

Влияние анестетиков на исходы колоректального рака

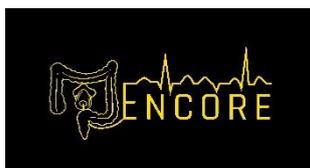
ENCORE исследование

Влияние анестезиологических методов на время начала адъювантной химиотерапии, а также ранние и поздние исходы операции по поводу колоректального рака: Проспективное многоцентровое международное обсервационное прагматическое исследование

Протокол исследования

Версия и дата: v1.0 21 декабря 2020 года

ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT04493905



Спонсор/финансист

Европейское общество анестезиологии и интенсивной терапии

Сеть клинических исследований

24, Rue des Comédiens

BE-1000 Брюссель, Бельгия

Телефон: +32 2 743 3290171

E-mail 1: research@esaic.org

E-mail 2: ENCORE@esaic.org

Главный исследователь

Макс Белл, MD, PhD

Каролинский университетский госпиталь

Периоперационная медицина и интенсивная терапия

Каролинскавеген 22

64 Сольна, Стокгольм, Швеция

Телефон: +353 18032281

E-mail: max.bell@sl.se

Юридическая справка: Доступ к исследовательским документам

Информация, содержащаяся в настоящем документе, конфиденциальна и является собственностью Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (адрес указан выше). Эта информация не может быть передана, воспроизведена, опубликована или раскрыта другим лицам, кроме соответствующих компетентных научно-этических советов и регулирующих органов без предварительного письменного разрешения спонсора, за исключением случаев, необходимых для получения добровольного информированного согласия от тех, кто будет участвовать в исследовании.

Авторы: Макс Белл, Анил Гупта и РК

Руководящий комитет: Макс Белл, Анил Гупта, Кристиан Бухли, Даниэль Браттстрем, Матс Энлунд,

Шаман Джанджи, Бернхард Ридель, Антье Готтшалк, Донал Багги, Хелен Белойль, Фредрик Гранат, Ханс де Бур.

Статистик: Фредрик Гранат, Биостатист, Стокгольм, Швеция

ENCORE Протокол v1.0. Translated into Russian for Russia from English of ENCORE Protocol v1.0 dated 21DEC2020 – Validated 09JUNE2021

Страница подписей протокола
Главный исследователь

Стокгольм, Швеция, 22 декабря 2020 г.

Профессор Макс Белл,

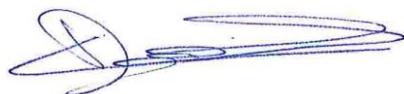


MAX BELL

Спонсор

Брюссель, 22 декабря 2020 года

Сильвия Даамен



Главный исследователь на месте

(Центр, Место, Дата)

(Имя, Подпись)

Содержание

Страница подписей протокола.....	2
Краткий обзор.....	5
Список сокращений.....	7
1 Административная Структура.....	8
1.1. Главный исследователь	8
1.2 Руководящий комитет.....	8
1.3 Спонсорство	10
2 ЭТИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ.....	10
2.1 Этическое проведение исследования	10
2.2 Классификация рисков	10
Экспертный совет организации (ЭСО) и Компетентные органы (КО) или их эквивалент	11
2.4 Информация об участнике и информированное добровольное согласие	11
2.5 Конфиденциальность участников	12
2.6 Досрочное прекращение проекта.....	12
2.7 Поправки, Изменения	12
3 ОБОСНОВАНИЕ И ПРЕДЫСТОРИЯ.....	13
3.1. Обоснование	13
3.2 Предыстория.....	13
3.3 Предварительные данные.....	15
4 ЦЕЛИ И РЕЗУЛЬТАТЫ	16
4.1. Цели	16
4.2. Первичные результаты.....	16
4.3. Вторичные Результаты	16
4.4. Другие данные	16
5 ПОПУЛЯЦИЯ ПРОЕКТА.....	18
5.1 Критерии включения	18
5.2 Критерии Исключения.....	18
5.3. Критерии отзыва / прекращения участия участников.....	18
6 МЕТОДЫ.....	19



6.1. Дизайн исследования	19
6.2. Условия и участники	19
6.3. Анестезия	19
6.4. Хирургическое лечение.....	19
6.5. Противоопухолевое лечение.....	20
6.6. Послеоперационное лечение.....	20
6.7. НАБЛЮДЕНИЕ	20
6.8. Процедуры	20
6.9. Ожидаемая продолжительность участия пациента	21
6.10. Вмешательство	22
6.11 Участвующие Центры и роль местных и национальных ГИ.....	22
7 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	23
7.1. Размер исследования.....	23
7.2 Обработка данных.....	23
7.3 Планируемые статистические способы обработки данных	23
8 Общий регламент по защите данных (GDPR), УПРАВЛЕНИЕ ДАННЫМИ И КАЧЕСТВОМ	25
8.1 Качество данных	25
8.2 Обработка данных и ведение учета / архивирование	25
8.3 Конфиденциальность, Защита Данных.....	26
9 ПОЛИТИКА В ОБЛАСТИ ПУБЛИКАЦИЙ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ	27
9.1 Публикация результатов.....	27
9.2 Вторичный анализ, вложенные подисследования и обмен данными.....	28
10 ФИНАНСИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖКА	28
11 СТРАХОВАНИЕ	29
12 ССЫЛОК:	29
13 СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ.....	31

Краткий обзор

Главный исследователь	Проф. Макс Белл, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция
Заглавие	Влияние анестезии на исход лечения колоректального рака (ENCORE) Влияние анестезиологических методов на время начала адъювантной химиотерапии, а также ранние и поздние результаты операции по поводу колоректального рака (I - III стадии)
Версия протокола	ENCORE, версия 1.0 от 21 декабря 2020
Clinicaltrials.gov	NCT04493905
Обоснование	Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком в мире с высокой послеоперационной летальностью (2 – 6%), а также низкой 5-летней выживаемостью (60%). Несмотря на достижения в хирургии и использование малоинвазивной лапароскопической техники в последние годы и адъювантной химиотерапии после операции у пациентов с III стадией (и поздней II стадией) долгосрочный прогноз улучшился лишь незначительно. Эпидуральная анальгезия обычно используется как часть периоперационного лечения пациентов, подвергающихся открытому операционному вмешательству по поводу колоректального рака. Было показано, что эпидурально вводимые препараты уменьшают периоперационное воспаление и сохраняют иммунологическую функцию, что может положительно влиять на периоперационный туморогенез. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано, что от выбора анестезии и анальгезии зависит выживаемость в отдаленном периоде, но на сегодняшний день не было опубликовано ни одного рандомизированного исследования. Так же отмечались преимущества пропофоловой анестезии перед ингаляционной анестезией при хирургических вмешательствах по поводу рака, и многие пациенты сегодня просят выполнения эпидуральной анестезии, тотальной внутривенной анестезии и локо-регионарной анестезии, однако четких доказательств, указывающих на преимущества этих видов анестезии, взятых из проспективных исследований, на сегодняшний день нет.
Основная цель	Исследовать влияние анестезиологической техники на: <ol style="list-style-type: none"> 1. ранний послеоперационный период: время начала адъювантной химиотерапии у пациентов, которым запланирован возврат к противоопухолевой терапии 2. Поздний послеоперационный период: время до возникновения рецидива (ВВР) - 3 года. (Подробнее см. раздел 4.2)
Второстепенные цели	Исследовать послеоперационную морбидность на 0-30 день после операции по классификации Клавьена-Диндо, продолжительность пребывания в больнице и количество дней пребывания дома в течение первых 30 дней (ДПД-30) после операции, побочные явления, связанные с онкологическим лечением (химиотерапия, лучевая терапия)
Предметы изучения	Пациенты с колоректальным раком I-III стадии (стратифицированным

