

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Priešoperacinė rehabilitacija: pooperacinių komplikacijų minimizavimui

Preoperative Rehabilitation: Significant Step Towards Better Outcomes

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Bernardas Baušys** VI kursas, 1 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos
instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Akad. prof. habil. dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas

Jaun. moksl. darb. Augustinas Baušys
(pareigos, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Akad. prof. habil. dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-17

Studento elektroninio pašto adresas: bernardas.bausys@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas. Šis mokslo tiriamasis darbas yra Lietuvoje vysktančio atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo rezultatų tarpinė analizė. Šio mokslo tiriamojo darbo tikslas yra įrodyti, jog namuose atlikta priešoperacinė rehabilitacija sumažina pooperacinių komplikacijų dažnį po skrandžio vėžio chirurginio gydymo.

Tyrimo dizainas ir metodika. Tarpinės rezultatų analizės metu į tyrimą įtraukti 57 pacientai, kuriems dėl skrandžio vėžio buvo suplanuota neoadjuvantinė chemoterapija ir chirurginis gydymas. Visi pacientai atsitiktinės randomizacijos būdu paskirstyti į kontrolinę (n=27) ir priešoperacinės rehabilitacijos (n=30) grupes. Kontrolinės grupės pacientai buvo gydomi įprastai – pagal skrandžio vėžio gydymo gaires. Priešoperacinės rehabilitacijos grupės pacientams ikioperaciniu laikotarpiu taikyta trimodalinė priešoperacinė rehabilitacija – fiziniai pratimai, mitybos korekcija ir psichologinė pagalba. Šio tyrimo pirminė vertinamoji baigtis – 90 dienų pooperacinis komplikacijų dažnis. Antrinės vertinamosios baigtys – intrahospitalinis mirštamumas; mirštamumas per 90 dienų po operacijos; pacientai, kuriems realizuota visa numatyta neoadjuvantinė chemoterapija; pacientų kraujo tyrimų rodikliai prieš ir po neoadjuvantinio gydymo.

Rezultatai. 90-dienų pooperacinis pooperacinių komplikacijų dažnis kontrolinėje ir intervencijos grupėje nesiskyrė (44.0 % vs 41.4%, p=0.999). Abiejose grupėse nebuvo pacientų, kurie mirė pooperacinės hospitalizacijos metu. 90-dienų pooperacinis mirštamumas tarp grupių nesiskyrė (4.0 % vs 3.6 %, p=0.999). Priešoperacinės rehabilitacijos grupėje didesnei daliai pacientų pavyko realizuoti visą numatytą neoadjuvantinį chemoterapinį gydymą (85.7% vs 65.4%, p=0.114). Reikšmingų skirtumų tarp grupių kraujo tyrimų rodiklių nebuvo nei tyrimo pradžioje, nei po taikyto neoadjuvantinio gydymo.

Išvados. Gauti rezultatai nenurodo, kad priešoperacinė rehabilitacija galėtų sumažinti pooperacinių komplikacijų dažnį ar pooperacinį mirštamumą. Priešoperacinės rehabilitacijos grupėje kur kas didesnei daliai pacientų pavyko realizuoti visą numatytą neoadjuvantinį chemoterapinį gydymą, tačiau tyrimo galia nepakankama įrodyti tokio skirtumo reikšmingumą. Palyginus klinikinio tyrimo grupių bazines ir taikyto gydymo charakteristikas gauta, jog klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo dizainas ir randomizacijos procesas yra tinkamas.

Raktažodžiai: priešoperacinė rehabilitacija; skrandžio vėžys; neoadjuvantinė chemoterapija.

SUMMARY

Objective. This research is an intermediate results analysis of a randomized clinical trial ongoing in Lithuania. The objective of this study is to demonstrate that home-based prehabilitation can reduce postoperative morbidity after surgical treatment of gastric cancer.

Design and methods. At the moment of the analysis there were 57 patients included in the study who were scheduled for neoadjuvant chemotherapy and surgical treatment for gastric cancer. All patients were randomly assigned to control (n=27) and prehabilitation (n=30) groups. Patients in the control group received routine care from their gastric cancer diagnosis to surgical treatment. Patients in the preoperative rehabilitation group underwent trimodal prehabilitation before surgery consisting of exercises, nutritional correction and psychological help. The primary endpoint of this study was 90-day postoperative morbidity. The secondary endpoints included: intrahospital period mortality; mortality within 90 days after surgical treatment; patients who have completed all scheduled neoadjuvant chemotherapy scheme; patients blood counts before and after the neoadjuvant treatment.

Results. The 90-day postoperative morbidity rate did not differ between the control and intervention groups (44.0% vs 41.4%, p=0.999). There were no patients deaths during postoperative hospitalization period. 90-day postoperative mortality rate did not differ between the groups (4.0% vs 3.6%, p=0.999). The proportion of patients completing scheduled neoadjuvant chemotherapy scheme was higher in preoperative rehabilitation group (85.7% vs 65.4%, p=0.114). There were no significant differences between the groups in blood counts, either at baseline or after non-adjuvant chemotherapy.

Conclusions. Obtained results do not suggest that prehabilitation could reduce the postoperative morbidity or mortality rates in gastric cancer patients. In the prehabilitation group, a much larger proportion of patients were able to complete all of their scheduled neoadjuvant chemotherapy scheme, however, the study power is insufficient to demonstrate the significant difference. Comparing the baseline characteristics and treatment received of both groups, the design and randomization process of ongoing randomized clinical trial were found to be appropriate.

Keywords: preoperative rehabilitation; prehabilitation; gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy.

1. ĮVADAS

Operacinis gydymas yra vienintelis ir pagrindinis būdas išgydyti skrandžio vėžiu sergančius pacientus (1). Nepaisant pažangos chirurgijos ir anesteziologijos srityse chirurginis skrandžio vėžio gydymas išlieka susijęs su aukštu pooperacinių komplikacijų dažniu (~50%) ir reikšmingu pooperaciniu mirštamumu (~5%) (2–4). Išsivysčius pooperacinėms komplikacijoms dažnu atveju atidedamas ar išvis nebetaikomas adjuvantinis gydymas (5,6), o tai pablogina ilgalaikius gydymo rezultatus (7). Taigi, vis dar ieškoma naujų būdų kaip išvengti pooperacinių komplikacijų pacientams, kuriems taikomas chirurginis gydymas dėl skrandžio vėžio.

