

# **Klīniskās vadlīnijas**

**Resnās un taisnās zarnas vēža  
(C18, C19, C20)  
diagnostika, stadijas noteikšana,  
ārstēšana un novērošana**

**Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas  
Latvijas Onkoloģijas centrs  
Vadlīniju izstrādes darba grupa**

**Rīga  
2013**

## ***Vadlīniju izstrādātājs***

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra vadlīniju izstrādes darba grupa

## ***Darba grupas vadītājs***

*Dr.med.* Jānis Eglītis, ķirurgs, onkologs ķīmijterapeits, Latvijas Onkologu asociācijas prezidents, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas galvenais speciālists onkoloģijā, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docents

## ***Darba grupa***

Dr. Viesturs Krūmiņš, ķirurgs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra galvenais ārsts

Dr. Mihails Timofejevs, ķirurgs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Krūts ķirurģijas nodaļas ārsts

*Dr.med.* Ronalds Mačuks, ginekologs dzemdību speciālists, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Ginekoloģijas nodaļas ārsts stažieris

Dr. Arkādijs Menis, urologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Uroloģijas klīnikas nodaļas „Latvijas Onkoloģijas centrs” ārsts

*Dr.med.* Olga Utehina, radiologs terapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnikas vadītāja, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docente

*Dr.med.* Alinta Hegmane, onkologs ķīmijterapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnikas ārsts, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docente

Dr. Žanete Zvirbule, onkologs ķīmijterapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnikas ārsts

Dr. Ārija Brīze, onkologs ķīmijterapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnikas ārsts

*Dr.med.* Armands Siviņš, ķirurgs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Abdominālās un mīksto audu ķirurģijas nodaļas ārsts

Dr. Guntis Ancāns, LU MF doktorants (specialitāte – onkoloģija, ķirurģija), Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Abdominālās un mīksto audu ķirurģijas nodaļas ārsts stažieris

## ***Vadlīniju mērķis***

Multidisciplināras pieejas ietvaros veicināt resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikas, stadiju noteikšanas, ārstēšanas un pacientu novērošanas kvalitātes paaugstināšanos, tādējādi uzlabojot ārstēšanas rezultātus, tai skaitā pacientu dzīvildzi.

## ***Vadlīniju uzdevumi***

- Sniegt informāciju par multidisciplināras pieejas iespējām resnās un taisnās zarnas vēža ārstniecībā, tai skaitā ārstēšanā un novērošanā.
- Sniegt ieteikumus ārstniecības personām par vienotiem resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikas, stadiju noteikšanas, ārstēšanas un novērošanas principiem.

## ***Paredzami vadlīniju lietotāji***

- ķirurgi
- gastroenterologi
- internisti
- ginekologi, dzemdību speciālisti
- onkologi ķīmijterapieti
- radiologi terapieti
- radiologi diagnosti
- patologi
- ģimenes (vispārējās prakses) ārsti
- atbilstošu specialitāšu rezidenti
- medicīnas studenti (kā informatīvo materiālu apmācību procesa ietvaros)

## ***Ieguvumi, ievērojot vadlīniju ieteikumus***

### **Medicīniskie ieguvumi:**

- savlaicīga un precīza resnās un taisnās zarnas vēža diagnostika un ārstēšana;
- vienota resnās un taisnās zarnas vēža stadiju noteikšanas sistēma, kas atvieglos terapijas izvēli un ļaus korekti salīdzināt ārstēšanas rezultātus starp ārstniecības iestādēm Latvijā un pasaulē;
- optimizēta resnās un taisnās zarnas vēža pacientu nosūtīšana uz atbilstoša profila ārstniecības iestādi;
- uzlabota resnās un taisnās zarnas vēža pacientu novērošanas kvalitāte.

### **Sociālie ieguvumi:**

- pilnīgas izārstēšanās iespēju palielināšanās, savlaicīgi diagnosticējot resnās un taisnās zarnas vēzi;
- dzīvildzes pagarināšanās pacientiem ar ielaistu resnās un taisnās zarnas vēzi;
- resnās un taisnās zarnas vēža pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanās;
- ielaistu resnās un taisnās zarnas vēža gadījumu un ārstēšanas komplikāciju radītās invaliditātes un nāves gadījumu skaita samazināšanās.

**Finansiālie ieguvumi:**

- medicīniski pamatota ārstniecībai paredzēto naudas līdzekļu izlietošana;
- ar ielaistiem vai neadekvāti ārstētiem resnās un taisnās zarnas vēža gadījumiem saistīto izmaksu samazināšanās.

***Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus*****Resnās un taisnās zarnas vēža pacientu vispusīga izmeklēšana:**

- var sadārdzināt ārstēšanu;
- var pagarināt laiku līdz ārstēšanas uzsākšanai stacionārā.

**Ķīmijterapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:**

- infūzijas reakcijas (t.i., ādas reakcijas, kardiovaskulāras reakcijas, augšējo vai apakšējo elpceļu spazmas);
- dažādas pakāpes alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks.

**Staru terapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:**

- tūskas, nespēks, ādas apdegums, saistaudu fibroze, ādas sausums, limfostāze, proktīts, cistīti, fistulas, priekšlaicīga menopauze sievietēm.

***Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa***

Pacienti, kuri saņem gastroenterologu, ķirurgu vai ģimenes ārstu sniegtos ambulatoros veselības aprūpes pakalpojumus, un gastroenteroloģijas vai ķirurģijas nodaļās hospitalizētie pacienti, kuru diagnozes kods saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10.redakciju (SSK-10)) ir **C18** (resnās zarnas ļaundabīgs audzējs), **C19** (sigmveida un taisnās zarnas savienojuma ļaundabīgs audzējs) un **C20** (taisnās zarnas ļaundabīgs audzējs).

***Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei*****Informācijas avoti:**

- NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013 (NCCN Klīniski praktiskās vadlīnijas onkoloģijā, resnās zarnas vēzis, versija 3.2013); Rectal Cancer, Version 4.2013 (NCCN Klīniski praktiskās vadlīnijas onkoloģijā, taisnās zarnas vēzis, versija 4.2013) (turpmāk – NCCN vadlīnijas).
- VIKC (*Vereniging voor Integrale Kankercentra (The Dutch Association of Comprehensive Cancer Centers)*): Colon cancer. Nation-wide guideline, Version 2.0; 23-09-2008 (Holandes Daudzprofilu vēža centru asociācijas Nacionālās resnās zarnas vēža ārstēšanas vadlīnijas, versija 2.0; 23-09-2008) (turpmāk – VIKC vadlīnijas). Šīs multidisciplinārās, uz pierādījumiem balstītās resnās zarnas vēža

ārstēšanas vadlīnijas veidoja Holandes Vēža daudzprofilu centru asociācijas (*Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC) (The Dutch Association of Comprehensive Cancer Centers)*) Nacionālā Gremošanas sistēmas vēžu ekspertu darba grupa (*Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren (The National Working Group on Gastrointestinal Cancers)*). Metodoloģisko atbalstu nodrošināja Nīderlandes Veselības uzlabošanas institūts (*Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (Central Accompaniment Organization)*).

- ESMO (*European Society for Medical Oncology*) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up: Primary colon cancer; Rectal cancer – ESMO (Eiropas Onkologu ķīmijterapeitu biedrības) klīniskās prakses vadlīnijas primāra resnās zarnas un taisnās zarnas vēža diagnostikā, adjuvantā terapijā un novērošanā (pēdējā redakcija 20.09.2012.) (turpmāk – ESMO vadlīnijas).

### **Kritēriji:**

- NCCN vadlīnijas ir izvēlētas kā pašreiz jaunākās klīniskās vadlīnijas resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikā, ārstēšanā un pacientu novērošanā, kurās ir veikta plaša pētījumu analīze par resnās un taisnās zarnas vēzi un definētas pierādījumu un konsensusa kategorijas (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*).
- VIKC vadlīnijas ir izvēlētas kā šobrīd vienas no kvalitatīvākajām klīniskajām vadlīnijām resnās zarnas vēža diagnostikā, ārstēšanā un pacientu novērošanā Eiropas Savienības valstīs, kurās ir veikta plaša resnās zarnas vēža pētījumu analīze un definēti secinājumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence for conclusions*).
- ESMO vadlīnijas izvēlētas kā ļoti kvalitatīvas un plašas vadlīnijas dažādu vēža lokalizāciju, t.sk. resnās un taisnās zarnas vēža, diagnostikā, adjuvantā terapijā un novērošanā Eiropas Savienības valstīs ar plašu resnās un taisnās zarnas vēža pētījumu analīzi un plašu ieteikumu klāstu vēža ārstēšanas standartu uzlabošanai, pamatojoties uz pierādījumiem balstītu medicīnu, kurās definēti ieteikumu (rekomendāciju) pierādījumu līmeņi (*levels of evidence of recommendation*) un ieteikumu pārliecinošuma pakāpe (*grade (strength) of recommendation*).

### ***Ieteikumu pierādījumu līmenis***

NCCN vadlīnijās:

- definētas pierādījumu un konsensusa kategorijas (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*) 1, 2A, 2B un 3 un sniegts šo kategoriju raksturojums;
- visi NCCN ieteikumi atbilst kategorijai 2A, ja nav norādīts citādi.

VIKC vadlīnijās definēti secinājumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence for conclusions*) 1, 2, 3 un 4.

ESMO vadlīnijās:

- definēti ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence of recommendation*) I, II, III, IV, V un sniegts šo līmeņu raksturojums;
- definētas ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (*grade (strength) of recommendation*) A, B, C, D, E un sniegts šo pakāpju (*grade*) raksturojums.

Latvijā atbilstoši 2010.gada 25.maija MK noteikumiem Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469) ieteikumi ārstniecības personai pamatojami ar konkrētu ieteikumu pierādījumu līmeņu iedalījumu A, B, C un D līmeņos.

1.tabulā sniegts Noteikumos Nr.469, NCCN vadlīnijās, VIKC vadlīnijās un ESMO vadlīnijās definēto kategoriju un pierādījumu līmeņu raksturojums un norādīta to orientējošā savstarpējā atbilstība.

**1.tabula. Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi, NCCN vadlīnijās definētās pierādījumu un konsensusa kategorijas (NCCN Categories of Evidence and Consensus), VIKC vadlīnijās definētie secinājumu pierādījumu līmeņi (levels of evidence for conclusions), ESMO vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi (levels of evidence of recommendations) un ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (grade of recommendations) un to orientējošā savstarpējā atbilstība**

<i>NCCN vadlīnijās definētās kategorijas (NCCN Categories of Evidence and Consensus)</i>	<b>Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi</b>	<i>VIKC vadlīnijās definētie secinājumu pierādījumu līmeņi (levels of evidence for conclusions)</i>	<i>ESMO vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi (levels of evidence of recommendations)</i>	<i>ESMO vadlīnijās definētās ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (grade of recommendations)*</i>
<b>Kategorija 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierādījumi ar <b>augstu ticamību (high-level evidence)</b></li> <li>NCCN ekspertu <b>pilnīgs konsensuss</b> par izvēlētas rīcības taktikas piemērotību</li> </ul>	<b>A</b> Pierādījumi ar <b>augstu ticamību</b> , kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze	<b>1</b> Vismaz viens sistemātisks pārskats (A1) vai divi savstarpēji neatkarīgi A1 vai A2 līmeņa pētījumi	<b>I</b> Pierādījumi no vismaz viena liela randomizēta, kontrolēta labas metodoloģiskās kvalitātes (zems vērtējuma kļūdu potenciāls) pētījums vai veiksmīgi vadītu randomizētu, kontrolētu pētījumu bez heterogenitātes metaanalīzes	<b>A</b> Ļoti pārliecinoši efektivitātes pierādījumi ar būtisku klīnisku ieguvumu, pārliecinošas rekomendācijas
<b>Kategorija 2A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierādījumi ar <b>zemāku ticamību (lower-level evidence)</b></li> <li>NCCN ekspertu <b>pilnīgs konsensuss</b> par izvēlētas rīcības taktikas piemērotību</li> </ul>	<b>B</b> Pierādījumi ar <b>vidēju ticamību</b> , kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)	<b>2</b> Viens A2 līmeņa pētījums vai vismaz divi savstarpēji neatkarīgi B līmeņa pētījumi	<b>II</b> Mazi vai lieli randomizēti, kontrolēti pētījumi ar zemāku metodoloģisko kvalitāti (aizdomas par vērtējuma kļūdu iespēju) vai šādu pētījumu metaanalīzes, vai metaanalīzes par pētījumiem ar redzamu heterogenitāti	<b>B</b> Pārliecinoši vai mēreni efektivitātes pierādījumi, bet ar ierobežotu klīnisku ieguvumu, ir ieteikumi vispārējai pielietošanai
<b>Kategorija 2B</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierādījumi ar <b>zemāku ticamību (lower-level evidence)</b></li> <li>NCCN ekspertu <b>konsensuss</b> par izvēlētas rīcības taktikas piemērotību</li> </ul>	<b>C</b> Pierādījumi ar <b>zemu ticamību</b> ,	<b>3</b> Viens B vai C līmeņa	<b>III</b> Prospektīvi kohortas pētījumi	<b>C</b> Nepietiekami efektivitātes pierādījumi, vai arī ieguvums nepārspēj neizdevīgumu (nelabvēlīgs iznākums, ārstēšanas izmaksas u.c.) risku; pielietošana pēc izvēles
<b>Kategorija 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierādījumi ar <b>jebkuru ticamību (any level)</b></li> </ul>	<b>C</b> Pierādījumi ar <b>zemu ticamību</b> ,	<b>3</b> Viens B vai C līmeņa	<b>IV</b> Retrospektīvi kohortas pētījumi vai gadījumu	<b>D</b> Mēreni pierādījumi par efektivitātes

<i>NCCN vadlīnijās definētās kategorijas (NCCN Categories of Evidence and Consensus)</i>	<b>Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi</b>	<i>VIKC vadlīnijās definētie secinājumu pierādījumu līmeņi (levels of evidence for conclusions)</i>	<i>ESMO vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi (levels of evidence of recommendations)</i>	<i>ESMO vadlīnijās definētās ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (grade of recommendations)*</i>
<b>of evidence)</b> • NCCN ekspertu <b>vienota konsensusa trūkums</b> par izvēlētajās rīcības taktikas piemērotību	kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)	pētījums	kontroles pētījumi	trūkumu vai nelabvēlīgu iznākumu; nav ieteikumu vispārējai pielietošanai
	<b>D</b> ← ————— ← <b>4</b> ← - - - - ← <b>V</b> ← - - - - ← <b>E</b> <b>Nepietiekami pierādījumi</b> , kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums	Eksperta viedoklis	Pētījumi bez kontroles grupām, ziņojumi par klīniskajiem gadījumiem un ekspertu viedoklis	Pārliecinoši pierādījumi par efektivitātes trūkumu vai nelabvēlīgu iznākumu; netiek ieteikti

\* **ESMO ieteikumu pierādījumu līmeņi** (*levels of evidence of recommendation*) **var nekorelēt** ar ESMO ieteikumu pārliecinošuma pakāpēm (*grade (strength) of recommendation*) vai citās vadlīnijās definētajām kategorijām/līmeņiem.

2.tabulā sniegts VIKC vadlīnijās definēto secinājumu pierādījumu līmeņu raksturojums (Individuālo pētījumu metodoloģiskās kvalitātes klasifikācija, VIKC 2008).

2.tabula. **VIKC vadlīnijās definēto secinājumu pierādījumu līmeņu raksturojums (Individuālo pētījumu metodoloģiskās kvalitātes klasifikācija, VIKC 2008)**

	Kontrolētie pētījumi	<i>Testa diagnostiskā precizitāte</i>	<i>Bojājumi vai blaknes, etioloģija, prognoze*</i>
<b>A1</b>	Vismaz divu savstarpēji neatkarīgu A2 līmeņa pētījumu sistemātisks pārskats		
<b>A2</b>	Labas kvalitātes un pietiekama apjoma randomizēts dubultakls salīdzinošs klīniskais pētījums	Pētījumi, kuros iekļauts references tests („zelta standarts”) ar iepriekš noteiktām robežvērtībām un testa rezultātu un zelta standarta neatkarīgs novērtējums, pietiekami lielas secīgu pacientu grupas, kuriem visiem ir konkrēta pazīme atbilstoši references testa nosacījumiem	Pietiekama apjoma prospektīvs kohortas pētījums ar pietiekamu novērošanu pēc ārstēšanas, kurā tiek veikta adekvāta kontrole pārmaiņu atklāšanai un pietiekamā apjomā tiek veikta pacientu novērošana izvēles kārtībā.
<b>B</b>	Salīdzinošs pētījums, kurš netiek kvalificēts kā A2 (ietverti arī gadījumu-kontroles pētījumi un kohortas pētījumi)	Pētījums ar references testu, bet bez citām A2 līmeņa pētījuma īpašībām.	Prospektīvi kohortas pētījumi, kuri netiek kvalificēti kā A2 līmeņa pētījumi, vai retrospektīvi kohortas pētījumi, vai gadījumu-kontroles pētījumi
<b>C</b>	Nesalīdzinoši pētījumi		
<b>D</b>	Eksperta viedoklis		

\* Šī klasifikācija ir piemērojama tikai tādos gadījumos, kad ētisku vai citu iemeslu dēļ nav iespējami kontrolēti pētījumi. Ja kontrolēti pētījumi ir iespējami, lieto intervences klasifikāciju.

Klīniskajās vadlīnijās „Resnās un taisnās zarnas vēža (C18, C19, C20) diagnostikas, stadijas noteikšanas, ārstēšanas, novērošanas un profilakses klīniskās vadlīnijas” lietoti Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi A, B, C un D, līdzās pēc vajadzības norādot orientējoši atbilstošās NCCN vadlīnijās definētās pierādījumu un konsensusa kategorijas (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*) 1, 2A, 2B un 3, VIKC vadlīnijās definētos secinājumu pierādījumu līmeņus (*levels of evidence for conclusions*) 1, 2, 3 un 4, vai sadaļā par ķīmijterapiju – ESMO vadlīnijās definētos ieteikumu pierādījumu līmeņus (*levels of evidence of recommendation*) I, II, III, IV, V un ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (*grade (strength) of recommendation*) A, B, C, D, E (ESMO ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (*grade (strength) of recommendation*), kuras var nekorelēt ar ESMO ieteikumu pierādījumu līmeņiem (*levels of evidence of recommendation*)).

### ***Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces***

Vadlīniju projektā:

- konkrētie literatūras avoti, uz kuriem pamatotas atsauces, uzskaitīti atbilstoši nodaļu izkārtojumam;
- pierādījumu literatūras avotu kārtas numerācija veikta atbilstoši šo avotu secībai, aiz literatūras avota kvadrātikavās norādot kārtas numuru, ja tāds attiecīgajam avotam ir NCCN vadlīniju/VIKC vadlīniju oriģinālā, piemēram:
  1. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399> [NCCN 2]

### ***Vadlīniju izstrādes finansētājs***

Latvijas Republikas Veselības ministrijas Nacionālais veselības dienests (VM NVD).

### ***Vadlīnijās ietvertās Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas***

Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju projekta 1.pielikumā „*Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts*”.



