

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

МАХМУДОВ ДМИТРО ЕЛЬДАРОВИЧ

УДК 616.348–006.6–089–085.28

ВДОСКОНАЛЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК
ОБОДОВОЇ КИШКИ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ
ПРОГРАМИ ШВИДКОГО ВІДНОВЛЕННЯ

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник доктор медичних наук
Колеснік Олена Олександрівна
Національний інститут раку,
головний науковий співробітник
науково-дослідного відділення
пухлин органів черевної порожнини
та заочеревинного простору,
директор інституту

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Пойда Олександр Іванович
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
професор кафедри хірургії № 1

доктор медичних наук, професор
Ковальов Олексій Олексійович
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти» МОЗ України,
завідувач кафедри онкології

Захист відбудеться «28» грудня 2016 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «25» листопада 2016 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Колоректальний рак, зокрема рак ободової кишки (РОК), лідирує в структурі онкологічної захворюваності дорослого населення як в Україні, так і в США і країнах ЄС, та є однією з актуальних проблем сучасної онкології (Marley A., 2016; Torre L., 2012).

«Золотим стандартом» лікування хворих на РОК I–III стадій протягом останніх десятиріч залишається радикальне оперативне втручання. Втім, невід'ємною складовою досягнення оптимальних віддалених результатів, для пацієнтів з II–III стадією та більшості пацієнтів із II стадією, є ад'ювантна хіміотерапія, що багаторазово підтверджено в рандомізованих багатоцентрових дослідженнях і є стандартом в національних та міжнародних настановах (Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак», 2016; van de Velde C., 2014; Schmoll H., 2012; Poston G., 2011). За даними Національного канцер-реєстру, серед хворих з вперше виявленим РОК в Україні в 2015 році 74,6 % мали I–III стадії захворювання, більше 30 % – II–III стадію і потребували комбінованого лікування – радикальної операції та ад'ювантної хіміотерапії (Колеснік О. О., Федоренко З. П. та співавт., 2015).

Разом із розширенням показань розширюється і спектр хіміопрепаратів, що входять у схеми ад'ювантної хіміотерапії для пацієнтів із РОК II стадії високого ризику. Комбінація препаратів оксаліплатину з фторпіримідинами порівняно із монотерапією фторпіримідинами у пацієнтів із РОК III та II стадією високого ризику дали змогу достовірно підвищити показники загальної 5-річної та 10-річної виживаності на 7,8 та 12,9 % відповідно (Shimamoto Y., 2016; André T., 2009; Quasar Collaborative Group, 2009). Невизначеним у контексті комбінованого лікування хворих на РОК є вибір оптимального часового проміжку для початку ад'ювантної хіміотерапії (АХТ), факторів, що впливають на її відтермінування, онкологічні результати лікування (Malietzis G., 2015; Peixoto R., 2015; Jeong I., 2015).

До основних причин відтермінування АХТ у хворих на РОК більшість авторів відносять старечий вік, супутню патологію середнього і тяжкого ступеня, наявність післяопераційних ускладнень, низько- та недиференційовані первинні пухлини та організаційні проблеми надання онкологічної допомоги. Однак, за мультиваріантним аналізом встановлено, що саме наявність післяопераційних ускладнень II–IV класів за класифікацією Clavien – Dindo є незалежним фактором як несвоєчасного початку хіміотерапії, так і незадовільних онкологічних результатів, а безпосередньою причиною відтермінування хіміотерапії серед пацієнтів старечого віку та із супутньою патологією було збільшення тривалості післяопераційної реабілітації (Nachiappan S., 2015; Tsai W., 2013; Guetz P., 2010). Найбільш розповсюдженою категорією післяопераційних ускладнень внаслідок хірургічного лікування РОК є гнійно-септичні та інфекційні, що виникають у 19–43 % пацієнтів та призводять до летальних наслідків у 15–32 % (Пойда О. І., Мельник В. М., 2014).

В останні роки, завдяки розвитку хірургічних та анестезіологічних технологій, ефективність хірургічного лікування РОК підвищилась за рахунок мінімізації хірургічної травми і більш ранньої реабілітації хворих (Pescorelli N., 2016; Francis N., 2013; Кучер М. Д., 2002).

Цьому сприяло широке впровадження концепції мультимодальної програми прискореного відновлення «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS – прискорення одужання після операції), вперше представленої Kehlet H., Wilmore D., 1996. Програма ERAS заснована на патофізіологічних принципах, фундаментальним з яких є обмеження периопераційної травми та редукція патологічних стресорних реакцій організму (Wilmore D., 2010; Jakobsen E., 2010; Windsor A., 2009), яка складається з 14 базових компонентів, обґрунтованих з позицій доказової медицини, спрямованих на максимальне обмеження хірургічної травми, ефективний больовий контроль та корекцію метаболічних і водно-електролітних порушень у периопераційному періоді.

Незважаючи на значне покращення безпосередніх результатів хірургічного лікування раку ободової кишки шляхом застосування програми ERAS, в більшості опублікованих робіт оцінювалась лише ефективність окремих її компонентів (Kennedy R., 2015; Scott M., 2015; Demartines N., 2013; Fearon K., 2012).

Недостатньо вивченим є вплив програми швидкого відновлення на віддалені результати комбінованого лікування РОК. Втім, на сьогодні недостатньо досліджень, що адекватно висвітлювали б зазначений взаємозв'язок з позицій доказової медицини.

В контексті комбінованого лікування РОК, наявність у хворого тяжких післяопераційних ускладнень може затримати проведення необхідного курсу ад'ювантного лікування або стати протипоказанням. Незважаючи на логічність та послідовність цього твердження, публікації, у яких підтверджено або спростовано корелятивний зв'язок між часом початку АХТ, факторами, що впливають на нього та віддаленими результатами комбінованого лікування РОК, відсутній. Разом з тим, публікацій з оцінки впливу програм швидкого відновлення на віддалені результати небагато, а існуючі ставлять за мету не інтегральну оцінку всього комплексу периопераційних заходів програми, а лише окремих її компонентів (Abraham N., 2012; Zhao H., 2010).

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами: Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи Національного інституту раку на тему: «Розробити методи лікування хворих на злоякісні новоутворення черевної порожнини» (шифр ВН.14.01.07.140-12, державний реєстраційний номер 0112U000017; 2012–2014 рр.).

Проведення дисертаційного дослідження схвалене Комісією з питань етики Національного інституту раку (протокол № 73 від 7 вересня 2015 року).

Мета дослідження: покращити безпосередні та віддалені результати хірургічного та комбінованого лікування РОК шляхом застосування протоколу мультимодальної програми швидкого відновлення.

Завдання дослідження:

1. Розробити протокол мультимодальної програми швидкого відновлення у хворих на РОК, що включатиме удосконалення доопераційної підготовки, застосування нових хірургічних доступів та методів післяопераційного лікування пацієнтів.

2. Провести в умовах рандомізованого дослідження порівняльний аналіз результатів хірургічного та комбінованого лікування хворих на РОК за розробленим протоколом програми швидкого відновлення та за традиційною методикою.

3. Провести інтегральну оцінку впливу всього комплексу та окремо кожного з компонентів програми швидкого відновлення на результати лікування та визначити найбільш значимі фактори ризику підвищення післяопераційних ускладнень у хворих на РОК; дослідити взаємозв'язок між класами післяопераційних ускладнень за Clavien – Dindo та віддаленими результатами лікування хворих на РОК.

4. Провести порівняльний аналіз віддалених результатів комбінованого лікування хворих на РОК в основній групі та групі порівняння залежно від термінів початку ад'ювантної хіміотерапії та розвитку післяопераційних ускладнень.

5. Оцінити якість життя пацієнтів, яким проводили хірургічне та комбіноване лікування РОК за адаптованим протоколом програми швидкого відновлення та за традиційною методикою.

Об'єкт дослідження: рак ободової кишки після хірургічного та комбінованого лікування.

Предмет дослідження: безпосередні та віддалені результати хірургічного та комбінованого лікування РОК залежно від застосування протоколу мультимодальної програми швидкого відновлення.

Методи дослідження:

– загальноклінічні (променеві – комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія; ендоскопічні – фіброколоноскопія, фіброгастродуоденоскопія, ректороманоскопія, цистоскопія; гістологічні);

– методи оцінки якості життя пацієнтів (опитувальник EORTC QLQ-C30 з модулем EORTC QLQ – CR29; шкала Numeral Rating Scale для оцінки інтенсивності больового синдрому);

– аналіз структури післяопераційних ускладнень проведено за класифікацією Clavien – Dindo (2009);

– статистичні методи: порівняльний аналіз досліджуваних параметрів, дослідження взаємозв'язку між основними параметрами оцінювання та кількістю післяопераційних ускладнень, періодом реабілітації та післяопераційною летальністю за методами дисперсійного аналізу ANOVA, хі-квадрат; дослідження впливу всього комплексу програми швидкого відновлення на ключові параметри шляхом розрахунку відносних ризиків, методом мультиваріантного аналізу впливу ризиків та методом Forrest Plot;

– для дослідження найбільш впливових факторів на основні параметри оцінки застосовано метод пропорційної регресії відносних ризиків (Cox-regression) та кореляційний аналіз. Віддалені результати лікування оцінено за методом Kaplan – Meier.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі багатофакторного аналізу визначено ефективність окремих складових програми швидкого відновлення та їх прогностичну значимість в хірургічному та комбінованому лікуванні хворих на рак ободової кишки.