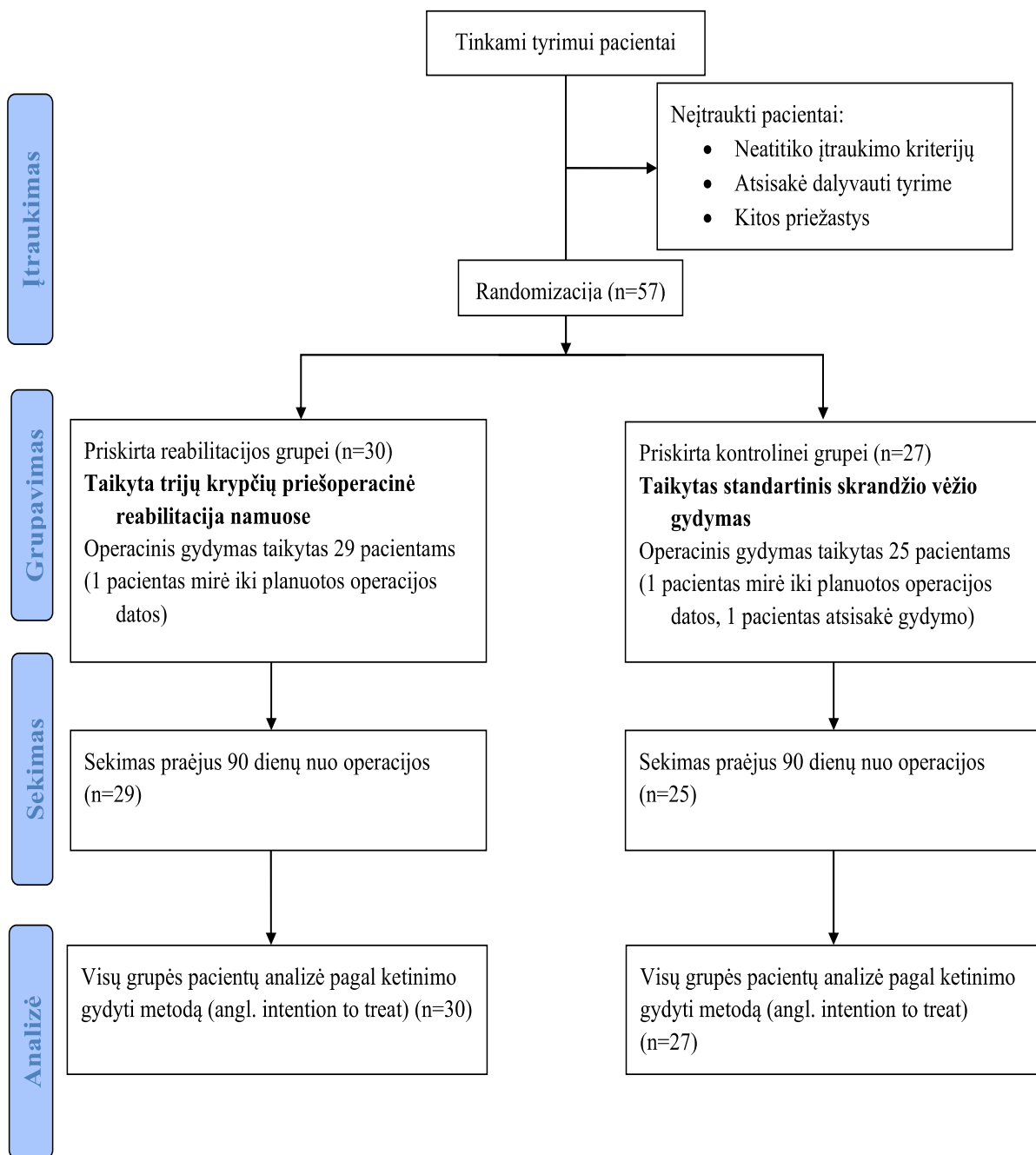
Prasta fizinė būklė (nustatoma kardiopulmoninio krūvio mėginio metu), sarkopenija ir priešoperacinis mitybos nepakankamumas yra būdingi skrandžio vėžio pacientams. Šie fiziologinių rezervų išsekimo rodikliai yra siejami su padidėjusia pooperacinių komplikacijų rizika (2,8,9). Šių laikų modernus skrandžio vėžio gydymas neatsiejamas nuo perioperacinės chemoterapijos, kuri pagerina onkologinės ligos gydymo rezultatus, tačiau pablogina žmogaus fizinę būklę prieš operaciją (10,11). Dalis su fizine būkle susijusių rizikos faktorių yra modifikuojami ir gali būti sumažinti prieš operaciją taikant trumpą multimodalinę priešoperacinę reabilitaciją, kuri susideda iš fizinės būklės gerinimo, mitybos korekcijos ir psichologinės pagalbos (12–14). Neseniai atliktas klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas atskleidė, jog priešoperacinė reabilitacija ne tik pagerina fizinę ir mitybos būklę, bet ir 51% sumažina pooperacinių komplikacijų skaičių po didelės apimties pilvo organų operacijų (15). Atsižvelgiant į aukštą pooperacinį sergamumą, prastą fizinę būklę ir mitybos nepakankamumą sergant skrandžio vėžiu, pacientai, sergantys šia liga, galėtų būti puikūs kandidatai priešoperacinei reabilitacijai. Iki šiol keletas studijų tyrė priešoperacinės reabilitacijos naudą ezofagogastrinės chirurgijos srityje, tačiau didžioji dalis šių studijų tyrė pacientus, kuriems atliekama ezofagektomija (16). Suderintų porų analizės tyrimas parodė mažesnę pooperacinę komplikacijų dažnį taikant priešoperacinę reabilitaciją pacientams sergantiems skrandžio vėžiu ir metaboliniu sindromu (17), o mažos apimties pilotinis tyrimas atskleidė sarkopenija sergančių skrandžio vėžio pacientų fizinės būklės pagerėjimą po priešoperacinės reabilitacijos (18). Vis dėlto, iki šiol atliktos studijos yra mažos apimties bei nepateikia galutinių išvadų apie priešoperacinės reabilitacijos naudą. Todėl išlieka poreikis atlikti klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą siekiant išsiaiškinti priešoperacinės reabilitacijos naudą gydant skrandžio vėžiu sergančius pacientus. Šis mokslo tiriamasis darbas yra multicentrinio atsitiktinių imčių tyrimo tarpinė rezultatų analizė (19).

Šio mokslo tiriamojo darbo tikslas yra įrodyti, jog namuose atlikta priešoperacinė reabilitacija sumažina pooperacinių komplikacijų dažnį po skrandžio vėžio chirurginio gydymo.