	по стадиям и типам рака) направленные на плановую операцию.
Дизайн исследования	Проспективное многоцентровое международное наблюдательное, прагматическое исследование
Планируемый размер выборки	10000 пациентов из > 200 центров (минимум 40 пациентов/центр)
Критерии включения	<p>Возраст > 18 лет</p> <p>ASA I-III</p> <p>Плановая операция по поводу колоректального рака I-III стадии (открытая или малоинвазивная), подписанное письменное информированное добровольное согласие по запросу местного комитета по этике</p>
Критерии исключения	<p>Неконтролируемые заболевания почек или печени, рестриктивная (ограничивающая подвижность) сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца (ASA IV-V), речевые, языковые или когнитивные трудности, препятствующие подписанию информированного добровольного согласия на участие, IV стадия колоректального рака</p>
Воздействие	<p>Это наблюдательное исследование, поэтому никакого вмешательства не будет. Типы регионарной анестезии (эпидуральная или не эпидуральная) или общей анестезии (общая внутривенная или ингаляционная) будут предметом наблюдения.</p>
Первичные результаты	<p>Время возвращения к назначенной адъювантной (послеоперационной) химиотерапии (количество дней после операции). Время до возникновения рецидива (ВВР). Период наблюдения три года (подробнее см. раздел 4.2)</p>
Вторичные результаты	<p>Процент осложнений в течение первых 30 дней после операции по классификации Клавьяна-Диндо (К-Д). Другие нежелательные явления, не включенные в классификацию К-Д, возникшие в течение первых 30 п/о дней. Продолжительность пребывания в больнице определяется, как день от даты операции до даты прибытия домой.</p> <p>Дни, проведенные дома в течение 0-30 дней (ДПД-30) после операции.</p> <p>Побочные явления, связанные с онкологическим лечением</p>
Статистические данные	<p>Начало адъювантной химиотерапии:</p> <p>Количество пациентов, которым реально может быть начато выполнение химиотерапии из всех пациентов прооперированных по поводу КРР, которым был запланирован возврат к противоопухолевой терапии. Предыдущие исследования показали, что около 15% пациентов не могут начать адъювантную химиотерапию в течение 8 недель после операции. Наша гипотеза заключается в том, что применение эпидуральной анестезии vs. не-эпидуральной или использование пропофола vs. ингаляционной анестезии уменьшит этот показатель до 10%. Таким образом, мы подсчитали, что у 1830 пациентов должна быть 90% - вероятность (при статистической значимости 5%) начать химиотерапию раньше чем через 8 недель после операции. Если в группе не эпидуральной или ингаляционной анестезии невозможность начать химиотерапию в течение 8 недель составляет 15%, то в группе эпидуральной или тотальной внутривенной анестезии этот показатель может снизиться до 10%. Если 30% пациентов имеют КРР I стадии (адъювантная химиотерапия не</p>

	требуется), то размер выборки необходимо будет увеличить на 30% примерно до 2500 пациентов для определения времени начала адъювантной химиотерапии (< или > 8 недель) у пациентов которым запланирован возврат к противоопухолевой терапии. Вышеприведенные данные будут собираться в виде непрерывного результата (время до первоначальной запланированной химиотерапии после операции в подгруппе пациентов, которым назначен возврат к запланированной противоопухолевой терапии.
Расписание занятий	Первый Предмет в 3 квартале 2021 Года Последняя тема во 2 квартале 2023

Список сокращений

ACA (ASA) - Классификация физического статуса Американского общества анестезиологов

КЭА - Карциноэмбриональный антиген

КРР (CRC)- Колоректальный рак

КТ (СТ) - Компьютерная томография

СКИ (СТН)- Сеть клинических исследований

НЭК (EC)– Независимый этический комитет

ЭДА (EDA)- Эпидуральная анальгезия

ESAIC - Европейское общество анестезиологии и интенсивной терапии

ФЛОКС (FLOX) - 5-Фторурацил, лейковорин, оксалиплатин

ФОЛФИРИНОКС (FOLFIRINOX)-фолиевая кислота (лейковорин), фторурацил (5-ФУ), иринотекан (Камптосар), оксалиплатин (Элоксатин)

ФОЛФЛОК (FOLFLOX)- Фолиевая кислота (лейковорин), Фторурацил (5-ФУ) и Оксалиплатин (Элоксатин)

НКП (GCP) – Надлежащая клиническая практика

ЭСО (IRB) – Экспертный совет организации

МРТ (MRI)- Магнитно-резонансная томография

НИК (NC) - Национальный исследователь - координатор

ЧРБ (NRS)- Числовой рейтинговый балл

ВПОТ (RIOT)- (Return to intended oncological therapy). *Возврат к запланированной противоопухолевой терапии (ВЗПОТ).*

РК (SC) - Руководящий комитет

1 Административная Структура

1.1. Главный исследователь

Макс Белл, MD, PhD

Председатель и главный исследователь ENCORE

MD, PhD, Старший преподаватель

Главный консультант отделения интенсивной терапии

Периоперационная медицина и Интенсивная терапия,

Каролинская университетская клиника, Сольна

Стокгольм, Швеция

Электронная почта: max.bell@sll.se

Тел.: +46 8 5177000

1.2 Руководящий комитет

Анил Гупта, MD, FRCA, PhD

доцент

Институт физиологии и фармакологии

Каролинский

институт и консультант анестезиолог

Функция: Периоперационная медицина и Интенсивная терапия

Каролинская университетская клиника

Стокгольм, Швеция

Электронная почта: anil.gupta@sll.se

Тел.: +46 8 51770387

Бернхард Ридель MB. ChB. FCA. FANZCA. FASE. MMed. MBA. PHD.

Директор департамента анестезиологии, периоперативной и обезболивающей медицины

Онкологический центр Питера Маккаллума

Электронная почта: Bernhardt.Riedel@petermac.org

Донал Багги

Профессор анестезиологии и периоперативной медицины,

Университетская клиника Матер,

Медицинская школа, Университетский колледж Дублина, Ирландия

И консультант по анестезиологии и периоперационной медицине,

Университетская клиника Матер & частная клиника Матер,

Дублин, Республика Ирландия

Электронная почта: donal.buggy@ucd.ie

Матс Энлунд, MD, PhD
Доцент, старший преподаватель,
старший консультант по анестезиологии и интенсивной терапии,
Центральная больница,
Вестерос, Швеция
Электронная почта: mats.enlund@regionvastmanland.se

Кристиан Бухли, MD, PhD
Доцент, Хирург-Консультант
Кафедра молекулярной медицины и хирургии Каролинского института,
отделение рака тазовых органов, Отделение колопроктологии, Каролинская университетская
клиника Стокгольма
Электронная почта: christian.buchli@sll.se

Доктор Шаман Джханджи
Отделение анестезии, периоперативной медицины и интенсивной терапии
Королевской больницы Марсдена и Отделение биологии рака Института исследований рака,
Лондон, Великобритания
Электронная почта: Shaman.jhanji@rmh.nhs.uk

Антъе Готтшалк, MD, PhD
Отделение анестезиологии, интенсивной терапии и медицины боли Университетской клиники
Мюнстера,
Мюнстер, Германия
Электронная почта: Antje.Gottschalk@ukmuenster.de

Хелен Белойл, MD, PhD
Профессор анестезиологии реаниматологии и периоперативной медицины
Отделение анестезиологии реаниматологии и периоперативной медицины
Университетская клиника и медицинский факультет, Ренн, Франция
Электронная почта: Helene.BELOEIL@chu-rennes.fr

Даниэль Браттстрем, MD, PhD
Отделение онкологии
Каролинская университетская клиника, Сольна
Стокгольм, Швеция

Электронная почта: Daniel.brattstrom@sll.se
Ханс де Бур, MD, PhD
представитель Исследовательского комитета ESAIC
Анестезиолог и специалист по боли
Отделение анестезиологии Медицины боли и процедурной седации и анальгезии
Больница общей практики Мартини, Гронинген, Нидерланды
Электронная почта: HD.de.Boer@mzh.nl

Статистик:
Фредрик Гранат,
доцент
Биостатист, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция
Электронная почта : Fredrik.granath@ki.se

1.3 Спонсорство

ENCORE полностью спонсируется Европейским обществом анестезиологии и интенсивной терапии и сетью клинических исследований интенсивной терапии (ESAIC CTN). Целью Европейского общества анестезиологии и сети клинических исследований в области интенсивной терапии является обеспечение инфраструктуры для проведения крупного клинического исследования в области анестезии, боли, интенсивной терапии и неотложной медицины на основе транснациональных европейских совместных исследований. Ни одно другое учреждение или промышленная компания не участвуют, и не будут участвовать в финансировании, планировании или проведении ENCORE. Однако, подача заявки на получение национальных или местных грантов, прошедших экспертную оценку, для финансирования национальной или местной реализации исследования допускается при условии предварительного письменного разрешения спонсора и РК.

С CTN ESAIC можно связаться по телефону:

Пьер Харле, Координатор Исследования
ESAIC Research Department – Европейское общество анестезиологии и интенсивной терапии, отдел исследований
24, Rue des Comédiens – BE-1000 Брюссель, Бельгия
Тел.: +32 2 226 6 633, Факс: +32 2 743 32 98
E-mail #1: research@esaic.org; E-mail #2: ENCORE@esaic.org

2 ЭТИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

2.1 Этическое проведение исследования

Исследовательский проект будет осуществляться в соответствии с протоколом и принципами, изложенными в действующей редакции Хельсинкской декларации (поправка 2013 года) Всемирной медицинской ассоциации и руководящими принципами ICH-GCP E6(R2).

При необходимости будут соблюдаться конкретные требования национальных и местных регулирующих органов.