Доповнено наукові дані щодо ефективності протоколу мультимодальної програми швидкого відновлення на основі багатофакторного аналізу.

Вперше отримано наукові дані щодо ефективності застосування мультимодальної програми швидкого відновлення за рахунок інтегральної оцінки впливу всього комплексу та окремих компонентів програми на безпосередні та віддалені результати хірургічного та комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки із визначенням найбільш значимих факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень II–IV класів, що характеризується їх зменшенням в основній групі в 2,8 рази.

Доведено, що використання всього комплексу заходів мультимодальної програми швидкого відновлення з рівнем відповідності протоколу $\geq 64,286\%$ є незалежним прогностичним фактором зменшення імовірності розвитку післяопераційних ускладнень II–IV класів (ВР 2,210; 95 % ДІ 1,318–3,075).

Уточнено наукові дані про взаємозв'язок між класами післяопераційних ускладнень та віддаленими результатами комбінованого лікування у хворих на рак ободової кишки, зокрема зниження рівня загальної 3-річної виживаності на 35,5 % у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями II–IV класів. Доведено, що наявність таких ускладнень є незалежним прогностичним фактором ризику зниження загальної 3-річної виживаності (ВР 2,839; 95 % ДІ 1,076–7,469).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практику спосіб хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки, який надає можливість зменшити частоту розвитку післяопераційних ускладнень та скоротити період післяопераційної реабілітації за рахунок застосування протоколу мультимодальної програми швидкого відновлення (пат. України на корисну модель 95840); спосіб оперативного доступу до правої половини ободової кишки, який полягає у збереженні цілісності правого прямого м'яза та білої лінії живота (пат. України на корисну модель 94779); спосіб оперативного доступу до сигмоподібної та прямої кишок, що полягає у збереженні лівого прямого м'яза та білої лінії живота (пат. України на корисну модель 62910).

Результати дослідження впроваджено в практику відділення абдомінальної хірургії КЗ «Чернігівський обласний онкологічний диспансер» та науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору Національного інституту раку.

Особистий внесок здобувача. Автор брав участь в обстеженні, проведенні оперативних втручань та подальшому ад'ювантному лікуванні хворих. Спільно з науковим керівником визначено актуальність, мету та завдання дослідження. Наукові положення і результати дисертації отримані та оформлені дисертантом. Автор самостійно провів аналіз та узагальнення отриманих результатів та їх статистичну обробку, написав усі розділи дисертації. У статтях, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на: ESMO 15th, 16th, 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer (Барселона, 2013–2015), 34th ESSO Congress in partnership with BASO (Ліверпуль, 2014), 4th ERAS UK Conference (Саузгемптон, 2014), 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (Відень, 2014), XII з'їзді онкологів України (Судак, 2011); VII з'їзді онкологів і радіологів країн СНД (Астана, 2012); XV конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Чернівці, 2014); науково-практичних конференціях з міжнародною участю (для молодих вчених) «Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини» (Київ, 2014) і «Сучасна онкологія: діагностика та лікування» (Київ, 2015); науково-практичній конференції «Актуальні питання нутритивного забезпечення в клінічній практиці» (Київ, 2015); 4th World ERAS Congress Enhanced Recovery After Surgery (Лісабон, 2016); 6th ERAS UK Conference (Кардіфф, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 статей (8 – у профільних виданнях, рекомендованих ДАК України, з них 1 – входить до наукометричних баз; 1 – у міжнародному виданні); 4 – тези конгресів та конференцій, одержано 3 патенти України на корисну модель; підготовлено методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 180 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій; ілюстрована 30 таблицями та 28 рисунками. Список літератури включає 207 найменувань іноземних та вітчизняних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В дослідження залучено 330 пацієнтів з діагнозом РОК II–III стадії, яким у 2008–2014 рр. на базі Національного інституту раку проводили хірургічне та комбіноване лікування. Передопераційний діагностичний алгоритм був стандартним для всіх пацієнтів.

Критерії включення: гістологічно верифікований діагноз аденокарциноми ободової кишки стадій T₁₋₄N₀₋₂M₀, вік понад 18 років, заплановане радикальне оперативне втручання з приводу резектабельного РОК, загальний статус пацієнта ≤ 2 бали за шкалою ECOG або ≥ 60 балів за шкалою Karnofsky; письмова інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: ускладнені форми РОК, виконання симптоматичних операцій, експлоративні лапаротомії, необхідність колостомії, ілеостомії або цистостомії, раніше виконані симптоматичні оперативні втручання з приводу РОК, необхідність комбінованих резекцій ободової кишки із видаленням метастазів в печінку та/або інші органи-мішені, заплановані мультівісцеральні резекції з приводу доопераційно верифікованого місцево-поширеного РОК, необхідність виконання симультанних оперативних втручань (з приводу супутньої доброякісної хірургічної патології); пацієнти із синхронними та/або метакронними злоякісними пухлинами в анамнезі та із злоякісними пухлинами ободової кишки неепітеліального генезу; відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Пацієнтів, які відповідали критеріям включення, шляхом рандомізації розподілено на основну групу (хірургічне і комбіноване лікування із застосуванням мультимодальної програми швидкого відновлення) та групу порівняння (хірургічне і комбіноване лікування за традиційною методикою) (рис. 1).

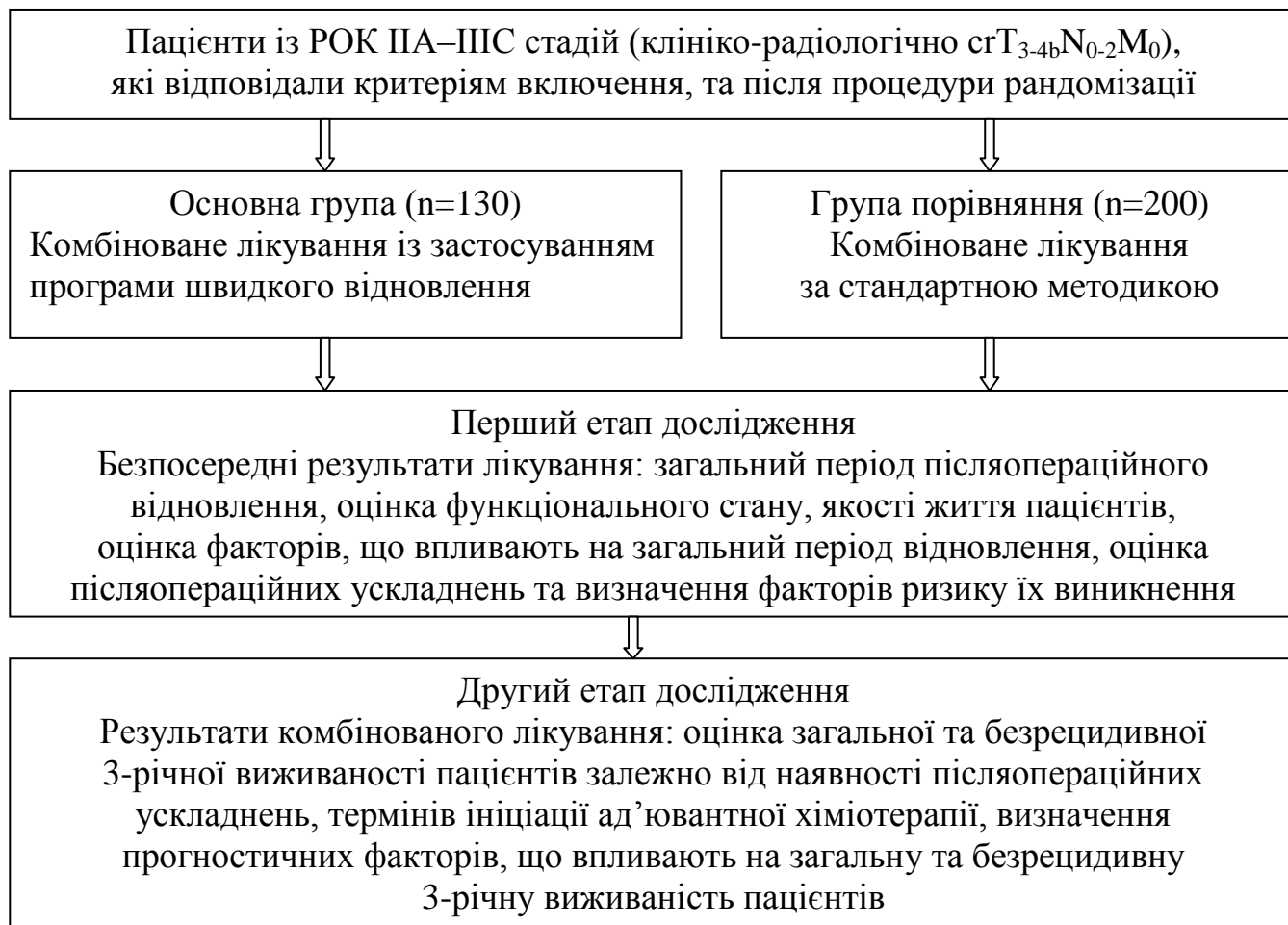


Рис. 1. Дизайн дослідження

Усім пацієнтам основної та групи порівняння хірургічне та комбіноване лікування РОК було проведено в повному обсязі, відповідно до стандартів надання онкологічної допомоги.

Обсяг оперативного втручання для пацієнтів обох груп був стандартним та відповідним локалізації і ступеню поширення первинної пухлини.