2. TIRIAMIEJI IR METODAI

2.1. Tyrimo dizainas

Šis multicentrinis atsitiktinių imčių prospektyvinis tyrimas prasidėjo 2020 m. vasario mėn. dviejuose didžiuosiuose Lietuvos skrandžio vėžio gydymo centruose: Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikos ir Nacionaliniame vėžio institute. Iki šio mokslo tiriamojo darbo duomenų rinkimo pabaigos datos, tarpinės rezultatų analizės metu, į tyrimą įtraukti 57 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į kontrolinę (n=27) ar priešoperacinės reabilitacijos (intervencijos) (n=30) grupes. Į klinikinį tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus. Šio tyrimo struktūrinė schema pateikiama paveiksle nr. 1. Kontrolinėje grupėje buvo operuoti 25 pacientai (1 pacientas mirė iki suplanuotos operacijos datos, 1 pacientas atsisakė gydymo po įtraukimo į klinikinį tyrimą), o intervencijos grupėje operuoti 29 pacientai (1 pacientas mirė iki suplanuotos operacijos datos).



1 paveikslas. Klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo tarpinės rezultatų analizės schema.

2.2. Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Į šį tyrimą įtraukti skrandžio vėžiu sergantys pacientai, kuriems multidisciplininės komisijos sprendimu buvo numatytas radikalus chirurginis gydymas iškart ar po

neoadjuvantinės chemoterapijos. Visi dalyviai pasirašė informuotą paciento sutikimą dalyvauti tyrime. Šios studijos įtraukimo kriterijai:

1. Paciento amžius ≥ 18 metų.
2. Pacientas sutinka dalyvauti tyrime.
3. Pacientui reikalingas chirurginis skrandžio vėžio gydymas.

Pacientai nebuvo įtraukti į studiją, jeigu atitiko šiuos kriterijus:

1. Pacientui reikalingas chirurginis gydymas dėl skrandžio vėžio recidyvo.
2. Pacientui būtina atlikti operaciją greičiau nei per 4 savaites.
3. Paciento fizinė ar psichinė būklė neleidžia dalyvauti priešoperacinės reabilitacijos procese.

2.3 Grupių intervencijos

2.3.1. Kontrolinė grupė

Kontrolinės (standartinio gydymo) grupės pacientai buvo gydomi įprastai – pagal skrandžio vėžio gydymo gaires. Šios grupės pacientai negavo jokių konkrečių patarimų dėl išankstinės reabilitacijos prieš operaciją, išskyrus atvejus, kai gydantis chirurgas rekomendavo prieš operaciją vartoti daug baltymų ir energijos turinčius geriamus maistinius preparatus.

2.3.2. Priešoperacinės reabilitacijos grupė

Intervencijos grupės pacientai priešoperaciniu laikotarpiu atliko trimodalinę reabilitaciją namuose. Reabilitacija susidėjo iš 3 dalių:

1. Fiziniai pratimai: visi pacientai buvo konsultuoti fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojo bei kineziterapeuto. Pacientams buvo sudarytos sporto programos pagal paciento fizinius pajėgumus ir galimybes bei spiroergometrijos rezultatus. Visi pacientai buvo apmokyti teisingos pratimų atlikimo technikos ir treniruotės intensyvumo savikontrolės per pirmąsias tris treniruotes, kurios buvo stebimos specialistų. Taip pat, kiekvienas pacientas gavo detalias, rašytines pratimų atlikimo instrukcijas. Visa fizinių pratimų programa susidėjo iš 4 dalių:
 - 10-30 minučių trukmės ištvermės treniruotės kiekvieną dieną. Kiekvienas pacientas pats galėjo pasirinkti iš 5 pratimų: ėjimas, lipimas laiptais, šokiai, plaukimas, važiavimas dviračiu. Šių treniruočių metu tikslinis širdies

susitraukimų dažnis buvo nuo 40% iki 65% maksimalaus leistino širdies susitraukimų dažnio.

- 5-10 minučių trukmės kvėpavimo raumenų treniruotės kiekvieną dieną.
- 10-20 minučių trukmės treniruotės su pasipriešinimo gumomis 3 kartus per savaitę.
- 5-10 minučių tempimo pratimų treniruotė 3 kartus per savaitę.

Kiekvienos dienos bendra treniruočių trukmė buvo ne ilgesnė nei 60 minučių.

2. Mitybos korekcija: visi intervencijos grupės pacientai buvo konsultuoti dietologo.

Konsultacijos metu buvo atliktas išsamus fizinis ištyrimas bei bioimpedanso matavimas ir mitybos būklės įvertinimas. Dietologas pateikė individualizuotas rekomendacijas dėl mitybos nepakankamumo prevencijos arba koregavimo. Buvo paskaičiuotas energijos (25-30kcal/kg) ir baltymų (1.5g/kg) poreikis pagal tikslinį kūno svorį. Daliai pacientų buvo išrašomi aukštos energinės vertės geriamieji maistiniai preparatai siekiant užtikrinti pakankamą kilokalorijų ir baltymų suvartojimą.

3. Psichologinė pagalba: visi šios grupės pacientai buvo konsultuoti specializuoto onkopsichologo ir įvertinti pagal nerimo ir depresijos skalę (HAD). Kiekvienas pacientas buvo apmokytas atlikti individualias relaksacijos technikas namuose siekiant sumažinti bei valdyti nerimą.

Visi intervencijos grupės pacientai atliko priešoperacinę reabilitaciją namuose viso neoadjuvantinės chemoterapijos kurso metu. Reabilitacijos trukmė priklausė nuo pasirinktos neoadjuvantinio gydymo schemos, kurią parinko gydantis onkologas chemoterapeutas, neatsižvelgdamas į paciento dalyvavimą šioje studijoje.

Siekiant užtikrinti įsitraukimą ir dalyvavimą priešoperacinės reabilitacijos programoje visi pacientai buvo paprašyti pildyti dienyną su kasdien atliekamais reabilitacijos veiksmis. Taip pat, studiją atliekantis personalas kiekvieną savaitę telefonu susisiekdavo su tyrimo dalyviu ir užtikrindavo, kad pacientas yra įsitraukęs į priešoperacinės reabilitacijos programą ir ją vykdo.

2.4. Vertinamosios baigtys

Pirminė vertinamoji baigtis.

Šio klinikinio tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo 90 dienų pooperacinių komplikacijų dažnis. Visos pooperacinės intrahospitalinės komplikacijos buvo dokumentuotos gydančio chirurgo išrašymo metu. Visos vėlesnės komplikacijos fiksuotos ambulatorinio apsilankymo metu praėjus 90 dienų po operacijos. Visos komplikacijos buvo suklasifikuotos pagal Clavien-Dindo klasifikaciją.