## SATURA RĀDĪTĀJS

SAĪSINĀJUMI UN TERMINU SKAIDROJUMI .....	13
IEVADS.....	22
1. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA PROFILAKSE UN VALSTS APMAKSĀTS ZARNU VĒŽA SKRĪNINGS.....	23
2. MULTIDISCIPLINĀRIE ĀRSTU KONSĪLIJI, TO NOZĪME RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĀRSTĒŠANĀ .....	26
2.1. Multidisciplināro resnās un taisnās zarnas vēža konsiliju sastāvs un darbība .....	26
2.2. Multidisciplināra konsilija pieejamība pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu resnās un taisnās zarnas vēzi, kuriem nepieciešama neatliekamā palīdzība .....	28
2.3. Sagaidāmie ieguvumi no multidisciplināro resnās un taisnās zarnas vēža konsiliju darbības.....	28
3. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA DIAGNOSTIKA .....	29
3.1. Resnās zarnas anatomiskās struktūras .....	29
3.2. Instrumentālā un laboratoriskā diagnostika .....	29
3.2.1. Resnās un taisnās zarnas vēža pacientu sākotnējā izmeklēšana diagnozes noteikšanai un precizēšanai pirms ārstēšanas.....	29
3.2.2. Pacientu klīniskā izmeklēšana resnās un taisnās zarnas vēža trauksmes simptomu gadījumā .....	30
3.2.3. Primāra resnās un taisnās zarnas vēža diagnostika .....	30
3.2.4. Primāra resnās un taisnās zarnas vēža diagnostika gadījumos, kad kolonoskopija nav iespējama .....	31
3.2.5. Klīniskie apsvērumi, izmeklējot resnās un taisnās zarnas vēža pacientus ar nozīmīgām blakusslimībām .....	31
3.2.6. Slimības reģionālās izplatības noteikšana pacientiem ar primāru resnās un taisnās zarnas vēzi.....	31
3.2.7. Klīniskie apsvērumi resnās un taisnās zarnas vēža pacientu izmeklēšanā.....	32
3.2.8. Resnās un taisnās zarnas vēža diagnozes histoloģiska verifikācija.....	33
3.3. Pacienti ar augstu resnās un taisnās zarnas vēža risku .....	33
3.3.1. Linča sindroms (Lynch syndrome) s. pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis (HNPCC) .....	34
3.3.2. Ģimenes adenomatozā polipoze (FAP sindroms) .....	34
3.3.3. Peica-Džegersa (Peutz-Jeghers) sindroms (PJS) .....	36
3.3.4. Juvenīlās polipozes sindroms (PJS).....	36
3.4. Laboratoriskie, t.sk. ģenētiskie, izmeklējumi pārmantota resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikā .....	36
3.5. Resnās un taisnās zarnas vēža stadiju noteikšana un klasifikācija .....	37
4. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĶIRURĢISKA ĀRSTĒŠANA.....	42
4.1. Resnās un taisnās zarnas vēža izraisītas resno zarnu obstrukcijas optimālā ārstēšana .....	42

4.2.	Primāra resnās un taisnās zarnas audzēja rezekcija vai vairāketapu operācija.....	42
4.3.	Anastomozes vai stomas izveidošana .....	42
4.4.	Stenta ievietošana un/vai operatīva ārstēšana .....	43
4.5.	Resnās un taisnās zarnas vēža plānveida ķirurģiska ārstēšana .....	44
5.	AKNU METASTĀŽU ĶIRURĢISKĀS ĀRSTĒŠANAS PRINCIPI .....	45
6.	PACIENTA NOVĒROŠANA PĒC RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĀRSTĒŠANAS .....	47
7.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA STARU TERAPIJA .....	52
7.1.	Resnās zarnas vēža staru terapija.....	52
7.2.	Taisnās zarnas vēža staru terapija .....	52
8.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĶĪMIJTERAPIJA.....	56
8.1.	Lokalizēts taisnās zarnas vēzis.....	56
8.1.1.	<i>Lokalizēta taisnās zarnas vēža pacientu klasificēšana, izvēloties ārstēšanas taktiku .....</i>	<i>56</i>
8.1.2.	<i>Lokalizēta taisnās zarnas vēža pirmsoperācijas terapijas mērķis ..</i>	<i>56</i>
8.1.3.	<i>Lokalizēta taisnās zarnas vēža pirmsoperācijas staru terapija .....</i>	<i>57</i>
8.1.4.	<i>Vienlaicīga pirmsoperācijas ķīmijterapija un staru terapija.....</i>	<i>57</i>
8.1.5.	<i>Vienlaicīga ķīmijterapija un staru terapija pirms un pēc operācijas (salīdzinājums).....</i>	<i>57</i>
8.2.	Taisnās zarnas vēža adjuvantā terapija .....	57
8.2.1.	<i>Taisnās zarnas vēža adjuvanta vienlaicīga ķīmij- un staru terapija un ķīmijterapija.....</i>	<i>57</i>
8.2.2.	<i>Taisnās zarnas vēža adjuvanta ķīmijterapija.....</i>	<i>58</i>
8.3.	Resnās zarnas vēža adjuvantā terapija.....	58
8.3.1.	<i>Adjuvanta ķīmijterapija pacientiem ar resnās zarnas vēzi II stadijā .....</i>	<i>58</i>
8.3.2.	<i>Adjuvanta ķīmijterapija pacientiem ar resnās zarnas vēzi III stadijā .....</i>	<i>59</i>
8.3.3.	<i>Adjuvanta ķīmijterapija pacientiem, vecākiem par 70 gadiem, ar resnās zarnas vēzi II, III stadijā.....</i>	<i>59</i>
8.3.4.	<i>Adjuvantās ķīmijterapijas uzsākšana un ilgums .....</i>	<i>60</i>
8.4.	Metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža ķīmijterapija.....	60
8.4.1.	<i>Sinhrona metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža ķīmijterapija .....</i>	<i>60</i>
8.4.2.	<i>Sinhrona metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža ārstēšanas taktika.....</i>	<i>60</i>
8.4.3.	<i>Metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža 1. līnijas terapija .....</i>	<i>61</i>
8.4.4.	<i>Resnās un taisnās zarnas vēža pacientu stratifikācija 1.līnijas terapijai.....</i>	<i>61</i>
8.4.5.	<i>Medikamentu izvēle metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža 1.līnijas terapijai .....</i>	<i>62</i>
8.4.6.	<i>Ķīmijterapijas kombinācija ar mērķterapiju.....</i>	<i>62</i>
8.4.7.	<i>Medikamentu izvēle metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža 2.līnijas un nākošo līniju terapijai .....</i>	<i>63</i>

9.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA PACIENTU REHABILITĀCIJA .....	68
9.1.	Psihosociālais atbalsts pacientam un viņa tuviniekiem .....	68
9.2.	Dzīves kvalitāte .....	69
9.3.	Stomas aprūpe .....	69
9.4.	Staru terapijas un ķirurģiskās ārstēšanas rezultātā radušos komplikāciju novēršana .....	69
10.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskās izpausmes. Izmeklējumi. Atrade (polips). Ķirurģiskā ārstēšana; 1.algoritms</i> .....	70
11.	RESNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskās izpausmes. Izmeklējumi. Atrade. Ķirurģiskā ārstēšana (rezektabls resnās zarnas vēzis (nemetastātisks)); 2.algoritms</i> .....	71
12.	RESNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Patoloģiskā stadija (T3, N0, M0 ar augstu sistēmiska recidīva risku vai bez tā). Adjuvantā terapija. Novērošana; 3.algoritms</i> .....	72
13.	RESNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Patoloģiskā stadija (T1-3, N1-2, M0 vai T4, N1-2, M0). Adjuvantā terapija. Novērošana; 4.algoritms</i> .....	74
14.	TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskās izpausmes (rezektabls taisnās zarnas vēzis). Izmeklējumi. Klīniskā stadija; 5.algoritms</i> .....	76
15.	TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskā stadija (cT1, N0; cT1-2, N0). Primārā terapija. Adjuvantā terapija; 6.algoritms</i> .....	77
16.	TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskā stadija (T3, N0 vai Tjebkurš, N1-2; T4 un/vai lokāli nerezektabls). Primārā terapija. Adjuvantā terapija; 7.algoritms</i> .....	78
17.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskās izpausmes (aizdomas par metastātisku sinhronu adenokarcinomu vai pierādīta diagnoze). Izmeklējumi. Atrade; 8.algoritms</i> .....	80
18.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskā stadija (Tjebkurš, Njebkurš, M1; rezektablas sinhronas metastāzes aknās un/vai plaušās). Primārā terapija. Adjuvantā terapija (rezecētas metastāzes); 9.algoritms</i> .....	81
19.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Klīniskā stadija (Tjebkurš, Njebkurš, M1; nerezektablas sinhronas metastāzes). Primārā terapija; 10.algoritms</i> .....	83
20.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Primārā terapija (sinhronas metastāzes vēderdobumā/peritonejā); 11.algoritms</i> .....	84
21.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Novērošana; 12.algoritms</i> .....	85
22.	RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: <i>Recidīvs. Izmeklējumi. Terapija; 13.algoritms</i> .....	86
23.	HISTOPATOLOGISKO IZMEKLĒJUMU PROTOKOLS RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA GADĪJUMĀ ( <i>NCCN Guidelines: Principles of Pathologic Review</i> ) .....	87
23.1.	Histopatoloģisko izmeklējumu protokols resnās zarnas vēža gadījumā ....	87
23.1.1.	<i>Endoskopiski ekstirpēti ļaundabīgi polipi</i> .....	87
23.1.2.	<i>Rezektābils resnās zarnas vēzis</i> .....	87
23.1.3.	<i>Patoloģiskā stadija</i> .....	87
23.1.4.	<i>Limfmezglu novērtēšana</i> .....	88
23.1.5.	<i>Sargmezgli un mikrometastāžu noteikšana ar imūnhistoķīmijas metodi</i> .....	89

23.1.6.	<i>KRAS mutāciju noteikšana</i> .....	89
23.1.7.	<i>BRAF mutāciju noteikšana</i> .....	89
23.1.8.	<i>MSI noteikšana</i> .....	90
23.2.	Histopatoloģisko izmeklējumu protokols taisnās zarnas vēža gadījumā ...	92
23.2.1.	<i>Endoskopiski ekstirpēti ļaundabīgi polipi</i> .....	92
23.2.2.	<i>Transanāla ekscīzija</i> .....	93
23.2.3.	<i>Rezektābils taisnās zarnas vēzis</i> .....	93
23.2.4.	<i>Patoloģiskā stadija</i> .....	93
23.2.5.	<i>Limfmezglu novērtēšana</i> .....	95
23.2.6.	<i>Sargmezglu un mikrometastāžu noteikšana ar imūnhistoķīmijas metodi</i> .....	95
23.2.7.	<i>KRAS mutāciju noteikšana</i> .....	96
23.2.8.	<i>BRAF mutāciju noteikšana</i> .....	96
23.2.9.	<i>Totālas mezorektālas ekscīzijas (TME) novērtēšana</i> .....	96
1.pielikums.	Histopatoloģisko izmeklējumu protokols ( <i>Karaliskā patologu koledža (Lielbritānija): Dati par kolorektālo vēzi (2.redakcija), Sept 2007</i> ) ....	100
2.pielikums.	Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts .....	102

## SAĪSINĀJUMI UN TERMINU SKAIDROJUMI

Adjuvanta terapija	Terapija (ķīmijterapija; staru terapija), kuru saņem pēc diagnosticētā ļaundabīgā audzēja radikālas ķirurģiskas ārstēšanas, lai iznīcinātu iespējamo nediagnosticējamo atlieku audzēju, ja ir izteikts mikrometastāžu esamības risks.
AIO	vāc. <i>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie</i> angl. <i>Association of Medical Oncology</i> latv. Medikamentozās onkoloģijas asociācija
AJCC	angl. <i>American Joint Committee on Cancer</i> latv. Amerikas Apvienotā pretvēža komiteja
ALAT	Alanīnaminotransferāze
Allēles	Dažādas viena gēna alternatīvas formas, kas nosaka pazīmju fenotipisko dažādību. Dažādas alēles mutaģenēzes ceļā var pārveidoties cita citā. Homoloģiskajās hromosomās viena gēna dažādās alēles izvietotas identiskos lokusus, un katrā hromosomā ir tikai viena attiecīgā gēna alēle.
Aminoskābes	Aminoskābes – aizvietotas karbonskābes, kuru molekulās ogļūdeņraža atlikumā viens vai vairāki ūdeņraža atomi aizvietoti ar aminogrupu.
ASAT	Aspartātaminotransferāze
Audzēja prekursors	Pirmsvēža stāvoklis (piem., dzemdes kakla gļotādas displāzijas)
Audzēja tetovēšana	Audzēja iezīmēšana, ievadot zemgļotādā krāsvielu kolonoskopijas laikā pirms laparoskopiskas operācijas, lai nodrošinātu adekvātu audzēja vizualizāciju operācijas laikā
Bārija klizma	Resnās un taisnās zarnas rentgenoloģiski izmeklējumi, kā kontrastvielu ievadot bāriju klizmas veidā caur anālo atveri un izdarot rentgenuzņēmumus.
Bolus	Vienmomenta injekcija, izmantojot pilnšļirci
BRAF	Cilvēka gēns (pazīstams arī kā protoonkogēna B-Raf un v-Raf peļu sarkomas vīrusa onkogēna homologs B1), kurš kodē proteīnu B-Raf, kura mutācijām (piem., BRAF V600E mutācijai) ir nozīme vairāku slimību, tajā skaitā cilvēka vēža slimību, arī kolorektālā vēža, izcelsmē.
CapeOx s. XELOX	Ķīmijpreparātu kombinācija: Capecitabine + Oxaliplatinum
CEA	angl. <i>Carcinoembryonic antigen</i> latv. Karcinoembrionālais antigēns – šūnu adhēzijas procesā iesaistīts glikoproteīns (kodē ar karcinoembrionālo antigēnu saistīto šūnu adhēzijas molekulu grupas pārstāvi), kura normāla producēšana notiek embrija attīstības laikā un beidzas pirms bērna piedzimšanas. Pieaugušiem cilvēkiem ar kolorektālo karcinomu, kuņģa, plaušu un krūts karcinomu, kā

	arī vairogdziedzera medulāru karcinomu CEA līmenis serumā ir augstāks nekā veseliem indivīdiem.
CRM	angl. <i>Circumferential resection margin</i> latv. Cirkulārās rezekcijas līnija (mala)
CT	angl. <i>Computed tomography</i> latv. Kompjūtertomoģrāfija; datortomoģrāfija
Diagnostikas (testa) metodes:	
– jutība	Iespēja (slimo indivīdu īpatsvars) slimību precīzi identificēt ar attiecīgās diagnostikas metodes (testa) palīdzību (pozitīvs testa rezultāts).
– specifiskums	Iespēja (veselo indivīdu īpatsvars) slimības neesamību precīzi identificēt ar attiecīgās diagnostikas metodes (testa) palīdzību.
DNS	Dezoksiribonukleīnskābe – ģenētisko datu glabātuve (repozitorijs). Molekula sastāv no divām nukleotīdu ķēdēm, kas savienojas antiparalēla veidā ar ūdeņraža saites palīdzību un veido dubulto spirāli
EGFR	angl. <i>Epidermal growth factor receptor</i> latv. Epidermālā augšanas faktora receptors (glikoproteīns), kuram pēc aktivācijas piemīt tirozīnkināzes aktivitāte, realizējot lejupejošu signālu plūsmu (transdukcijas kaskāde), kas izraisa šūnu proliferāciju.
ERUS	angl. <i>Endorectal ultrasonoscopy</i> latv. Endorektālā ultrasonoskopija
ESMO	angl. <i>European Society for Medical Oncology</i> latv. Eiropas Onkologu ķīmijterapiju biedrība
FAP	angl. <i>Familial adenomatous polyposis</i> latv. Ģimenes adenomatozā polipoze
FFCD	fr. <i>La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive</i> latv. Frankofono valstu federācija cīņai ar gremošanas sistēmas vēzi
FNCLCC	fr. <i>La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer</i> latv. Nacionālā pretvēža centru federācija
FFCLCC	fr. <i>La Fédération Française des Centres de Lutte contre le Cancer</i> latv. Franču pretvēža centru federācija
FLOX	Ķīmijpreparātu kombinācija: Oxaliplatinum + <i>bolus</i> Fluorouracilum (5-FU) / Leucovorinum (LV) (Calcii folinatum)
FOLFIRI	Ķīmijpreparātu kombinācija: Irinotecanum + Fluorouracilum (5-FU) / Leucovorinum (LV) (Calcii folinatum)
FOLFOX	Ķīmijpreparātu kombinācija: Oxaliplatinum + Fluorouracilum (5-FU) / Leucovorinum (LV) (Calcii folinatum)

FOLFOXIRI	Ķīmijpreparātu kombinācija: Oxaliplatinum + Irinotecanum + + Fluorouracilum (5-FU) / Leucovorinum (LV) (Calcii folinatum)
5-FU	5-fluoruracils
GERCOR	fr. <i>Le Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie</i> latv. Multidisciplināra sadarbības partneru grupa onkoloģijā
Gēns	DNS daļa, kas kontrolē vienu iedzimto īpašību un parasti atbilst vienai mRNS, kura darbojas kā šablons proteīnu sintēzes laikā.
Gēnu mutācijas	Stabilas izmaiņas nukleotīdu sekvencē kļūdainas replikācijas rezultātā.
<i>Grade</i>	Morfoloģiskās malignitātes pakāpe – ar šo terminu apzīmē ne tikai audzēja histoloģiskās diferenciacijas pakāpi, bet arī citus ar audiem saistītos parametrus – prediktīvos faktoros (piem., šūnu kodolu pleomorfismu, mitožu daudzumu u.c.).
HNPCC	angl. <i>Hereditary non-polyposis colon cancer</i> latv. Pārmantots nepolipozs resnās zarnas vēzis
Intensitātes modulēta staru terapija	angl. <i>Intensity modulated radiotherapy (IMRT)</i> latv. Intensitātes modulēta staru terapija – specializēts konformālas staru terapijas veids, kur starojumu var regulēt, lai variētu dažādām orgāna daļām pievadāmā starojuma devas.
KIGO	fl. <i>Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (Centraal Begeleidings Orgaan)</i> angl. <i>Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO (Central Accompaniment Organization)</i> latv. Holandes Veselības aprūpes kvalitātes uzlabošanas Centrālās vadības un pārraudzības organizācijas institūts
Kodons	Grupa no trim nukleotīdiem, kas kodē noteikto aminoskābi vai arī signālu par translācijas procesa beigām.
Kohortu pētījums	Metode potenciāli nozīmīga ekspozīcijas faktora ietekmes noskaidrošanai uz slimības attīstību līdz šim veselām personām, salīdzinot viņu saslimstību ar neeksponētiem indivīdiem (regulāri novērojot šo personu veselību ilgākā laika periodā)
Konformāla staru terapija	Staru terapija, datorizēti radot audzēja 3-dimensiju attēlu, lai apstarotu audzēju iespējami precīzi ar visaugstāko iespējamo staru devu, iespējami maksimāli saudzējot normālos audus (atšķirībā no konvencionālās staru terapijas)
KRAS	angl. <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (v-Ki-ras2)</i> latv. Ki-ras gēns – Kirstenas žurku sarkomas onkogēna homologs (zīdītāju ras gēnu dzimta)
KRAS WT gēns	angl. <i>KRAS wild-type gene</i> latv. dabā sastopamā KRAS gēna normālā versija bez mutācijām
Krona slimība	Krona slimība (s. reģionālais enterīts) ir kādas gremošanas

trakta daļas hronisks iekaisums, kam raksturīga granulomu veidošanās. Krona slimības gadījumā var tikt bojātas gan resnā zarna, gan tievā zarna, gan arī abas zarnas kopā. Dažreiz slimība var skart arī citus gremošanas trakta orgānus (kuņģi un barības vadu).