Основні положення мультимодальної програми швидкого відновлення у пацієнтів основної групи:

– *передопераційний період:*

1) відсутність механічної підготовки товстої кишки при локалізації пухлини в правих відділах ободової кишки (сліпа, висхідна, правий згин та проксимальна третина поперечної ободової кишки); при локалізації в лівих відділах, за відсутності ознак хронічної обтураційної кишкової непрохідності, підготовка осмотичними проносними засобами на основі макроголу 4000;

2) передопераційна нутритивна підтримка: припинення споживання цільної їжі за 24 год до втручання, припинення ентерального харчування – за 8–10 год, перорального споживання рідини – за 3–4 год до операції;

3) відсутність седації наркотичними препаратами напередодні операції;

– *анестезія та етап оперативного втручання:*

1) комбінована низькоопіодна або безопіодна анестезія з епідуральною анестезією Th₇₋₈, застосування севофлурану за методикою низького потоку, мінімізація використання опіодних анестетиків;

2) лапароскопічний або лапароскопічно асистований оперативний доступ. При неможливості або за потреби в конверсії – розроблені оперативні доступи зі збереженням прямого м'яза та білої лінії живота (пат. України 94779, 62910);

3) відсутність периопераційних трансфузій препаратів крові у пацієнтів з анемією середнього і важкого ступеня без гострої крововтрати, геморагічного шоку, клініко-лабораторних проявів гемічної гіпоксії та/або коагулопатії;

4) відсутність або раннє (1–2 післяопераційні доби) видалення дренажів черевної порожнини (за винятком випадків параколічного абсцесу чи інфільтрату та інших станів, що призводили до контамінації черевної порожнини), зондів і катетерів;

5) запобігання гіпотермії (вибір методу непринциповий за умови безпеки для пацієнта);

– *післяопераційний період:*

1) рання активізація пацієнта (відновлення функціонального статусу ≥ 3 балів за шкалою ECOG або ≥ 50 балів за шкалою Karnofsky не пізніше 12 год після операції) та мінімізація тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії;

2) початок ентерального харчування в перші 8–12 післяопераційних годин, але не раніше 2 год після операції, споживання не менше 25 % добової енергетичної потреби, в першу добу – не менше 50 %, другу – не менше 75 %, третю – 100 % необхідного обсягу калорій;

3) мультимодальна стратегія післяопераційного больового контролю: пролонгована епідуральна анестезія (до 3 діб), нестероїдні протизапальні засоби за ескалаційною стратегією, наркотичні анальгетики – за наявності больового синдрому 7–10 балів за шкалою NRS, при неефективності епідуральної анестезії в комплексі з нестероїдними протизапальними засобами;

4) профілактика нудоти, блювання та післяопераційного парезу кишечника: антагоністи 5-HT-3 гістамінових рецепторів, при порушенні евакуації із шлунка – препарати домперідону;

5) мінімізація інфузії колоїдно-кристалоїдних розчинів за рестриктивним типом до рівня «нульового» балансу; відміна інфузійної терапії за оптимальної пероральної регідrataції.

Критерії завершення післяопераційної реабілітації: відсутність скарг у пацієнта, адекватне знеболення (інтенсивність больового синдрому ≤ 3 балів за шкалою NRS), повне відновлення пасажу по травному каналу без клінічно значимих проявів функціональних розладів, відсутність необхідності в парентеральному живленні та/або в інфузійній підтримці, відновлення функціонального статусу пацієнта ≤ 2 бали за шкалою ECOG або ≥ 70 балів за шкалою Karnofsky, відсутність післяопераційних ускладнень II–IV класів за класифікацією Clavien – Dindo і показань до подальшого медикаментозного лікування в умовах стаціонару.

Відповідність виконання компонентів програми швидкого відновлення оцінювали у пацієнтів основної групи на доопераційному, інтраопераційному та післяопераційному етапах, як співвідношення виконаних процедур до загальної кількості передбачуваних, виражена у відсотках.

Пацієнтам групи порівняння хірургічне лікування РОК проводили за загальноприйнятною методикою. Передопераційна підготовка включала відміну парентерального харчування не менш ніж за 24 год до операції, механічну підготовку ободової кишки, седацію наркотичними препаратами ввечері та не менш ніж за 30 хв перед операцією. До оперативного втручання проводили комбіновану загальну та внутрішньовенну анестезію без епідуральної анестезії, основним компонентом якої були наркотичні анальгетики, та інтраопераційну контрольовану гемодилюцію до початку операції. Усім пацієнтам встановлювали назогастральний зонд, в якості оперативних доступів – серединна лапаротомія.

Завершували оперативне втручання дренажуванням черевної порожнини. За наявності в пацієнтів супутньої анемії важкого та середнього ступеня проводили периопераційні трансфузії препаратів крові. Запобігання гіпотермії під час операції проводили загальноприйнятими засобами.

В післяопераційному періоді пацієнти перебували у відділенні інтенсивної терапії до повного відновлення пасажу по травному каналу, в першу післяопераційну добу ентеральний прийом рідини не проводився, початок ентерального харчування – після появи стулу, видалення назогастрального зонду – за відсутності дебіту по ньому, видалення сечового та венозного катетерів – після переведення у профільне відділення.

Ентеральне харчування починали одразу з цільної їжі без урахування добових енергетичних потреб. Активізацію пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії не проводили. Больовий контроль досягався введенням наркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів.

Інфузійну терапію проводили за «вільним» режимом, що передбачав введення ≥ 3000 мл колоїдно-кристалоїдних розчинів за добу з сумарною осмолярністю ≤ 154 ммоль в перерахунку на катіон натрію. У профільному відділенні стаціонару спеціальних заходів з розширення рухової активності та підвищення функціонального статусу не проводили. Видалення дренажів черевної порожнини проводили за відсутності дебіту по них.

Антибіотико- та тромбoproфілактику в пацієнтів обох груп проводили на періопераційному етапі однаково. Критерії завершення післяопераційної реабілітації у пацієнтів групи порівняння відповідали таким в основній групі.

Групи були статистично репрезентативними за статеві-віковими, антропометричними ознаками та супутньою патологією. В основній групі переважали пацієнти з первинною пухлиною в правих відділах ободової кишки (сліпа, висхідна, правий згин), стадіями ІВ–С, низькодиференційованими аденокарциномами, перебіг основного захворювання частіше був ускладнений анемією середнього ступеня. У групі порівняння – достовірно більше пацієнтів з первинною пухлиною у сигмоподібній ободовій кишці з високим ступенем диференціювання аденокарцином та без супутньої анемії. Післяопераційним ускладненням вважалось будь-яке зафіксоване відхилення від нормального перебігу післяопераційного періоду в 30-денний термін після оперативного втручання; оцінку інтенсивності больового синдрому проводили за шкалою NRS (Numeral Rating Scale – кількісна оцінка інтенсивності болю); оцінку якості життя – за опитувальником EORTC QLQ-C30 з модулем EORTC QLQ – CR29 під час контрольного візиту в період 3–6 міс. після виписки із стаціонару.

Статистичну обробку результатів проводили за пакетом програмного забезпечення IBM SPSS Statistics for Windows, v. 23. За умовами дослідження, імовірність помилки I (α) типу (достовірність відмінностей порівнюваних параметрів у 95 %) була $< 0,05$, а імовірність помилки II (β) типу – $\leq 0,2$, що враховано для досягнення потужності дослідження у 80 %. Обсяг вибірки оцінювали за пакетом програмного забезпечення IBM SPSS SamplePower, v. 3.0.

Імовірність впливу багатьох факторів визначали методом логістичної регресії. Інтегральну оцінку впливу комплексу заходів, передбачених протоколом мультимодальної програми швидкого відновлення, на безпосередні результати лікування та визначення найбільш значимих факторів ризику підвищення рівня післяопераційних ускладнень проводили за методом канонічної кореляції. Віддалені результати лікування (загальна та безрецидивна 3-річна виживаність) оцінювали за методом Kaplan – Meier та Cutler – Ederer (інтервальний метод). Міжгрупові відмінності при дослідженні виживаності визначали за методом Log-Rank (Mantel – Cox), вплив досліджуваних параметрів на загальну та безрецидивну виживаність – за методом пропорційного моделювання співвідношення ризиків за Cox.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальний період реабілітації для пацієнтів основної групи склав ($6,04 \pm 2,29$) діб, для групи порівняння – ($15,01 \pm 4,49$) діб ($p < 0,05$). На основі мультиномінального регресійного аналізу встановлено, що передопераційна нутритивна підтримка (ВР 4,036; 95 % ДІ 0,78–4,119), відсутність периопераційних гемотрансфузій (ВР 2,462; 95 % ДІ 0,05–5,965), раннє відновлення ентерального харчування (ВР 1,541; 95 % ДІ 0,201–11,812) та дотримання стратегії безопіоїдної/низькоопіоїдної мультимодальної анальгезії (ВР 3,727; 95 % ДІ 0,024–58,456) були основними факторами, що впливали на скорочення терміну післяопераційної реабілітації. Механічна підготовка ободової кишки (ВР 6,035; 95 % ДІ 0,694–52,523), дренажування черевної порожнини (ВР 1,027; 95 % ДІ 0,09–12,365), інтраопераційна гіпотермія (ВР 1,631; 95 % ДІ 0,044–6,036), пізня активізація (ВР 6,478; 95 % ДІ 0,801–52,369), пізнє видалення дренажів черевної порожнини (ВР 7,498; 95 % ДІ 0,519–12,457) та наявність післяопераційної нудоти та блювання (ВР 1,426; 95 % ДІ 0,01–3,142) були основними факторами ризику, що впливали на збільшення періоду післяопераційної реабілітації.