Antrinės vertinamosios baigtys.

Šio klinikinio tyrimo antrinės vertinamosios baigtys buvo:

- Intrahospitalinis mirštamumas.
- Mirštamumas per 90 dienų po operacijos.
- Pacientų dalis kuriems realizuota visa numatyta neoadjuvantinė chemoterapija
- Pacientų kraujo tyrimų rodikliai (bendras leukocitų skaičius, C reaktyvinio baltymo kiekis, bendro baltymo bei albumino kiekis) prieš ir po neoadjuvantinio chemoterapinio gydymo.

2.5. Statistinė analizė

Visi klinikiniai pacientų duomenys buvo analizuojami naudojant kompiuterinę programą IBM SPSS 25.0 (IBM, Chicago, IL, USA). Analizuoti visų įtrauktų į tyrimą pacientų duomenys nepaisant gydymo eigos – pagal ketinimo gydyti metodą (angl. intention to treat). Kokybiniai kintamieji tyrime aprašomi nurodant proporciją (n, %). Kokybinių kintamųjų statistinio skirtumo reikšmingumas apskaičiuotas naudojant tikslų Fišerio testą (Fisher's exact test). Kiekybiniai kintamieji tyrime aprašomi nurodant medianą bei pirmąjį ir trečiąjį kvartilius (Q1-Q3). Kiekybinių kintamųjų skirtumo statistiniam reikšmingumui apskaičiuoti buvo naudotas Mann'o ir Whitney U testas (Mann-Whitney U test). Mokslo tiriamajame darbe pateikiami grafikai buvo sukurti naudojant kompiuterinę programą Prism 9 (Graphpad Software, San Diego, CA, USA).

2.6. Bioetikos leidimas

Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas išdavė leidimą atlikti šį klinikinį tyrimą (leidimo nr. 2020/1-1185-675). Tyrimo protokolas registruotas tarptautiniame registre clinicaltrials.gov (NCT04223401). Visi tyrimo dalyviai pasirašė informuotą paciento sutikimą dalyvauti tyrime. Klinikinis tyrimas yra atliekamas

vadovaujantis Pasaulinės medikų asociacijos Helsinkio deklaracija, Geros klinikinės praktikos gairėmis ir Lietuvos Respublikoje galiojančiais teisės aktais. Šio baigiamojo darbo autorius prieigos prie asmens duomenų neturėjo, jam pateikti tyrimo rezultatai.

3. REZULTATAI

3.1. Bazinės pacientų charakteristikos

Į tyrimo tarpinę analizę įtraukti 57 pacientai. Į kontrolinę grupę pateko 27 pacientai, o intervencijos grupę – 30 pacientų. Trys pacientai nebuvo operuoti (2 pacientai mirė iki suplanuotos operacijos datos, 1 pacientas atsisakė operacinio gydymo), tačiau jų duomenys buvo analizuojami, nes moksliniame darbe pasirinkta analizuoti rezultatus taikant ketinimo gydyti metodą (angl. intention to treat). Kontrolinės ir priešoperacinės reabilitacijos grupių pacientų bazinės charakteristikos pateikiamos lentelėje nr. 1. Visi demografiniai ir klinikiniai duomenys tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

1 lentelė. Bazinės pacientų charakteristikos

| | | Kontrolinė grupė (n=27) | Priešoperacinės reabilitacijos grupė (n=30) | p-reikšmė |
|-------------------------------|---------|-------------------------|---|-----------|
| Amžius (Mediana, Q1-Q3) | | 63 (57-70) | 60 (51.5-70) | 0.302 |
| Lytis, n (%) | Vyras | 20 (74.1%) | 17 (56.7%) | 0.266 |
| | Moteris | 7 (25.9%) | 13 (43.3%) | |
| Pradinis KMI (Mediana, Q1-Q3) | | 27.3 (23.5-31.2) | 27 (23.9-30.2) | 0.651 |
| CCI, n (%) | ≤4 | 15 (55.6%) | 20 (66.7%) | 0.426 |
| | >4 | 12 (44.4%) | 10 (33.3%) | |
| cT, n (%) | 1-2 | 6 (22.2%) | 4 (13.3%) | 0.492 |
| | 3-4 | 21 (77.8%) | 26 (86.7%) | |
| cN, n (%) | 0 | 4 (14.8%) | 5 (16.7%) | 0.999 |
| | + | 23 (85.2%) | 25 (83.3%) | |
| cM, n (%) | 0 | 26 (96.3%) | 28 (93.3%) | 0.999 |
| | 1 | 1 (3.7%) | 2 (6.7%) | |
| Stadija pagal TNM, n (%) | 1 | 1 (3.7%) | 1 (3.3%) | 0.768 |

| | | | | |
|---|---|------------|----------------|-------|
| | 2 | 8 (29.6%) | 12 (40.0%) | |
| | 3 | 17 (63.0%) | 15 (50.0%) | |
| | 4 | 1 (3.7%) | 2 (6.7%) | |
| Laikas nuo diagnostinės laparoskopijos neoadjuvantinės chemoterapijos, (Mediana, Q1-Q3) | | 19 (13-33) | 16.5 (10.5-21) | 0.154 |

Q1: pirmas kvartilis; Q3: trečias kvartilis; KMI: kūno masės indeksas; CCI: Charlson Comorbidity index;

3.2. Taikytas gydymas

Visiems klinikinio tyrimo dalyviams multidisciplininės komisijos sprendimu buvo suplanuotas neoadjuvantinis chemoterapinis gydymas prieš operaciją – gydymo schemą paskyrė onkologas chemoterapeutas. Operacijos apimtis, prieiga ir tipas buvo pasirenkami gydančio chirurgo nutarimu. Priešoperacinės reabilitacijos grupėje 2 pacientams operacijos metu nustatytas ligos išplitimas ir pirminis navikas nebuvo šalinamas. Taikytas gydymas abiejoms tyrimo grupėms buvo panašus ir statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kontrolinės ir intervencijos grupių nenustatyta. Statistinė informacija apie abiejoms grupėms taikytą gydymą pateikiama lentelėje nr. 2.