KRV	Kolorektālais vēzis
LWGIT	fl. <i>Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren</i> angl. <i>The National Working Group on Gastrointestinal Cancers</i> latv. Gremošanas sistēmas vēža nacionāla multidisciplinārā ekspertu darba grupa
Metastāzes	Audzēja šūnu grupas, kas „aizceļojušas” no audzēja rašanās vietas uz citām ķermeņa daļām
Metastāzes, sinhronas	Metastāzes, kuras diagnosticētas vienlaicīgi ar primāro resnās zarnas audzēju
Metastāzes, metahronas	Metastāzes, kuras diagnosticētas pēc primārā resnās zarnas vēža radikālas terapijas
Mikrosatelīti	Īsas 1-5 DNS bāžu sekvences, kuras atrodas gan eksonos (DNS reģionā ar kodējošo nukleotīdu sekvenci), gan intronos (DNS reģionā ar nekodējošo nukleotīdu sekvenci)
Mitoze	Somatiskās šūnas un tās kodola dalīšanās, nodrošinot nemainīga hromosomu skaita saglabāšanos meitšūnās. Hromosomas mitozē spirālizējas, iegūst raksturīgu individuālu morfoloģiju un likumsakarīgi sadalās pa meitšūnām, nodrošinot precīzu mātsūnas ģenētiskās informācijas nodošanu šūnu paaudžu maiņā.
MMR	angl. <i>Mismatch repair</i> latv. DNS replikācijā radušos kļūdu (DNS pamatsastāvdaļu nepareiza sakārtojuma) reparācija (korekcija), ko dezoksiribokukleīnskābē (DNS) veic intracellulāra korigējoša sistēma ( <i>mismatch repair (MMR) system</i> ).
Monoklonālās antivielas	Antiviela (proteīna veids), kuru ir producējis viens noteikts šūnu klons un kura atpazīst noteiktu specifisku organisma struktūru – antigēnu – un pievienojas tai, izraisot šūnu apoptozi, tādējādi palīdzot pacienta imūnsistēmai atpazīt un iznīcināt vēža šūnas. Monoklonālās antivielas lieto noteiktu vēža slimību terapijā.
MRI	angl. <i>Magnetic resonance imaging</i> latv. Magnētiskā rezonanse (neinvazīva attēldiagnostikas metode, kas ļauj vizualizēt audu un orgānu formu un metabolismu)
MRF	angl. <i>Mesorectal fascia</i> latv. Mezorektālā fascija
MSI	angl. <i>Microsatellite instability</i> latv. Mikrosatelītu nestabilitāte – mikrosatelītu izmēru izmaiņas



	meitas šūnās, ko izraisa kļūdas īsajās 1-5 DNS bāžu sekvencēs DNS replikācijas laikā. DNS kļūdu korekcijas ( <i>mismatch repair (MMR)</i> ) sistēma atpazīst kļūdas un koriģē tās, bet gadījumos, kad ģeneratīvas mutācijas rezultātā vienā no MMR gēnu allēlēm ir mutācija, zudusi vai inaktivēta cita normāla allēle, vēža pacientu dezoksiribonukleīnskābē parādās MSI.
MSI-H	angl. <i>Microsatellite instability – high</i> latv. Mikrosatelītu nestabilitāte – augsta (liela)
MSI-L	angl. <i>Microsatellite instability – low</i> latv. Mikrosatelītu nestabilitāte – zema (neliela)
mRNS	angl. <i>messenger RNA</i> latv. mesendžera RNS; matrices RNS; informācijas RNS; iRNS – ribonukleīnskābes molekula, kura sintezēta pēc DNS kodētās informācijas un pārnes ģenētisko informāciju uz ribosomām, kur pēc mRNS ģenētiskā koda tiek sintezēti proteīni.
Mutācijas	Dabiskas vai mākslīgas stabilas izmaiņas bioloģiskajās struktūrās, kuras atbild par iedzimtas informācijas glabāšanu un nodošanu.
NCCN	angl. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> latv. Nacionālā visaptverošā vēža organizācija
Neoadjuvanta terapija	Ķīmijterapija, kuru sākotnēji saņem pacienti ar lokalizētu vēzi, lai samazinātu audzēja masu/izplatību pirms cita veida ārstēšanas uzsākšanas.
NICE	angl. <i>National Institute for Clinical Excellence</i> latv. Nacionālais klīniskās kvalitātes institūts (Lielbritānija)
Nukleīnskābes	Organiskas skābes – DNS un RNS, kas dzīvos organismos atbild par ģenētisko datu saglabāšanu un pārnesšanu. Nukleīnskābes veidojas kā nukleotīdu ķēdes.
Nukleotīdi	Organiskas molekulas, no kurām veidojas nukleotīdu ķēdes un atbilstoši nukleīnskābes. Nukleotīdi sastāv no (1) slāpekļa bāzēm (adenīns, guanīns, citozīns, timīns (vai uracils RNS gadījumā)), (2) ogļhidrātiem (dezoksiribozes – DNS gadījumā, ribozes – RNS gadījumā), (3) fosfātu grupām.
Nukleotīdu ķēde	Organiska molekula, kura veidojas no nukleotīdiem ar fosfodiesteraites palīdzību.
Onkogēns	Modificēts gēns vai nukleotīdu komplekts, kas kodē proteīnu, kurš paaugstina audzēja šūnas malignitāti. Daži onkogēni, kas parasti iesaistīti audzēja attīstības agrīnajās stadijās, palielina iespēju normālai šūnai pārveidoties par audzēja šūnu.
Patoloģiskā stadija	Ļaundabīgā audzēja stadija, kas noteikta, izmeklējot audzēju patohistoloģiski (pēc operācijas) un nosakot pT, pN, pM kategoriju.
PCR	angl. <i>Polymerase chain reaction</i>

	<p>latv. Polimerāzes ķēdes reakcija – dažādās bioloģijas un medicīnas nozarēs, kā arī diagnostikā, DNS fragmentu pavairošanā, mutaģenēzē un sekvenēšanā plaši izmantota metode, kuras pamatā ir DNS amplifikācija, ko veic termostabila (Taq) polimerāze; ar PCR palīdzību no maza DNS daudzuma (dažām molekulām) iespējams iegūt vairākus mikrogramus DNS, 20-40 reižu atkārtojot DNS sintēzes ciklus. Ar katru nākamo ciklu DNS daudzums pieaug divas reizes.</p>
PET	<p>angl. <i>Positron emission tomography</i>  latv. Pozitronu emisijas tomogrāfija – attēldiagnostikas tehnika, kas rada ķermeņa audu metaboliskās aktivitātes datorizētu attēlu, izmantojot radioaktīvu elementu.</p>
Pleomorfisms	Daudzveidība, daudzveidīgums, dažādība
Prediktīvie marķieri	Paredzes marķieri – molekulas, kuras tiek novērtētas, lai paredzētu iespējamo atbildi uz specifisku ārstēšanu (piem., estrogēnreceptoru noteikšana, lai paredzētu iespējamo atbildi uz endokrīnu terapiju krūts vēža pacientēm).
Proteīni	Olbaltumvielas – organiskas vielas, kas veidotas no 20 aminoskābēm un kurām ir fundamentāla loma organismu struktūrā un organismu dzīvības procesu norisē. Proteīna primārā struktūra ir stingri definēta proteīna aminoskābju secīnce (polipeptīdu ķēde)
Protoonkogēns	Normāls gēns, kurš var kļūt par onkogēnu pēc mutācijas (vai palielinātas ekspresijas) un kodē proteīnus, kuri palīdz regulēt šūnu augšanu un diferenciaciju.
pTNM kategorijas	Kategorijas, kuras lieto audzēja histopatoloģiskajā klasifikācijā (pēcoperācijas patohistoloģiskās izmeklēšanas rezultātu klasifikācijā); tās nosaka, balstoties uz izmeklēšanas datiem, kas iegūti pirms ārstēšanas un papildināti ar operācijas datiem un operācijas materiāla patohistoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem. pT, pN un pM kategorijas atbilst T, N un M kategorijām.
Randomizēts kontrolēts pētījums	Klīniskais pētījums dažādu terapijas veidu efektivitātes izpētei un salīdzināšanai, veicot pacientu randomizāciju – nejaušīnātu iedalīšanu dažādās pētījuma grupās.
Replikācija	DNS divkārtīgojuma process.
RNS	Ribonukleīnskābes – ģenētisko datu pārnēsēji jeb translatatori.
RR	<p>angl. <i>Relative risk</i>  latv. Relatīvais risks – relatīvais risks (RR) raksturo kāda faktora nozīmi slimības izcelsmē un tās varbūtības palielināšanās pakāpi – tas ir statistisks jēdziens, kas mēra to, kā konkrētais faktors maina eksponēto personu saslimstību – raksturo, cik reižu palielinās slimības incidence konkrētās ekspozīcijas dēļ, resp., cik reižu biežāk eksponētās personas saslimst.</p>

RFA	<p>angl. <i>Radiofrequency ablation</i></p> <p>latv. Radiofrekvences ablācija – mazinvazīva tēmēta noteikta garuma viļņu staru terapija, izmantojot nelielu adatu, kura pievienota attiecīgu enerģijas veidu producējošai iekārtai un tiek ievietota audzēja audos, piegādājot tiem enerģiju audzēja audu sakarsēšanai un iznīcināšanai.</p>
Riska faktors	<p>Riska faktors ir jebkura definējama iedzimta vai iegūta organisma īpašība, indivīda uzvedības vai dzīvesveida īpatnība vai ārēju faktoru ietekme, kas palielina kādas slimības rašanās varbūtību. Riska faktors nav droši uzskatāms par slimības cēloni, jo šādas pazīmes esamība tikai palielina varbūtību, ka personai var attīstīties noteikta slimība, bet tai nebūt obligāti nav jāattīstīstās.</p>
s.	<p>lat. <i>sive</i></p> <p>latv. jeb</p>
Sekvence	<p>Ierobežota simbolu virkne, kur simboli pieder vienam biosekvenču alfabētam (piem., nukleotīdi).</p>
Sekvenčēšana, sekvenēšana	<p>Nukleotīdu sekvenču noteikšana dotajā DNS molekulā</p>
SFCD	<p>fr. <i>La Société Française de Chirurgie Digestive</i></p> <p>latv. Franču Gremošanas sistēmas ķirurģu biedrība</p>
SFRO	<p>fr. <i>La Société Française de Radiothérapie Oncologique</i></p> <p>latv. Franču Onkoloģijas staru terapijas biedrība</p>
SNFGE	<p>fr. <i>La Société Nationale Française de Gastroentérologie</i></p> <p>latv. Franču Nacionālā gastroenterologu biedrība</p>
Stoma	<p>Ķirurģiski izveidota atvere, kas savieno daļu no kāda ķermeņa doba orgāna ar ārējo vidi.</p>
Stratifikācijas sistēma (vadlīnijās)	<p>Datu kopas (iegūtas pētījumu vai mērījumu rezultātā) iedalījums kategorijās un apakškategorijās, par pamatu izvēloties vienu vai vairākus kritērijus.</p>
Stadiju noteikšanas sistēma	<p>Sistēma, kas ļauj noteikt audzēja stadiju atbilstoši izveidotajai audzēju TNM vai pTNM klasifikācijai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klīniskā klasifikācija TNM pamatojas uz klīniskajām, attēldiagnostikas, endoskopijas, biopsijas, ķirurģisko un citām izmeklēšanas metodēm;</li> <li>• histopatoloģiskā klasifikācija pTNM (pēcoperācijas patohistoloģiskās izmeklēšanas klasifikācija), kura balstās uz izmeklēšanas datiem, kas iegūti pirms ārstēšanas un papildināti ar operācijas datiem un operācijas materiāla izmeklēšanas rezultātiem.</li> </ul>
Stents	<p>Cauruļveida priekšmets kādas ķermeņa atveres vai kanāla adekvātas caurejamības nodrošināšanai.</p>

Thesaurus	latv. Tēzauris – grāmata, kas sniedz informāciju (piem., skaidrojošā vārdnīca, enciklopēdija u.tml.)
TI	Ticamības intervāls – intervāls, kurā ar pieņemto ticamības līmeni atrodas ģenerālkopas statistiskais rādītājs, resp., ticamības intervāls ir vērtību diapazons; izlases vidējais $\bar{x}$ ir šī diapazona centrā, un diapazons ir $\bar{x} \pm$ Ticamība ( <i>Confidence</i> ). Ticamības intervāla robežas raksturo attiecīgo ģenerālkopas rādītāju – sniedz tā vērtējumu. Izlasē kāda parametra vidējo vērtību var attiecināt uz ģenerālkopu tikai ar kādu ticamības pakāpi (ļoti bieži ar 95%), jo nevar izmērīt pilnīgi visu ģenerālkopu. angl. <i>Confidence interval (CI)</i>
Ticamības līmenis	Ticamības līmenis norāda varbūtību, ar kādu var tikt atklāta pētāmā parādība. Parasti izmanto 95 % ticamību.
TNCD	fr. <i>Thésaurus National de Cancérologie Digestive</i> latv. Nacionālais gremošanas sistēmas vēža tēzauris
TNM kategorijas	Komponenti, kuri ir TNM klasifikācijas pamatā un ļauj iegūt vienotu priekšstatu par klīniskajiem datiem audzēja izplatībā: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T – par primārā audzēja anatomisko izplatību;</li> <li>• N – par reģionālo limfmezglu stāvokli (metastāžu esamību/neesamību reģionālajos limfmezglos);</li> <li>• M – par attālo metastāžu esamību/neesamību.</li> </ul>
TNM un pTNM klasifikācija	Ļaundabīgo audzēju anatomiskā klasifikācija, kas raksturo primārā audzēja anatomisko izplatību (T), reģionālo limfmezglu (N) stāvokli (metastāžu esamību/neesamību reģionālajos limfmezglos) un attālo metastāžu (M) esamību/neesamību: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T/pT: primārā audzēja klīniskā un patoloģiskā klasifikācija pamatā sakrīt (izņēmums ir vulvas audzēji, daži acu audzēji un bērnu ļaundabīgie audzēji);</li> <li>• N/pN: reģionālo limfmezglu klīniskā un patoloģiskā klasifikācija. N un pN ir līdzīgas (atšķirības starp N un pN ir krūts vēža un bērnu ļaundabīgo audzēju gadījumā);</li> <li>• M/pM: attālo metastāžu klīniskā un patoloģiskā klasifikācija.</li> </ul>
Transkripcija	Proteīnu sintēzes sastāvdaļa – ģenētisko datu kopēšanas process, kad noteiktais DNS fragments kopējas komplektārajā RNS ķēdē.
Translācija	Proteīnu sintēzes sastāvdaļa – kuras laikā notiek ģenētiskās informācijas nolasišana, kas ir ierakstīta mRNS molekulā, un proteīna izveidošana ar ģenētiskā koda palīdzību.
TTD	angl. <i>Therapeutic Targets Database</i> (a database to provide information about the known and explored therapeutic targets) latv. Terapijas mērķu datubāze – Singapūras Nacionālās Universitātes Bioinformācijas un zāļu dizaina grupa, kas nodrošina informāciju par zināmajiem un terapijā izmantojamo

proteīnu un nukleīnskābju mērķiem, ārstētajām slimībām, informāciju par patoģenētisko iedarbību un mērķterapijā izmantotiem atbilstošiem medikamentiem; šajā datubāzē ir arī saites uz radniecīgām datubāzēm, kurās ir informācija par mērķa funkcijām (*target function*), sekvencēm, trīsdimensiju struktūru, ligandu saistīšanas spējām, enzīmu nomenklatūru un zāļu struktūru, terapijas līnijām, klīniskās izpētes statusu, kā arī dati par mērķu validāciju (no 2011.gada).

UICC	ital. <i>Union Internationale Contra Cancrum</i> angl. <i>Union International of Cancer Comprehension</i> latv. Starptautiskā pretvēža apvienība
UNICANCER [grupa]	Dažādu Francijas reģionu (16) Pretvēža centru (20) (Centres de lutte contre le cancer (CLCC)) apvienība.
Ultrasonoskopija	Orgānu izmeklēšanas metode ķermeņa struktūru un orgānu attēlu iegūšanai, izmantojot augstfrekvences skaņu viļņus.
Vēža sindromi	Vēža izraisītu simptomu kopums
VIKC	fl. <i>Vereniging voor Integrale Kankercentra</i> angl. <i>The Dutch Association of Comprehensive Cancer Centers</i> latv. Holandes Daudzprofilu vēža centru asociācija
Viltus negatīvs	Diagnostiskā testa rezultāts neliecina par slimību (ir negatīvs), bet indivīds patiesībā ir slims.
Viltus pozitīvs	Diagnostiskā testa rezultāts liecina par slimību (ir pozitīvs), bet indivīds patiesībā ir vesels.
Virtuālā kolonoskopija	Medicīniska attēldiagnostikas procedūra, izmantojot rentģenoloģisku un datorizētu izmeklēšanu, lai iegūtu uz displeja divu un trīs dimensiju resnās zarnas attēlus visā garumā līdz tievo zarnu apakšējam galam caur taisno zarnu, – to var veikt ar datortomogrāfijas (CT) vai magnētiskās rezonanses (MR) palīdzību.
XELIRI	Ķīmijpreparātu kombinācija: Irinotecanum + capecitabine
XELOX	Ķīmijpreparātu kombinācija: Oxaliplatinum + capecitabine

## IEVADS

Resnās un taisnās zarnas (kolorektālais) vēzis ir viens no visbiežāk sastopamajiem vēžu veidiem Latvijā un pasaulē (apmēram 10% no visiem ļaundabīgajiem audzējiem). 2011.gadā tas bija otrs biežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs Latvijā (1200 saslimšanas gadījumu). Latvijā, tāpat kā visā Rietumu pasaulē, vērojama tendence pieaugt saslimstībai ar šīs lokalizācijas vēzi un tās iemesli ir iedzīvotāju novecošana, liekais svars un mazkustīga dzīvesveida piekritēju skaita palielināšanās šajās sabiedrībās. Agrīnās zarnu vēža stadijās parasti nav specifisku sūdzību vai simptomu. Šīs lokalizācijas audzēju agrīnai diagnostikai vai pat to attīstības novēršanai valstī kopš 2009.gada uzsākta skrīninga programma (slēpto asiņu noteikšana izkārnījumos), kura diemžēl aptver tikai 7% no mērķpopulācijas (~800000 iedzīvotāju vecumā pēc 50 gadiem), tādēļ ir liels ielaisto gadījumu (slimība III-IV stadijā) īpatsvars (60-65%), kas ievērojami sadārdzina ārstēšanos un ne vienmēr dod cerības uz pilnīgu izveseļošanos pacientam (Slimību profilakses un kontroles centra „Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskām slimībām” dati; <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika>).

Klīniskajās vadlīnijās (turpmāk – vadlīnijas) sniegti ieteikumi kolorektālā vēža diagnostikā, stadiju noteikšanā, ārstēšanā un pacientu novērošanas taktikā, kā arī veikts neliels ieskats kolorektālā vēža profilaksē, pēcārstēšanas rehabilitācijā un valsts organizētajā vēža skrīninga programmā.

Ieteikumi sniegti rīcībai resnās un taisnās zarnas adenokarcinomas gadījumā, neiekļaujot neuroendokrīno karcinomu, sarkomas un citus kolorektālo audzēju histoloģiskos tipus.

# 1. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA PROFILAKSE UN VALSTS APMAKSĀTS ZARNU VĒŽA SKRĪNINGS

Vismaz viena trešā daļa visu vēža gadījumu ir profilaktiski novēršami. Profilakse – tā ir izmaksu visefektīvākā vēža kontroles ilgtermiņa stratēģija (<http://www.who.int/cancer/prevention/en/>).

Lai varētu savlaicīgi ievērot nepieciešamos profilakses pasākumus, ir svarīgi apzināt zarnu vēža riska faktorus, no kuriem galvenie ir:

- ģimenes anamnēze – indivīdiem, kuru asinsradiniekiem bijuši resnās vai taisnās zarnas audzēji, ir palielināts risks saslimt ar resnās zarnas vēzi;
- personīgā anamnēze – indivīdiem, kam kādreiz ir bijis resnās zarnas vēzis, pastāv paaugstināts atkārtota audzēja risks;
- resnās zarnas polipi – pacientiem, kuriem agrāk diagnosticēti polipi (pat ja tie noņemti), pastāv paaugstināts polipu atkārtotas parādīšanās risks, kā arī zarnas vēža attīstības risks;
- iekaisīgas zarnu slimības – hronisku iekaisīgu zarnu slimību gadījumā pieaug zarnas vēža risks;
- neveselīgs uzturs – taukvielu bagātīga lietošana un regulāra gaļas lietošana uzturā, kā arī balastvielām nabadzīgs uzturs paaugstina zarnas vēža risku;
- liekais svars – izteikta aptaukošanās palielina risku saslimt ar zarnas vēzi;
- mazkustīgs dzīvesveids – regulāra fiziska aktivitāte, kurai nav jābūt pat ļoti intensīvai, var samazināt risku saslimt ar zarnas vēzi;
- smēķēšana – smēķēšana būtiski paaugstina ne tikai plaušu vēža risku, bet arī zarnas vēža risku (šis risks pieaug par 30-40%).

3.tabulā uzskaitīti kolorektālā vēža riska faktori (pacienta personīgajā un ģimenes anamnēzē) un faktori, kuri šo risku samazina, kā arī norādīts kolorektālā vēža relatīvais risks.

**3.tabula. Kolorektālā vēža (KRV) riska faktori un faktori, kuri samazina zarnu vēža risku; kolorektālā vēža relatīvais risks (RR)**

<i>I. Riska faktori personīgajā un ģimenes anamnēzē:</i>	<i>Relatīvais risks (RR)</i>
KRV ir vienam pirmās pakāpes radniekam [1]	2,2
KRV ir vairāk nekā vienam radniekam [1]	4,0
KRV diagnoze pirmās pakāpes radniekam ir uzstādīta pirms 45 gadu vecuma sasniegšanas [2]	3,9
Iekaisīgas zarnu slimības [3]:	
Krona slimība (resnā zarna)	2,6
Čūlainis kolīts:	
• resnā zarna	2,8
• taisnā zarna	1,9
Cukura diabēts [4]	1,2
Citi riska faktori:	
Aptaukošanās [4]	1,2
Gaļas lietošana uzturā [4]	1,2

<i>I. Riska faktori personīgajā un ģimenes anamnēzē:</i>	<i>Relatīvais risks (RR)</i>
Galas lietošana (konservēta) uzturā [4]	1,2
Smēķēšana [4]	1,2
Alkohola lietošana [5]	1,1
<i>II. Faktori, kas samazina KRV risku:</i>	<i>Relatīvais risks (RR)</i>
Fiziskā aktivitāte (resnās zarnas vēzis): [6]	
• Sievietēm	0,7
• Vīriešiem	0,8
Kalcija lietošana uzturā [7]	0,8
Piena lietošana uzturā	0,9

Agrīna vēža diagnostika palielina veiksmīgas ārstēšanas izredzes. Vēža agrīnai diagnostikai ir divi galvenie komponenti: medicīnas darbinieku un iedzīvotāju izglītošana iespējamo vēža simptomu (piem., sataustāmi veidojumi, asiņošana, pastāvīgi gremošanas traucējumi u.tml.) atpazīšanā un tālākā adekvātā rīcībā, lai veicinātu agrīnu diagnostiku, un skrīnings (sijājošā diagnostika – agrīna vēža vai pirmsvēža stāvokļu meklēšana iedzīvotāju grupā, kuriem nav nekādu slimības simptomu), kura laikā ir iespējams noteikt pirmsvēža stāvokļus un nepieļaut vēža attīstīšanos, atklāt zarnu vēzi sākumstadijā, ko iespējams pilnībā likvidēt, vai arī ar ārstēšanas palīdzību iespējams uzlabot dzīves kvalitāti gadījumos, kad zarnu vēzis diagnosticēts vēlīnā stadijā.