Кількісна оцінка темпів відновлення загального стану за шкалою Karnofsky: наприкінці першої доби в основній групі ($49,248 \pm 5,7$) балів, у групі порівняння – ($27,738 \pm 4,46$) балів; другої – ($59,55 \pm 2,86$) та ($49,464 \pm 3,0$); третьої – ($76,969 \pm 4,74$) та ($54,917 \pm 2,73$); четвертої – ($77,251 \pm 4,74$) та ($62,462 \pm 1,44$); п'ятої доби – ($80,027 \pm 2,93$) та ($64,898 \pm 1,706$) балів. Статистична достовірність відмінностей результатів ($p < 0,05$) відмічена з третьої післяопераційної доби для хворих на рак ободової кишки основної групи.

Середній термін перистальтики в основній групі склав ($18,36 \pm 2,92$) год, у групі порівняння – ($65,37 \pm 14$) год; появи стулу/газів – ($43,12 \pm 8,49$) та ($81,09 \pm 15,52$) год відповідно для основної та групи порівняння ($p < 0,05$).

Загальна кількість балів за опитувальником EORTC QLQ-C30 та модулем EORTC QLQ – CR29 склала ($96 \pm 9,7$) – для пацієнтів основної групи та ($118 \pm 11,8$) – для групи порівняння ($p < 0,05$). За опитувальником QLQ-C30 середня кількість балів склала відповідно ($58,3 \pm 6,7$) та ($77 \pm 9,2$) ($p < 0,05$), за модулем QLQ – CR29 – ($38 \pm 3,6$) та ($41 \pm 5,7$) балів.

При оцінці загального показника якості життя достовірність відмінностей спостерігалась для загального і фізичного стану – ($11 \pm 3,1$) бали для пацієнтів основної групи та ($6 \pm 1,8$) бали для групи порівняння ($p < 0,05$) та соціального і рольового стану – ($9 \pm 2,86$) та ($16 \pm 3,2$) бали відповідно ($p < 0,05$). За іншими параметрами (прояви основних симптомів захворювання, когнітивний, емоційний статус) статистично достовірних відмінностей не отримано.

Ступінь відповідності протоколу програми прискореної реабілітації оцінювали в основній групі пацієнтів. За результатами бінарного логістичного регресійного аналізу встановлено, що мінімальний рівень відповідності протоколу для досягнення позитивного корелятивного взаємозв'язку із зменшенням частоти післяопераційних ускладнень – 64,286 %.

На доопераційному, інтраопераційному та післяопераційному етапах відповідність протоколу склала 88,2, 61,6 та 68,4 % відповідно. Загальний рівень відповідності розробленому протоколу програми прискореної реабілітації серед пацієнтів основної групи склав 68,46 %. Встановлено достовірну корелятивну залежність між ступенем дотримання протоколу та загальним періодом післяопераційної реабілітації.

В основній групі відмічено 10 (7,7 %) післяопераційних ускладнень II–IV класів, у групі порівняння – 43 (21,5 %) ($p < 0,05$); ускладнення V класу в основній групі – 1 (0,8 %), у групі порівняння – 7 (3,5 %) ($p < 0,01$) та переважали інфекційні та гнійно-септичні ускладнення.

За результатами мультиномінального мультиваріантного регресійного аналізу встановлено, що із усіх параметрів дослідження незалежними прогностичними факторами розвитку післяопераційних ускладнень були: застосування всього комплексу програми швидкого відновлення, відсутність периопераційних гемотрансфузій та застосування лапароскопічного оперативного доступу. Інші параметри, хоча і не продемонстрували статистично достовірної значимості, але в більшості виявились значимими факторами ризику ($p > 0,05$, але $BP \geq 1$ при 95 % ДІ) (табл. 1).

Таблиця 1

Мультиномінальний регресійний аналіз впливу основних компонентів програми швидкого відновлення на розвиток ускладнень

Параметр	Достовірність відмінностей (p)	BP	95 % ДІ
Ранній початок ентерального харчування	0,566	1,181	0,670–2,082
Раннє видалення дренажів черевної порожнини	0,599	1,166	0,696–1,954
Раннє видалення сечового катетера	0,330	0,551	0,167–1,852
Раннє видалення венозного катетера	0,440	1,161	0,480–5,402
Рестриктивний/ліберальний тип інфузійної терапії	0,699	1,000	0,865–1,987
Поява перистальтики	0,746	0,992	0,943–1,043
Поява стулу	0,511	1,017	0,968–1,086
Період перебування у відділенні інтенсивної терапії	0,967	1,990	1,609–2,608
Відсутність механічної підготовки ободової кишки	0,930	1,101	0,127–9,523
Відсутність дренажів черевної порожнини	0,742	0,687	0,067–6,820
Передопераційна нутритивна підтримка	0,515	1,459	1,044–4,776
Низькоопіодна, епідуральна анестезія	0,460	1,436	0,048–3,941
Лапароскопічний оперативний доступ	<0,01	8,130	1,865–8,491
Рання активізація	0,436	2,647	0,288–30,664
Відсутність периопераційних гемотрансфузій	0,011	2,470	1,226–4,975
Інтегральний вплив програми	0,003	2,210	1,318–3,075

Продемонстрована корелятивна залежність між ступенем відповідності програмі швидкого відновлення та частотою післяопераційних ускладнень. Середній рівень відповідності протоколу серед пацієнтів, які не мали ускладнень, склав $(69,39 \pm 1,92) \%$, які мали – $(52,14 \pm 6,4) \%$ ($p < 0,05$).

Пацієнти, які не мали післяопераційних ускладнень II–IV класів, продемонстрували значну перевагу загальної 3-річної виживаності, показники якої склали $(85,8 \pm 4,1)$ та $(81,7 \pm 4,5) \%$ для основної групи та групи порівняння відповідно, що статистично незначимо. Натомість виживаність пацієнтів, які мали ускладнення II–IV класів: $(53,3 \pm 17) \%$ в основній групі та $(45,7 \pm 9,6) \%$ в групі порівняння, що також статистично недостовірно.

При порівнянні отриманих показників встановлено, що рівні загальної 3-річної виживаності пацієнтів обох груп без ускладнень мають статистично достовірну відмінність в обох групах, які мали ускладнення II–IV класів ($p = 0,0033$). Медіана загальної 3-річної виживаності склала 25,3 та 21,4 міс. відповідно для основної та групи порівняння (рис. 2).

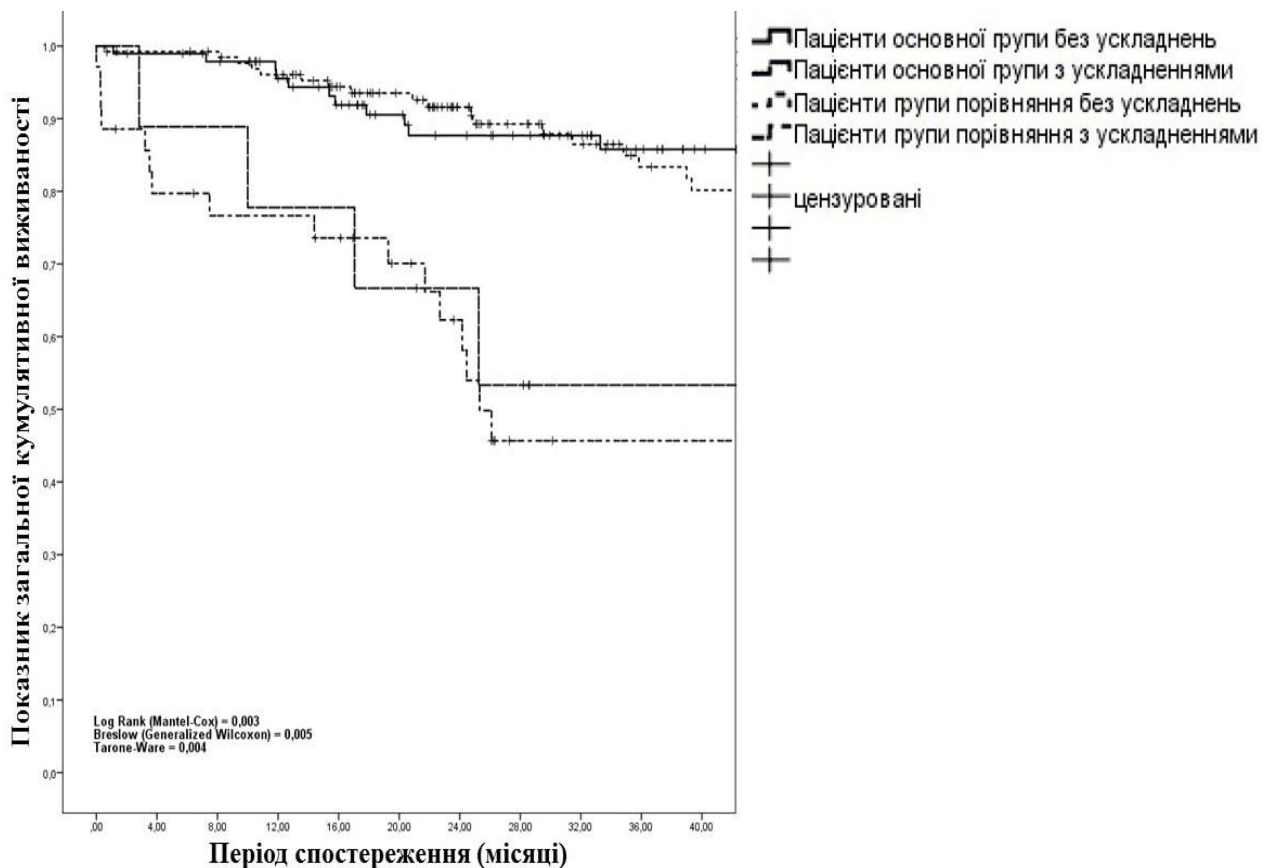


Рис. 2. Загальна 3-річна виживаність пацієнтів основної групи та групи порівняння залежно від наявності післяопераційних ускладнень

Статистично достовірних відмінностей у показниках загальної 3-річної безрецидивної виживаності, з урахуванням наявності/відсутності післяопераційних ускладнень, не виявлено.