2 lentelė. Pacientams taikyto gydymo charakteristikos

| | | Kontrolinė grupė (n=27) | Priešoperacinės reabilitacijos grupė (n=30) | p-reikšmė |
|--|------------------|-------------------------|---|-----------|
| Neoadjuvantinės chemoterapijos schema, n (%) | FLOT | 20 (76.9%) | 25 (86.2%) | 0.556 |
| | Cisplatina/5FU | 2 (7.7%) | 1 (3.4%) | |
| | EOX | 0 (0%) | 1 (3.4%) | |
| | FOLFOX | 2 (7.7%) | 2 (6.9%) | |
| | Karbolpatina/5FU | 2 (7.7%) | 0 (0%) | |
| Operacijos tipas, n (%) | Rezekcija | 17 (68.0%) | 16 (55.2%) | 0.677 |
| | Esofagektomija | 1 (4.0%) | 1 (3.4%) | |

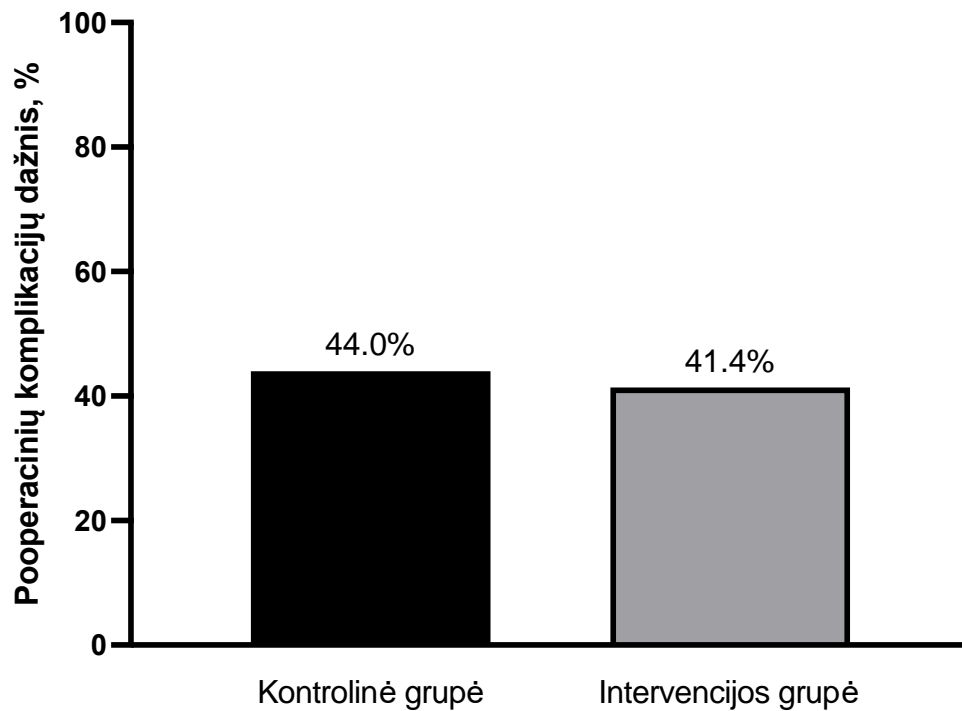
| | | | | |
|--|---------------|-----------------|---------------|-------|
| | Gastrektomija | 7 (28.0%) | 10 (34.5%) | |
| | Diagnostinė | 0 (0%) | 2 (6.9%) | |
| Operacijos trukmė, minutėmis (Mediana, Q1-Q3) | | 135 (120-227.5) | 185 (130-310) | 0.181 |
| Operacijos prieiga, n (%) | Atvira | 21 (84.0%) | 20 (71.4%) | 0.509 |
| | Laparoskopinė | 4 (16.0%) | 7 (25.0%) | |
| | Konversija | 0 (0%) | 1 (3.6%) | |
| Ar operacijos metu šalinti kiti organai? n (%) | Ne | 22 (88.0%) | 21 (77.8%) | 0.469 |
| | Taip | 3 (12.0%) | 6 (22.2%) | |
| Limfonodektomija, n (%) | D1 | 0 (0%) | 3 (11.1%) | 0.238 |
| | D2 | 24 (100%) | 24 (88.9%) | |

FLOT: 5-fluoruracilas, leukovorinas, oksaliplatina, docetakselis; 5FU: 5-fluoruracilas; EOX: epirubicinas, oksaliplatina, kapecitabinas; FOLFOX: leukovorinas, 5-fluoruracilas, oksaliplatina;

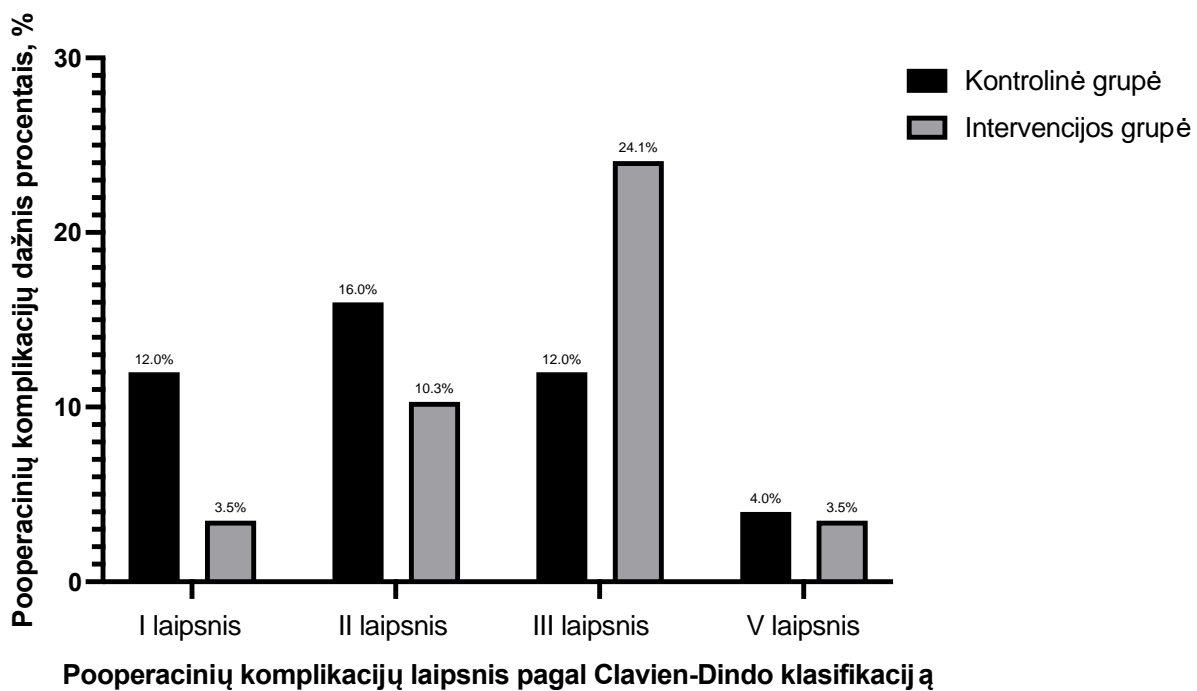
3.3. Vertinamosios baigtys

3.3.1. Pirminė vertinamoji baigtis: 90 dienų pooperacinių komplikacijų dažnis

90 dienų pooperacinių komplikacijų dažnis kontrolinėje ir intervencijos grupėje nesiskyrė (44.0 % vs 41.4%, $p=0.999$) (Paveikslas nr. 2). Pooperacinės komplikacijos suklasifikuotos pagal Clavien-Dindo klasifikaciją. Pooperacinių komplikacijų sunkumas jas klasifikuojant pagal Clavien-Dindo klasifikaciją taip pat nesiskyrė (Paveikslas nr. 3.)



