, år, median (spændvidde)	62 (31-87)	61 (38-85)	66 (43-88)
<i>Tumorsygdom, n</i>			
Borderline-malignitet	9	13	7
Tidligt tumorstadium (stadium I + II)	5	11	5
Avanceret tumorstadium (stadium III + IV)	29	29	29
Operation for recidiv	29	16	9
<i>Operationsprocedure, n</i>			
Bilateral ooforektomi	49	50	41
Unilateral ooforektomi	-	8	2
Hysterektomi	43	42	39
Omentektomi	52	52	37
Colonresektion	5	5	8
Tyndtarmsresektion	7	2	3
Stomi	1	-	2
Antal patienter uden synlig tumor ved operationsafslutning (%)	35 (48,6)	35 (50,7)	25 (50)
Varighed, min, median (spændvidde)	122 (37-295)	134 (40-275)	123 (45-310)

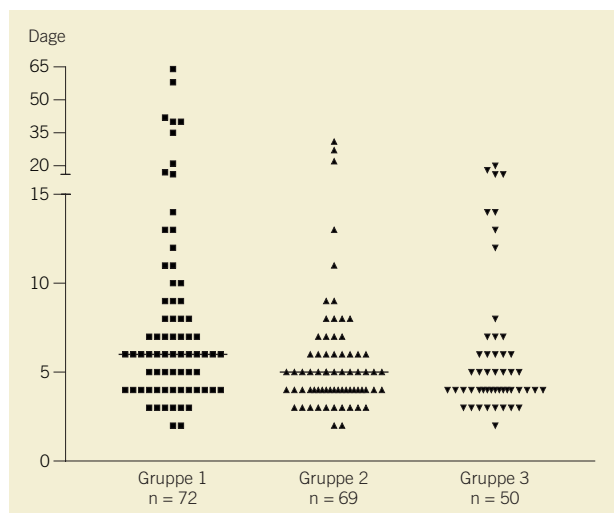
Tabel 3. Komplikationer efter operation for ovariecancer med konventionel behandling (gruppe 1) eller accelererede forløb (gruppe 2 og gruppe 3).

Komplikationer	Gruppe 1 n = 72	Gruppe 2 n = 69	Gruppe 3 n = 50
<i>Postoperative komplikationer</i>			
Antal patienter med komplikationer	23	17	9
Antal komplikationer (%)	26 (36)	22 (32)	10 (20)
Antal patienter med alvorlige medicinske komplikationer	9 ^a	1	0
Antal patienter med alvorlige kirurgiske komplikationer	9	3	6
<i>Medicinske komplikationer, n</i>			
Kardiale ^b	2	1	1
Pneumoni/aspiration ^b	1	-	-
respirationsinsufficiens ^b	1	-	-
Apopleksi ^b	1	-	-
Urinvejsinfektion	4	4	1
Sepsis ^b	4	1	-
Spinal hovedpine/uspecifik neurologisk komplikation	1	2	0
Hæmatemese	-	1	-
Diare	1	1	-
Perforeret ulcus ^b	1	-	-
Paralytisk ileus	-	1	1
<i>Kirurgiske komplikationer, n</i>			
Sårinfektion	1	1	1
Sårruptur (operationskrævende) ^b	1	2	6
Intraabdominal blødning (operationskrævende) ^b	4	1	-
intraabdominal absces ^b	1	-	-
Tarmfistel ^b	2	-	-
mekanisk ileus (operationskrævende) ^b	1	-	-
Reoperation	9	3	6
Genindlæggelse inden for 30 dage	7	2	0
30-dages-mortalitet	2	0	0

a) $p < 0,05$ mellem gruppe 1 og gruppe 2 + 3.

b) alvorlige komplikationer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Hospitaliseringstid efter operation for ovariecancer ved konventionelt forløb (gruppe 1) og accelereret forløb (gruppe 2 og gruppe 3).

indtagelse) hos mere end 90% af patienterne inden for de første 48 postoperative timer [7]. Dette er i modsætning til at det kun skete hos 50% af patienterne i denne undersøgelse, et forhold, der muligvis kan forklares med den ofte mere ekstensive og langvarige dissektion/resektion ved ovariecancer kirurgi. I det konventionelle operationsforløb var den mediane liggetid seks dage. Efter introduktion af det accelererede behandlingsforløb faldt liggetiden til fem dage i den første periode og fire dage i periode 2, hvor personalet havde opnået mere erfaring med behandlingsprincipperne. Den mediane postoperative liggetid på landsplan er ca. otte dage [15], hvorfor en almen implementering af principperne for et accelereret operationsforløb vil have betydelige økonomiske implikationer på landsplan. Det er i denne sammenhæng væsentligt, at det accelererede operationsforløb ikke medførte en øget genindlæggelsesfrekvens, og at de få genindlæggelser ikke medførte forsinket diagnose og behandling sammenlignet med, hvad der er erfaringerne ved konventionelt behandlingsprogram.

Sammenfattende viser resultaterne, at introduktion af principperne for accelererede operationsforløb, som det anvendes ved den elektive colonkirurgi, med fordel kan introduceres hos patienter, som opereres for ovariecancer.

Korrespondance: Charlotte Iben Marx, Gynækologisk Afdeling, Afsnit 4232, Juliane Marie Centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: charlotte.marx@rh.hosp.dk

Antaget: 10. marts 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;253:1921-8.
2. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;83:630-41.
3. Møller C, Kehlet H, Friland GS et al. Fast track hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 2001;98:18-22.

4. Ottesen M, Sørensen M, Rasmussen Y et al. Fast track vaginal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:138-46.
5. Ottesen M, Sørensen M, Kehlet H et al. Short convalescence after vaginal prolapse surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:359-66.
6. Marx C, Rasmussen T, Jakobsen DH et al. The effect of accelerated rehabilitation on the recovery after surgery for ovarian malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:488-92.
7. Basse L, Thorbøl JE, Løssl K et al. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 2004;47:271-8.
8. Basse L, Raskov H, Jakobsen DH et al. Accelerated postoperative recovery program after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg* 2002;8:1-10.
9. Jakobsen DH, Sonne E, Basse L et al. Convalescence after colonic resection with a fast-track versus conventional care program. *Scand J Surg* 2004;93:24-8.
10. Stephen AE, Berger DL. Shortened length of stay and hospital cost reduction with implementation of an accelerated clinical care pathway after elective colon resection. *Surgery* 2003;133:277-82.
11. Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ et al. Fast track postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1533-8.
12. Senagore AJ, Duepre HJ, Delaney CP et al. Results of a standardized technique and postoperative care plan for laparoscopic sigmoid colectomy: a 30-month experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:503-9.
13. Holte K, Sharrock N, Kehlet H. Clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002;89:622-32.
14. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-8.
15. Marx CI, Møller C, Bendixen A et al. Ovariecancer i Danmark. *Ugeskr Læger* 2006;168:1537-40.