За результатами логістичного регресійного аналізу встановлено, що незалежним фактором ризику зниження загальної 3-річної виживаності була наявність післяопераційних ускладнень II–IV класів; прогностично значимими – чоловіча стать, супутня патологія, виконання мультивісцеральних резекцій, III стадія захворювання, ранній початок ентерального харчування, раннє видалення дренажів черевної порожнини і венозного катетера, рестриктивний режим інфузійної терапії, терміни відновлення функціонування травного каналу (стул) та проведення періопераційних гемотрансфузій. Незалежними факторами ризику для загальної безрецидивної виживаності виступили наявність післяопераційних ускладнень II–IV класів, III стадія захворювання, виконання мультивісцеральних резекцій, періопераційні гемотрансфузії та використання лапароскопічного оперативного доступу; прогностично значимими факторами – ступінь диференціювання первинних пухлин і темпи відновлення пасажу по травному каналу.

Хоча усі пацієнти, включені в дослідження, мали клініко-радіологічні II–III стадії захворювання, за результатами патогістологічного дослідження у 9 (7 %) пацієнтів основної групи було встановлено I та IIА стадію без факторів несприятливого прогнозу (ад'ювантне лікування не проводилось) та у 22 (17 %) – IV стадію. Серед пацієнтів групи порівняння у 9 (4,5 %) діагностовано I стадію, у 40 (20 %) – стадію IIА без факторів несприятливого прогнозу (ад'ювантне лікування не проводилось) та у 33 (16,5 %) – IV стадію. Таким чином, результати комбінованого лікування досліджені у 99 (76 %) пацієнтів основної групи та у 118 (59 %) пацієнтів групи порівняння.

Після завершення періоду післяопераційної реабілітації, пацієнтам обох груп було рекомендовано проведення курсу ад'ювантної хіміотерапії (АХТ). Абсолютні протипокази до АХТ були у 29 (29 %) пацієнтів основної групи та у 67 (57 %) групи порівняння ($p < 0,05$). Протипокази до АХТ в основній групі: вік понад 70 років – 21 (21 %), супутня патологія важкого ступеня – 16 (16 %) та післяопераційні ускладнення – 5 (5 %). У групі порівняння: старечий вік – 28 (24 %), післяопераційні ускладнення – 18 (15 %), важка супутня патологія – 16 (13 %), відмова пацієнта – 2 (1,6 %), соціально-економічні причини – 3 (2,5 %). Таким чином, ад'ювантна хіміотерапія була проведена 70 пацієнтам основної групи та 51 пацієнту групи порівняння.

За терміном ініціації АХТ (період від дня оперативного втручання до початку першого курсу) пацієнти були розподілені на тих, які розпочали АХТ у період до 4 тижнів, від 4 до 8 тижнів та більше 8 тижнів. Оптимальним вважали термін до 4 тижнів, період більше 4 тижнів вважали відтермінуванням ініціації. Більшість пацієнтів основної групи – 45 (64 %) розпочали АХТ в оптимальний період, що склав у середньому ($2,54 \pm 0,67$) тижнів, 12 (17 %) пацієнтів – через ($5,38 \pm 1,2$) тижнів та 13 (19 %) – через ($10,84 \pm 2,6$) тижнів (рис. 3). Серед пацієнтів групи порівняння в оптимальні терміни розпочали АХТ 19 (37 %) – через ($3,04 \pm 0,7$) тижні, 19 (37 %) пацієнтів – через ($5,6 \pm 0,9$) тижнів та 13 (26 %) – через ($12,47 \pm 2,3$) тижнів (рис. 4).

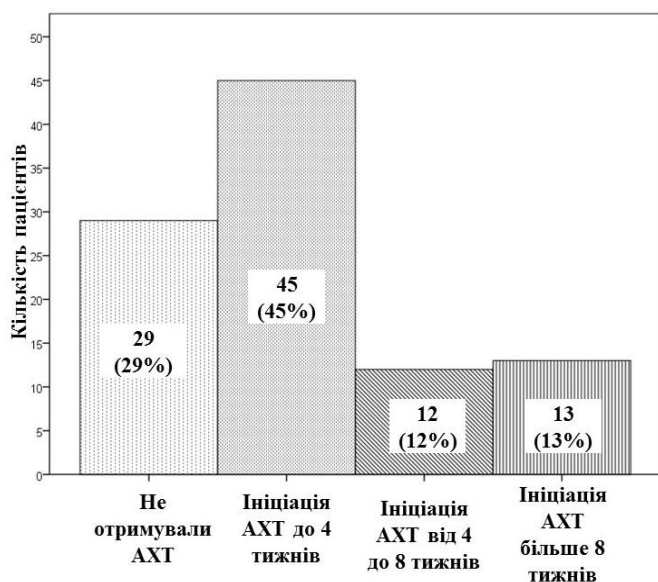


Рис. 3. Періоди ініціації АХТ у пацієнтів основної групи

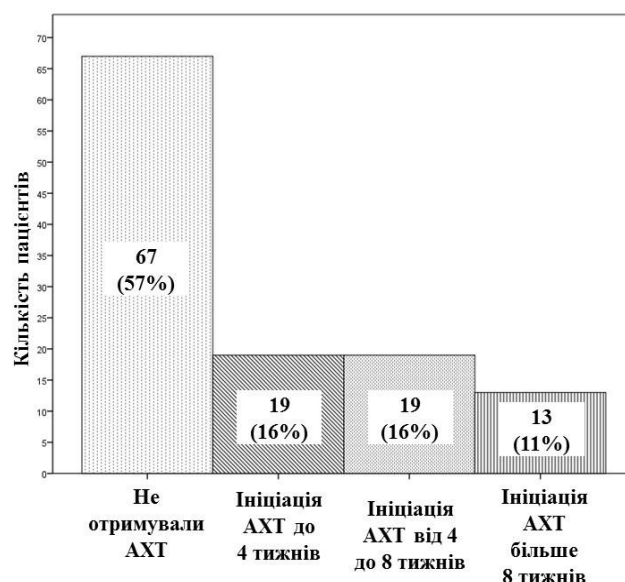


Рис. 4. Періоди ініціації АХТ у пацієнтів групи порівняння

За результатами мультиваріантного аналізу незалежними факторами відтермінування АХТ більше 4 тижнів були: в основній групі – відкритий оперативний доступ, виконання мультивісцеральних резекцій, III стадія захворювання та післяопераційні ускладнення II–IV класів; у групі порівняння – тільки наявність післяопераційних ускладнень II–IV класів. Прогностично значимими факторами в основній групі були: наявність ІМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, виконання мультивісцеральних резекцій, післяопераційні ускладнення II–IV класів; у групі порівняння – наявність ІМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, виконання мультивісцеральних резекцій, наявність III стадії РОК та низько- або недиференційованих первинних пухлин.

Аналіз виживаності проведено станом на березень 2015 року. Проаналізовано статус 97 (98 %) пацієнтів основної групи та 114 (97 %) групи порівняння. Двоє пацієнтів основної групи та четверо з групи порівняння втрачені з-під нагляду. Середній період спостереження склав $(39 \pm 1,78)$ міс. На момент аналізу померло 27 (27 %) пацієнтів основної групи та 42 (36 %) групи порівняння, серед них 23 (23 %) та 41 (35 %) відповідно померли у зв'язку з прогресуванням основного захворювання, 4 (4 %) та 1 (0,8 %) – з причин, не пов'язаних із онкологічним захворюванням.

Для основної групи загальна 3-річна виживаність пацієнтів, які мали ініціацію АХТ до 4 тижнів, від 4 до 8 тижнів, більше 8 тижнів та тих, які не отримували АХТ, склала $(72,3 \pm 12,2)$, $(58,3 \pm 10,2)$, $(29,6 \pm 32,2)$ % та $(30,5 \pm 26,8)$ % відповідно з медіаною $(59,8 \pm 2,4)$, $(44,3 \pm 7,2)$, $(22,1 \pm 7,5)$ та $(24,0 \pm 2,5)$ міс. відповідно.

При аналізі виживаності інтервальним методом встановлено статистично значиму різницю між рівнями загальної 3-річної виживаності в пацієнтів, які отримували АХТ в період від 4 до 8 тижнів, та тих, які отримували АХТ пізніше 8 тижнів, та не отримували АХТ ($p < 0,05$ при 95 % ДІ).