Pasaulē zarnu vēža skrīningam iesaka izmantot divas galvenās metodes: kolonoskopiju reizi 10 gados un slēpto asiņu noteikšanu fēcēs reizi gadā no 50 gadu vecuma.

Latvijā kopš 2009.gada, pamatojoties uz Ministru kabineta 2006.gada 19.decembra Noteikumu Nr.1046 "Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība" 37.pielikumu "Valsts organizētais vēža skrīnings" (turpmāk – Noteikumi Nr.1046), ir ieviests valsts apmaksāts zarnu vēža skrīnings, kura viens no galvenajiem mērķiem ir samazināt resnās un taisnās zarnas vēža izraisīto saslimstību un mirstību, un šis skrīnings Latvijā pašreiz darbojas pēc t.s. oportūnistiskā skrīninga modeļa – proti, bez attiecīgu valsts institūciju organizētas centralizētas vēstulu sūtīšanas noteiktu vecuma grupu iedzīvotājiem.

Saskaņā ar Noteikumiem Nr.1046:

- Latvijā veicamais zarnu vēža skrīninga tests ir slēpto asiņu izmeklējums fēcēs (pašreiz – no trīs sekojošām vēdera izejām), ko reizi gadā veic iedzīvotājiem (vīriešiem un sievietēm) vecumā no 50 gadiem (Latvijā eventuālā zarnu vēža skrīninga populācija ir apmēram 800 000 iedzīvotāju);
- zarnu vēža skrīningu Latvijas Republikā ir tiesīgi veikt sertificēti ģimenes (vispārējās prakses) ārsti (turpmāk – ģimenes ārsti).

Lai īstenotu zarnu vēža skrīningu Noteikumu Nr.1046 37.pielikumā noteiktajā kārtībā, ģimenes ārsts vai ārsta palīgs (feldšeris) vai medicīnas māsa:

- mērķa grupas pacientam sniedz informāciju par zarnu audzēju skrīningu – kur un kā tests veicams, kādi pārtikas produkti nav lietojami uzturā testa veikšanas laikā;



- nodrošina testa veikšanu (ārpus noteikto veselības aprūpes pakalpojumu kvotu ietvariem, ja testu nozīmējis ģimenes ārsts) – pacientam tiek izsniegtas testsistēmas (teststrēmeles) apslēpto asiņu noteikšanai (vai arī ģimenes ārsts nosūta pacientu uz laboratoriju šī izmeklējuma veikšanai); mājas apstākļos tests veicams trīs reizes desmit dienu laikā; pēc desmit dienām tests ir jāatnes atpakaļ ģimenes ārstam, kurš, izmantojot speciālu reaģentu, ļoti īsā laikā nosaka, vai tests ir pozitīvs vai negatīvs, un kodē rezultātu (pozitīvs – manipulācija 40172; negatīvs – manipulācija 40173);
- ģimenes ārsts (vai speciālists, kas testu nozīmēja) nodrošina pacienta informēšanu par testa rezultātiem:
  - ja ir patoloģiska atrade, resp., tests ir pozitīvs (izmainīts vismaz viens teststrēmeles laukumiņš), pacientu nosūta uz valsts apmaksātu steidzamu tālāku izmeklējumu – kolonoskopiju specializētos centros (gadījumā, ja kolonoskopijas laikā tiek atklāti polipi, tie uzreiz tiek izgriezti un nav nepieciešama papildu operācija); pacienti saņem nosūtījumu uz ģimenes ārsta vai speciālistu konsultācijām un izmeklējumu veikšanai, tai skaitā atkārtotu izmeklējumu veikšanai pēc pacienta novērošanas vai ārstēšanas;
  - ja testa rezultāts negatīvs (visi teststrēmeles laukumiņi tīri), pacientu uzaicina atkārtoti veikt testu pēc gada;
- veic testa rezultātu reģistrāciju, resp., informāciju par organizētā vēža skrīninga izmeklējuma testa rezultātiem testa izpildītājs (sertificētais ģimenes ārsts (vai ārsta palīgs (feldšeris) vai medicīnas māsa)) ievada NVD Vadības informācijas sistēmā, lai nodrošinātu precīzu izmeklēto personu, sniegto pakalpojumu un izmeklējumu rezultātu uzskaiti, kā rezultātā pakalpojuma sniedzējs saņems likumā paredzēto atlīdzību. Pacientam, atkārtoti ierodoties pie minētajām ārstniecības personām saņemt skrīninga izmeklējuma rezultātus, tiek sniegta informācija par turpmāk paredzēto novērošanu, ja tāda nepieciešama atbilstoši izmeklējumu rezultātiem (piemēram, testu atkārtošānu pēc noteikta intervāla; kolonoskopijas veikšanu u.tml.).

Ģimenes ārsts nodrošina pacientu uzaicināšanu uz nākamo skrīninga raundu pēc gada programmas ietvaros.

Veiksmīgi attīstot skrīninga programmu valstī, būs iespējams ar slēpto asiņu testa palīdzību diagnosticēt pirmsvēža izmaiņas zarnās un tās sekmīgi ārstēt, tādējādi novēršot iespējamo saslimšanu ar zarnu vēzi.

## **2. MULTIDISCIPLINĀRIE ĀRSTU KONSĪLIJI, TO NOZĪME RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĀRSTĒŠANĀ**

Multidisciplināra pieeja ļauj izvēlēties katrā konkrētajā gadījumā piemērotāko ārstēšanas veidu, jo nereti vienu un to pašu audzēju var ārstēt ar dažādām metodēm – gan ķirurģiski, gan izmantojot staru terapiju un ķīmijterapiju, turklāt lielākā daļa onkoloģisko pacientu saņem kombinētu ārstēšanu. Terapijas taktikas izvēle multidisciplināras komandas ietvaros notiek efektīvāk un izraisa mazāk komplikāciju īstermiņā un ilgtermiņā, tādēļ arī resnās un taisnās zarnas vēža optimālas ārstēšanas nodrošināšanai būtu vēlams izveidot multidisciplināru ārstu konsīliju, kuram ir jāveic visu resnās un taisnās zarnas vēža pacientu ārstēšanas novērtējums. Ja ir aizdomas par resnās un taisnās zarnas vēzi un pacients atrodas tāda ārsta speciālista pārraudzībā, kurš nav šāda konsīlija sastāvā, viņš ir jānosūta uz atbilstošu konsīliju.

Konsīlijs ir lietderīgs, ja gada laikā tajā izskata ne mazāk par 60 jauniem saslimšanas gadījumiem ar resnās un taisnās zarnas vēzi un ir iespējams nodrošināt staru terapiju un ķīmijterapiju regulāru dalību.

Nacionālā klīniskās kvalitātes institūta (NICE, Lielbritānija) Rokasgrāmatā vēža slimnieku aprūpē [8] norādīts, ka multidisciplināro resnās un taisnās zarnas vēža konsīliju ir lietderīgi sasaukt slimnīcās, kuras apkalpo vismaz 200 000 iedzīvotāju un paredzamais pacientu apgrozījums ir 120 jauni resnās un taisnās zarnas vēža pacienti gadā, konsīlijā jāpiedalās 2-3 ķirurgiem ar atbilstošu pieredzi kolorektālā vēža ārstēšanā. Lielos centros iespējams sasaukt paplašināta sastāva konsīlijus ar citu ekspertu, piemēram, ķirurgu ar pieredzi hepatobiliārajā ķirurģijā (hepatobiliāro ķirurģu [8]) līdzdalību.

### **2.1. Multidisciplināro resnās un taisnās zarnas vēža konsīliju sastāvs un darbība**

Multidisciplināram resnās un taisnās zarnas vēža konsīlijam ir konkrēts pamatsastāvs (t.s. lokālais konsīlijs) – eksperti ar pieredzi attiecīgajā jomā, kuriem jāpiedalās vairumā konsīlija sanāksmju, un paplašinātais sastāvs – eksperti, kuru uzdevums ir sniegt resnās un taisnās zarnas vēža pacientu lokālajam konsīlijam savu slēdzienu pēc lokālā konsīlija vadītāja pieprasījuma.

#### **Resnās un taisnās zarnas vēža konsīlija pamatsastāvs [8]:**

- Ķirurgi – vismaz divi – ar attiecīgu sagatavotību un pienācīgu pieredzi, kuri specializējušies resnās un taisnās zarnas vēža ķirurģijā. Katrs ķirurgs patstāvīgi veic gadā ne mazāk par 20 resnās un taisnās zarnas rezekcijām resnās un taisnās zarnas vēža pacientiem. Jāpiebilst, ka ir veicināma šo ķirurgu subspecializācija, it īpaši to ķirurgu, kuri ārstē taisnās zarnas vēža pacientus.
- Ķīmijterapeits. Ja pacientam ir paredzēta plānveida taisnās zarnas rezekcija, ķirurgam ir nepieciešams, lai pirms operācijas pacientu konsultē ķīmijterapeits. Telekonference varētu būt optimālais konsultācijas veids šajos gadījumos. Ķīmijterapeitam ir jābūt iekļautam resnās un taisnās zarnas vēža konsīlija pamatsastāvā, kad vien tas ir iespējams.
- Radiologs diagnostis ar pieredzi onkoloģisko kuņģa-zarnu trakta slimību diagnostikā.
- Patologs.

- Jebkuras specialitātes ārsts, kurš specializējies kolonoskopijā.
- Klīniskās aprūpes speciālists (medmāsa) ar pieredzi resnās un taisnās zarnas vēža pacientu aprūpē, kas spēj konsultēt šos pacientus un komunicēt ar tiem.
- Paliatīvās aprūpes speciālists (ārsts vai medmāsa).
- Konsīlija koordinators, kurš atbildīgs par konsīlija organizēšanu. Nepieciešamības gadījumā koordinatoram ir tiesības paplašināt konsīlija sastāvu. Koordinators ir atbildīgs par (1) atgriezeniskās saites veidošanu pēc pacienta novirzīšanas uz paplašināto konsīliju un (2) pacienta atgriešanos lokālajā multidisciplinārā resnās un taisnās zarnas vēža konsīlijā, kur saskaņā ar paplašinātā konsīlija slēdzienu tiek pieņemts galīgais lēmums konkrētā pacienta ārstēšanā.
- Visi konsīliju lēmumi ir protokolējami (neliela sastāva konsīlijos sekretāra funkcijas veic koordinators).

Konsīlija pamatsastāvā ir iekļaujams arī radiologs terapeits ar pieredzi onkoloģisko kuņģa-zarnu trakta slimību ārstēšanā.

### **Resnās un taisnās zarnas vēža konsīlija paplašinātajā sastāvā var būt**

[8]:

- Gastroenterologs.
- Ķirurgs ar pieredzi hepatobiliārajā ķirurģijā (hepatobiliārais ķirurgs), kurš sniedz konsultāciju resnās un taisnās zarnas vēža aknu metastāžu iespējamā ķirurģiskā ārstēšanā.
- Torakālais ķirurgs, kurš sniedz konsultāciju resnās un taisnās zarnas vēža plaušu metastāžu iespējamā ķirurģiskā ārstēšanā.
- Radiologs diagnost ar pieredzi invazīvu procedūru veikšanā (piemēram, stenta ievietošanā zarnu lūmenā).
- Vēlama ģimenes (vispārējās prakses) ārsta klātbūtne.
- Dietologs.
- Psihologs/psihoterapeits.
- Sociālais darbinieks.
- Ārsts ģenētiķis.
- Klīnisko pētījumu koordinators (var būt medmāsa).

Konsīlijs tiek organizēts reizi nedēļā. Konsīlija koordinators sadarbojas ar citiem konsīlija dalībniekiem, lai pārliecinātos, ka visi pacienti ir identificēti, viņu medicīniskā dokumentācija, tostarp, laboratoriskie, diagnostiskie izmeklējumi, patologa slēdziens un informācija par stadiju, ir pieejama konsīlija sēdes laikā.

Ir arī **multidisciplinārais konsīlijs**, kurā tiek konsultēti resnās un taisnās zarnas vēža pacienti **ar metastāzēm aknās un/vai plaušās** [8], proti:

- Visi pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu resnās un taisnās zarnas vēzi, kuriem veikta radikāla operācija un diagnoze ir histoloģiski verificēta (konsīlija koordinators sadarbībā ar patologu, radiologu diagnostu un endoskopijas speciālistu nodrošina visu jaundiagnosticēto gadījumu aptveri).
- Visi pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu slimības recidīvu un metastāzēm aknās un/vai plaušās.
- Jebkurš cits pacients, kuram šādu konsultāciju par lietderīgu uzskata jebkurš multidisciplinārā konsīlija dalībnieks.

Visi konsultētie pacienti atgriežas lokālā multidisciplinārā konsīlija uzraudzībā.

Lai multidisciplinārais konsīlijs darbotos efektīvi, konsīlija laikā jābūt pieejamai visai nepieciešamajai informācijai. Konsīlija dalībniekiem jābūt pienācīgi sagatavotiem, klīnisko gadījumu demonstrēšanai jānotiek bez aizkavēšanās. Šāda sagatavošanās un dalība konsīlijā ir nozīmīgas profesionālās saistības, kurām ir jāatvēr noteikts laiks.

## **2.2. Multidisciplināra konsīlija pieejamība pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu resnās un taisnās zarnas vēzi, kuriem nepieciešama neatliekamā palīdzība**

Multidisciplināra resnās un taisnās zarnas vēža konsīlija dalībniekiem ir jākonsultē pacienti, kuri tiek stacionēti vispārējās un neatliekamās ķirurģijas nodaļās akūtā kārtā ar resnās un taisnās zarnas vēža izraisītiem zarnu obstrukcijas simptomiem, un jāsniedz rekomendācijas šo pacientu adekvātas ārstēšanas nodrošināšanai.

Ja, stacionējot pacientu akūtā kārtā, multidisciplinārs resnās un taisnās zarnas vēža konsīlijs nav pieejams un nav nepieciešama neatliekama operācija, pacients ir jāpārved uz slimnīcu, kur darbojas multidisciplinārs resnās un taisnās zarnas vēža konsīlijs un ir pieejama atbilstoša specializēta ārstēšana (arī naktīs, brīvdienās un svētku dienās stacionētiem pacientiem). Protams, ne visiem akūtajiem pacientiem šāds konsīlijs būs pieejams nekavējoties (lielākoties tie ir pacienti ar peritonītu) – tādos gadījumos akūtajiem pacientiem tiek sniegta neatliekamā medicīniskā palīdzība. Pamatslimības tālākas ārstēšanas nodrošināšanai pacients nosūtāms uz multidisciplināru resnās un taisnās zarnas vēža konsīliju (skat. **2., 5.algoritmu**).

## **2.3. Sagaidāmie ieguvumi no multidisciplināro resnās un taisnās zarnas vēža konsīliju darbības**

Svarīgākais ieguvums no multidisciplināru konsīliju darbības ir dažādu nozaru speciālistu ciešāka sadarbība individuālajā pacientu aprūpē, piedāvājot optimālu ārstēšanu pacientiem ar resnās un taisnās zarnas vēzi jebkurā stadijā. Labi funkcionējošā multidisciplinārā konsīlijā katrs tās dalībnieks var deleģēt savus pienākumus citam. Multidisciplinārā konsīlijā ķirurgiem ir nodrošināta iespēja veidot atgriezenisko saiti ar patoloģiem un citiem konsīlija dalībniekiem, lai uzlabotu darba rezultātus.

Multidisciplinārais konsīlijs rada papildu ieguvumus pacientam, nodrošinot lielāka skaita pacientu ārstēšanu veiksmīgāk nekā atsevišķs ķirurgs, kura individuālajā pārraudzībā ir nedaudzi pacienti. Atbilstoši ieteikumiem resnās un taisnās zarnas vēža multidisciplinārs konsīlijs tiek sasaukts, ja slimnīcā ir ne mazāk par 20 resnās un taisnās zarnas vēža operācijām gadā, tādējādi konsīlijā tiek apkopota slimnīcas pieredze un nodrošināts labāks ārstēšanas rezultāts. Šādi ārstētiem pacientiem retāk ir nepieciešams veidot pastāvīgas kolostomas, ir zemāks pēcoperāciju komplikāciju risks un eventuāli lielāka dzīvildze. Resnās un taisnās zarnas vēža koncentrēšana atsevišķu šajā jomā specializējušos ķirurgu rokās, kuri strādā multidisciplināra konsīlija ietvaros, nodrošina līdzvērtīgus ieguvumus [8].

## 3. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA DIAGNOSTIKA

### 3.1. Resnās zarnas anatomiskās struktūras

Resnās zarnas anatomiskās struktūras (saskaņā ar resnās zarnas vēža (C18) SSK–10 klasifikāciju):

- Aklā zarna (*caecum*) (t.sk. Ileocekālais vārstulis) [C18.0].
- Aklās zarnas piedēklis (*appendix vermiformis*) [C18.1].
- Augšupejošā lokzarna (*colon ascendens*) [C18.2].
- Aknu līkums (*flexura coli hepatica*) [C18.3].
- Šķērszarna (*colon transversum*) [C18.4].
- Liesas līkums (*flexura coli lienalis*) [C18.5].
- Lejupejošā lokzarna (*colon descendens*) [C18.6].
- Sigmveida zarna [C18.7]  
(*neiekļauj*: sigmveida un taisnās zarnas savienojums [C19]).

Resnās zarnas (tostarp arī sigmveida un taisnās zarnas savienojuma) proksimālā robeža, izmeklējot rektoskopiski, atrodas 15 cm virs anālās atveres malas un projicējas virs mugurkaulāja trešā sakrālā skriemeļa ķermeņa (virs promontorija).

Resnās un taisnās zarnas vēža pacientu izmeklēšana ir atspoguļota vadlīniju **1.** un **2.algoritmā**.

### 3.2. Instrumentālā un laboratoriskā diagnostika

#### **3.2.1. Resnās un taisnās zarnas vēža pacientu sākotnējā izmeklēšana diagnozes noteikšanai un precizēšanai pirms ārstēšanas**

Sākotnējie izmeklējumi, ja ir aizdomas par resnās/taisnās zarnas vēzi (skat. **1., 2.algoritm**):

- Klīniskā izmeklēšana.
- Endoskopiskā diagnostika – kolonoskopija gan kā patstāvīga, gan kā kombinēta izmeklēšanas metode. Ja tā nav veikta pirms operācijas, to nepieciešams izdarīt 3-6 mēnešus pēc operācijas.
- Virtuālā kolonoskopija (ar CT vai MR palīdzību):
  - ja kolonoskopija nav pabeigta;
  - ja ir grūtības noteikt audzēja lokalizāciju.
- Bārija klizma kā patstāvīga izmeklēšanas metode:
  - ja ir akūts zarnu nosprostojums;
  - ja kolonoskopija nav pabeigta;
  - ja ir grūtības noteikt audzēja lokalizāciju.
- Ultrasonogrāfija vēderdobuma orgāniem un krūškurvja rentgenogramma vai
- CT krūškurvim, vēderdobuma orgāniem un mazajam iegurnim (diagnozes precizēšanai).
- CEA līmeņa noteikšana serumā:
  - nosaka pirms operācijas verificēta resnās un taisnās zarnas vēža gadījumā;
  - neiesaka noteikt resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikas nolūkā.

### **3.2.2. Pacientu klīniskā izmeklēšana resnās un taisnās zarnas vēža trauksmes simptomu gadījumā**

Resnās un taisnās zarnas vēža trauksmes simptomu – asiņošanas no taisnās zarnas, dzelzs deficīta anēmijas, vēdera izejas traucējumu vai palpējama veidojuma vēderā – gadījumā ir veicami diagnostiski izmeklējumi, t.sk. slimības izplatības adekvāta noteikšana. Ja pacienta vecums ir mazāks par 50 gadiem un ģimenes anamnēzē ir onkoloģiskas slimības, pacients ir jāizmeklē padziļināti (skat. **1., 2., 5.algoritmu**).

4.tabulā ir raksturoti simptomi, kuru gadījumā nepieciešama tūlītēja rīcība.