2 paveikslas. Pooperacinių komplikacijų dažnio pasiskirstymas tarp grupių.



3 paveikslas. Pooperacinių komplikacijų sunkumas pagal Clavien-Dindo klasifikaciją kontrolinėje ir intervencijos grupėse.

3.3.2. Antrinės vertinamosios baigtys

Intrahospitalinis mirštamumas

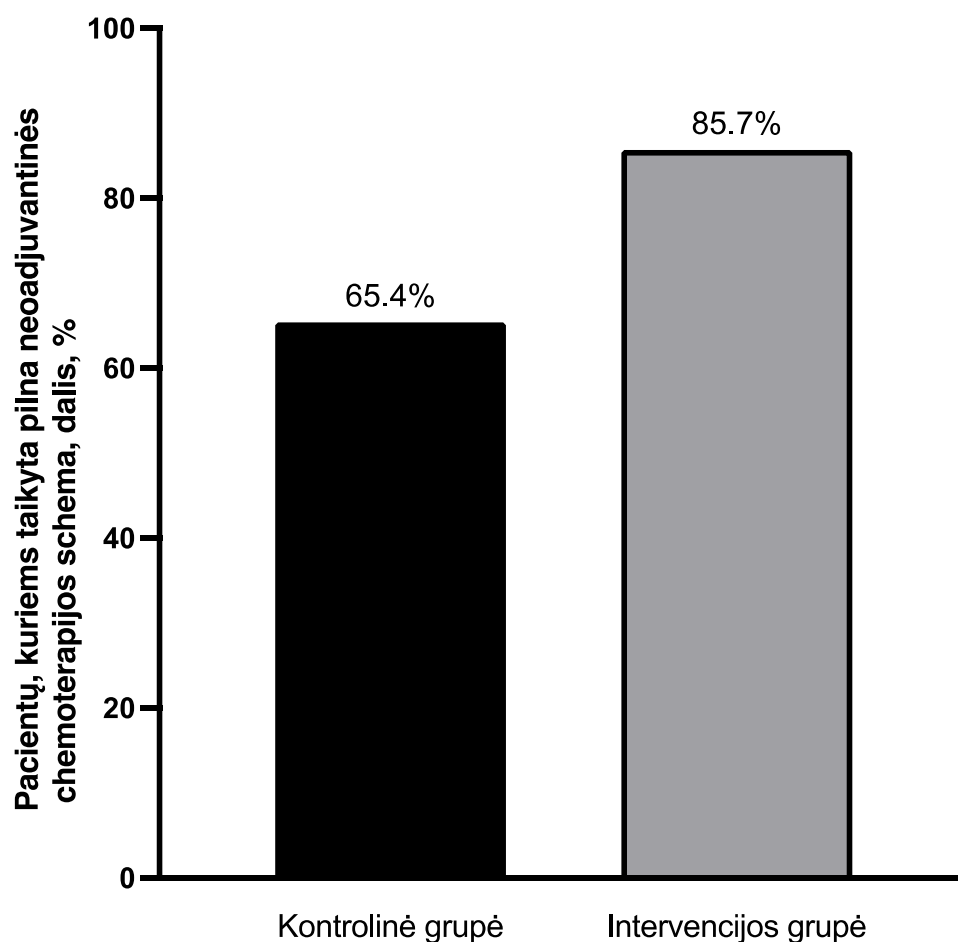
Abiejose grupėse nebuvo pacientų, kurie mirė pooperacinės hospitalizacijos metu.

Mirštamumas per 90 dienų po operacijos

90-dienų pooperacinis mirštamumas tarp kontrolinės ir priešoperacinės reabilitacijos grupių nesiskyrė (4.0 % vs 3.6 %, $p=0.999$).

Pacientai, kuriems realizuota visa numatyta neoadjuvantinė chemoterapija

Priešoperacinės reabilitacijos grupėje didesnei daliai pacientų (85.7%) pavyko realizuoti visą numatytą neoadjuvantinį chemoterapinį gydymą palyginus su kontroline grupe (65.4%). Vis dėlto, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo ($p=0.114$) (Paveikslas nr. 4.).



4 paveikslas. Pacientų, kuriems taikyta pilna neoadjuvantinė schema, pasiskirstymas tarp grupių.

Pacientų kraujo tyrimų rodikliai: bendras leukocitų skaičius, C reaktyvinio baltymo kiekis, bendro baltymo bei albumino kiekis

Bendrą pacientų būklę atspindinčių kraujo rodiklių medianos su pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu pateikiamos lentelėje nr. 3. Reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo nei tyrimo pradžioje, nei po taikyto neoadjuvantinio gydymo.

3 lentelė. Pacientų kraujo tyrimų rodikliai prieš ir po neoadjuvantinio chemoterapinio gydymo.

| | | Kontrolinė grupė (n=27) | Priešoperacinės reabilitacijos grupė (n=30) | p-reikšmė |
|---|--------------|-------------------------|---|-----------|
| Bendras leukocitų skaičius, $\times 10^9/l$ (Mediana, Q1-Q3) | Prieš gydymą | 8 (7-9) | 8 (6-9) | 0.457 |
| | Po gydymo | 8 (6-9) | 6 (6-9) | 0.419 |
| C-reaktyvinis baltymas, mg/l (Mediana, Q1-Q3) | Prieš gydymą | 2 (1-9) | 6 (2-14.5) | 0.092 |
| | Po gydymo | 3.5 (1.25-5) | 3 (2-5) | 0.863 |
| Albumino kiekis kraujyje, g/l (Mediana, Q1-Q3) | Prieš gydymą | 42 (38-47) | 42 (38.25-44) | 0.601 |
| | Po gydymo | 42 (40-45) | 41 (38-43) | 0.176 |
| Bendro baltymo kiekis kraujyje, g/l (Mediana, Q1-Q3) | Prieš gydymą | 63 (58.5-69) | 66 (62-70) | 0.323 |
| | Po gydymo | 64 (61-68) | 63 (60-69) | 0.690 |