При аналізі загальної 3-річної виживаності в групі порівняння не виявлено статистично значимих відмінностей між пацієнтами, які отримували АХТ в період до 4 тижнів, від 4 до 8 тижнів, більше 8 тижнів, та не отримували АХТ. Показник загальної 3-річної виживаності для цих груп склав відповідно $(64,2 \pm 19,0)$, $(52,5 \pm 20,0)$, $(46,1 \pm 9,0)$ та $(18,2 \pm 16,0)$ % з медіаною $(49,7 \pm 17,0)$, $(39,7 \pm 10,0)$, $(36,7 \pm 2,7)$ та $(9,3 \pm 8,0)$ міс. (рис. 5, 6).

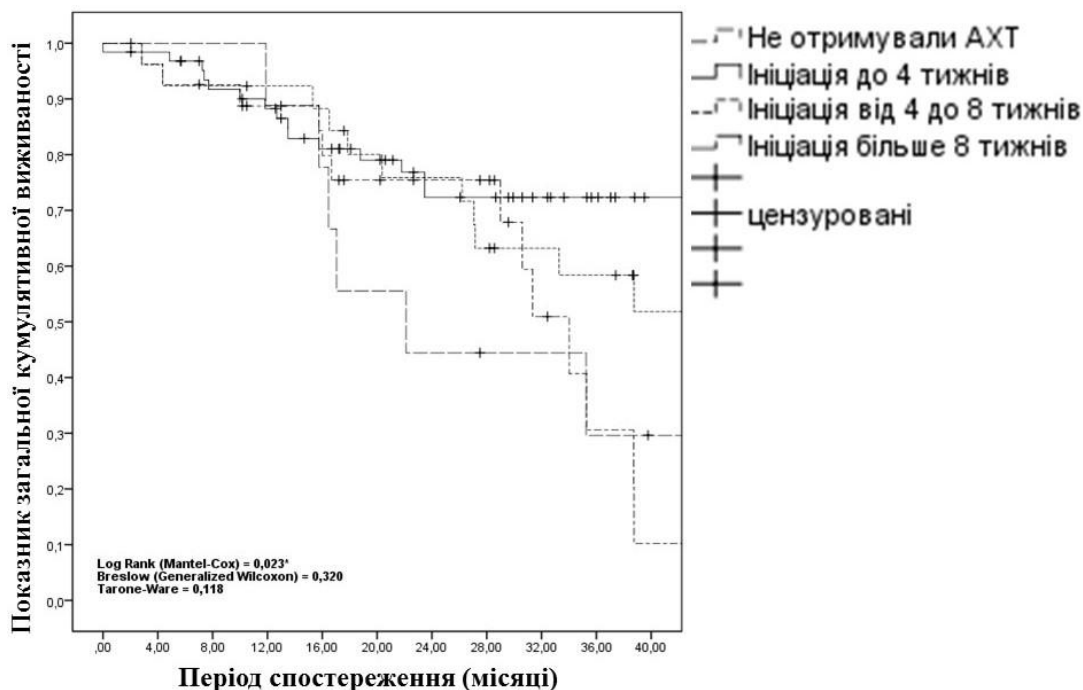


Рис. 5. Загальна 3-річна виживаність пацієнтів основної групи залежно від термінів ініціації АХТ

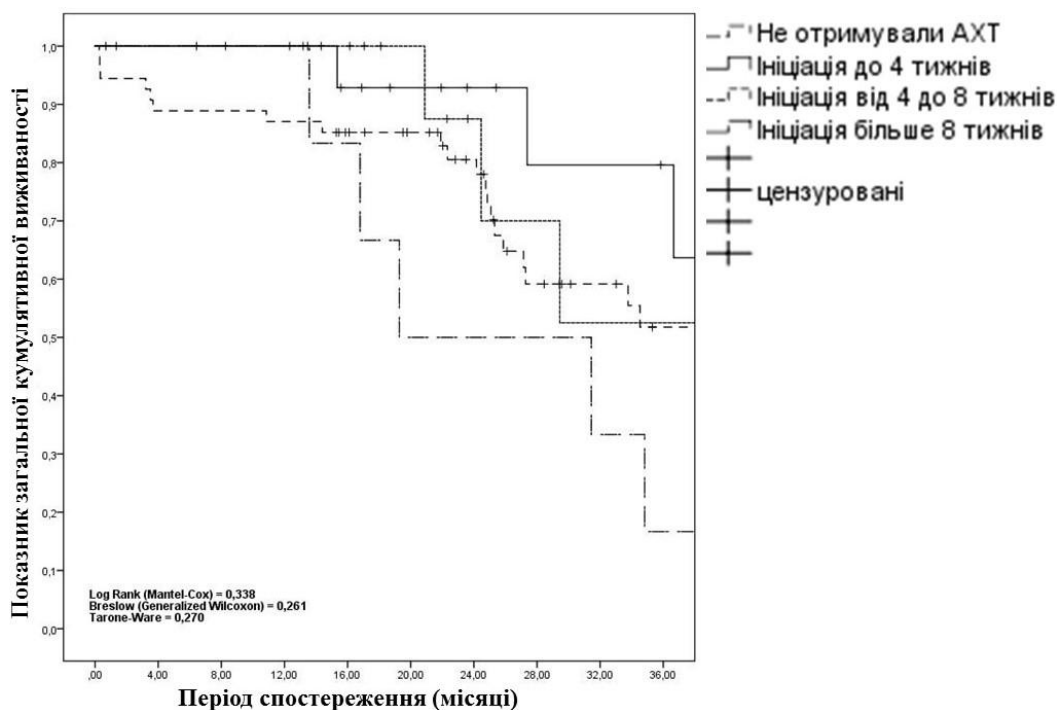


Рис. 6. Загальна 3-річна виживаність пацієнтів групи порівняння залежно від термінів ініціації АХТ

Загальна безрецидивна 3-річна виживаність серед пацієнтів основної групи статистично не відрізнялась за термінами ініціації АХТ та склала ($74,5 \pm 11,8$), ($61,6 \pm 20,0$) та ($44,4 \pm 32,5$) % з медіаною ($53,6 \pm 3,3$), ($52,0 \pm 14,0$) та ($16,7 \pm 9,0$) міс. відповідно.

Аналогічна тенденція була зафіксована для пацієнтів групи порівняння, у яких показник загальної 3-річної безрецидивної виживаності склав ($64,0 \pm 19,0$), ($52,0 \pm 20,0$), ($50,7 \pm 9,0$) та ($17,0 \pm 15,0$) % з медіаною ($49,7 \pm 17,0$), ($39,7 \pm 10,0$), ($36,7 \pm 3,0$) та ($9,3 \pm 8,0$) міс.

Методом пропорційного моделювання ризиків за Сох (регресійний аналіз Сох для виживаності) визначено вплив основних факторів на показники загальної та безрецидивної 3-річної виживаності в групах.

В основній групі незалежними факторами сприятливого прогнозу, що впливали на виживаність, були: вік < 70 років, вибір лапароскопічного оперативного доступу, II стадія захворювання, ініціація АХТ до 4 тижнів. Незалежним фактором несприятливого прогнозу стосовно загальної 3-річної виживаності в основній групі було лише проведення АХТ в період більше 8 тижнів та відсутність АХТ.

Незалежними прогностичними факторами сприятливого прогнозу для загальної 3-річної безрецидивної виживаності серед пацієнтів основної групи були: лапароскопічний оперативний доступ, відсутність місцевого поширення пухлини та II стадія захворювання.

Несприятливими прогностичними фактором для загальної 3-річної виживаності в основній групі було місцеве поширення первинної пухлини (необхідність виконання мультівісцеральної резекції) та низький ступінь її диференціювання.

У групі порівняння незалежними прогностичними факторами несприятливого прогнозу, що мали вплив на загальну 3-річну виживаність, була наявність післяопераційних ускладнень II–IV класів та місцевого поширення первинної пухлини, що вимагало виконання мультівісцеральної резекції.

Серед пацієнтів групи порівняння незалежних факторів ризику зменшення загальної 3-річної безрецидивної виживаності не виявлено.

Таким чином, отримані результати свідчать про ефективність застосування програми швидкого відновлення в комбінованому лікуванні РОК за рахунок не лише скорочення періоду післяопераційного відновлення та частоти післяопераційних ускладнень, але і за рахунок скорочення періоду до ініціації АХТ та з урахуванням протипоказань до неї, що впливає на загальну 3-річну виживаність хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення наукового завдання з покращення безпосередніх та віддалених результатів хірургічного та комбінованого лікування раку ободової кишки шляхом застосування протоколу мультимодальної програми швидкого відновлення.

1. Використання розробленої і впровадженої мультимодальної програми швидкого відновлення надало можливість достовірно зменшити загальний період післяопераційної реабілітації у 2,5 рази: $(6,04 \pm 2,29)$ і $(15,01 \pm 4,49)$ діб ($p < 0,05$) та рівень післяопераційних ускладнень II–IV класів в 2,8 рази: 10 (7,7 %) та 43 (21,5 %) пацієнтів ($p < 0,05$), а V класу – в 4,4 рази: 1 (0,8 %) і 7 (3,5 %) випадків ($p < 0,01$) в основній групі та групі порівняння відповідно.