2.2 Классификация рисков

Никаких вмешательств, связанных с исследованиями, не ожидается, и все пациенты будут получать рутинное лечение в соответствии со стандартами, установленными в каждом учреждении. Временем возникновения рецидива будет считаться повторное проявление первичного заболевания (КРР), выявленное на КТ/МРТ. Эти исследования включают в себя определенную дозу радиации. Тем не менее, все пациентам, как правило, выполняется рутинная компьютерная томографии в определенные периоды времени, варьирующиеся от страны к

стране. Хотя наш план состоит в том, чтобы следовать процедурам, уже существующим в каждой больнице/стране, мы запросим проведение КТ/МРТ через 2 года, так как время наступления рецидива (в среднем) составляет около 21 месяца. Если на тот момент это будет невозможно, то для определения рецидива будет использована первая КТ/МРТ через 2 года (\pm 3 месяца). Учитывая преимущества раннего выявления рецидива для пациентов, возможный дополнительный радиационный вред невелик.

Экспертный совет организации (ЭСО) и Компетентные органы (КО) или их эквивалент

Предлагаемое исследование является наблюдательным. Поэтому никаких этических проблем не должно возникнуть. Письменное информированное добровольное согласие будет получено от каждого пациента до включения в исследование, если это необходимо.

Во всех случаях все участвующие центры должны представить исследование локальному независимому этическому комитету (НЭК) для вынесения этического суждения и получить документ, подтверждающий, что исследование было рассмотрено ЭСО/НЭК и получило одобрение/положительное заключение. Если информированное добровольное согласие не требуется локальным НЭК, то четкое письменное освобождение от подписания информированного добровольного согласия должно быть получено от НЭК. Этот процесс должен произойти до начала исследования и в соответствии с применимыми государственными нормативными требованиями.

2.4 Информация об участнике и информированное добровольное согласие

Если это применимо, форма информированного добровольного согласия (ИДС) и любая другая письменная информация, которая должна быть предоставлена пациентам, а также реклама о наборе участников исследования (если она используется) должны быть рассмотрены НЭК и одобрены. ИДС будет получено следующим образом: пациентам будет представлен одобренный НЭК информационный лист пациента, для принятия обоснованного решения об участии в исследовании. В этом листе будет объяснен характер исследования, его цель, будет указано на отсутствие каких-либо процедур, в листе будет отражена ожидаемая продолжительность исследования, потенциальные риски и выгоды (см. Приложение 2А Информационный лист пациента и Приложение 2В-2С Информационный лист пациента и информированное добровольное согласие). Каждый участник будет проинформирован о том, что его/ее участие в исследовании является добровольным, и что он/она может выйти из исследования в любое время и без объяснения причин, и что его/ее выход не повлияет на оказание ему/ей медицинской помощи и лечения в дальнейшем, а также, что никакие дополнительные данные не будут собираться, хотя уже собранные закодированные данные будут использоваться под псевдонимами и анализ этих данных может выполняться вплоть до окончания сбора данных.

Участник будет проинформирован о том, что его медицинская карта будет проверена уполномоченными лицами, не являющимися его лечащим врачом. Участник прочтет заявление и будет иметь возможность задать вопросы перед подписанием и датировкой ИДС, а также получит копию подписанного документа (по запросу местного комитета по этике). Пациенты подтвердят, что им было предоставлено достаточно времени для принятия решения. ИДС также должно быть

подписано и датировано исследователем (или назначенным им лицом), когда это применимо, и оно будет сохранено как часть данных исследования. Спонсор предоставляет версию Информационного листа пациента и ИДС на английском языке (см. домашнюю страницу ESAIC – ENCORE Trial). Перевод всего приложения должен быть отправлен спонсору в ESAIC для проверки. Здесь следует руководствоваться рекомендациями, опубликованными спонсором.

2.5 Конфиденциальность участников

Исследователь подтверждает и поддерживает принцип права участника на неприкосновенность частной жизни и обязан соблюдать применимые законы о неприкосновенности частной жизни. В частности, гарантируется анонимность участников при представлении данных на научных конференциях или публикации в научных журналах. Индивидуальная предметная медицинская информация, полученная в результате данного исследования, считается конфиденциальной и ее разглашение третьим лицам запрещается. Конфиденциальность субъекта будет дополнительно обеспечиваться за счет использования идентификационных кодовых номеров субъекта, и только псевдонимизированные данные будут заноситься в центральную базу данных.

Для целей проверки данных уполномоченные представители спонсора или комитета по этике могут потребовать прямого доступа к частям медицинской документации, относящейся к исследованию, включая историю болезни участников.

2.6 Досрочное прекращение проекта

ENCORE - это наблюдательное когортное исследование. Поэтому преждевременное прекращение исследования, вызванное соображениями этики или безопасности, крайне маловероятно. В случае недостаточного набора участников период исследования может быть продлен до достижения расчетного размера выборки в 10 000 пациентов. Через год, если в исследовании будет менее 10 000 пациентов, период исследования может быть продлен для достижения этой цели.

2.7 Поправки, Изменения

Только Руководящий комитет (РК) или лица, делегированные РК, имеют право вносить поправки в протокол. Национальные исследователи - координаторы и главные исследователи на местах (ГИ) получают своевременное уведомление об изменениях, и должны будут представить поправки на местном уровне. Письменная документация об одобрении поправок будет предоставлена спонсору, а существенные поправки в протокол будут реализованы только после утверждения НЭК. Учитывая наблюдательный характер исследования, необходимость протокольных отклонений для защиты прав, безопасности и благополучия людей без предварительного одобрения спонсора и НЭК представляется маловероятной. Такие отклонения должны быть задокументированы и сообщены спонсору и НЭК как можно скорее. Все несущественные поправки, как то административные изменения, будут сообщаться НЭК по мере необходимости главным исследователем. Ответственность за связь со своим НЭК лежит на главном исследователе локального центра.

3 ОБОСНОВАНИЕ И ПРЕДЫСТОРИЯ

3.1. Обоснование

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком в мире с высокой послеоперационной летальностью (2-6%), а также низкой 5 – летней выживаемостью (60%). Несмотря на достижения в хирургии и использование малоинвазивной лапароскопической техники в последние годы и адъювантной химиотерапии после операции, долгосрочный прогноз улучшился лишь незначительно. Эпидуральная анальгезия обычно используется как часть периоперационного лечения пациентов, подвергающихся открытой операции по поводу колоректального рака. Эпидурально вводимые препараты уменьшают не только боль и стресс, но и периоперационное воспаление, а также сохраняют иммунологическую функцию, что может быть полезно для периоперационного онкогенеза. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано, что анестезия и выбор анальгезии улучшают долгосрочную выживаемость, но на сегодняшний день в литературе не было опубликовано ни одного рандомизированного исследования. Точно так же преимущества пропофоловой анестезии по сравнению с ингаляционной анестезией были недавно выявлены в связи с хирургией рака, и многие пациенты сегодня просят эпидуральную анестезию, внутривенную анестезию и локо-регионарную анестезию во время операции. Однако, четких доказательств, которые были-бы взяты из проспективных исследований, на сегодняшний день нет. Поэтому вопрос о реальной пользе того или иного вида анестезии для исхода операции и замедления рецидива опухоли остается без ответа, и скептицизм изобилует как среди хирургов, так и среди анестезиологов. Поэтому важно изучить ранние и поздние результаты операции у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу КРР, сравнивая эпидуральную анестезию с не эпидуральной или ингаляционную анестезию с тотальной внутривенной анестезией. Однако проспективные рандомизированные исследования являются дорогостоящими, требуют большого количества пациентов, и в сегодняшней литературе нет ясности по поводу того, как тот или иной вид анестезии и анальгезии может улучшить исход операции. Среди анестезиологов по всему миру существуют разные подходы к выбору анестезии для пациентов с КРР, отсутствие доказательств в литературе и отсутствие прагматического исследования не способствуют решению задачи. Мы считаем, что при низких затратах можно будет ответить на некоторые важные вопросы по выбору наиболее эффективного вида анестезиологической помощи, выполнив большое перспективное наблюдательное международное исследование, относящееся к выбору анестезии и обезболиванию. Примерно 10 000 пациентов со всего мира будут рекрутированы в исследование через исследовательские центры, задействованные в этом проекте. За больными будут наблюдать в течение 3 лет для определения исхода операции (начало адъювантной химиотерапии, 30-дневная морбидность, рецидив рака и смерть). Сеть клинических исследований Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии будет играть важную роль в обеспечении качества, предоставлении документации, верификации и наблюдении.

3.2 Предыстория

В Соединенных Штатах, как и в большинстве стран западного мира, колоректальный рак стоит на третьем месте по количеству смертей. В 2016 году в США было зарегистрировано более 130 000 новых случаев колоректального рака (КРР) с более чем 45 000 смертей от колоректального рака (Американское онкологическое общество, домашняя страница). В зависимости от стадии

заболевания (Приложение 8) 5-летняя выживаемость колеблется от 14% (отдаленные метастазы) до 90% (локализованный рак) при средней выживаемости 63% для всех стадий вместе взятых. Прогноз, по-видимому, примерно такой же для рака толстой кишки, как и для рака прямой кишки.