#### **4.tabula. Simptomi, kuru gadījumā nepieciešama tūlītēja rīcība [8]**

<i>Simptomi</i>	<i>Vecums</i>
Asiņošana no taisnās zarnas ar vienlaicīgi traucētu vēdera izeju, aizcietējumi vai šķidra vēdera izeja pēdējās sešas nedēļas	Jebkurā vecumā
Caur vēdera priekšējo sienu palpējams veidojums labajā vēdera pusē	Jebkurā vecumā
Palpējami veidojumi digitorektālas izmeklēšanas laikā	Jebkurā vecumā
Pastāvīga asiņošana no taisnās zarnas kā vienīgais simptoms	≥ 60 gadi
Traucēta vēdera izeja bez asiņošanas	≥ 60 gadi
Dzelzs deficīta anēmija bez zināma iemesla (Hb<11 g/dL vīriešiem, Hb<10 g/dL sievietēm menopauzē)	Jebkurā vecumā

### **3.2.3. Primāra resnās un taisnās zarnas vēža diagnostika (skat. 1., 2., 5.algoritmu)**

Kolonoskopija ir izvēles metode resnās un taisnās zarnas veidojumu diagnostikā (diagnoze verificējama histoloģiski). Gadījumos, kad diagnoze nav uzstādīta kolonoskopijas laikā, jo (1) procedūra nav tikusi pabeigta, (2) kolonoskopija nav iespējama vai (3) kolonoskopijas laikā audzēja lokalizāciju nav iespējams noteikt, papildu izmeklēšanas metodes ir bārija klizma un virtuālā kolonoskopija ar CT palīdzību. Izvēles metode no otrās rindas diagnostikas metodēm resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikā ir virtuālā kolonoskopija ar CT palīdzību, jo bārija klizma ir mazāk precīza metode. Audzēja tetovēšana kolonoskopijas laikā atvieglo nelielu audzēju perioperatīvu atrašanu. Ja zarnu nosprostojuma dēļ kolonoskopiju nav iespējams pabeigt, tā ir jāatkārto 3-6 mēnešus pēc operācijas.

Attālu metastāžu diagnostikas nolūkā veic vēderdobuma CT un plaušu rentgenogrāfiju.

Dažādu metožu jutība (%) resnās zarnas vēža diagnostikā (pierādījumu līmenis) ir sekojoša:

- kolonoskopija – 79-100% [9] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 2**));
- bārija klizma – 61-100% [9] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 2**)).
- virtuālā kolonoskopija ar CT palīdzību – 96% (TI 95% 91-99%) [10] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 2**)).

- Audzēja iezīmēšana, ievadot zemgļotādā krāsvielu kolonoskopijas laikā pirms laparoskopiskas operācijas, nodrošina adekvātu audzēja vizualizāciju operācijas laikā 70-98% pacientu [11] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 3**)).

### ***3.2.4. Primāra resnās un taisnās zarnas vēža diagnostika gadījumos, kad kolonoskopija nav iespējama***

Ja kolonoskopiju nav iespējams veikt vai pabeigt, tad pacientiem izdara virtuālo kolonoskopiju ar CT palīdzību, kuras **pozitīvā paredzes vērtība** kolorektālā vēža diagnostikā ir 93% [12] [13] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 3**)).

3,2% pacientu, kuriem neizdevās pabeigt kolonoskopiju, ar bārija klizmas palīdzību iespējams diagnosticēt par 1 cm lielākus ļaundabīgus jaunveidojumus. Viltus pozitīva atrade ir 0,6% gadījumu [13] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 3**)).

Isolēta CEA līmeņa noteikšana primāra resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikā netiek ieteikta testa zemās jutības dēļ. CEA testa jutība ir 40%, specifiskums 90% [14] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 2**)).

### ***3.2.5. Klīniskie apsvērumi, izmeklējot resnās un taisnās zarnas vēža pacientus ar nozīmīgām blakusslimībām***

Ja pacientiem ir nozīmīgas blakusslimības, jāizvēlas piemērotākā izmeklēšanas metode. Veicot virtuālo kolonoskopiju ar CT palīdzību, iespējams, ir lietderīgi izmantot aknu datortomogrāfijā lietojamu specifisku kontrastvielu, tādējādi izvairoties no nevajadzīgiem ultraskaņas izmeklējumiem. Šī lēmuma pieņemšana ir atkarīga no tā, vai pacientam perspektīvā būs iespējama vienmomenta zarnu un aknu metastāžu rezekcija.

Resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikā virtuālajai kolonoskopijai ar MR palīdzību jutība ir 91%, specifiskums 98% [15]. Šī metode ir dārgāka un komplikētāka nekā virtuālā kolonoskopija ar CT palīdzību, toties virtuālās kolonoskopijas ar MR palīdzību laikā pacients netiek pakļauts radiācijas iedarbībai, tādēļ tās izmantošana apsverama gados jauniem pacientiem un grūtniecēm.

Kolorektālā vēža gadījumā sinhronas aknu metastāzes ir 20% pacientu [16].

Kolorektālā vēža pacientiem sinhronu audzēju esamību novēro 2-7% gadījumu [17]. Pacientiem ar plašu metastātisku procesu aknās sinhronu audzēju atrašanai ir mazāka klīniskā nozīme.

### ***3.2.6. Slimības reģionālās izplatības noteikšana pacientiem ar primāru resnās un taisnās zarnas vēzi (skat. 2., 5., 8.algoritmu)***

Izmeklējumi vēža reģionālās izplatības noteikšanai:

- Vēderdobuma CT ir indicēta:
  - pacientiem ar aizdomām par lokāli izplatītu audzēju;
  - pacientiem, kuriem ir plānota laparoskopiska operācija.

- Praktisku apsvērumu dēļ vēderdobuma/aknu datortomogrāfijas rezultātus izmanto slimības klīniskās stadijas noteikšanai pirms operācijas.
- Pacientiem pirms plānveida taisnās zarnas operācijas ir veicama MRI mazajam iegurnim un/vai transrektāla US, ja taisnās zarnas audzējs lokalizēts mazā iegurņa robežās vai anālajā apvidū, bet nav veicama, ja taisnās zarnas audzējs lokalizēts virs mazā iegurņa robežas. Tas dod iespēju objektīvi adekvāti precizēt diagnozi un plānot ārstēšanu, pacientus ar lokāli izplatītu audzēju novirzot pirmsoperācijas staru un ķīmijterapijas veikšanai.

Resnās zarnas vēža pacientiem parasti netiek veikta neoadjuvanta terapija, tādēļ slimības lokālas izplatības noteikšanai pirms operācijas nav tik liela nozīme kā taisnās zarnas vēža gadījumos. Aptuveni 15% resnās zarnas vēža pacientu ir lokāli izplatīta slimība. Ja audzējs ir ieaudzis blakusesošajos orgānos, adekvāta ārstēšanas metode ir vairāku iesaistīto orgānu rezekcija vienā gabalā. Atsevišķos gadījumos neoadjuvanta terapija var būt izvēles metode.

Lielos kohortas pētījumos noskaidrots, ka ne visi pacienti ar lokāli izplatītu slimību saņem piemērotu ķirurģisku ārstēšanu – viņiem dzīvildze ir mazāka nekā pacientiem adekvātas ārstēšanas gadījumos [18]. Vairākos pētījumos ir aprakstīta vēderdobuma CT izmeklējumu nozīme ārstēšanas izvēlē – Isbistera (*Isbister*) u.c. pētījumā [19] 12% pacientu un Bārtona (*Barton*) u.c. pētījumā 19% pacientu [20] pēc vēderdobuma datortomogrāfijas veikšanas tika mainīta sākotnēji plānotā terapijas taktika. Kantorovas (*Kantorova*) u.c. pētījumā pirms operācijas veiktā PET rezultāti lika mainīt agrāk izvēlēto ķirurģiskās ārstēšanas apjomu 13% pacientu [21].

Resnās zarnas vēža metastāžu izplatību reģionālajos limfmezglos ar vēderdobuma CT palīdzību iespējams noteikt 73-75% gadījumu, ja limfmezglu izmērs ir >1 cm vai ir 3 limfmezglu konglomerāts, kurā limfmezgla izmērs ir <1 cm [22] [23].

Dažādu resnās zarnas vēža diagnostikas metožu nozīme attiecībā uz ārstēšanas plānu maiņu (pierādījumu līmenis):

- Pirms operācijas veiktās datormogrāfijas rezultāti lika mainīt ārstēšanas taktiku 4-19% pacientu [19] [20] [24] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 2**)).
- PET izmantošanas rezultātā mainījās ārstēšanas plāns 8% pacientu un ķirurģiskās ārstēšanas taktika 13% pacientu [21] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 3**)).
- Vēderdobuma CT jutība reģionālas limfadenopātijas diagnostikā pacientiem ar kolorektālo vēzi ir 75%. Audzēja invāzijas noteikšanai ar vēderdobuma CT jutība ir 60% un specifiskums 67% [23] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 3**)).
- PET jutība un specifiskums reģionālās limfadenopātijas diagnostikā ir attiecīgi 29% un 88% [21] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 3**)).

### ***3.2.7. Klīniskie apsvērumi resnās un taisnās zarnas vēža pacientu izmeklēšanā***

Resnās zarnas vēža lokālas izplatības noteikšanai pirms operācijas nav tik liela nozīme kā taisnās zarnas vēža gadījumos. Tomēr precīza lokāli izplatītas slimības



pirmsoperācijas diagnostika palielina izredzes izvēlēties optimālo ārstēšanas metodi. Pašreiz nav pietiekamu datu par vēderdobuma orgānu CT nozīmi, novērtējot primārā resno zarnu audzēja lokālu izplatību. Vēderdobuma orgānu CT ir indicēta gadījumos, kad ir aizdomas par lokālu slimības izplatību vai ir plānota laparoskopiska operācija. Laparoskopiskas operācijas gadījumā vēderdobuma orgānu CT pirms operācijas ir indicēta praktisku apsvērumu dēļ, lai adekvāti plānotu operāciju un turpmāko ārstēšanu.

Tādiem faktoriem kā pacienta vispārējais fiziskais stāvoklis un blakusslimības ir lielāka nozīme nekā pacienta kalendārajam vecumam.

### **3.2.8. Resnās un taisnās zarnas vēža diagnozes histoloģiska verifikācija**

Katra jaunatklāta audzēja diagnoze ir verificējama histoloģiski.

Iespējami drīz pēc paveiktas operācijas patoloģiem ir jādod slēdziens multidisciplinārajam konsīlijam par katru izpētīto rezecēto audu paraugu [8]. Noteikti ir jābūt precīzētam audzēja rezekcijas līniju stāvoklim (t.i., vai rezekcijas līnijā ir vai nav atrastas audzēja šūnas).

Radikāli ārstētiem resnās zarnas vēža pacientiem ir noteikti jāizmeklē 12 vai vairāk limfmezgli; ja vidējais izmeklēto limfmezglu skaits regulāri ir mazāks par 12, tad ir nopietni jānovērtē ķirurga un patologa profesionālās darbības kvalitāte.

Taisnās zarnas vēža gadījumā ir jānoskaidro audzēja izmērs (lielums), stadija, tips, malignitātes pakāpe (*grade*), audzēja izcelsme, invāzijas dziļums, izņemto limfmezglu skaits un metastātisko limfmezglu skaits, rezekcijas līniju stāvoklis (audzēja šūnu esamība/neesamība tajās), tai skaitā cirkulārās rezekcijas robežas (CRM) iesaiste onkoloģiskajā procesā vai tās tīrība (vēža šūnu neesamība) [8].

Adekvātas limfadenektomijas nosacījumi:

- Izmeklējamo limfmezglu sākotnējās atrašanās (lokālizācijas) vieta ir jāatzīmē nosūtījumā uz patoloģisko izmeklēšanu.
- Izmeklēto limfmezglu sākotnējās atrašanās (lokālizācijas) vieta ir jāatzīmē arī patoloģiskā izmeklēšanas protokolā.
- Ārpus rezekcijas zonas esoši klīniski izmainīti limfmezgli ir uzskatāmi par potenciāli metastātiskiem, jāveic to biopsija vai tie ir jāizņem operatīvā ceļā.
- Lai varētu noteikt kategoriju N, jāizmeklē vismaz 12 limfmezgli [25] [26].

### **3.3. Pacienti ar augstu resnās un taisnās zarnas vēža risku**

Dažām pacientu kategorijām ir paaugstināts resnās un taisnās zarnas vēža risks, piemēram, pacientiem ar čūlainu kolītu un multipliem vai liela izmēra polipiem (>1 cm).

Saskaņā ar pašreizējiem priekšstatiem par resnās un taisnās zarnas vēža patoģenēzi 15-30% gadījumu slimība ir saistīta ar pārmantojamību, kad KRV ir sastopams pacienta pirmās un otrās pakāpes radniekiem [26] [27]. Mazāk nekā 5% ģimenes resnās un taisnās zarnas vēžu gadījumu ir novērojami vēža sindromi [28] [29].

Pacientiem ar aizdomām par pārmantotu resnās un taisnās zarnas vēzi un pacientiem vecumā līdz 50 gadiem ir jānoskaidro **ģimenes anamnēze** – vai pirmās un otrās pakāpes radniekiem ir kāds no tālākminētajiem audzējiem: resnās un taisnās zarnas vēzis, endometrija, olnīcu, tievo zarnu, urīnvada vai nieru izvadsistēmas vēzis.

### **3.3.1. Linča sindroms (Lynch syndrome) s. pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis (HNPCC)**

Linča sindroma diagnostikas kritēriji:

- atbilstība Amsterdamas II vai Betezdas (*Bethesda*) kritērijiem;
- ģimenes anamnēzē nav ģimenes adenomatozās polipozes sindroma (FAP sindroma).

**Kritēriji HNPCC diagnostikā:**

#### **■ Amsterdamas II kritēriji:**

1. Vismaz trijiem ģimenes locekļiem ir HNPCC spektra onkoloģiska slimība (resnās un taisnās zarnas, endometrija, olnīcu, tievo zarnu, urīnvada vai nieru izvadsistēmas vēzis) – vienam pirmās pakāpes radniekam viena veida un diviem citiem otrās pakāpes radniekiem cita veida audzējs.
2. Šī onkoloģiskā spektra slimībām jābūt novērotām vismaz divās paaudzēs.
3. Vismaz vienam HNPCC spektra onkoloģiskās slimības gadījumam ģimenē jābūt diagnosticētam vecumā līdz 50 gadiem; audzējam jābūt histoloģiski verificētam.
4. Pirms tam ir jāizslēdz ģimenes polipozā adenomatoze (FAP).
5. Gadījumā, ja pacients tikai daļēji atbilst Amsterdamas II kritērijiem un ir aizdomas par Linča sindromu, ir apsverama onkoģenētiskā konsultācija [30].

#### **■ Betezdas (*Bethesda*) kritēriji [31]:**

1. Resnās un taisnās zarnas vēzis diagnosticēts pacientiem vecumā līdz 50 gadiem.
2. Resnās un taisnās zarnas vēža un ar HNPCC saistīta vēža<sup>1</sup> vienlaicīga vai vēlāka diagnostika pacientiem jebkurā vecumā.
3. Resnās un taisnās zarnas vēzis, kura patohistoloģiskā atrade<sup>2</sup> liecina par MSI-H audzēju, diagnosticēts pacientiem vecumā līdz 60 gadiem<sup>3</sup>.
4. Resnās un taisnās zarnas vēzis ir diagnosticēts vienam vai vairākiem pacienta pirmās pakāpes radniekiem ar HNPCC audzēju; viens no radniekiem ir vecumā līdz 50 gadiem.
5. Resnās un taisnās zarnas vēzis diagnosticēts diviem un vairāk pirmās un otrās pakāpes radniekiem ar HNPCC audzēju, jebkurā vecumā.

### **3.3.2. Ģimenes adenomatozā polipoze (FAP sindroms)**

Autosomāli dominants sindroms, kas ir saistīts ar APC gēna mutāciju. Slimība manifestējas kā zarnu adenomatoza polipoze un tai raksturīgs augsts resnās un taisnās

<sup>1</sup> Resnās un taisnās zarnas vēzis, endometrija vēzis, kuņģa, olnīcu, aizkuņģa dziedzera, urīnvada un nieru blodiņu vēzis, žultsceļu vēzis, smadzeņu audzēji (parasti glioblastoma, Tirko (*Turcot*) sindroms), tauku dziedzera adenomas un keratoakantomas, *Muir-Torre* sindroms.

<sup>2</sup> Audzēju infiltrē limfocīti, Krona slimībai līdzīga limfocitāra reakcija, mucinoza/gredzenšūnu diferenciacija un medulāra augšana.

<sup>3</sup> Ekspertu vidū nav vienprātības par pacientu vecumu; sporādiskais resnās un taisnās zarnas vēzis reti ir vecumā līdz 60 gadiem.

zarnas vēža attīstības risks pacienta dzīves laikā. Nesen ir atklāta mutācija gēnā MUTYH, kuru pārmanto pēc autosomāli recesīvā tipa. MUTYH gēna mutācija ir saistīta ar FAP sindroma fenotipiski vieglāku manifestāciju.

#### **FAP sindroma fenotipiskās formas:**

- Resno zarnu adenomatoza polipoze.
- Gārdnera (*Gardner*) sindroms (ja ir manifestācijas ārpus gremošanas trakta: osteomas, it īpaši apakšžoklī; apzarņa vai vēderdobuma fibromatoze; ādas epidermoīdās cistas).
- Tirko (*Turkot*) sindroms (ja ir CNS ļaundabīgi audzēji), kam izšķir divus veidus:
  - FAP sindroms ar smadzeņu audzēju, parasti – meduloblastomu;
  - HNPCC ar glioblastomu.

#### **FAP diagnostiskie kritēriji [31]:**

- APC vai MUTYH gēnu mutācija.
- $\geq 100$  kolorektālu adenomatozu polipu (klasiskā manifestācija).
- Pacientiem ar FAP sindromu ģimenē resnās un taisnās zarnas adenomas pirms 30 gadu vecuma.
- Intraabdomināla desmoīda fibromatoze, apakšžokļa osteoma vai multiplas epidermoīdas cistas pacientiem ar FAP sindromu ģimenē.

***Ārpus resnajām zarnām lokalizētu polipu diagnostikai ir svarīga nozīme pacientu novērošanā pēc operācijas!***

Pacientiem ar FAP sindromu divpadsmitpirkstu zarnas polipi sastopami 97% gadījumumu.

Divpadsmitpirkstu zarnas polipi parasti izvietojas periampulāri. Tie bieži ir multipli, var būt tubulāras, tubulāri vilozas vai vilozas dabas. Pēc divpadsmitpirkstu zarnas polipu rezekcijas bieži novēro recidīvu; tajos var attīstīties displāzija [32].

3-4% divpadsmitpirkstu zarnas polipu var malignizēties.

Divpadsmitpirkstu zarnas adenokarcinoma ir biežākais nāves iemesls pacientiem ar FAP sindromu pēc profilaktiskas resnās un taisnās zarnas rezekcijas.

#### **Ārpuszarnu FAP sindroma manifestācijas veidi:**

- Labdabīgas manifestācijas:
  - Iedzimta retīnas epitēlija pigmentācija (70-80% gadījumu).
  - Epidermoīdas cistas (50%).
  - Osteomas (50-90%).
  - Desmoīdi audzēji (10-15%).
  - Zobu skaits lielāks par standarta skaitu (11-27%).
  - Virsnieru adenoma (7-13%).
- Ļaundabīgi audzēji:
  - Vairogdziedzera vēzis (2-3%).
  - Smadzeņu audzēji (<1%).
  - Hepatoblastoma (~1%).

### **3.3.3. Peica-Džegersa (Peutz-Jeghers) sindroms (PJS)**

PJS ir rets autosomāli dominants sindroms, kuram ir raksturīgi polipi tievajās zarnās, resnajā un taisnajā zarnā un gļotādas un ādas pigmentācijas traucējumi. Resnās un taisnās zarnas vēža risks cilvēkiem ar šo sindromu ir 10-20%.

### **3.3.4. Juvenilās polipozes sindroms (JPS)**

JPS ir rets sindroms, kurš manifestējas jau bērnībā kā resnās un taisnās zarnas polipi. Tā gadījumā kolorektālā vēža risks ir 10-38%, kuņģa vēža risks – 21%. Aptuveni 50% gadījumu ir mutācijas SMAD4 gēnā.

## **3.4. Laboratoriskie, t.sk. ģenētiskie, izmeklējumi pārmantota resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikā**

**Ģenētiskie izmeklējumi** ir indicēti šādām pacientu kategorijām:

- Pacientiem, kuru diviem radniekiem līdz 50 gadu vecumam bija Linča (*Lynch*) sindroma spektra audzējs.
- Pacientam ir HNPCC sindroma spektra slimība.
- Pacients vecumā līdz 40 gadiem.
- Zināma mikrosatelītu nestabilitāte pacientam līdz 60 gadu vecumam vai jebkurā vecumā, ja pacienta pirmās pakāpes radniekam ir HNPCC spektra onkoloģiskā slimība [31].

Ja ģimenes anamnēzē ir dati, kas liek domāt par HNPCC, veic:

- **mikrosatelītu nestabilitātes** noteikšanu audzēja audos un
- **imūnhistoķīmiskos izmeklējumus**, lai atlasītu pacientus padziļinātai ģenētiskai izmeklēšanai.