4. APTARIMAS

Nors priešoperacinės reabilitacijos (prehabilitacijos) apibrėžimai skirtinguose šaltiniuose skiriasi, tačiau nuosekliai prieinama prie bendro sutarimo, jog tai yra prevencinis paciento pasiruošimas stresiniam įvykiui (pvz. didelės apimties operacijai), siekiant sumažinti komplikacijų riziką ir pagerinti atsigavimą po operacijos. Skrandžio vėžio gydymas yra puikus stresinio įvykio organizmui pavyzdys dėl operacijos metu patiriamos didelės chirurginės

traumos, citotoksinio gydymo neoadjuvantine chemoterapija įtakos fiziologiniams rezervams ir didelės psichologinės naštos sergant šia liga. Skrandžio vėžys dažnai sąlygoja dar didesnio masto sveikatos problemas, kurios taip pat didina pooperacinio sergamumo riziką – netinkamą mitybą, kacheksiją ir sarkopeniją. Todėl priešoperacinis laikotarpis, kurio metu dažniausiai yra taikoma neoadjuvantinė chemoterapija, yra unikali galimybė paruošti pacientą gydymo iššūkiams (20).

Šiuolaikinės priešoperacinės reabilitacijos programos gali apimti vieną (unimodalinę) arba kelias (multimodalias) intervencijas, kuriomis siekiama paveikti modifikuojamus rizikos faktorius ir pagerinti pooperacines gydymo išėitis. Nėra bendro sutarimo dėl optimalaus išankstinio reabilitacijos programos dizaino. Pavyzdžiui, Yamana et al. atsitiktinių klinikinių imčių tyrime taikė unimodalinę – kvėpavimo, apatinių galūnių ir pilvo raumenų treniruočių – intervenciją. Tyrimas atskleidė, kad prehabilitacija palengvino pooperacinių komplikacijų sunkumą (pagal Clavien-Dindo ir Utrechto pneumonijos klasifikacijas) (21). Allen et al. tyrime taikyta multimodalinė fizinių pratimų, mitybos korekcijos ir psichologinės pagalbos intervencija pagerino pacientų gyvenimo kokybę perioperaciniu laikotarpiu (22). Vis dėlto, stemplės ar skrandžio vėžiu sergantys pacientai dažniausiai susiduria su fiziologinių rezervų, mitybos ir psichologinėmis problemomis (23,24), todėl Hijazi et al. priešoperacinės reabilitacijos programų sisteminėje literatūroje apžvalgoje rekomenduoja į reabilitacijos programas įtraukti tris komponentus – fizinius pratimus, mitybos korekciją ir psichologinę pagalbą (25).

Kitas aktualus klausimas kuriant priešoperacinės reabilitacijos programų dizainą – priešoperacinės reabilitacijos atlikimo vieta. Priešoperacinė intervencija gali būti atlikta namuose arba gydymo įstaigoje prižiūrint sveikatos priežiūros specialistams. Atliktų tyrimų rezultatai prieštaraujantys ir lieka neaišku, kur turėtų būti atliekama prehabilitacijos programa. Vykdamas programą gydymo įstaigoje lengviau užtikrinti pacientų įsitraukimą ir koreguoti intervencijas, jei to reikia. Atlikti tyrimai rodo geresnes išėitis tarp pacientų, sergančių lėtiniu nugaros skausmu (26), periferinių arterijų liga (27), jeigu prehabilitacijos programa vykdyta gydymo įstaigoje. Tačiau esant būtinybei reguliariai lankytis gydymo įstaigoje pacientams iškyla logistinių problemų, o tai gali lemti mažesnę įsitraukimą į prehabilitacijos programą. Taip pat COVID-19 pandemijos akivaizdoje gydymo įstaigose buvo ribojami pacientų srautai – tai dar vienas priešoperacinės reabilitacijos atlikimo namuose pranašumas. Piraux et al. siūlo tele-prehabilitacijos programos modelį, kuomet pacientą nuotoliniu būdu prižiūri specialistas (28). Pora sisteminių literatūros apžvalgų nurodo, jog išlieka neaišku, ar prehabilitacijos atlikimas gydymo įstaigoje yra pranašesnis už programos vykdymą namuose (29,30). Wijk et

al. teigia, jog pacientai mieliau renkasi atlikti programą namuose (31). Taigi, prehabilitacijos atlikimo lokacija vis dar išlieka svarbus klausimas kuriant programų dizainą – reikia atsižvelgti į skirtingų metodų pooperacinio sergamumo rezultatus, kainą, logistinius ir organizacinius iššūkius (32).

Šio mokslo tiriamojo darbo tarpinė duomenų analizė nurodo, kad šiuo metu nepakanka duomenų teigti, kad priešoperacinė rehabilitacija gali sumažinti pooperacinių komplikacijų ar mirštamumo dažnį. Analizės metu mes stebėjome stiprią tendenciją, kad pacientai gaunantys priešoperacinę rehabilitaciją geriau toleruoja skiriamą neoadjuvantinį gydymą ir didesnė jų dalis gali gauti visą numatytą gydymą. Vis dėlto, šiuo metu trūksta statistinės galios patvirtinti tokį pastebėjimą. Priešoperacinės rehabilitacijos potencialą pagerinti neoadjuvantinės chemoterapijos realizavimo dažnį jau anksčiau nurodė Allen et al., kur tokia intervencija leido sumažinti negaunačiųjų pilno neoadjuvantinio gydymo dalį nuo 54 % iki 25 % (22). Viso šio tyrimo metu numatyta tyrimo imtis turės siekti 128 pacientus – daugiau nei du kartus platesnė imtis nei tarpinės analizės metu. Taigi, norint tvirtai atsakyti ar priešoperacinė rehabilitacija naudinga gydant skrandžio vėžiu sergančius pacientus belieka laukti galutinių klinikinio tyrimo rezultatų.

5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Šis baigiamasis darbas yra dviejuose Lietuvos didžiuosiuose skrandžio vėžio gydymo centruose vykstančio klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo tarpinė rezultatų analizė. Gauti rezultatai nenurodo, kad priešoperacinė rehabilitacija galėtų sumažinti pooperacinių komplikacijų dažnį ar pooperacinį mirtštamumą.
2. Priešoperacinės rehabilitacijos grupėje kur kas didesnei daliai pacientų pavyko realizuoti visą numatytą neoadjuvantinį chemoterapinį gydymą, tačiau tyrimo galia nepakankama įrodyti tokio skirtumo reikšmingumą.
3. Rezultatų tarpinės analizės metu nestebėta reikšmingų skirtumų tarp grupių pacientų bazinių charakteristikų ir taikyto gydymo. Tai nurodo, jog klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo dizainas ir randomizacijos procesas yra tinkamas.