	3-летняя выживаемость*	5-летняя выживаемость**
Стадия I	95 – 99%	90%
Стадия II	90 – 95%	75%
Стадия III	75 – 80%	71%
Стадия IV	20 - 30%	14%
Все (вместе взятые)	65 – 70%	63%

Таблица 1 : * Majana et al, Lancet Oncology 2019;20:74-87 ** Американское онкологическое общество (www.cancer.org)

Онкологическая хирургическая резекция является основой лечения потенциально излечимого рака толстой кишки. Однако даже при раке толстой кишки I и II стадии в 10-30% случаев развивается рецидив заболевания. Известно, что даже при самой лучшей хирургической технике операция при раке связана с высвобождением опухолевых клеток.

Ранняя послеоперационная морбидность и смертность после операции по поводу КРР варьируются в разных странах, но демонстрируют неуклонное улучшение. В Великобритании в период с 2003 по 2006 год в целом 6,7% исследуемой популяции умерли в течение 30 дней после операции. Наблюдались значительные различия среди населения, причем послеоперационная смертность была выше у пожилых людей, мужчин, социально-экономически обездоленных, лиц с запущенной стадией заболевания на момент постановки диагноза или с дополнительными сопутствующими заболеваниями, а также среди тех, кто был прооперирован в экстренном порядке. Смертность в первые 30 дней после операции сегодня составляет от 1 до 2,5% в развитых странах. За последние 10 лет она сократилась в 3 раза. Повторные операции, несостоятельность анастомоза и инфекции – это самые распространенные причины летальности.

Во время операции у значительной части пациентов остаются опухолевые клетки, хотя этого может быть и не видно (1). Кроме того, сама хирургическая травма вызывает иммуносупрессию (2) и может способствовать рецидиву рака и образованию метастазов (3). Было показано, что анестетики, как внутривенные, так и ингаляционные, отрицательно влияют на функцию иммунных клеток *in vitro* (4,5). Внутривенные средства, такие как пропофол, используемые во время общей внутривенной анестезии, могут улучшить выживаемость по сравнению с ингаляционной анестезией севофлураном или десфлураном (6). Опиоиды снижают активность естественных клеток киллеров (ЕК) и способствуют пролиферации опухолевых клеток и ангиогенезу (7,8).

Таким образом, нейроаксиальные анальгетические методы, при которых периоперационное потребление опиоидов сведено к минимуму, также могут снизить хирургическую стрессовую реакцию (9) и, таким образом, сохранить послеоперационную иммунную функцию и продлить выживаемость (10). В предыдущих ретроспективных исследованиях применение эпидуральной

анестезии показало, что комбинация с общей анестезией связана с улучшением выживаемости у пожилых пациентов с не метастатическим раком толстой кишки, перенесших колэктомия (11). Кристоферсон и др. также показали сопоставимые результаты (12). Gottschalk et al., однако, не смогли найти связи между использованием эпидуральной анестезии и уменьшением рецидива после операции по поводу колоректального рака, но они обнаружили возможную пользу эпидуральной анестезии у пожилых пациентов (13). В ретроспективном исследовании Gupta et al. показали, что эпидуральная анестезия снижает смертность от всех причин после операции по поводу рака прямой кишки, но не по поводу рака толстой кишки (14). Считается, что хирургическая техника (лапароскопическая или открытая) играет определенную роль в рецидиве опухоли и выживаемости, причем после лапароскопической техники результаты немного лучше (15). Неоадьювантная химиотерапия и/или лучевая терапия иногда назначаются до операции, чтобы уменьшить размер опухоли, особенно у пациентов с раком прямой кишки. Недавние исследования показали, что после неоадьювантной химиотерапии адьювантная химиотерапия при КРР может и не понадобиться, и поэтому в будущем может возникнуть тенденция к использованию неоадьювантной, а не адьювантной химиотерапии. После успешного хирургического вмешательства с целью удаления макроскопической опухоли адьювантная химиотерапия (АХ) обычно назначается при колоректальном раке II и III стадий. Было показано, что АХ при раке толстой кишки значительно улучшает выживаемость при III стадии заболевания и имеется тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости у отдельных пациентов с II стадией заболевания с высоким риском рецидива. В этих исследованиях первый цикл химиотерапии проводился в течение 8 недель после операции. Однако в рутинной клинической практике АХ не всегда может быть начата в течение 8 недель после операции. Два недавних мета-анализа, изучавших время начала адьювантной химиотерапии при раке толстой кишки, показали, что преимущество АХ для выживаемости уменьшается с увеличением времени ожидания химиотерапии после операции (16,17). Чем больше задержка, тем хуже прогноз. Таким образом, время начала адьювантной химиотерапии может играть важную роль в исходе для пациентов с КРР II/III стадии, перенесших операцию. Риск рецидива рака, метастазирования и выживаемости после первичной операции по поводу рака может зависеть от нескольких периоперационных факторов.

Проспективные рандомизированные контролируемые исследования, изучающие влияние анестезиологической техники на исход КРР, очень нужны, но такие исследования трудны в выполнении, требуют времени и ресурсов, непомерно дороги и требуют очень большого количества пациентов.

Однако прагматические наблюдательные исследования, в которых данные собираются перспективно в рамках международного многоцентрового исследования, являются экономически эффективными, легко выполняемыми и могут контролировать несколько факторов, которые могут повлиять на результат, используя факторную методику.

3.3 Предварительные данные

В небольшом проспективном рандомизированном исследовании, которое еще не закончено, включающем всего 200 пациентов, были получены предварительные данные о рецидиве опухоли (наблюдения выполняются с помощью ежегодной КТ) и смертности от всех причин, которые,

вероятно, указывают на более благоприятный исход у пациентов, перенесших эпидуральную анальгезию в качестве основного метода обезболивания в ходе операции, в отличие от внутривенной анальгезии с использованием морфина (рис. 1а и 1б). Хотя статистически значимой разницы между группами в этом исследовании, основанном на небольшом объеме выборки и коротком периоде наблюдения, не наблюдается, на кривых Каплана-Мейер, (анализ делался примерно через год после операции) отличия есть. В ретроспективном исследовании нашей группы, где мы проанализировали более 600 пациентов в Швеции, мы обнаружили статистическую разницу между группами в пользу эпидуральной анальгезии у пациентов, перенесших операцию по поводу рака прямой кишки, но не толстой кишки (14).

Рис. 1б. Анализ выживаемости по Каплану-Мейеру после хирургического лечения КРР (предварительные данные)

4 ЦЕЛИ И РЕЗУЛЬТАТЫ

4.1. Цели

Основной целью данного наблюдательного исследования является изучение того, влияет ли выбор метода анестезии на время начала адъювантной химиотерапии (ПОТ) для подгруппы, в которой намечено возвращение к противоопухолевой терапии (ПОТ) и на возникновение рецидива в течение 2-3 лет после операции. Вторичными целями являются определение частоты послеоперационных осложнений (0-30 дней после операции), рецидивов рака через 3 года и связанных с раком смертей после операции у пациентов с КРР.

4.2. Первичные результаты

Ранние: Время начала адъювантной химиотерапии (ПОТ) у пациентов, перенесших первичную операцию по лечению рака толстой кишки или прямой кишки, в тех случаях, когда предполагается проведение адъювантной химиотерапии (в основном III стадия и некоторые КРР II стадии).

Отдаленные: Время до наступления рецидива (ВНР) рака определяется в 3 года. См. Определение ВНР в разделе “определения”, приложение 9.)

4.3. Вторичные Результаты

- Процент нежелательных явлений, связанных с хирургическим вмешательством в течение 30 дней после операции по классификации Клавьена-Диндо (Приложение 10)
- Другие нежелательные явления в течение 30 дней, не включенные в классификацию К-Д: продолжительность пребывания в больнице определяется от даты операции до даты прибытия домой
- Неблагоприятные явления, связанные с онкологическим лечением (пожалуйста, смотрите раздел 4.4 для оценки – Приложение 8)
- Дни дома в течение 0-30 дней (ДАН-30) после операции

4.4. Другие данные

Данные пациента

Пол, дата рождения, вес, рост, употребление табака/алкоголя, сопутствующие болезни, включая шкалу ASA (Приложение 11), оценка MET и mDASI-4q (см. приложение 12), лабораторные тесты (в частности, альбумин, Hb, креатинин, СРБ и количество нейтрофилов) и другие, которые будут выполняться по мере необходимости. При возможности будет учитываться показатель карциноэмбрионального антигена (КЭА), если программа реабилитации была начата до операции.