### **Mikrosatelītu nestabilitāte (Microsatellite instability (MSI)) un tās noteikšana**

Mikrosatelīti ir īsas 1-5 DNS bāžu sekvences, kuras atrodas gan kodējošos, gan nekodējošos genoma reģionos. DNS replikācijas laikā šajās vietās var būt kļūdas, kā rezultātā mikrosatelītu izmēri meitas šūnās mainās. To sauc par mikrosatelītu nestabilitāti (MSI). DNS kļūdu reparācijas sistēma (*mismatch repair (MMR) system*) atpazīst kļūdas, bet gadījumos, kad ģeneratīvas mutācijas rezultātā vienā no MMR gēnu allēlēm ir mutācija, zudusi vai inaktivēta cita normāla allēle, vēža pacientu DNS parādās mikrosatelītu nestabilitāte (MSI).

Audzējus atkarībā no mikrosatelītu statusa iedala šādi [31] [33]:

- audzēji, kuros mikrosatelīti ir stabili (*microsatellite stable (MSS)*), proti, dezoksiribonukleīnskābē ar ASV Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute*) apstiprinātu metodoloģiju neatrod mikrosatelītu nestabilitātes marķierus (nav mikrosatelītu nestabilitātes);
- audzēji ar augstu mikrosatelītu nestabilitāti (*MSI-high (MSI-H)*) – dezoksiribonukleīnskābē ar ASV Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute*) apstiprinātu metodoloģiju atrod divus un vairāk mikrosatelītu nestabilitātes marķierus;

- audzēji ar zemu mikrosatelītu nestabilitāti (*MSI-low (MSI-L)*) – dezoksiribonukleīnskābē ar ASV Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute*) apstiprinātu metodoloģiju atrod vienu mikrosatelītu nestabilitātes marķieri.

Mononukleotīdu atkārtojumu sekvenču nestabilitāte viena pati (bez citiem faktoriem) norāda uz hMSH6 mutāciju, kura ir saistīta ar augstu resnās un taisnās zarnas vēža risku (kolorektāls vēzis 69% vīriešiem un 30% sievietēm); 71% sieviešu attīstas endometrija vēzis [34].

Lielākajā daļā HNPCC gadījumu ir MSI-H. Augsta mikrosatelītu nestabilitāte var palīdzēt apstiprināt HNPCC diagnozi, galvenokārt skaitliski nelielās ģimenēs [35] [36] [37] [38] [39]. 70% HNPCC pacientu adenomās ir MSI-H un imūnhistoķīmiski identificējams DNS reparācijas sistēmas proteīna defekts, kura pamatā ir ģeneratīva mutācija [35].

10-15% pacientu ar sporādisku kolorektālu vēzi ir MSI-H [40] [41]. Līdz ar to MSI-H atrade ir interpretējama kontekstā ar pacienta vecumu un ģimenes anamnēzi. Hipermetilēšana un epigēnētiskas izmaiņas *hLMH1* gēnā izraisa augstu mikrosatelītu nestabilitāti sporādiska resnās un taisnās zarnas vēža pacientiem [41].

Molekulārie testi eventuāli var palīdzēt atšķirt HNPCC no sporādiska MSI-H resnās un taisnās zarnas vēža. Piemēram, BRAF gēna mutācija novērojama vairumā sporādiska vēža gadījumu un praktiski nekad nav HNPCC pacientiem [42]. Pagaidām vēl molekulārie testi nav lietojami rutīnas izmeklējumos, tomēr to izmantošana būtu apsverama speciāli atlasītiem pacientiem un klīniskajos pētījumos.

Ir izveidotas modificētas Betezdas vadlīnijas, lai palīdzētu atlasīt pacientus MSI molekulārā testa veikšanai un atvieglotu augsta riska ģimenes resnās un taisnās zarnas vēža sindromu diagnostiku [43].

### ***Imūnhistoķīmiskie izmeklējumi pacientu atlasei padziļinātai ģenētiskai izmeklēšanai***

Imūnhistoķīmijas metode ir ļoti jutīga un specifiska – šos izmeklējumus izmanto, lai identificētu DNS reparācijas (korekcijas) sistēmas (MMR) proteīnus, kurus kodē MLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2 gēni. Šo proteīnu deficīts, iespējams, norāda uz ģeneratīvu mutāciju.

Pacientu atlasē imūnhistoķīmisko izmeklējumu veikšanai var izmantot Betezdas kritērijus [44].

## **3.5. Resnās un taisnās zarnas vēža stadiju noteikšana un klasifikācija**

5.tabulā uzskaitītas resnās zarnas vēža TNM kategorijas un raksturota šī ļaundabīgā audzēja izplatība pēc **AJCC 2010** un **UICC 2009** klasifikācijas. Tabula adaptēta, izmantojot tās nosaukumā norādītos literatūras avotus.

5.tabula. Resnās un taisnās zarnas vēža TNM kategorijas un audzēja izplatības raksturojums (UICC 2009, 7.pārskats; AJCC 2010, 7.pārskats)\*

<i>TNM kategorijas</i>	<i>Resnās un taisnās zarnas ļaundabīgā audzēja izplatība</i>
<b>Primārais audzējs (T)</b>	
<b>Tx</b>	Primāro audzēju nav iespējams novērtēt
<b>T0</b>	Nav datu par primāru audzēju
<b>Tis</b>	<i>Carcinoma in situ</i> : intraepiteliāls audzējs vai audzēja invāzija <i>lamina propria</i> <sup>a</sup>
<b>T1</b>	Audzēja invāzija zemgļotādā (submukozā)
<b>T2</b>	Audzēja invāzija zarnas muskuļslānī <i>lamina muscularis propria</i>
<b>T3</b>	Audzēja invāzija caur <i>lamina muscularis propria</i> perikolorektālajos audos
<b>T4a</b>	Audzēja penetrācija līdz viscerālā peritoneja virsmai <sup>b</sup>
<b>T4b</b>	Audzēja tieša invāzija citos orgānos vai struktūrās vai saaugšana ar tiem <sup>b,c</sup>
<p><i>Piezīme:</i> <sup>a</sup> Tis ietver vēža šūnas, kuras norobežotas intraepiteliālajā membrānā (<i>glandular basement membrane</i>) (intraepiteliāli) vai gļotādas <i>lamina propria</i> (intramukozi) bez izplatības caur gļotādas <i>lamina muscularis</i> uz zemgļotādu (submukozu).</p> <p><sup>b</sup> T4 gadījumā tiešā invāzija nozīmē invāziju citos orgānos vai citos resnās/taisnās zarnas segmentos [audzēja] tiešas izplatības (mikroskopiski apstiprinātas) caur serozu rezultātā (piem., aklās zarnas karcinomas invāzija s-veida zarnā) vai retroperitoneāli vai subperitoneāli lokalizēta vēža gadījumā – tieša citu orgānu vai struktūru invāzija, pateicoties izplatībai aiz <i>lamina muscularis propria</i> (t.i., notiek lejupejošās lokzarnas (<i>colon descendens</i>) mugurējās sienas audzēja invāzija kreisajā nierē vai vēderdobuma sānu (laterālajā) sienā; vai notiek taisnās zarnas vidusdaļas vai distālās daļas vēža invāzija prostatā, sēkliniekos, dzemdes kaklā vai makstī).</p> <p><sup>c</sup> Audzēju, kas ir masīvi saaudzis ar citiem orgāniem vai struktūrām, klasificē kā T4b. Tomēr, ja mikroskopiski neapstiprinās audzēja šūnu klātbūtne saaugumos, audzējs būtu klasificējams kā pT1-4a atkarībā no sienas invāzijas anatomiskā dziļuma. V un L klasifikācijas būtu lietojamas, lai identificētu vaskulārās vai limfātiskās invāzijas esamību vai neesamību, bet PN specifiskais faktors būtu lietojams perineirālas invāzijas gadījumā.</p>	
<b>Reģionālie limfmezgli (N)</b>	
<b>Nx</b>	Reģionālos limfmezglus nav iespējams novērtēt
<b>N0</b>	Nav metastāžu reģionālajos limfmezglos
<b>N1</b>	Ir metastāzes 1-3 reģionālajos limfmezglos
<b>N1a</b>	Ir metastāzes vienā reģionālajā limfmezglā
<b>N1b</b>	Ir metastāzes 2-3 reģionālajos limfmezglos
<b>N1c</b>	Ir audzēja depozīts(i) subserozā, mezentērijā vai neperitonizētajos perikoliskajos vai perirektālajos audos bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos
<b>N2</b>	Ir metastāzes 4 vai vairāk reģionālajos limfmezglos
<b>N2a</b>	Ir metastāzes 4-6 reģionālajos limfmezglos
<b>N2b</b>	Ir metastāzes 7 vai vairāk reģionālajos limfmezglos
<b>Attālās metastāzes (M)</b>	
<b>M0</b>	Nav attālu metastāžu
<b>M1</b>	Ir attālas metastāzes

\* Pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

<i>TNM kategorijas</i>	<i>Resnās un taisnās zarnas ļaundabīgā audzēja izplatība</i>
<b>M1a</b>	Metastāzes vienā orgānā vai struktūrā (piem., aknās, plaušās, olnīcās, ārpusreģionālajos limfmezglos)
<b>M1b</b>	Metastāzes vairāk nekā vienā orgānā/struktūrā vai peritonejā.

TNM klasifikācijā izmantoti īsi apzīmējumi, kuri sniedz vienotu priekšstatu par klīniskajiem datiem audzēja izplatībā – tā raksturo ļaundabīgo audzēju izplatību, kuras pamatā ir trīs komponenti:

- 1) kategorija T – primārā audzēja izplatība;
- 2) kategorija N – metastāžu esamība/neesamība reģionārajos limfmezglos;
- 3) kategorija M – attālu metastāžu esamība/neesamība.

TNM klasifikācijā lieto ciparus, kas apzīmē ļaundabīgā audzēja izplatību:

- 1) Tx, T0, Tis, T1, T2, T3, T4;
- 2) Nx, N0, N1, N2;
- 3) M0, M1.

Ļaundabīgā audzēja stadija tiek noteikta, apvienojot attiecīgi T1, T2, T3, T4 un N0, N1, kā arī M0 un M1. Ja nepieciešama audzēja izplatības detalizācija, pamatkategorijas var sadalīt, piem., T4a, T4b; N1a, N1b, N1c, N2a, N2b; M1a, M1b.

### **Simbols p**

Priedēkli p pievieno TNM kategorijām, kuras lieto audzēja histopatoloģiskajā jeb pēcooperācijas klasifikācijā (pēcooperācijas patohistoloģiskās izmeklēšanas rezultātu klasifikācijā), kura balstās uz izmeklēšanas datiem, kas iegūti pirms ārstēšanas un papildināti ar operācijas datiem un operācijas materiāla patohistoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem.

pT, pN un pM kategorijas atbilst T, N un M kategorijām.

Pēc reģionālās limfadenektomijas parasti histoloģiski izmeklē 12 vai vairāk limfmezglu (saskaņā ar UICC un AJCC rekomendācijām, lai būtu iespējama TNM prognostiskas stadijas noteikšana) [2]. Patologam pēc operācijas materiāla izmeklēšanas ir jāprecizē slimības stadija (sk. 6. tabulu).

Ja izmeklētajos limfmezglos metastāzes nekonstatē, bet limfmezglu tradicionāli izmeklējamais skaits nav atrasts, pN kategorija klasificējama kā pN0.

### **Simbols y**

Ja klasifikāciju veic sākotnējās kompleksās terapijas laikā vai pēc tās, cTNM vai pTNM kategoriju apzīmē ar priedēkli y, lai raksturotu audzēja izplatību tieši šīs izmeklēšanas laikā (ypTNM, ycTNM); y kategorija nav domāta audzēja izplatības novērtēšanai pirms kompleksās ārstēšanas.

### **Simbols r**

Ar priedēkli r apzīmē audzēja recidīvu pēc no slimības brīvā intervāla (*disease-free survival*).

## Simbols R

Simbols R apzīmē atlieku audzēju (raksturo veiktās zarnu rezekcijas radikalitāti):

- Rx Atlieku audzēja esamību nav iespējams novērtēt.
- R0 Nav atlieku audzēja.
- R1 Ir mikroskopisks atlieku audzējs.
- R2 Ir makroskopisks atlieku audzējs.

## Simbols V

Simbols V apzīmē vaskulāro invāziju:

- Vx Vaskulāro invāziju nav iespējams novērtēt.
- V0 Nav vaskulāras invāzijas.
- V1 Ir mikroskopiska vaskulāra invāzija.
- V2 Ir makroskopiska vaskulāra invāzija.

Makroskopisku invāziju vēnas sienās (kad nav audzēja vēnas lūmenā) klasificē kā V2.

## Simbols L

Simbols L apzīmē limfātisko invāziju:

- Lx Limfātisko invāziju nav iespējams novērtēt.
- L0 Nav limfātiskās invāzijas.
- L1 Ir limfātiska invāzija.

Termins *morfoloģiskā malignitāte (Grade)* apzīmē ne tikai audzēja histoloģiskās diferenciacijas pakāpi, bet arī citus ar audiem saistītos parametrus – prediktīvos faktorus, piem., šūnu kodolu pleomorfismu, mitožu daudzumu u.c.

Klīniskajā praksē tiek izmantotas vairākas **resnās un taisnās zarnas vēža klasifikācijas** (sk. 6.tabulu):

- TNM klasifikācija (UICC 2009, AJCC 2010);
- Djūksa (*Dukes*) klasifikācija (1932; 1957);
- Astlera-Kollera (*Astler-Coller*) klasifikācija (1954) – Djūksa klasifikācijas modifikācija (lieto galvenokārt ASV).

Djūksa (*Dukes*, 1932, 1957) klasifikācija balstās uz audzēja invāzijas dziļumu zarnas sienā un cauri tai (šī klasifikācija gadu gaitā ir daudzreiz mainījusies, papildināta arī vēlāk (*Astler-Coller*)). Pēc oriģinālās Djūksa klasifikācijas I stadija atbilst Djūksa A, II – Djūksa B un III – Djūksa C stadijai.

TNM klasifikācija patoloģisko procesu raksturo pilnīgāk nekā Djūksa un Astlera-Kollera klasifikācijas, kuras tādēļ turpmāk šajās vadlīnijās netiek izmantotas, lai neveicinātu vēža slimību neadekvātu interpretāciju.

6.tabulā parādīta resnās un taisnās zarnas vēža anatomiskās stadijas/prognostiskās grupas un to atbilstība Djūksa un modificētajai Astlera-Kollera klasifikācijai.



6.tabula. Resnās un taisnās zarnas vēža anatomiskās stadijas/prognostiskās grupas un to atbilstība Djūksa un modificēto Astlera-Kollera klasifikācijai

<b>Stadija</b>	<b>UICC 2009/AJCC 2010</b>			<b>Djūksa (Dukes) klasifikācija*</b>	<b>Modificētā Astlera-Kollera (Astler-Coller) klasifikācija (MAC)</b>
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>		
0	Tis	N0	M0	–	–
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	T jebkurš	N jebkurš	M1a	–	–
IVB	T jebkurš	N jebkurš	M1b	–	–

*Piezīme:* cTNM ir klīniskā klasifikācija, pTNM ir patoloģiskā klasifikācija. Priedēkli y lieto to vēžu gadījumā, kuri klasificēti pēc iepriekš saņemtas neoadjuvantas terapijas (piem., ypTNM). Pacientiem, kuriem ir pilnīgs patoloģiskās (histoloģiskās) izmeklēšanas rezultāts, ir ypTON0cM0, kas atbilst 0 vai I grupas stadijai. Priedēkli r lieto to vēžu gadījumā, kuri ir recidivējuši pēc no slimības brīvā intervāla (rTNM).

\*Djūksa stadiju B veido prognostiski labākas (T3 N0 M0) un sliktākas (T4 N0 M0) prognostiskās grupas, tāpat kā Djūksa stadiju C (attiecīgi T jebkurš N1 M0 un T jebkurš N2 M0).

## 4. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĶIRURĢISKA ĀRSTĒŠANA

### 4.1. Resnās un taisnās zarnas vēža izraisītas resno zarnu obstrukcijas optimālā ārstēšana (*skat. 2., 5., 7., 8., 9., 10., 11.algoritmu*)

Kolorektāla vēža izraisītas resno zarnu obstrukcijas ārstēšanai ir apsverama stenta ievietošana, ja ir zarnas daļas dilatācija proksimāli no obstrukcijas vietas un ja ir iespējama stenta ievietošana **akūtā** kārtā.

Stenta ievietošanas gadījumā pēc dažām nedēļām ir ieteicama audzēja rezekcija un primārās anastomozes izveidošana.

Pacientiem, kuriem zarnu obstrukciju ārstē ķirurģiski, pirmās operācijas laikā jāveic audzēja rezekcija.

Pacientiem, kuriem albumīna koncentrācija ir mazāka par 20 mmol/l, ir ascīts, astēnija (svara zudums >5% viena mēneša laikā vai >10% sešu mēnešu laikā), ir jānodrošina **konservatīva** ārstēšana, pēc audzēja rezekcijas izveidojot primāru anastomozi.

Pacientiem ar resnās un taisnās zarnas obstrukciju primāras viena etapa un divu etapu rezekcijas gadījumos komplikāciju risks ir līdzīgs [45] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469) (**VIKC pierādījumu līmenis 2**)).

### 4.2. Primāra resnās un taisnās zarnas audzēja rezekcija vai vairāketapu operācija

Vairākos pētījumos ir salīdzināta kreisās puses kolorektālā vēža rezekcija ar rezekciju pēc zarnu dekompresijas, izmantojot stentu vai izveidojot stomu (divu etapu ķirurģija); Kohreina (*Cochrane*) pētījumā ir veikta šo pētījumu rezultātu metaanalīze [46].

Šobrīd trūkst kvalitatīvu randomizētu kontrolētu pētījumu, kuros salīdzināta kolorektālā vēža pacientu ar akūtu zarnu nosprostojumu ķirurģiska ārstēšana vienā vai divos etapos. Vienīgajā atlasītajā pētījumā vieneta pa zarnu rezekcijas gadījumā komplikācijas bija sastopamas nedaudz biežāk nekā diveta pu ķirurģiskas ārstēšanas gadījumā (attiecīgi 67% un 53%). Pēcoperācijas mirstība abās grupās bija līdzīga. Dzīvildze nedaudz labāka bija vienā etapā ķirurģiski ārstēto pacientu grupā [45].

### 4.3. Anastomozes vai stomas izveidošana

Randomizētā kontrolētā pētījumā ar relatīvi nelielu pacientu skaitu salīdzināta primāra parciāla resnās zarnas rezekcija ar subtotālu resnās zarnas rezekciju, abu procedūru noslēgumā tika izveidotas anastomozes. Pēcoperācijas komplikāciju risks un pēcoperācijas mirstība abās pacientu grupās bija līdzīga [47].

Vienas institūcijas prospektīvā pētījumā salīdzinātas dažādas ķirurģiskas ārstēšanas metodes kolorektālā vēža pacientiem ar akūtu zarnu obstrukciju. Pētījuma autori secina, ka viena etapa ķirurģiskas ārstēšanas rezultātā ir labi īstermiņa un ilgtermiņa rezultāti ar līdzīgiem vai labākiem pēcooperācijas komplikāciju un pēcooperācijas mirstības rādītājiem nekā pēc konservatīvas divu vai trīs etapu ķirurģiskas ārstēšanas [48]. Abos iepriekšminētajos pētījumos zarnas sagatavotas anastomozes izveidošanai, operācijas laikā iztīrot to saturu.

Nav atšķirības komplikāciju biežumā starp parciālu un subtotālu resnās zarnas rezekciju pacientiem ar akūtu zarnu nosprostoju pēc primāras anastomozes izveidošanas [47] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 2**)).

#### **4.4. Stenta ievietošana un/vai operatīva ārstēšana (skat. 2., 5., 11.algoritmu)**

Saskaņā ar literatūras datiem stenta ievietošana obstrukcijas korekcijai akūtiem pacientiem ir efektīva 90-91% paliatīvi ārstējamo pacientu un 72-85% gadījumu kā pagaidu terapija pirms radikālas operācijas [49] [50].

Vienā prospektīvā pētījumā stenta ievietošana paliatīvas ārstēšanas nolūkā gremošanas trakta caurejamības atjaunošanai bija efektīva 98% gadījumu.

Komplikācijas novērotas 25% gadījumu, tostarp stenta migrācija 16%, perforācija 2% un audzēja ieaugšana 4% gadījumu [51].

Meisnera un kolēģu pētījumā stenta ievietošana pirms operācijas bija efektīva 82% gadījumu, anastomožu nepietiekamība pēc rezekcijas novērota 18% gadījumu [52].

Randomizētā kontrolētā pētījumā par pacientiem ar resnās zarnas obstrukcijas gadījumiem, kad nav iespējama radikāla ārstēšana, salīdzināti pacienti, kuriem ievietots stents, ar pacientiem, kuriem izveidota stoma. Dzīvildzes mediāna abās grupās bija līdzīga (21,4 mēneši pacientiem ar stentu un 20,9 mēneši pacientiem ar stomu) [53]. Lielākajai daļai IV stadijas pacientu nebija nepieciešama paliatīva ķirurģiska ārstēšana un tikai 7% pacientu bija nepieciešama neatliekama medicīniska iejaukšanās obstrukcijas vai perforācijas dēļ [54]. Džonsons (*Johnson*) un kolēģi pētījumā par stenta ievietošanu, līdzīgi kā stomas izveidošanas gadījumā, panāca zarnu obstrukcijas likvidāciju 89% gadījumu. Pēcooperācijas mirstība abās grupās bija līdzīga [55].