2. На підставі проведеного рандомізованого дослідження встановлено, що основними прогностичними факторами, які впливали на скорочення загального періоду післяопераційної реабілітації, були: передопераційна нутритивна підтримка (ВР 4,036; 95 % ДІ 0,78–4,119), відсутність проведення периопераційних гемотрансфузій (ВР 2,462; 95 % ДІ 0,05–5,965), ранній початок ентерального харчування після операції (ВР 1,541; 95 % ДІ 0,201–11,812) та дотримання стратегії низькоопіоїдної мультимодальної анальгезії (ВР 3,727; 95 % ДІ 0,024–58,456).

3. За результатами мультиномінального регресійного аналізу встановлено, що застосування всього комплексу заходів програми швидкого відновлення (ВР 2,210; 95 % ДІ 1,318–3,075) було єдиним незалежним прогностичним фактором ризику розвитку післяопераційних ускладнень II–IV класів. Відсутність ускладнень II–IV класів корелювала із більш високими показниками загальної 3-річної виживаності – $(85,8 \pm 4,1)$ та $(81,7 \pm 4,5)$ % в основній групі та групі порівняння. Загальна 3-річна виживаність пацієнтів, які мали ускладнення II–IV класів, склала $(53,3 \pm 17,0)$ та $(45,7 \pm 9,6)$ % відповідно ($p > 0,05$). Незалежним прогностичним фактором ризику погіршення загальної 3-річної виживаності в обох групах була лише наявність післяопераційних ускладнень II–IV класів (ВР 2,839; 95 % ДІ 1,076–7,469).

4. Встановлено статистично достовірну залежність між термінами ініціації АХТ та рівнем загальної 3-річної виживаності: для пацієнтів основної групи, які мали ініціацію АХТ до 4 тижнів, від 4 до 8 тижнів, більше 8 тижнів та тих, які не отримували АХТ, загальна 3-річна виживаність склала відповідно $(72,3 \pm 12,2)$, $(58,3 \pm 10,2)$, $(29,6 \pm 32,2)$ та $(30,5 \pm 26,8)$ % із медіаною в $(59,8 \pm 2,4)$, $(44,3 \pm 7,2)$, $(22,1 \pm 7,5)$ та $(24 \pm 2,5)$ місяці ($p < 0,05$). На основі пропорційного моделювання ризиків за Коксом встановлено, що для пацієнтів основної групи вік < 70 років, лапароскопічний оперативний доступ, наявність II стадії, ініціація АХТ до 4 тижнів були незалежними прогностичними факторами сприятливого прогнозу відносно загальної 3-річної виживаності.

5. Застосування розробленої мультимодальної програми швидкого відновлення надало можливість досягти достовірних відмінностей на користь покращення якості життя у хворих основної групи: достовірність відмінностей спостерігалась для загального і фізичного стану – $(11 \pm 3,1)$ і $(6 \pm 1,8)$ бали ($p < 0,05$); соціального і рольового стану – $(9 \pm 2,86)$ і $(16 \pm 3,2)$ бали для пацієнтів основної групи та групи порівняння відповідно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для досягнення оптимальних термінів післяопераційної реабілітації та мінімізації ризику виникнення післяопераційних ускладнень II–IV класів хірургічний етап комбінованого лікування РОК доцільно проводити із застосуванням мультимодальної програми швидкого відновлення та рівнем відповідності протоколу не менше 64,286 %.

2. За відсутності абсолютних протипоказань, ад'ювантне лікування у хворих на РОК розпочати впродовж 4 тижнів від дня хірургічного втручання.

3. При неможливості застосування лапароскопічного оперативного доступу чи необхідності виконання конверсії, можливо застосовувати поперечні або косо-поперечні оперативні доступи до ободової кишки із збереженням прямих м'язів та білої лінії живота.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Махмудов Д. Е. Вплив строків початку ентерального харчування на безпосередні результати хірургічного лікування раку ободової кишки / Д. Е. Махмудов // Клін. хірургія. – 2015. – № 12. – С. 55–64.

2. Ефективність мультимодальної програми «Fast Track Surgery» у хворих на рак ободової кишки / І. Б. Щепотін, І. І. Лісний, О. О. Колеснік, А. В. Лукашенко, Д. Е. Махмудов, В. В. Приймак, Р. Р. Хворостовський // Онкологія. – 2010. – Т. 12, № 1 (43). – С. 67–71. *(Особистий внесок: узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовка до друку.)*

3. Роль мультимодальної програми Fast Track Surgery у хірургічному лікуванні колоректального раку / І. Б. Щепотін, О. О. Колеснік, А. В. Лукашенко, Д. Е. Махмудов, С. О. Грандо // Клін. онкологія. – 2011. – № 2 (2). – С. 16–20. *(Особистий внесок: статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті, підготовка до друку.)*

4. Перспективы использования мультимодальной программы «Fast track surgery» в хирургическом лечении опухолей органов брюшной полости (аналитический обзор литературы) / И. Б. Щепотин, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко, Д. А. Разумей, Д. Э. Махмудов, Г. В. Наумчук // Клин. онкология. – 2012. – № 5 (1). – С. 22–32. *(Особистий внесок: визначення актуальності, наукової новизни, практичної значимості; статистична обробка отриманих даних, оформлення статті.)*

5. Мультивисцеральные резекции при раке ободочной кишки с инвазией в органы гепатопанкреатобилиарной зоны / И. Б. Щепотин, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко, Д. Э. Махмудов // Клин. онкология. – 2013. – № 3 (11). – С. 28–32. *(Особистий внесок: участь у передопераційному обстеженні і хірургічному лікуванні пацієнтів, проведення ад'ювантного лікування, статистична обробка отриманих даних, оформлення публікації.)*

6. Влияние периоперационных гемотрансфузий на непосредственные результаты хирургического лечения рака ободочной кишки / И. Б. Щепотин, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко, Д. Э. Махмудов, В. В. Приймак, А. П. Безносенко, С. В. Ушаков // Клин. онкология. – 2014. – № 1 (13). – С. 30–37.

(Особистий внесок: участь у передопераційному обстеженні і хірургічному лікуванні пацієнтів, проведення ад'ювантного лікування, статистична обробка отриманих даних, оформлення публікації.)

7. The impact of postoperative complications and implication of a multimodal enhanced recovery programme on long-term outcomes of surgical treatment of colon cancer patients / O. O. Kolesnik, I. I. Lisnyi, A. A. Shudrak, A. V. Lukashenko, D. E. Mahmudov, A. A. Burlaka // Онкология. – 2015. – Т. 17, № 2 (64). – С. 102–106. *(Особистий внесок: участь в хірургічному та ад'ювантному лікуванні пацієнтів, статистична обробка даних.)*

8. Результаты применения мультимодальной программы Fast Track Surgery в хирургическом лечении больных раком ободочной кишки / Е. А. Колесник, И. И. Лесной, Д. Э. Махмудов, А. В. Лукашенко, В. В. Приймак, Ю. А. Жуков, А. А. Бурлака, М. А. Волк // Евразийский онкол. журн. – 2015. – №2 (05). – С. 85–97. *(Особистий внесок: участь у передопераційному обстеженні, хірургічному лікуванні пацієнтів, проведення ад'ювантного лікування, визначення актуальності, наукової новизни, статистична обробка отриманих даних, оформлення публікації.)*

9. Низькоопіодна анестезія при колоректальних операціях в онкохірургії / І. І. Лісний, О. О. Колеснік, Х. А. Закальська, Є. О. Горкавий, Д. Е. Махмудов // Клин. онкология. – 2015. – № 3 (19). – С. 23–27. *(Особистий внесок: участь у хірургічному лікуванні пацієнтів, проведення ад'ювантного лікування, опрацювання публікацій з метою визначення актуальності, наукової новизни публікації, практичної значимості.)*

10. Пат. на корисну модель 62910 Україна, 9 МПК А 61 В 17/00. Спосіб оперативного доступу до сигмоподібної та прямої кишок / Щепотін І. Б., Колеснік О. О., Приймак В. В., Лукашенко А. В., Махмудов Д. Е., Хворостовський Р. Р., Кікоть В. В., Дорожинський В. І., Шептицький В. В. ; Національний інститут раку. – № u 201100630 ; заявл. 20.01.11 ; опубл. 26.09.11. – Бюл. 9.

11. Пат. на корисну модель 94779 Україна, 9 МПК А 61 В 17/00. Спосіб оперативного доступу до правої половини ободової кишки / Щепотін І. Б., Колеснік О. О., Лукашенко А. В., Махмудов Д. Е., Бурлака А. А., Волк М. О. ; Національний інститут раку. — № u 201407678 ; заявл. 08.07.14 ; опубл. 25.11.2014. – Бюл. 6.

12. Пат. на корисну модель 95840 Україна 9 МПК А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки / Щепотін І. Б., Колеснік О. О., Лукашенко А. В., Махмудов Д. Е., Бурлака А. А., Волк М. О. ; Національний інститут раку. – № u 201407679 ; заявл. 08.07.14 ; опубл. 12.01.15. – Бюл. 12.

13. Новый підхід до хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки із застосуванням мультимодальної програми «Хірургія швидкого відновлення (Fast track surgery)» : методичні рекомендації (161.11/244.11.) / І. Б. Щепотін, О. О. Колеснік, А. В. Лукашенко, Д. О. Розумій, Д. Е. Махмудов, В. В. Приймак, В. В. Шептицький, Р. Р. Хворостовський. – Київ, 2011. – 18 с.

14. Махмудов Д. Э. Влияние периоперационных гемотрансфузий на непосредственные результаты хирургического лечения рака ободочной кишки / Д. Э. Махмудов // Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених), 27 березня 2014 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2014. – № 2 (14). – С. 90.