Данные, связанные с ККР

Положение первичной опухоли (Толстая кишка: аппендикс, правосторонняя, поперечная, левосторонняя. Прямая кишка: расстояние от анального края, измеренное ректоскопией), Клиническая стадия ТНМ, патологическая стадия ТНМ (включая периферический край резекции, R-категорию и экстрамуральную сосудистую инвазию)

Данные, связанные с лечением

- Онкология
- Предоперационная (Химиотерапия: дата начала и окончания, количество циклов, сопутствующая; лучевая терапия: назначенная доза, дата окончания)
- Послеоперационный период (Химиотерапия: дата начала и окончания, количество циклов; лучевая терапия: назначенная доза, дата окончания)
- Хирургия: дата операции
- Техника (малоинвазивная лапароскопическая, роботизированная, конверсия в открытую, открытая)
- Резецированный сегмент кишечника (Аппендэктомия, илеоцекальная резекция, правосторонняя колэктомия, расширенная правосторонняя колэктомия, поперечная колэктомия, левосторонняя колэктомия, сигмовидная резекция, колэктомия, частичная мезоректумэктомия, тотальная мезоректумэктомия, чрезсфинктерная брюшно-промежностная экстирпация, экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация, проктоколэктомия, мультивисцеральная резекция)
- Реконструкция (первичный анастомоз, де-функциональный анастомоз, постоянная стома)
- Продолжительность операции и анестезии
- Общая кровопотеря и переливание крови (ЭРК, плазма, тромбоциты, другие продукты крови)
- Анестезия: Тип (ОА, Эпидуральная + ОА, Спинальная + ОА, другая), Метод (ТВВА, Ингаляция, комбинация)

Побочные эффекты, связанные с химиотерапией

	Стадия I	Стадия II	Стадия III
Дизестезия	Небольшие сенсорные изменения	Умеренные сенсорные изменения. Ограничения инструментальных действий по удовлетворению ежедневных нужд	Тяжелые сенсорные изменения. Ограничения удовлетворения ежедневных нужд по уходу за собой

Определение: Расстройство, характеризующееся искажением чувственного восприятия, приводящим к ненормальному и неприятному ощущению.

Невралгия	Легкая боль	Умеренная боль Ограничения инструментальных действий по удовлетворению ежедневных нужд	Сильная боль; Ограничения удовлетворения ежедневных нужд по уходу за собой
-----------	-------------	---	---

Определение: Расстройство, характеризующееся интенсивным болезненным ощущением вдоль нерва или группы нервов.

Парестезия	Легкие симптомы	Умеренные Ограничения инструментальных действий по удовлетворению ежедневных нужд	Тяжелые симптомы Ограничения удовлетворения ежедневных нужд по уходу за собой
------------	-----------------	--	--

Определение: Расстройство, характеризующееся функциональными нарушениями сенсорных нейронов, приводящими к аномальным кожным ощущениям покалывания, онемения, давления, холода и/или тепла.

Пациент оценивает каждый симптом, как «стало лучше» или «стало хуже» после анестезии/операции используя форму ОРП (оценка результатов пациентом).

5 ПОПУЛЯЦИЯ ПРОЕКТА

5.1 Критерии включения

- Возраст > 18 лет
- ASA I-III
- Плановая хирургия колоректального рака I-III стадии (открытая или лапароскопическая)
- Подписанное письменное информированное добровольное согласие (если только комитет по этике не даст отказ)

5.2 Критерии Исключения

- Неконтролируемые заболевания почек или печени, рестриктивная (сильно ограничивающая подвижность) сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца (ASA IV-V)
- Речевые, языковые или когнитивные трудности, препятствующие подписанию информированного согласия на участие
- IV стадия колоректального рака

5.3. Критерии отзыва / прекращения участия участников

Из-за наблюдательного характера исследования в протоколе нет никаких критериев отмены/прекращения участия в исследовании. Пациенты, решившие отказаться от участия в исследовании, могут сделать это в любое время. В этом случае никакие дополнительные данные не будут собираться, однако уже собранные закодированные данные будут псевдонимизированы, и анализ этих данных может выполняться вплоть до конца сбора данных.

6 МЕТОДЫ

6.1. Дизайн исследования

Это проспективное многоцентровое международное прагматичное наблюдательное исследование.

6.2. Условия и участники

Все взрослые пациенты (> 18 лет), находящиеся на лечении в больницах, принимающих участие в исследовании, и имеющие диагноз колоректального рака без отдаленных метастазов на момент постановки диагноза, направленные на плановую первичную операцию с использованием лапароскопической или открытой техники будут включены в исследование в течение 3 квартала 2021 года - 2 квартала 2023 года. Исследование может быть прекращено раньше, если в него будут набраны 10 000 пациентов, или продлено, если такого количества пациентов не будет. Пациенты, перенесшие паллиативную операцию или операцию по поводу рецидива первичного (ранее оперированного) колоректального рака, или те, кто нуждается в экстренной операции, будут исключены.

Участвующим больницам будет предоставлена предварительная анкета (приложение 3), позволяющая проводить стандартизированный скрининг объема хирургического вмешательства.

6.3. Анестезия

Анестезиологическая техника, используемая в каждом центре, будет основана на местной практике. Некоторые центры используют эпидуральную анестезию, другие - спинальную. Точно так же различные эпидуральные/спинальные опиаты используются для обезболивания во время и после операции в разных центрах, некоторые начинают в конце операции, другие используют эпидуральные препараты во время операции. Даже методы анестезии различаются: одни используют ингаляцию с ремифентанилом или без него, другие - тотальное внутривенное введение. Также используется сочетание различных методов регионарной и общей анестезии. Никаких изменений в местной практике не будет, но центрам будет предложено документировать конкретную технику, используемую у каждого пациента. В конце исследования, в зависимости от количества пациентов в каждой группе и после обсуждения с РК, могут быть проанализированы определенные группы и подгруппы пациентов.

6.4. Хирургическое лечение

Точная хирургическая процедура, выполненная каждому пациенту, в зависимости от характеристик опухоли будет зарегистрирована. Сам хирург будет решать, какой метод операции выбрать открытый или лапароскопический. Хирургическое решение относительно метода операции, инвазивности и т. д. будет окончательным, и не будет подлежать обсуждению после рекрутирования пациента. Вопрос о том, будет ли лапароскопическая процедура впоследствии преобразована в открытую, будет оставлен на усмотрение отдельного хирурга. Анализ данных для этих пациентов будет проводиться отдельно, но поскольку это прагматическое исследование, эти пациенты будут оцениваться как находящиеся в той группе, к которой они стали принадлежать в конечном итоге, то есть пациенты, подвергнутые конверсии будут анализироваться в группе "открытая хирургия".

6.5. Противоопухолевое лечение

Химиотерапия будет назначаться в соответствии с местными практиками и протоколами и может включать в себя:

- ФОЛФОКС (стандарт)
- ФЛОКС (у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца)
- ФОЛФИРИНОКС (для молодых, с агрессивной опухолью.)

Химиотерапия обычно проводится циклами, в общей сложности 12 циклов, либо в качестве неоадьювантной терапии (до операции), либо после операции (адьювантная терапия). Вариации этих стандартных методов будут приемлемы, в соответствии с местными больничными процедурами. Данные о точном начале неоадьювантной или адьювантной терапии будут записаны. Лечащий онколог, который будет принимать решение о начале химиотерапии (до и после операции), не будет знать, какая техника анестезии была использована. Точная дата начала химио- или лучевой терапии (когда это применимо) будет зарегистрирована. Хирурги, онкологи и радиологи часто составляют команду, которая принимает решение о точном ведении каждого отдельного пациента (мультидисциплинарная команда). Решение о начале химиотерапии будет заявлено как предоперационное решение (предполагается начать адьювантную химиотерапию или нет) или послеоперационное решение (основанное на характеристиках опухоли и пациенте переносимость/слабость и т. д.)

6.6. Послеоперационное лечение

Послеоперационное лечение будет осуществляться в соответствии с местными практиками. Все осложнения в течение 30 дней после операции будут регистрироваться в соответствии с классификацией Клавьена-Диндо (Приложение 10). Кроме того, те пациенты, которые поступят в отделение интенсивной терапии (в отличие от послеоперационной палаты), будут задокументированы в ЭИРК. Потребление анальгетиков (морфиновые эквиваленты) будет записываться в период 0 - 48 ч после операции. Все остальные медицинские осложнения также будут регистрироваться в течение 0-30 дней после операции (Приложение 13:

Послеоперационные осложнения). Будет зарегистрировано количество дней пребывания на дому (первоначальное место пребывания) в течение 0-30 дней после операции и определено время начала адьювантного противоопухолевого лечения у пациентов, которым такая терапия будет назначена. Любая смерть, произошедшая в течение первых 30 дней, будет зарегистрирована.