Stenta ievietošanas un/vai operatīvas ārstēšanas gadījumā zarnas perforācijas risks ir 2-4%, stenta migrācijas risks – 10-16%, stenta obstrukcijas risks – 4-10% [49] [51] [52] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 3**)).

Paliatīvi ārstētiem pacientiem dzīvildze pēc stenta ievietošanas un operatīvas ārstēšanas (rezekcijas un stomas izveidošanas) neatšķiras [51] [53] [55] pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**VIKC pierādījumu līmenis 2**)).

#### **4.5. Resnās un taisnās zarnas vēža plānveida ķirurģiska ārstēšana (skat. 2., 4., 5., 6., 7., 8., 10.algoritmu)**

##### **Limfadenektomija:**

- Limfmezglu atrašanās vietai jābūt atzīmētai patoloģiskam izmeklējumam.
- Klīniski izmainīti limfmezgli ārpus rezekcijas zonas ir uzskatāmi par potenciāli metastātiskiem, jāveic to biopsija vai limfadenektomija (izņemšana operatīvā ceļā).

Lai varētu novērtēt reģionālo limfmezglu (N) stāvokli, ir izmeklējami vismaz 12 limfmezgli [25].

**Laparoskopiska resno zarnu rezekcija** ir apsverama sekojošos gadījumos [56]:

- ķirurgam ir pieredze laparoskopisku kolorektālu operāciju veikšanā [57] [58];
- pacientam nav vienlaicīgi resnās un taisnās zarnas vēzis vai resnās zarnas vēzis un saaugumu slimība;
- pacientam nav lokāli izplatīta resnās zarnas vēža;
- laparoskopiska operācija nav indicēta pacientiem ar akūtu resnās zarnas obstrukciju vai perforāciju;
- ir nepieciešama visa vēderdobuma apskate [59].

Ja veidojumi ir nelieli, kolonoskopijas laikā (pirms operācijas) ir apsverama to iezīmēšana.

Ja pacientiem ir HNPCC diagnoze (klīniskās izpausmes vai histoloģiski verificēta), viņi ir jaunāki par 50 gadiem un ģimenē ir kolorektālā vēža gadījumi, ir apsverama paplašinātas kolektomijas veikšana.

Visiem taisnās zarnas vēža pacientiem pirms plānveida operācijas obligāti ir veicama transrektāla endoskopiska US un/vai MR izmeklējumus. Lokāli izplatītu audzēju gadījumos ir indicēta pirmsoperācijas staru un ķīmijterapija.

Taisnās zarnas priekšējā rezekcija ir veicama vienlaikus ar totālu mezorektālu ekscīziju (TME), kuras laikā taisnā zarna tiek rezecēta kopā ar pararektālajiem audiem, saglabājot mezorektālās fascijas integritāti [86].

Zemas taisnās zarnas rezekcijas (audzēja lokalizācija <10 cm attālumā no anālās atveres) un ar paaugstinātu risku (tehniski sarežģītas operācijas, pacients ar nozīmīgām blakussaslimšanām) saistītu taisnās zarnas operāciju gadījumos tiek rekomendēta preventīvas ileostomas izveidošana uz 4-8 nedēļām [87], tomēr, tā kā jautājums par ileostomas lietderību minētajos gadījumos ir diskutabls, tad zemas taisnās zarnas rezekcijas gadījumā preventīvas ileostomas izveidošana būtu apsverama, bet ne strikti rekomendējama.

## 5. AKNU METASTĀŽU ĶIRURĢISKĀS ĀRSTĒŠANAS PRINCIPI (*skat. 8., 9.algoritmu*)

### ***Aknu metastāžu ķirurģiskās ārstēšanas principi:***

- Aknu rezekcija ir indicēta gadījumos, kad tehniski to ir iespējams veikt [60].
- Par iespējamu aknu metastāžu ķirurģisko ārstēšanu lemj multidisciplinārs konsīlijs. Konsīlija sastāvā ir ķirurgs ar pieredzi hepatobiliārajā ķirurģijā, radiologs diagnostis ar pieredzi onkoloģisku pacientu vizuālās diagnostikas izmeklējumu veikšanā/rezultātu interpretācijā, radiologs terapeits ar pieredzi onkoloģisko kuņģa-zarnu trakta slimību ārstēšanā un ķīmijterapeits.
- Uzsākot ārstēšanu, ir jāņem vērā aknu anatomiskā uzbūve, slimības izplatība un aknu funkcionālas spējas pēc operācijas [61].
- Primārajam audzējam ir jābūt rezecētam veselo audu robežās – R0 rezekcija [62], [63] [64] [65]. Nerekomendē veikt operācijas tikai audzēja masas samazināšanas nolūkā [61].
- Pacienti ar primāru audzēju un metastāzēm aknās abos gadījumos ir jāveic radikāla operācija. Rezekciju var veikt vienā vai vairākos etapos. Operācijas apjoms ir atkarīgs no hepatektomijas un kolektomijas sarežģītības pakāpes, blakusslimšanām, ķirurģiskās pieejas un ķirurga pieredzes [66].
- Ja aknu rezekcija nav iespējama nepietiekama atlikušā aknu apjoma dēļ, pirms operācijas ir apsverama portālās vēnas embolizācija [67] vai aknu rezekcija vairākos etapos [68].
- Jāapsver, vai veikt radiofrekvences ablāciju (RFA) vienu pašu vai vienlaikus ar aknu rezekciju. Visiem slimības skartajiem rajoniem ir jābūt pieejamiem radiofrekvences ablācijai vai rezekcijai.
- Dažos centros speciāli atlasītiem pacientiem ar ķīmijterapijas rezistentu/refraktāru slimību ārstēšanā izmanto endovazālu ķīmijembolizācijas terapiju. Terapija ir rezervēta pacientiem ar sistēmisku slimību, kura manifestējas ar aknu metastāzēm.
- Staru terapiju varētu izmantot speciāli atlasītiem pacientiem vai klīnisko pētījumu ietvaros, šajā grupā nevajadzētu iekļaut visus potenciāli operablos pacientus ar metastāzēm aknās.
- Atkārtota rezekcija ir apsverama ierobežotam pacientu skaitam [69].

### ***Plaušu metastāžu ķirurģiskās ārstēšanas principi:***

- Par iespējamu plaušu metastāžu ķirurģisko ārstēšanu lemj multidisciplinārs konsīlijs. Konsīlija sastāvā ir torakālais ķirurgs ar atbilstošu ķirurģisku pieredzi plaušu metastāžu ķirurģiskajā ārstēšanā, radiologs ar pieredzi onkoloģisko pacientu attēldiagnostikā/rezultātu interpretācijā, staru terapeits un ķīmijterapeits.
- Uzsākot ārstēšanu, ir jāņem vērā plaušu metastāžu lokalizācija, slimības izplatība un plaušu funkcionālās spējas pēc operācijas [70] [71] [72] [73].
- Primāram audzējam ir jābūt rezecētam veselo audu robežās – R0 rezekcija.
- Plaušu metastāžu rezekcija ir pieļaujama, ja ir arī citas rezecējamas ārpusplaušu metastāzes [74] [75] [76] [77].
- Atkārtota rezekcija ir apsverama speciāli atlasītiem pacientiem [78].
- Pacientiem ar plaušu metastāzēm, kuras nevar rezecēt, ir apsverama radiofrekvences ablācijas veikšana.

- Ja ir sinhronas metastāzes, tās rezecē vienlaikus ar primāro audzēju vai vairākos etapos.
- Staru terapiju varētu izmantot speciāli atlasītiem pacientiem vai klīnisko pētījumu ietvaros, šajā grupā nevajadzētu iekļaut visus pacientus ar potenciāli rezecējamām metastāzēm plaušās.

***Pacienta atkārtota novērtēšana pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas saņemšanas pirms operācijas:***

- Iepriekš neoperablu slimnieku atkārtota izvērtēšana ir jāveic 2 mēnešus pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas, un tā turpmāk ir jāatkārto ik pēc 2 mēnešiem [79] [80] [81] [82].
- Slimības operatīvās ārstēšana taktika ar vislielāko varbūtību mainās tajos gadījumos, kad operatīvo ārstēšanu sākotnēji ierobežoja metastāzes atsevišķās lokalizācijās.
- Primāram audzējam ir jābūt rezecējamam, apsverot metastāžu operatīvās ārstēšanas taktikas maiņu [83].
- Pacientiem ar iespējamu metastāžu operatīvās ārstēšanas taktikas maiņu ir apsveramas pirmsoperācijas ķīmijterapijas shēmas ar augstu efektivitāti [84].

Kolorektālā vēža gadījumā sinhronas aknu metastāzes ir 20% pacientu [16].

Kolorektālā vēža pacientiem sinhronu audzēju esamību novēro 2-7% gadījumu [17]. Pacientiem ar lielu metastāžu skaitu aknās sinhronu audzēju atrašanai ir mazāka klīniskā nozīme.

## 6. PACIENTA NOVĒROŠANA PĒC RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĀRSTĒŠANAS (skat. 12., 13.algoritmu)

Pēc radikālas resnās un taisnās zarnas vēža operācijas pacientam ir jāatrodas ārsta uzraudzībā. Novērošanas laikā ir jāveic sekojoši pasākumi:

- Anamnēze un fizikāla izmeklēšana ik pēc 3–6 mēnešiem 2 gadus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem kopumā 5 gadus.
- CEA noteikšana ik pēc 3–6 mēnešiem 2 gadus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem kopumā 5 gadus T2 vai lielāku bojājumu gadījumā.
- Krūškurvja/vēderdobuma/iegurņa CT reizi gadā 3-5 gadus pacientiem ar augstu recidīva risku.
- Kolonoskopija pēc gada; ja nav veikta pirmsoperācijas kolonoskopija obstruktīva bojājuma dēļ, – kolonoskopija pēc 3–6 mēnešiem:
  - ja ir progresējoša adenoma, atkārti pēc gada;
  - ja nav progresējošas adenomas, atkārti pēc 3 gadiem, tad ik pēc 5 gadiem.
- Apsver rektoskopijas veikšanu ik pēc 6 mēnešiem 5 gadus pacientiem, kam izdarīta zema priekšējā rezekcija (*low anterior resection* – LAR).
- Pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) netiek ieteikta kā rutīnas metode.

Ja pacientam ir pārmantots vēzis (FAP sindroms), pēc totālas resnās un taisnās zarnas rezekcijas novērošanas laikā ir jāveic gastrokopija jeb augšējā endoskopija.

Sērijveida CEA līmeņa paaugstināšanās gadījumā vai konstatējot recidīvu, veic tālāku izmeklēšanu vai nozīmē terapiju saskaņā ar **13.algoritmu**.

Ja pierādītas metahronas metastāzes (CT, MRI un/vai biopsijā), ir jāveic audzēja KRAS noteikšana (ja nav KRAS mutāciju, apsver BRAF noteikšanu).

7.tabulā ir uzskaitītas izmeklēšanas metodes un izmeklēšanas biežums, novērojot pacientu pēc resnās un taisnās zarnas vēža ķirurģiskas ārstēšanas.

7.tabula. **Pacienta novērošana pēc resnās un taisnās zarnas vēža ķirurģiskas ārstēšanas** [85]

Izmeklējumi	Mēneši pēc operācijas						
	6	12	18	24	36	48	60
CEA	Reizi 4 mēnešos		Reizi 6 mēnešos			+	+
Kolonoskopija		+				+	
DT krūškurvim un vēderdobuma orgāniem		+		+	+	+	+
Taisnās zarnas vēzis: sigmoidoskopija un ultrasonogrāfija	+	+	+	+			

## Literatūras avoti:

1. Butterworth, A.S., J.P. Higgins, and P. Pharoah. *Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis*. Eur J Cancer, 2006. **42**(2): p. 216-27.
2. Johns, L.E. and R.S. Houlston. *A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(10): p. 2992-3003.
3. Bernstein, C.N., et al. *Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study*. Cancer, 2001. **91**(4): p. 854-62.
4. Huxley, R.R., et al. *The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence*. Int J Cancer, 2009. **125**(1): p. 171-80.
5. Ferrari, P., et al. *Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)*. Int J Cancer, 2007. **121**(9): p. 2065-72.
6. Samad, A.K., et al. *A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer*. Colorectal Dis, 2005. **7**(3): p. 204-13.
7. Cho, E., et al. *Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(13): p. 1015-22.
8. *Improving Outcomes in Colorectal Cancers*. Guidance on Cancer Services. 2004, London: National Institute for Clinical Excellence. 136.
9. de Zwart, I.M., et al. *Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal neoplasia: sensitivity, specificity, complications and its determinants*. Clin Radiol, 2001. **56**(5): p. 401-9. [VIKC 244]
10. Halligan, S., et al. *CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting*. Radiology, 2005. **237**(3): p. 893-904. [VIKC 90]
11. Feingold, D.L., et al. *Safety and reliability of tattooing colorectal neoplasms prior to laparoscopic resection*. J Gastrointest Surg, 2004. **8**(5): p. 543-6. [VIKC 63]
12. Gallo, T.M., et al. *Computed tomography colonography in routine clinical practice*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003. **15**(12): p. 1323-31. [VIKC 71]
13. Chong, A., et al. *Diagnostic yield of barium enema examination after incomplete colonoscopy*. Radiology, 2002. **223**(3): p. 620-4. [VIKC 39]
14. Duffy, M.J., et al. *Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines*. Eur J Cancer, 2003. **39**(6): p. 718-27.
15. Purkayastha, S., et al. *Magnetic resonance colonography versus colonoscopy as a diagnostic investigation for colorectal cancer: a meta-analysis*. Clin Radiol, 2005. **60**(9): p. 980-9. [VIKC 181]
16. Weiss, L., et al. *Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies*. J Pathol, 1986. **150**(3): p. 195-203.
17. Rex, D.K., et al. *Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. CA Cancer J Clin, 2006. **56**(3): p. 160-7; quiz 185-6. [NCCN 463]
18. Govindarajan, A., et al. *Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(20): p. 1474-81. [VIKC 79]
19. Isbister, W.H. and O. al-Sanea. *The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery*. J R Coll Surg Edinb, 1996. **41**(4): p. 232-4. [VIKC 105]
20. Barton, J.B., et al. *The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer*. Am J Surg, 2002. **183**(5): p. 499-503. [VIKC 13]
21. Kantorova, I., et al. *Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making*. J Nucl Med, 2003. **44**(11): p. 1784-8. [VIKC 117]
22. Balthazar, E.J., et al. *Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT*. AJR Am J Roentgenol, 1988. **150**(2): p. 301-6. NCCN 75]
23. Acunas, B., et al. *Preoperative CT staging of colon carcinoma (excluding the recto-sigmoid region)*. Eur J Radiol, 1990. **11**(2): p. 150-3. [VIKC 4]
24. McAndrew, M.R. and A.K. Saba. *Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer*. Am Surg, 1999. **65**(3): p. 205-8. [VIKC 152]



25. Le Voyer, T.E., et al. *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089*. J Clin Oncol, 2003. **21**(15): p. 2912-9. [VIKC 140] [NCCN 1]
26. Taylor, D.P., et al. *Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach*. Gastroenterology, 2010. **138**(3): p. 877-85.
27. Kerber, R.A., et al. *Frequency of familial colon cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database*. Fam Cancer, 2005. **4**(3): p. 239-44.
28. Lynch, H.T. and A. de la Chapelle. *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 919-32. [NCCN 10]
29. Rustgi, A.K. *The genetics of hereditary colon cancer*. Genes Dev, 2007. **21**(20): p. 2525-38.
30. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. Cancer du côlon 2011 20.07.2011 [cited 2013 26.03.2013]. Available from: <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-3.pdf>.
31. Umar, A., et al. *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(4): p. 261-8.
32. Bjork, J., et al. *Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations*. Gastroenterology, 2001. **121**(5): p. 1127-35.
33. Boland, C.R., et al. *A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer*. Cancer Res, 1998. **58**(22): p. 5248-57.
34. Hendriks, Y.M., et al. *Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance*. Gastroenterology, 2004. **127**(1): p. 17-25.
35. Jass, J.R., et al. *Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability*. J Mol Med (Berl), 1996. **74**(9): p. 547-51.
36. Vasen, H.F., et al. *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC*. Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1453-6.
37. Beck, N.E., et al. *Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled*. Br J Surg, 1997. **84**(2): p. 233-7.
38. Loukola, A., et al. *Microsatellite marker analysis in screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)*. Cancer Res, 2001. **61**(11): p. 4545-9.
39. Ramsey, S.D., et al. *Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Ann Intern Med, 2001. **135**(8 Pt 1): p. 577-88.
40. Kim, H., et al. *Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences*. Am J Pathol, 1994. **145**(1): p. 148-56.
41. Risio, M., et al. *Microsatellite instability is associated with the histological features of the tumor in nonfamilial colorectal cancer*. Cancer Res, 1996. **56**(23): p. 5470-4.
42. Kambara, T., et al. *BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum*. Gut, 2004. **53**(8): p. 1137-44.
43. Wullenweber, H.P., et al. *Evaluation of Bethesda guidelines in relation to microsatellite instability*. Dis Colon Rectum, 2001. **44**(9): p. 1281-9.
44. Lindor, N.M., et al. *Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors*. J Clin Oncol, 2002. **20**(4): p. 1043-8.
45. Kronborg, O. *Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection*. Int J Colorectal Dis, 1995. **10**(1): p. 1-5. [VIKC 132]
46. De Salvo, G.L., et al. *Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary or staged resection?* Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD002101. [VIKC 193]
47. *Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation*. The SCOTIA Study Group. *Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis*. Br J Surg, 1995. **82**(12): p. 1622-7. [VIKC 202]
48. Villar, J.M., et al. *Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction*. Surg Today, 2005. **35**(4): p. 275-81. [VIKC 231]

49. Khot, U.P., et al. *Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents*. Br J Surg, 2002. **89**(9): p. 1096-102. [VIKC 119]
50. Sebastian, S., et al. *Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(10): p. 2051-7. [VIKC 203]
51. Law, W.L., et al. *Palliation for advanced malignant colorectal obstruction by self-expanding metallic stents: prospective evaluation of outcomes*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(1): p. 39-43. [VIKC 136]
52. Meisner, S., et al. *Self-expanding metal stents for colonic obstruction: experiences from 104 procedures in a single center*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(4): p. 444-50. [VIKC 154]
53. Xinopoulos, D., et al. *Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis*. Surg Endosc, 2004. **18**(3): p. 421-6. [VIKC 240]
54. Poultsides, G.A., et al. *Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment*. J Clin Oncol, 2009. **27**(20): p. 3379-84. [NCCN 188]
55. Johnson, R., et al. *A comparison of two methods of palliation of large bowel obstruction due to irremovable colon cancer*. Ann R Coll Surg Engl, 2004. **86**(2): p. 99-103. [VIKC 110]
56. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study, G. *A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(20): p. 2050-9. [VIKC 48]
57. Wishner, J.D., et al. *Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve*. Surg Endosc, 1995. **9**(11): p. 1179-83. [NCCN 3]
58. Nelson, H., J.C. Weeks, and H.S. Wieand. *Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1995(19): p. 51-6. [NCCN 4]
59. Ota, D.M., H. Nelson, and J.C. Weeks. *Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases*. Curr Opin Gen Surg, 1994: p. 208-13. [NCCN 70]
60. Abdalla, E.K., et al. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases*. Ann Surg, 2004. **239**(6): p. 818-25; discussion 825-7. [NCCN 6]
61. Charnsangavej, C., et al. *Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(10): p. 1261-8. [NCCN 187]
62. Fong, Y., et al. *Liver resection for colorectal metastases*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 938-46. [NCCN 8]
63. Nordlinger, B., et al. *Surgical resection of liver metastases from colo-rectal cancers*. Int Surg, 1987. **72**(2): p. 70-2. [NCCN 9]
64. Fong, Y., et al. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
65. Choti, M.A., et al. *Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases*. Ann Surg, 2002. **235**(6): p. 759-66. [NCCN 11]
66. Reddy, S.K., et al. *Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(12): p. 3481-91. [NCCN 12]
67. Covey, A.M., et al. *Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases*. Ann Surg, 2008. **247**(3): p. 451-5. [NCCN 13]
68. Adam, R., et al. *Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases*. Surg Oncol Clin N Am, 2007. **16**(3): p. 525-36, viii. [NCCN 433]
69. Adam, R., et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg, 1997. **225**(1): p. 51-60; discussion 60-2. [NCCN 194]
70. McAfee, M.K., et al. *Colorectal lung metastases: results of surgical excision*. Ann Thorac Surg, 1992. **53**(5): p. 780-5; discussion 785-6. [NCCN 16]
71. Regnard, J.F., et al. *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(1): p. 214-8; discussion 218-9. [NCCN 17]
72. Inoue, M., et al. *Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(2): p. 380-3. [NCCN 18]
73. Sakamoto, T., et al. *Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer*. Chest, 2001. **119**(4): p. 1069-72. [NCCN 19]

74. Rena, O., et al. *Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience.* Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(5): p. 906-12. [NCCN 20]
75. Irshad, K., et al. *Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience.* Can J Surg, 2001. **44**(3): p. 217-21. [NCCN 21]
76. Ambiru, S., et al. *Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma.* Cancer, 1998. **82**(2): p. 274-8. [NCCN 22]
77. Yano, T., et al. *Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1993. **106**(5): p. 875-9. [NCCN 23]
78. Hendriks, J.M., et al. *Long-term results of surgical resection of lung metastases.* Acta Chir Belg, 2001. **101**(6): p. 267-72. [NCCN 24]
79. Adam, R., et al. *Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal.* Ann Surg Oncol, 2001. **8**(4): p. 347-53. [NCCN 255]
80. Rivoire, M., et al. *Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma.* Cancer, 2002. **95**(11): p. 2283-92. [NCCN 257]
81. Vauthey, J.N., et al. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases.* J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 2065-72. [NCCN 244]
82. Pawlik, T.M., et al. *Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome.* J Gastrointest Surg, 2007. **11**(7): p. 860-8. [NCCN 256]
83. Benoist, S., et al. *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3939-45. [NCCN 262]
84. Bartlett, D.L., et al. *Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement.* Ann Surg Oncol, 2006. **13**(10): p. 1284-92. [NCCN 264]
85. Dehlavi, A., et al. *Prevention of colorectal cancer.* Rev Med Suisse, 2011. **7**(307): p. 1704-9.
86. van Gijn, W., et al. *Quality assurance in rectal cancer treatment in the Netherlands: a catch up compared to colon cancer treatment.* Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(4): p. 340-4.
87. Montedori, A., et al. *Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(5): p. CD006878.