15. Efficacy of multimodal program «Fast track surgery» in the treatment for colonic cancer patients / I. Shchepotin, O. Kolesnik, A. Lukashenko, D. Mahmudov, V. Sheptitskiy // ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer 3–6 July 2013, Barcelona Spain // Ann. Oncology. – 2013. – Vol. 24, suppl. 4. – P. 65.

16. Results of surgical treatment of colon cancer with implementation of a multimodal enhanced recovery program / I. B. Shchepotin, O. O. Kolesnik, A. V. Lukashenko, D. E. Mahmudov, V. V. Priymak, A. P. Beznosenko // ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer 25–28 June 2014, Barcelona Spain // Ann. Oncology. – 2014. – Vol. 27, suppl. 4. – P. 89.

17. The impact of perioperative hemotransfusions on short-term outcomes after surgical treatment of colon cancer / I. B. Shchepotin, O. O. Kolesnik, A. V. Lukashenko, D. E. Mahmudov, V. V. Priymak, A. P. Beznosenko, S. V. Ushakov // 34th ESSO Congress in partnership with BASO 2014, Liverpool, 29–31 October 2014. – Eur. J. Cancer. – 2014. – Vol. 59. – P. 180–181.

АНОТАЦІЯ

Махмудов Д.Е. Вдосконалення комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Національний інститут раку, Київ, 2016.

У дисертації на основі клінічних досліджень представлено вирішення одного з найбільш важливих завдань сучасної онкології – підвищення ефективності комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки. Досліджено вплив застосування мультимодальної програми швидкого відновлення після операції на безпосередні результати хірургічного та віддалені результати комбінованого лікування РОК, прогностичний вплив основних компонентів та інтегральний вплив застосування всього комплексу програми швидкого відновлення. Продемонстровано достовірне покращення безпосередніх результатів лікування за рахунок скорочення періоду післяопераційної реабілітації, зниження частоти післяопераційних ускладнень і підвищення якості життя пацієнтів, що мало опосередкований вплив на віддалені результати комбінованого лікування за рахунок збільшення кількості пацієнтів без протипоказань до АХТ та проведення її в оптимальні терміни.

Отже, застосування мультимодальної програми швидкого відновлення поліпшує віддалені результати комбінованого лікування хворих на РОК.

Ключові слова: рак ободової кишки, програма швидкого відновлення, післяопераційні ускладнення, ад'ювантна хіміотерапія, фактори ризику.

АННОТАЦИЯ

Махмудов Д.Э. Усовершенствование комбинированного лечения больных раком ободочной кишки путем применения мультимодальной программы быстрого восстановления. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. Национальный институт рака, Киев, 2016.

В диссертационной работе представлены результаты хирургического и комбинированного лечения 330 больных РОК с применением мультимодальной программы быстрого восстановления после операции (основная группа, 130 пациентов) и по стандартной методике (группа сравнения, 200 пациентов). Исследованы непосредственные результаты хирургического и отдаленные результаты комбинированного лечения больных РОК.

Общий период послеоперационной реабилитации был ниже в 2,5 раза в основной группе по сравнению с контрольной: ($6,04 \pm 2,29$) и ($15,01 \pm 4,49$) суток соответственно, $p < 0,05$. Предоперационная нутритивная поддержка (относительный риск (ОР) 4,036; 95 % ДИ 0,78–4,119), отсутствие периоперационных гемотрансфузий (ОР 2,462; 95 % ДИ 0,05–5,965), раннее начало энтерального питания после операции (ОР 1,541; 95 % ДИ 0,201–11,812) и низкоопиоидна мультимодальная анальгезия (ОР 3,727; 95 % ДИ 0,024–58,456) были основными факторами, которые влияли на сокращение периода послеоперационной реабилитации. Установлено улучшение качества жизни у пациентов основной группы.

Статистически достоверные различия наблюдались для разделов «глобальная оценка качества жизни» – ($11 \pm 3,1$) и ($6 \pm 1,8$) баллов ($p < 0,05$), «общее физическое состояние» ($9 \pm 2,7$) и ($16 \pm 3,4$) балла ($p < 0,05$) и «социальное и ролевое состояние» – ($9 \pm 2,86$) и ($16 \pm 3,2$) балла соответственно ($p < 0,05$).

Доказано достоверное снижение уровня послеоперационных осложнений II–IV классов по Clavien – Dindo в основной группе в 2,8 раза: 10 (7,7 %) и 43 (21,5 %) ($p < 0,05$) и V класса в 4,4 раза – 1 (0,8 %) и 7 (3,5 %) ($p < 0,01$). По результатам мультиномиального регрессионного анализа установлено, что применение всего комплекса периоперационных мероприятий мультимодальной программы быстрого восстановления (ОР 2,210; 95 % ДИ 1,318–3,075) было единственным независимым фактором, влияющим на уменьшение частоты послеоперационных осложнений II–IV классов.

Отсутствие осложнений II–IV классов достоверно влияло на показатели общей 3-летней выживаемости – ($85,8 \pm 4,1$) % и ($81,7 \pm 4,5$) % в основной группе и группе сравнения ($p > 0,05$). Выживаемость пациентов, имеющих осложнения II–IV классов, ($53,3 \pm 1,7$) % и ($45,7 \pm 9,6$) % в основной группе и группе сравнения ($p < 0,05$). Независимыми факторами риска ухудшения общей 3-летней выживаемости в обеих группах были только наличие послеоперационных осложнений II–IV классов (ОР 2,839; 95 % ДИ 1,076–7,469).

Установлено статистически достоверную зависимость между сроками инициации АХТ и уровнем общей 3-летней выживаемости: для пациентов основной группы, имевших инициацию АХТ до 4 недель, от 4 до 8 недель, более 8 недель и тех, которые не получали АХТ, общая 3-летняя выживаемость составила $(72,3 \pm 12,2)$, $(58,3 \pm 10,2)$, $(29,6 \pm 32,2)$ и $(30,5 \pm 26,8)$ % соответственно с медианой $(59,75 \pm 2,4)$, $(44,3 \pm 7,2)$, $(22,1 \pm 7,5)$ и $(24 \pm 2,5)$ мес. ($p < 0,05$).

На основе пропорционального моделирования рисков по Коксу установлено, что для пациентов основной группы возраст < 70 лет, лапароскопический оперативный доступ, наличие II стадии заболевания и инициация АХТ до 4 недель выступили независимыми факторами благоприятного прогноза после завершения комбинированного лечения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения мультимодальной программы быстрого восстановления в комбинированном лечении РОК за счет не только сокращения периода послеоперационного восстановления и частоты послеоперационных осложнений, но и за счет сокращения периода до инициации АХТ и противопоказаний к ней, что привело к улучшению отдаленных результатов комбинированного лечения РОК.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, программа быстрого восстановления, послеоперационные осложнения, адъювантная химиотерапия, факторы риска.

SUMMARY

Makhmudov D.E. The impact of ERAS strategy implementation on adjuvant treatment outcomes of patients with colonic cancer. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the Candidate Degree in Oncology Sciences on specialty 14.01.07 – Oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2016.

The ERAS strategy provides reduction of major postoperative complications and overall recovery period, influencing timing and total amount of patients, who proceed adjuvant treatment uncompromised, as it was demonstrated in current dissertation.

Overall grade II–IV complications rate was 7,8 and 21,6 % for ERAS and control arm respectively ($p < 0,01$), grade V–0,8 and 3,5 % ($p < 0,05$).

In both groups patients, who didn't develop grade II–IV complications demonstrated a significant overall survival benefit – $(85,8 \pm 4,1)$ and $(81,7 \pm 4,5)$ % vs $(53,3 \pm 17)$ and $(45,7 \pm 9,6)$ % ($p < 0,05$).

In the ERAS group 92 patients (71 %) successfully completed the course of adjuvant treatment. Twenty nine (22 %) patients failed to undergo adjuvant chemotherapy and 13 (11 %) had ≥ 8 week delay. In the control arm 104 (52 %) failed, 30 (15 %) had no delay, 30 (15 %) had 4 week-delay and 36 (18 %) had ≥ 8 week-delay in adjuvant chemotherapy.

In the ERAS group 3-year OS had no significant difference for patients, who underwent adjuvant treatment within 4 and 8 weeks – $(72,3 \pm 12,2)$ and $(58,3 \pm 10,2)$ % ($p=0,320$).

However, patients with no-use and ≥ 8 weeks delay of chemotherapy had significantly worse overall and disease-free survival rates $(29,6 \pm 32,2)$ and $(30,5 \pm 26,8)$ % comparing to those, who had adjuvant treatment within 4 weeks ($p=0,023$).

No significant difference in the control arm was observed in overall survival for patients, who underwent adjuvant treatment within 4, 8 weeks and with ≥ 8 weeks delay $(64,2 \pm 19)$, $(52,5 \pm 20)$, $(46,1 \pm 9)$ %. In both groups no significant difference in disease-free survival rates had been observed.

Implementation of the ERAS strategy for stage III and high-risk stage II colon cancer patients demonstrated a significant impact on both short long-term treatment outcomes.

Key words: colon cancer, ERAS program, postoperative complications, adjuvant chemotherapy, risk factors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АХТ	–	ад'ювантна хіміотерапія
РОК	–	рак ободової кишки
ВР	–	відносний ризик
ДІ	–	довірчий інтервал