6.7. НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты будут наблюдаться в хирургических и онкологических отделениях в соответствии с местными процедурами. Через 3 года будут извлечены данные, записанные в медицинских картах за предыдущие 3 года, и будут включать, среди прочего, смерть (если это применимо), рецидив рака, определенный с помощью КТ/МРТ или клинического обследования, а также СЕА (если они взяты) вместе с датами. По истечении 3 лет дальнейшего наблюдения не ожидается.

6.8. Процедуры

Рис. 1: Схема протокола: схематическая диаграмма дизайна исследования, процедур и стадий



Будут собраны следующие данные:

	Дней до операции	Дата операции (t=0)	Первый послеоперационный день	Дней в стационаре после операции	Наблюдение в течение 90 дней	3-х летний период наблюдений
Согласие (при необходимости)	X					
Неoadьювантная терапия	X					
Предоперационная оценка	X					
Анализ крови/КТ/МРТ	X		X			
Периоперационные данные		X				
Послеоперационные данные		X	X			
Послеоперационные осложнения				X	X	
Адьювантная терапия					X	
КТ/МРТ						X
Рецидив/смерть						X

6.9. Ожидаемая продолжительность участия пациента

Исследование предварительно планируется начать в 3 квартале 2021 года после получения разрешения от локального НЭК. Затем сбор данных будет продолжаться в течение 3 лет или до тех пор, пока не будет набрано в общей сложности не менее 10 000 пациентов (см. раздел "7.1 Размер исследования" в разделе "Статистический метод" ниже). Пациенты будут наблюдаться до

выписки из больницы и на дому по телефону в течение 30 дней (± 2 недели) и в течение 3 лет (± 3 месяца). Любая повторная госпитализация из-за осложнений будет записана (определения см. Приложение 13).

6.10. Вмешательство

Это прагматическое наблюдательное исследование, и поэтому никакого вмешательства не будет. Пациенты, включенные в исследование, будут наблюдаться в соответствии с больничными нормами. Однако данные будут извлечены из историй болезни пациента и внесены в специальную электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК) (Приложение 5) после анестезии и операции.

6.11 Участвующие Центры и роль местных и национальных ГИ

6.11.1 Предварительная анкета

Перед включением первого пациента каждому учреждению нужно будет заполнить предварительную анкету относительно демографии больницы, местного стандарта оказания помощи пациентам, количества случаев/год и опыта хирурга в выполнении открытых и лапароскопических операций. Содержание этой анкеты приведено в Приложении 3. В течение одного-двух лет предполагаемого периода набора пациентов данные будут собираться из каждого центра, и цель будет состоять в том, чтобы набрать 40 пациентов в каждом центре. Планируется, что все центры, которые хотели бы принять участие в исследовании, будут зачислены (максимум 250 центров). Каждый центр будет иметь местного главного исследователя, а национальный исследователь - координатор будет поддерживать контакт с участвующими центрами в своей стране, чтобы обеспечить получение одобрения локальных НЭК, а также прояснить сомнения, возникающие при наборе пациентов. Руководящий комитет будет обеспечивать руководство на всех этапах набора пациентов.

6.11.2 Национальные исследователи - координаторы (НИК)

Национальные исследователи - координаторы - это анестезиологи или хирурги, назначенные ESAIC и Руководящим комитетом для руководства проектом в отдельных странах, в задачи которых входит:

- Найти местные центры для участия в исследовании и привлечь местных главных исследователей в участвующих больницах
- Оказать помощь в переводе учебных документов - по мере необходимости
- Проверить наличие у центров, желающих принять участие в исследовании, соответствующих разрешений национальных или региональных регулирующих органов начала включения пациента в исследование
- Оказывать помощь и обучить главных исследователей локального центра, а также контролировать проведение исследования в соответствии с надлежащей клинической практикой (рекомендации ICH-GCP)
- Обеспечить хорошую связь со штаб-квартирой ESAIC и участвующими центрами (например, при очистке данных НИК будет передавать информацию/запросы в участвующие центры и оказывать помощь при необходимости).

6.11.3 Главные исследователи локальных центров

Главные исследователи локальных центров - это анестезиологи или хирурги из каждого участвующего учреждения, которые будут иметь следующие обязанности:

- Обеспечивать руководство обучением в своем лечебном учреждении
- Следить за тем, чтобы центр имел все соответствующие нормативные/этические одобрения
- Обеспечивать надлежащую подготовку всех сотрудников до начала сбора данных
- Контролировать ежедневный сбор данных и помогать в решении проблем, обеспечивать своевременное заполнение электронных информационных регистрационных карт (ЭИРК) и внесение данных. Главный исследователь локального центра является ответственным за обеспечение сбора и внесения всех необходимых данных; подписывая каждую ЭИРК, он подтверждает качество внесенной информации.
- Держать связь со штаб-квартирой ESAIC и национальным исследователем-координатором.

7 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

7.1. Размер исследования

Ранние результаты: Начало адъювантной химиотерапии (на какой день после операции).

Для статистических расчетов данные будут разделены следующим образом: количество пациентов, которые могут начать химиотерапию только через 8 недель после операции и пациенты, которые могут начать лечение раньше, чем через 8 недель. Предыдущие исследования показали, что около 15% пациентов не могут начать адъювантную химиотерапию в течение 8 недель после операции. Наша гипотеза состоит в том, что применение эпидуральной анестезии (по сравнению с не-эпидуральной) или использование пропофола (по сравнению с ингаляционной анестезией) уменьшит этот показатель до 10%. Таким образом, мы подсчитали, что 1 830 пациентов с эпидуральной и пропофоловой анестезией должны иметь 90% вероятность начала химиотерапии раньше, чем через 8 недель после операции (значимо при 5%). Если 30% пациентов имеют рак III стадии, при котором адъювантная химиотерапия является стандартом лечения, то объем выборки, необходимый для определения начала адъювантной химиотерапии (< или > 8 недель) у пациентов, которые, как ожидается, вернуться к запланированному противоопухолевому лечению, составит примерно 2 500 пациентов. Таким образом, мы намерены привлечь 2 500 пациентов с III стадией и в общей сложности 10 000 пациентов в исследование.

7.2 Обработка данных

Данные будут собираться в каждом центре, псевдонимизироваться и вводиться в специально разработанную электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК). Заполненные формы будут представлены спонсору и отправлены в сеть клинических исследований Европейского общества анестезиологии и реаниматологии в Брюсселе, Бельгия.

7.3 Планируемые статистические способы обработки данных

7.3.1 Основной статистический анализ

Будет использоваться описательная статистика, такая как среднее значение (SD), медиана [интерквартили, диапазон] и частота (%). Точность оценок будет представлена 95% доверительными интервалами, чтобы показать распространенность и частоту основных нежелательных явлений и осложнений. Первичным показателем результата операции будет

время начала адъювантной химиотерапии у тех пациентов, которым намечен возврат к противоопухолевой терапии. Это будет непрерывная шкала (0 дней - 120 дней), но разделенная на до и после 8 недель для измерения первичного результата и анализируемая статистикой χ^2 . Среднее время до начала адъювантной химиотерапии будет рассчитано для каждой группы и сопоставлено с помощью U-теста Манна-Уитни. Время до наступления рецидива (ВНР) будет измеряться в каждой группе, будет разделено на «Да/Нет», и будет анализироваться с помощью кривой Каплана-Мейера и регрессии Кокса.

Статистический анализ вторичных результатов:

- Использование метода Клавьена-Диндо для определения послеоперационных хирургических осложнений, по шкале 1-5 и представленных в виде медианы для каждой группы, анализируемой с помощью критерия Хи-квадрат или теста Фишера в зависимости от обстоятельств.
- Эти же методы будут использоваться для определения смертности в первые 30 дней после операции, продолжительности пребывания в больнице, дней, проведенных дома из этих 30 и смертности в первый год. Одномерный анализ будет использоваться для выявления переменных, представляющих потенциальный интерес для многомерного анализа, в дополнение к пошаговому отбору. Конкретные факторы или подмножества, представляющие интерес, будут исследованы далее с использованием линейных смешанных моделей. Бинарные и категориальные исходы будут анализироваться с использованием многомерной логистической регрессии, анализа выживаемости и регрессии пропорциональных рисков Кокса в зависимости от обстоятельств.

7.3.2 Наборы данных для анализа

Данные всех участников, представленные в псевдонимизированном формате, будут проанализированы на предмет полноты ввода данных по всем параметрам. Пациенты будут привязаны к центрам и стратифицированы по странам для соответствующих эпидемиологических целей.

7.3.3 Обработка недостающих данных

Если пациент отзовет свое согласие во время исследования, все данные до момента выхода из исследования будут включены в анализ. Пациенты не будут полностью выведены из исследования, если некоторые данные отсутствуют. Вместо этого в случае отсутствия данных будут использоваться соответствующие статистические тесты.