6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Bausys R, Bausys A, Vysniauskaite I, Maneikis K, Stratilatovas E, Strupas K. Surgical treatment outcomes of patients with T1-T2 gastric cancer: does the age matter when excellent treatment results are expected? *World J Surg Oncol*. 2018 Apr 16;16(1):79.

2. Martin AN, Das D, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Zaydfudim VM. Morbidity and Mortality After Gastrectomy: Identification of Modifiable Risk Factors. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2016 Sep;20(9):1554–64.
3. Claassen YHM, Hartgrink HH, Dikken JL, de Steur WO, van Sandick JW, van Grieken NCT, et al. Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018 May;44(5):613–9.
4. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet Lond Engl*. 1995 Mar 25;345(8952):745–8.
5. Jin LX, Sanford DE, Squires MH, Moses LE, Yan Y, Poultides GA, et al. Interaction of Postoperative Morbidity and Receipt of Adjuvant Therapy on Long-Term Survival After Resection for Gastric Adenocarcinoma: Results From the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug;23(8):2398–408.
6. Kaito A, Kinoshita T, Shitara K, Shibasaki H, Nishida T. Timing of initiation of adjuvant chemotherapy for gastric cancer: A case-matched comparison study of laparoscopic vs. open surgery. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017 Apr;43(4):801–7.
7. Wang S, Xu L, Wang Q, Li J, Bai B, Li Z, et al. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol*. 2019 Mar 18;17(1):52.
8. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest*. 1999 Aug;116(2):355–62.
9. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Zhou CJ, Wang SL, Lou N, et al. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(13):e3164.

10. Jack S, West MA, Raw D, Marwood S, Ambler G, Cope TM, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2014 Oct;40(10):1313–20.
11. Sinclair R, Navidi M, Griffin SM, Sumpter K. The impact of neoadjuvant chemotherapy on cardiopulmonary physical fitness in gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016 Jul;98(6):396–400.
12. West MA, Wischmeyer PE, Grocott MPW. Prehabilitation and Nutritional Support to Improve Perioperative Outcomes. *Curr Anesthesiol Rep*. 2017;7(4):340–9.
13. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jul;35(4):473–87.
14. Mayo NE, Feldman L, Scott S, Zavorsky G, Kim DJ, Charlebois P, et al. Impact of preoperative change in physical function on postoperative recovery: argument supporting prehabilitation for colorectal surgery. *Surgery*. 2011 Sep;150(3):505–14.
15. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018 Jan;267(1):50–6.
16. Bolger JC, Loughney L, Tully R, Cunningham M, Keogh S, McCaffrey N, et al. Perioperative prehabilitation and rehabilitation in esophagogastric malignancies: a systematic review. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2019 Nov 13;32(9):doz058.
17. Cho H, Yoshikawa T, Oba MS, Hirabayashi N, Shirai J, Aoyama T, et al. Matched pair analysis to examine the effects of a planned preoperative exercise program in early gastric cancer patients with metabolic syndrome to reduce operative risk: the Adjuvant Exercise for General Elective Surgery (AEGES) study group. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21(6):2044–50.
18. Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, Hirao M, Nishikawa K, Miyamoto A, et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly

- sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2017 Sep;20(5):913–8.
19. Bausys A, Luksta M, Kuliavas J, Anglickiene G, Maneikiene V, Gedvilaite L, et al. Personalized trimodal prehabilitation for gastrectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 2;99(27):e20687.
 20. Durrand J, Singh SJ, Danjoux G. Prehabilitation. *Clin Med Lond Engl*. 2019 Nov;19(6):458–64.
 21. Yamana I, Takeno S, Hashimoto T, Maki K, Shibata R, Shiwaku H, et al. Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy of a Preoperative Respiratory Rehabilitation Program to Prevent Postoperative Pulmonary Complications after Esophagectomy. *Dig Surg*. 2015;32(5):331–7.
 22. Allen SK, Brown V, White D, King D, Hunt J, Wainwright J, et al. Multimodal Prehabilitation During Neoadjuvant Therapy Prior to Esophagogastric Cancer Resection: Effect on Cardiopulmonary Exercise Test Performance, Muscle Mass and Quality of Life-A Pilot Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022 Mar;29(3):1839–50.
 23. Reijneveld EAE, Bor P, Dronkers JJ, Argudo N, Ruurda JP, Veenhof C. Impact of curative treatment on the physical fitness of patients with esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2022 Feb;48(2):391–402.
 24. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors*. 2016 May;2(4):178–87.
 25. Hijazi Y, Gondal U, Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. *Int J Surg Lond Engl*. 2017 Mar;39:156–62.
 26. Matarán-Peñarrocha GA, Lara Palomo IC, Antequera Soler E, Gil-Martínez E, Fernández-Sánchez M, Aguilar-Ferrándiz ME, et al. Comparison of efficacy of a supervised versus non-supervised physical therapy exercise program on the pain, functionality and quality of life of patients with non-specific chronic low-back pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2020 Jul;34(7):948–59.

27. Fokkenrood HJP, Bendermacher BLW, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Tejjink JAW. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 23;(8):CD005263.
28. Piraux E, Caty G, Reychler G, Forget P, Deswysen Y. Feasibility and Preliminary Effectiveness of a Tele-Prehabilitation Program in Esophagogastric Cancer Patients. *J Clin Med*. 2020 Jul 9;9(7):E2176.
29. Hansen S, Aaboe J, Mechlenburg I, Overgaard S, Mikkelsen LR. Effects of supervised exercise compared to non-supervised exercise early after total hip replacement on patient-reported function, pain, health-related quality of life and performance-based function - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil*. 2019 Jan;33(1):13–23.
30. Florez-García M, García-Pérez F, Curbelo R, Pérez-Porta I, Nishishinya B, Rosario Lozano MP, et al. Efficacy and safety of home-based exercises versus individualized supervised outpatient physical therapy programs after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2017 Nov;25(11):3340–53.
31. Wijk LV, Klaase J, Buis C. Preoperative home-based exercise prehabilitation in patients scheduled for liver or pancreatic resection: The first Results. *HPB*. 2020 Jan 1;22:S231–2.
32. Bausys A, Mazeikaite M, Bickaite K, Bausys B, Bausys R, Strupas K. The Role of Prehabilitation in Modern Esophagogastric Cancer Surgery: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2022 Jan;14(9):2096.