7.3.4 Отклонения от первоначального статистического плана

Любые отклонения от первоначального плана статистического анализа будут выявлены и объяснены во всех отчетах.

Ожидается, что результаты таких дополнительных статистических анализов будут сообщаться постфактум только в ходе Обсуждения, а не в Результатах.

8 Общий регламент по защите данных (GDPR), УПРАВЛЕНИЕ ДАННЫМИ И КАЧЕСТВОМ

8.1 Качество данных

Спонсор несет ответственность за внедрение и поддержание систем контроля качества, используя для этого письменные стандартные операционные процедуры (СОП), для выполнения исследования, генерирования данных, их документирования (регистрации) и сообщения в соответствии с протоколом, ICH-GCP и применимыми правилами.

Меры контроля качества будут применяться на каждом этапе обработки данных для того, чтобы убедиться, что все данные являются надежными и обрабатываются правильно. Будет использоваться письменная СОП (на английском языке для всех стран) для сбора и ввода данных, автоматизированных проверок согласованности и обучения национального исследователя - координатора и главных исследователей (ГИ) локальных центров. Национальный исследователь – координатор при поддержке координационного совета будет отвечать за подготовку ГИ локальных центров. ГИ локальных центров будут гарантировать, что данные в ИРК вводятся тщательно и регулярно проверяются. ГИ локальных центров будут нести ответственность за проведение периодических и случайных проверок для обеспечения качества данных в своем центре. Спонсор будет проводить выборочные оценки центров, чтобы подтвердить отсутствие неправильных и неверных данных, введенных в ЭИРК. Контрольные визиты спонсора на места не планируются. Спонсор несет ответственность за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа ко всем центрам, входящим в исследование, исходным данным/документам и отчетам с целью мониторинга и аудита спонсором, а также инспекцией со стороны отечественных и зарубежных регулирующих органов. Любые соглашения, заключенные спонсором с исследователем/учреждением и любыми другими сторонами, участвующими в исследовании, будут оформлены в письменной форме, как часть протокола или в отдельном соглашении. ГИ локальных центров обязаны подписать и датировать протокол, чтобы подтвердить получение, а также свое согласие работать над текущей версией протокола и поддерживать ее. ГИ локальных центров и/или участвующему учреждению не предоставляется никакой платы или финансовой компенсации за набор пациентов.

8.2 Обработка данных и ведение учета / архивирование

Медицинский центр будет снабжен регистрационным листом (приложение 6), в котором будут указаны ФИО пациента, а также его/ее конкретный идентификационный номер и справочные сайты для увязывания пациента с его идентификационным номером. Затем данные будут собираться в центрах на бумажных ИРК (приложение 5). ИРК идентифицируются с помощью идентификационного номера пациента и не должны включать никаких имен, инициалов пациента или номеров пациентов в местной больнице. Затем ГИ локальных центров перенесут все собранные данные с бумажных ИРК на электронные ИРК, размещенные в Интернете. Таким образом, данные сначала собираются, а затем вводятся в электронную ИРК, составленную сотрудниками центра, используя только конкретный идентификационный номер пациента (PIN-код). Бумажные и электронные формы будут доступны на английском языке для всех центров, участвующих в этом исследовании. Бумажные ИРК будут храниться в запечатом шкафу/офисе в соответствии с местными и национальными правилами до тех пор, пока спонсор не согласится

архивировать исследование. Доступ к системе ввода данных защищен персональным и конфиденциальным именем пользователя и паролем. ФИО пациентов или номера пациентов в местной больнице не будут собираться и храниться ни в бумажных, ни в электронных формах. Каждый центр будет вести конфиденциальный журнал регистрации пациентов, который поможет сопоставить каждую бумажную ИРК/электронную ИРК через свой PIN-код с конкретным пациентом. Журнал регистрации будет храниться под замком вместе с формами сбора данных. Данные будут обрабатываться конфиденциально. Все данные будут храниться в течение всего периода исследования, по крайней мере, в течение 10 лет или дольше, если это потребуется на местном уровне, с возможностью дальнейшей публикации. В каждом центре будет брошюра исследователя, включающая протокол, решение ЭСО, одобрение НЭК (если применимо), журнал делегирования местных следователей, перевод формы информированного добровольного согласия (если применимо), подписанные формы информированного добровольного согласия (если применимо) и т. д. Псевдонимизированные данные будут проанализированы в исследовательском статистическом институте (Стокгольм, Швеция). Это учреждение будет хранить данные до публикации материала. После завершения публикации данные должны быть отправлены на хранение в штаб-квартиру ESAIC, расположенную в Брюсселе, и уничтожены статистиком на месте. Один документ, подписанный и датированный статистиком исследования и главным исследователем, будет направлен в штаб-квартиру ESAIC. ESAIC также заявляет об уважении законов о защите данных участвующих Европейских стран. Вся обработка персональных данных будет осуществляться в соответствии с руководящими принципами GCP. Все собранные данные останутся собственностью спонсора. Спонсоры и центры будут вести и обновлять свои пробные мастер-файлы в соответствии с рекомендациями Руководства ICH-GCP E6(R2).

8.3 Конфиденциальность, Защита Данных

Чтобы обеспечить конфиденциальность пациентов, для кодирования данных будет назначен идентификационный код пациента. Конфиденциальный журнал, связывающий идентификационный код пациента и идентифицируемые данные пациента, будет храниться отдельно в запертом шкафу, доступном только уполномоченному персоналу, а соответствующие электронные файлы будут защищены персонализированными и конфиденциальными именами пользователей и паролями. ЭИРК идентифицируются с помощью идентификационного кода пациента и не включают в себя никаких фамилий, инициалов, даты рождения, номера пациента в местной больнице; таким образом, никакие идентифицирующие пациента данные не будут непосредственно доступны из ЭИРК. Защита данных будет гарантирована кодированием и использованием защищенной базы данных с ограниченным доступом путем индивидуального входа в систему и градуированием прав пользователя. Кроме того, централизованно будут храниться только зашифрованные данные. База данных будет размещаться на серверах, физически расположенных в Европейском Союзе, и данные будут передаваться только на серверы, расположенные в государствах-членах Европейского Союза или в другие страны, где уровень защиты персональных данных будет определен как адекватный Европейской комиссией на основе Общего регламента по защите данных (GDPR, статья 45).

Открытый прямой доступ ко всей исследовательской информации, а также к исходным данным/документам будет разрешен для целей мониторинга, аудита или инспекций спонсорам, национальным координаторам, ЭСО или регулирующим органам. Вся обработка персональных

данных будет соответствовать Руководящим принципам GCP и строго соответствовать правовым и национальным требованиям GDPR. По любому дополнительному вопросу, пожалуйста, свяжитесь с сотрудником ESAIC по защите данных по адресу privacy@ESAIC.org или 24, Rue des Comédiens 1000 Брюссель, Бельгия.

Пожалуйста, смотрите Приложение 15 - Обзор защиты данных предназначен для любого лица, участвующего в исследовании ENCORE, чтобы иметь лучшее представление о потоке данных и хранении данных исследования.

Пожалуйста, смотрите Приложение 16– Законность обработки данных – регламент GDPR может быть использован для того, чтобы дать пациентам обзор обработки его данных. В первой части документа подробно излагается информация, которая может быть предоставлена пациенту, вторая часть дает объяснение местному исследователю.

9 ПОЛИТИКА В ОБЛАСТИ ПУБЛИКАЦИЙ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ

9.1 Публикация результатов

Данные, собранные в ходе этого проекта, могут быть использованы для публикации одного или нескольких исследований в рецензируемом международном журнале высокого качества и представлены на Euroanaesthesia, а также на международных и национальных конференциях. Члены Руководящего комитета и другие, особо преданные делу исследователи (см. ниже), отвечающие этим критериям, войдут в состав Пишущей группы. Члены Пишущей группы и “ENCORE исследователи” будут авторами публикаций по результатам ENCORE. При подаче рукописи автор будет указывать название группы как “ENCORE исследователи”. В соответствии с рекомендациями Международного совета редакторов медицинских журналов (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>; дата обращения 12 июля 2020 г.) авторство будет рассматриваться на основе вклада в набор пациентов, сбора и очистки данных, анализа и интерпретации данных, написания рукописи, представления национальных/местных грантов, А ТАКЖЕ на основе окончательного утверждения версии, подлежащей публикации, И, НАКОНЕЦ, на основе согласия нести ответственность за все аспекты работы по гарантированию того, что все проблемы связанные с точностью или целостностью любой части работы, надлежащим образом исследуются и решаются. В соответствии с рекомендациями Международного совета редакторов медицинских журналов, автор статьи определяет, кто несет непосредственную ответственность за рукопись, и MEDLINE перечисляет авторов в зависимости от того, какие имена появляются в байлайне. *(Байлайн – это строка с ФИО авторов, которая обычно стоит после заглавия статьи и перед самой статьей. У нас она называется «Авторы»)* Чтобы гарантировать, что MEDLINE перечислит ФИО всех членов группы, которые являются авторами, будет дана сноска, связанная с байлайн и указывающая, что ФИО находятся в другом месте статьи и что это имена авторов. Все сотрудники будут подробно описаны в приложении к рукописи и могут быть отслежены через PubMed (в соответствии с политикой авторства журнала – Приложение 14). Главным исследователям локальных центров будет предложено представить имена сотрудников, активно участвующих в работе своего учреждения, в Заключительном отчете об окончании исследования (Приложение 7). Если число набранных пациентов из страны/центра слишком мало, чтобы оправдать достаточное активное участие, РК примет решение о законности авторства, тогда окончательное решение

будет оставлено на усмотрение GI после консультаций с ESAIC и членами РК и в соответствии с политикой журнала. В целом, каждый участвующий центр, включающий не менее 40 пациентов, может назначить двух исследователей, которые будут упомянуты в публикации. Количество исследователей, допущенных из каждого центра, будет определяться количеством пациентов, набранных в этом медицинском учреждении (Таблица 2).

Таблица 2: Количество авторов в зависимости от количества набранных пациентов:

Количество набранных пациентов	Количество авторов
15-39	1
40-70	2
71-100	3
>100	4

Выступления на международных конференциях будут ограничены членами РК или их делегатами.

Национальные координаторы будут иметь право выступать на национальных конференциях после утверждения РК и спонсором. Сеть клинических исследований ESAIC будет признана во всех публикациях и презентациях.

9.2 Вторичный анализ, вложенные подисследования и обмен данными

После публикации объединенных результатов центрам будет разрешено использовать свои собственные псевдонимизированные данные для местной презентации и публикации.

Дублирование публикаций не допускается.

Псевдонимизированный объединенный набор данных может быть доступен для вторичного анализа по конкретному запросу в форме подробного предложения по исследованию (включая правила авторства) в РК. Окончательное одобрение этих потенциальных вторичных анализов остается за РК. До подачи в журнал, любая статья, в которой будут использованы объединенные данные, будет рассмотрена РК, который имеет право потребовать пересмотра.

Авторство любой публикации, полученной из объединенного набора данных, будет включать название группы “ENCORE исследователи” и имена сотрудников, работавших над конкретной рукописью, со сноской, четко указывающей, что ФИО находятся в другом месте статьи, и указывающей, чьи имена и фамилии относятся соответственно к авторам и к сотрудникам. Для прозрачности во всех статьях вторичного анализа необходимо ссылаться на оригинал статьи. Запросы на обмен данными для мета-анализов должны быть адресованы спонсору и РК. Спонсор исследования (ESAIC CTN) может использовать псевдонимизированные объединенные данные для внутреннего анализа и образовательных целей.

10 ФИНАНСИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖКА

ENCORE спонсируется грантом Сети клинических исследований интенсивной терапии Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии и (ESAIC CTN). Подача заявки на получение национальных или местных грантов для финансирования национальной или местной реализации исследования допускается при условии предварительного письменного разрешения

спонсора и РК. Члены РК заявляют, что у них нет никаких конфликтов интересов (а декларация о конфликте интересов будет подписана каждым членом РК и сохранена спонсором).

11 СТРАХОВАНИЕ

ENCORE - это наблюдательное исследование с незначительным риском. Страхование может потребоваться на основании индивидуального соглашения между местным главным исследователем и соответствующим юридическим отделом учреждения. ESAIC имеет страхование гражданской ответственности на месте для покрытия юридической ответственности ESAIC как спонсора в случае причинения вреда участнику исследования, возникшего в результате управления исследованием ESAIC. Это никоим образом не влияет на ответственность центра за любую клиническую халатность со стороны его персонала.

12 ССЫЛОК:

1 Denis MG, Lipart C, Leborgne J и др. Выявление диссеминированных опухолевых клеток в периферической крови больных колоректальным раком. *Int J Cancer* 1997; 74:540-4.

2 Torrance HD, Pearse RM и O'Dwyer MJ: Вызывает ли крупная хирургическая операция подавление иммунитета и увеличивает ли риск послеоперационной инфекции? Современное мнение в анестезиологии 29: 376-383, 2016

3 Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K и Hughes TA: Хирургическая индуцированная иммуносупрессия. *Хирург* 9: 38-43, 2011

4 Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K и Ben-Eliyahu S: Подавление активности естественных киллерных клеток и стимулирование метастазирования опухоли кетамин, тиопенталом и галотаном, но не пропофолом: опосредующие механизмы и профилактические меры. *Anesth Analg* 97: 1331-1339, 2003

5 Snaider GL и Greenberg S. Влияние анестезиологической техники и других периоперационных факторов на рецидив рака. *Br J Anaesth* 105: 106-115, 2010

6 Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Долгосрочная выживаемость пациентов, перенесших летучее в сравнении с внутривенным введением Анестезия для онкологической хирургии: Ретроспективный анализ. *Анестезиология*. 2016;124:69-79.

7 Nguyen J, Luk K, Vang D и др.: Морфин стимулирует прогрессирование рака и активацию тучных клеток и ухудшает выживаемость трансгенных мышей с раком молочной железы. *Br J Anaesth* 113 Suppl 1: i4-13, 2014

8 Gupta K, Rshirsagar S, Chang L и др.: Морфин стимулирует ангиогенез, активируя проангиогенную и способствующую выживанию сигнализацию, а также способствует росту опухоли молочной железы. *Рак Res* 62: 4491-4498, 2002

- 9 Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J и др.: Интраоперационная торакальная эпидуральная анестезия ослабляет стресс-индуцированную иммуносупрессию у пациентов, перенесших крупную абдоминальную хирургию. Br J Anaesth 101: 781- 787, 2008
- 10 Homburger JA и Meiler SE: обезболивающие препараты, иммунитет и долгосрочный исход. Современное мнение в анестезиологии 19: 423-428, 2006
- 11 Cummings KC, 3rd, Xu F, Cummings LC и Cooper GS: Сравнение эпидуральной анальгезии и традиционного обезболивания на выживаемость и рецидив рака после колэктомии: популяционное исследование. Анестезиология 116: 797-806, 2012
- 12 Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P and Johnson FE: Долгосрочная выживаемость после операции по поводу рака толстой кишки: вариация, связанная с выбором анестезии. Anesth Analg 107: 325-332, 2008
- 13 Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC и др.: Связь между эпидуральной анальгезией и рецидивом рака после операции по поводу колоректального рака. Анестезиология 113: 27-34, 2010
- 14 Gupta A, Bjornsson A, Fredriksson M, Hallbook O и Eintrei S: Снижение смертности после эпидуральной анестезии и анальгезии у пациентов, перенесших операцию по удалению рака прямой кишки, но не толстой кишки: а ретроспективный анализ данных 655 пациентов в центральной Швеции. Br J Anaesth 107: 164-170, 2011
- 15 Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. Отдаленные результаты рандомизированного клинического исследования лапароскопической и открытой хирургии рака толстой кишки. Энн Хирург. 2008;248(1):1-7.
- 16 JJ Biagi, MJ Raphael, WJ Mackillop и др.: Связь между временем до начала адъювантной химиотерапии и выживаемостью при колоректальном раке: систематический обзор и метаанализ JAMA 305: 2335– 2342, 2011
- 17 G Des Guetz, P Nicolas, GY Perret и др.: Влияет ли задержка адъювантной химиотерапии после лечебной операции по поводу колоректального рака на выживаемость? Метаанализ Eur J Cancer 46: 1049– 1055, 2010

13 СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ

Приложение 1 – Краткий обзор исследования

Приложение 2 – Информационный листок пациента и добровольное информированное согласие - общие сведения

Приложение 2А – Информационный листок пациента – Законный (правомерный) интерес

Приложение 2В – Информационный листок пациента и добровольное информированное согласие – Законный (правомерный) интерес

Приложение 2С – Информационный листок пациента и добровольное информированное согласие – Согласие

Приложение 3 - Анкета предварительного изучения сайта для участия в ENCORE исследовании

Приложение 4 – Титульный лист документации для официального утверждения

Приложение 5 – Форма истории болезни

Приложение 6 – Конфиденциальный журнал регистрации пациентов

Приложение 7 – Форма отчета об окончании исследования

Приложение 8 – Стадия колоректального рака

Приложение 9 – Определения

Приложение 10 – Классификация Клавьена Диндо

Приложение 11 – ASA-Классификация физического состояния

Приложение 12 - mDASI - q4

Приложение 13 – Послеоперационные осложнения

Приложение 14 – Политика авторства

Приложение 15 – Обзор защиты данных

Приложение 16 – Законность обработки данных – GDPR