## 7. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA STARU TERAPIJA

### 7.1. Resnās zarnas vēža staru terapija

- Apstarojamā apjomā iekļaujama audzēja loža, kuru nosaka, vadoties pēc pirmsoperācijas attēldiagnostikas rezultātiem un/vai pēc operācijas laikā ievietotajiem marķēšanas (ķirurģiskajiem) klipšiem.
- Staru terapijas kopējā deva 45-50,4 Gy 25-28 frakcijās [1]:
  - var lietot papildu devu (*boost*), ja rezekcijas līnija ir ļoti tuvu operētajam veidojumam vai arī ir atrastas audzēja šūnas rezekcijas līnijā [2];
  - jānodrošina tolerances deva  $\leq 45$  Gy tievajām zarnām [3];
  - staru terapija veicama vienlaicīgi ar ķīmijterapiju uz 5-FU bāzes.
- Ja nepieciešama staru terapija, tad lietojama trīsdimensiju konformālā staru terapija; ja ir atbilstošas tehniskās iespējas, var lietot intensitātes modulētu staru terapiju (IMRT), attēlvadīto staru terapiju (IGRT) [4].
- Gadījumos, kad atkārtoti jāapstaro jau agrāk apstarots reģions, lietojama augsto tehnoloģiju staru terapija – intensitātes modulēta staru terapija (IMRT), attēlvadīta staru terapija (IGRT) vai stereotaktiska staru terapija (SBRT) [4].
- T4 audzēja vai recidīva gadījumā papildu apstarošanai (*boost*) var izmantot intraoperatīvu staru terapiju\* (IORT) (ja ir atbilstošas tehniskās iespējas) [5]. Tādos gadījumos pirmsoperācijas staru terapija veicama vienlaicīgi ar ķīmijterapiju uz 5-FU bāzes. Ja intraoperatīva staru terapija nav iespējama, var veikt distances staru terapiju (kopējā deva 10-20 Gy) un/vai brahiterapiju, apstarojot audzēja ložu vai recidīva reģionu ierobežotā apjomā.
- Ja ir solitāras metastāzes aknās un plaušās, var izmantot augsto tehnoloģiju staru terapijas metodes – intensitātes modulētu staru terapiju (IMRT), attēlvadīto staru terapiju (IGRT) vai stereotaktisko staru terapiju (SBRT) (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 3**) [6; 7].

### 7.2. Taisnās zarnas vēža staru terapija (*skat. 6., 7.algoritmu*)

- Apstarojamos apjomos iekļaujami [8; 9]:
  - primārais audzējs vai audzēja loža – ar 2-2,5 cm atkāpi (mezorektālais reģions);
  - presakrālie limfmezgli;
  - iekšējie iliakālie limfmezgli;
  - ārējie iliakālie limfmezgli ietverami līdz augšstilba galviņas (*caput femoris*) augšējam līmenim;
  - ingvinālie limfmezgli iekļaujami, ja audzējs ir T4, kas izplatās uz blakusesošiem orgāniem (audzējs ieaug maksts apakšējā trešdaļā un/vai audzējs ieaug anālajā sfinkterī);

---

\* Latvijā pagaidām netiek veikta

- obturatorie limfmezgli iekļaujami, ja audzējs atrodas <10 cm no anālās atveres;
  - apakšējais iegurna reģions (*fossa ischiorectalis*) iekļaujams, ja ir veikta sfinkteri saglabājoša operācija, kad audzējs atrodas <6 cm no anālās atveres un/vai audzējs izaug anālajā sfinkterī un ir nepieciešama abdomenoperineālā rezekcija;
  - pēcooperācijas staru terapijas apstarojamā apjomā obligāti iekļaujama starpenes rēta, ja ir veikta abdomenoperineālā rezekcija.
- Izmantojama trīs dimensiju konformālā staru terapija; ja ir attiecīgas tehniskās iespējas, var veikt intensitātes modulētu staru terapiju (IMRT), attēlvadīto staru terapiju (IGRT) [10; 11; 12; 13; 14].
  - Pacienta pozicionēšana veicama un citas tehniskās iespējas lietojamas, lai samazinātu tievo zarnu apstaroto apjomu (jānodrošina tolerances deva  $\leq 45$  Gy tievajām zarnām) [3; 15].
  - Gadījumos, kad veicama atkārtota staru terapija iepriekš apstarotā reģionā, jālieto augstu tehnoloģiju staru terapija – intensitātes modulēta staru terapija (IMRT), attēlvadīta staru terapija (IGRT) vai stereotaktiskā staru terapija (SBRT) [4; 16].
  - Staru terapijas devas:
    - kopējā deva uz mazo iegurni 45-50,4 Gy 25-28 frakcijās [16; 17];
    - operabliem audzējiem pēc 45 Gy visam iegurnim var pievadīt papildu devu (*boost*) audzēja ložai ar 2,5 cm robežu – pirmsoperācijas staru terapijai 5,4 Gy trijās frakcijās un pēcooperācijas staru terapijai 5,4–9,0 Gy 3-5 frakcijās [15; 16].

Operācija pēc pirmsoperācijas staru terapijas veicama pēc 6-8 nedēļām.

- Var veikt arī īso pirmsoperācijas staru terapijas kursu – kopējā deva 25 Gy 5 frakcijās bez pārtraukuma; pēc tam 7 dienu laikā pēc pēdējās staru terapijas frakcijas veicama operācija [21].
- Ja pēc operācijas ir ļoti tuvas rezekcijas līnijas, resp., nav pietiekamas atkāpes no primārā audzēja, vai rezekcijas līnijās ir audzēja šūnas, it īpaši T4 vai recidīva gadījumā, papildu devas nodrošināšanai (*boost*), ja ir tehniskās iespējas, var lietot intraoperatīvu staru terapiju (IORT) [18]. Ja intraoperatīvā staru terapija nav iespējama, tad var lietot distances staru terapiju ar kopējo dozu 10–20 Gy un/vai brahiterapiju ierobežotam apjomam uzreiz pēc operācijas pirms adjuvantās ķīmijterapijas [16].
- Lai standarta ilguma (45-50,4 Gy 25-28 frakcijās) pirmsoperācijas staru terapijas vai staru-ķīmijterapijas kursa rezultātā panāktu optimālu primārā audzēja apjoma (T) samazināšanos, operācija būtu veicama ne agrāk kā 6-14 nedēļas pēc pēdējās staru terapijas frakcijas saņemšanas [22, 23]. Daži autori uzskata, ka šim intervālam vajadzētu būt lielākam par 8 nedēļām [24].
- Neoperabliem audzējiem var būt nepieciešama staru terapija ar kopējo devu  $\geq 54$  Gy, ja tas ir tehniski iespējams [15; 16].
- Vienlaicīgi ar staru terapiju dodama arī ķīmijterapija uz 5-FU preparātu bāzes [19; 20].

- Ja ir solitāras metastāzes aknās un plaušās, var lietot augstu tehnoloģiju staru terapijas metodes – intensitātes modulētu staru terapiju (IMRT), attēlvadītu staru terapiju (IGRT) vai stereotaktisko staru terapiju (SBRT) (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 3**) [6; 7].
- Sievietēm staru terapijas komplikāciju profilaksei var izmantot vaginālus dilatatorus un sniegt paskaidrojumus par vagīnas stenozes simptomiem [15].

#### Literatūras avoti:

1. Schild SE, Gunderson LL, Haddock MW, et al. *The treatment of locally advanced colon cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:51-58.
2. Gunderson LL, Nelson H, Mertenson J, et al. *Locally advanced primary colorectal cancer. Intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5 FU*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:601-614.
3. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. *Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 1;83(3):353-362; [NCCN Rectal 144]. Erratum in: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1;84(1):7.
4. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. *Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology*. Br J Cancer 2005; 92:1819-1824. [NCCN Colon 168] [NCCN Rectal 232]
5. Cantero-Munoz P, Urien MA, Ruano-Ravina A. *Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review*. Cancer Lett 2011;306:121-133. [NCCN Colon 167]
6. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. *Stereotactic body radiation therapy for liver metastases*. Eur J Cancer 2009; 45:2947-2959. [NCCN Colon 173] [NCCN Rectal 193]
7. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. *Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; Mar 1; 67(3):793-798. Epub 2006 Dec 29. [NCCN Colon 207] [NCCN Rectal 227]
8. Cefaro A.G., Genovesi D., Perez C.A., Vinciguerra A. *A Guide for Delineation of Lymph Nodal Clinical Target Volume in Radiation Therapy*. Springer, 2008, p163.
9. Brady L. W., Heilmann H. P., Molls M. Et al. *Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy*. Springer Berlin Heidelberg, 2004, p245.
10. William E J, Charles RT, et al. *ACR Appropriateness Criteria@Resectable Rectal Cancer*. Radiat Oncol. 2012; 7: 161.
11. Jabbour SK, Patel S, et al. *Intensity-modulated radiation therapy for rectal carcinoma can reduce treatment breaks and emergency department visits*. Int J Surg Oncol. 2012;2012:891067.
12. Garofalo M, Moughan J, Hong T. et al. *RTOG 0822: A Phase II Study of Preoperative (PREOP) Chemoradiotherapy (CRT) Utilizing IMRT in Combination with Capecitabine (C) and Oxaliplatin (O) for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(2):S3-S4.
13. Samuelian JM, Callister MD, et al. *Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Apr 1; 82(5):1981-7.
14. Cilla S, Caravatta L, et al. *Volumetric modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for locally advanced rectal cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012 May;24(4):261-8.
15. Chao C.K., Perez C. A., Brady L.W. *Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams, 2002, p.1768.
16. Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. - 2106 pp.
17. Mohiuddin M, Winter K, et al. *Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012*. J Clin Oncol. 2006 Feb 1; 24(4):650-5.
18. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. *Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer*. Surg Oncol Clin N Am. 2003 Oct;12(4):993-1013]. [NCCN Rectal 186]
19. Gérard JP, Conroy T, et al. *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203*. J Clin Oncol. 2006 Oct 1; 24(28):4620-4625. [NCCN Rectal 126]

20. Bosset JF, Collette L, et al. *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921*. N Engl J Med. 2006 Sep 14; 355(11):1114-1123. [NCCN Rectal 128] [ESMO 84]
21. Sebag-Montefiore S, Stephens RJ, Steele R, et al. *Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial*. Lancet. 2009 March 7; 373(9666): 811–820.
22. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. *Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial*. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2396.
23. Stein DE, Mahmoud NN, Anné PR, et al. *Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma*. Dis Colon Rectum. 2003 Apr;46(4):448-53.
24. Evans J, Tait D, Swift I. *Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial?* Dis Colon Rectum. 2011 Oct;54(10):1251-9.

## 8. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA ĶĪMIJTERAPIJA

### 8.1. Lokalizēts taisnās zarnas vēzis

#### ***8.1.1. Lokalizēta taisnās zarnas vēža pacientu klasificēšana, izvēloties ārstēšanas taktiku***

Taisnās zarnas vēža pacientu klasificēšanas principi ārstēšanas taktikas noteikšanai:

1. Pacienti ar taisnās zarna vēzi diagnoze un stadija nosakāma un ārstēšana veicama specializētā centrā.
2. Ārstēšanas taktiku nosaka multidisciplinārā konsīlijā pirms terapijas uzsākšanas.
3. Klasificējot pacientus, ņem vērā klīnisko TNM stadiju, mezorektālās fascijas iesaisti, audzēja lielumu, līmeni un lokalizāciju. Svarīga ir arī klīniski nosakāmā reģionālo limfmezglu iesaiste, audzēja invāzija asinsvados un nervos.
4. Atkarībā no klīniskās audzēja stadijas, atrades endorektālajā ultrasonoskopijā (ERUS) un MRI **lokalizēta taisnās zarnas vēža pacienti** tiek dalīti **4 grupās – pacienti ar vēzi**:
  - 4.1. **Ļoti agrīnā stadijā**: cT1, sm1/2 (invāzija submukozā slāņa augšējā un vidējā trešdaļā)
  - 4.2. **Agrīnā stadijā**:
    - 4.2.1. no cT1 sm2 līdz cT2;
    - 4.2.2. cT3, MRF–; N0;
    - 4.2.3. lokalizācija taisnās zarnas augšējā, vidējā trešdaļā.
  - 4.3. **Vidējā stadijā**:
    - 4.3.1. >cT3, MRF–; cT4, vēzis lokalizēts taisnās zarnas augšējā, vidējā trešdaļā;
    - 4.3.2. ≥cT3, MRF–; N0, vēzis lokalizēts taisnās zarnas apakšējā trešdaļā.
  - 4.4. **Lokāli izplatītā stadijā**:
    - 4.4.1. cT3, MRF+;
    - 4.4.2. cT4;
    - 4.4.3. klīniski metastāzes iegurņa laterālajos limfmezglos.

Vidējās stadijas gadījumā ir apsverama pirmsoperācijas staru un ķīmijterapija. Lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža gadījumā tā ir veicama obligāti.

#### ***8.1.2. Lokalizēta taisnās zarnas vēža pirmsoperācijas terapijas mērķis***

Pirmsoperācijas terapijas mērķis ir:

- samazināt lokāla recidīva risku,
- uzlabot rezektabilitāti, lai varētu izdarīt R0 rezekciju gadījumā, ja audzējs ieaug mezorektālā fascijā vai ir T4 audzējs, lai saglabātu sfinktera funkciju zemu lokalizēta audzēja gadījumā un samazinātu stomas izveides nepieciešamību.



### **8.1.3. Lokalizēta taisnās zarnas vēža pirmsoperācijas staru terapija (skat. 6., 7.algoritmu)**

Lokalizēta taisnās zarnas vēža gadījumā var veikt pirmsoperācijas staru terapiju – staru deva ir 5x5Gy (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 2A**)); audzēja rezekcija tiek veikta pirmajās 10 dienās vai 6 nedēļas pēc staru terapijas pabeigšanas. Var arī veikt ilgstošu staru terapijas kursu ar staru devu 50,4 Gy 25-28 frakcijās (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 2A**)) un pēc tās pabeigšanas pēc 6-8 nedēļām izdarīt audzēja rezekciju.

### **8.1.4. Vienlaicīga pirmsoperācijas ķīmijterapija un staru terapija**

Ja audzējs ieaug mezorektālajā fascijā vai ir T4 audzējs, saskaņā ar ESMO vadlīnijām obligāti nozīmējama vienlaicīga pirmsoperācijas ķīmijterapija un staru terapija [1]. Ilgstoša pirmsoperācijas staru terapija vienmēr kombinējama ar ķīmijterapiju uz fluorpirimidīnu bāzes [2-11] (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 1** (skat. **6.algoritmu, 7.algoritmu**))) (**ESMO ieteikumu pierādījumu līmenis I**). Staru terapiju ieteicams kombinēt ar 5-FU ilgstošā infūzijā vai perorālajiem fluorpirimidīniem kapecitabīnu vai tegafūru (UFT).

Ķīmijterapijas shēmas vienlaicīgi ar staru terapiju:

- 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> ilgstošā infūzijā 1.-5. dienā katru nedēļu [4; 5];
- 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> ilgstošā infūzijā 1.-5. dienā 1. un 5. staru terapijas nedēļā [6];
- kapecitabīns 800-825 mg/m<sup>2</sup> 2 reizes dienā 5 dienas nedēļā vai nepārtraukti staru terapijas laikā [7; 8];
- UFT 300-350 mg/m<sup>2</sup>/dienā un leikovorīns perorāli 5 (vai 7) dienas nedēļā staru terapijas laikā [9-11].

Latvijā staru terapijas laikā ķīmijterapijas shēmās tiek lietots tegafūrs (ftorafūrs) 20-30 mg/kg/dienā.

### **8.1.5. Vienlaicīga ķīmijterapija un staru terapija pirms un pēc operācijas (salīdzinājums)**

Vienlaicīga pirmsoperācijas ķīmijterapija un staru terapija:

- samazina lokālā recidīva risku,
- samazina akūtu un vēlīnu blakņu risku,
- palielina iespēju veikt sfinkteri saglabājošu operāciju.

Nav datu par attāla recidīva riska un kopējās dzīvildzes atšķirībām atkarībā no tā, vai vienlaicīga ķīmij- un staru terapija veikta pirms vai pēc operācijas.

## **8.2. Taisnās zarnas vēža adjuvantā terapija (skat. 6., 7.algoritmu)**

### **8.2.1. Taisnās zarnas vēža adjuvanta vienlaicīga ķīmij- un staru terapija un ķīmijterapija**

**Pēcoperācijas vienlaicīga ķīmij- un staru terapija** (ja tā nav veikta pirms operācijas) ar **sekojošu ķīmijterapiju** ir indicēta, ja ir:

- atrastas audzēja šūnas cirkulārajā rezekcijas līnijā (CRM);
- notikusi audzēja perforācija;
- augsts recidīva risks ( $\geq$ pT3 un/vai N+).

Pēcoperācijas terapijas ilgums 6 mēneši. Nozīmē ķīmijterapiju ar kapecitabīnu vai 5-FU (infūzijā vai *bolus*) un vienlaicīgu staru terapiju (uzsākot ķīmijterapiju vai 3., 4.kursa laikā). Staru terapijas laikā nozīmē kapecitabīnu vai 5-FU ilgstošā infūzijā. Pēcoperācijas staru terapija bez ķīmijterapijas uzskatāma par neadekvātu (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 1**)) un tādēļ netiek ieteikta.

### **8.2.2. Taisnās zarnas vēža adjuvanta ķīmijterapija (skat. 6., 7.algoritmu)**

Pēcoperācijas ķīmijterapija samazina attālu metastāžu risku un uzlabo dzīvildzi pacientiem pēc audzēja rezekcijas un pēcoperācijas staru (vai vienlaicīgas ķīmij- un staru) terapijas [1].

Pirmsoperācijas staru (vai vienlaicīgas ķīmij- un staru) terapijas gadījumā adjuvantas ķīmijterapijas rezultāti nav viennozīmīgi. EORTC un itāļu pētījumā [12, 13] adjuvantas ķīmijterapijas rezultātā pacientiem nav novērota labāka dzīvildzes, turpretī vairāku citu pētījumu apkopoto datu analīze liecina, ka pacientiem adjuvantas ķīmijterapijas uz 5-FU bāzes rezultātā kopējā dzīvildze bija statistiski ticami lielāka ( $p=0,001$ ) [2] nekā tiem, kas šādu ķīmijterapiju nebija saņēmuši. Publicēto pētījumu sistemātiskā pārskata rezultāti atšķirās no iepriekšminētajiem rezultātiem [14].

**Augsta riska II un III stadijas taisnās zarnas vēža** gadījumā nozīmē adjuvantu ķīmijterapiju ar 5-FU intravenozi vai perorāli kombinācijā ar oksaliplatīnu vai bez tā.

Ķīmijterapija uzsākama 4 (maksimāli 8-12) nedēļu laikā pēc operācijas. Kopējais perioperatīvās terapijas ilgums ir 5,5-6 mēneši.

Ārstēšanas taktiku izvēlas atkarībā no audzēja stadijas diagnozes uzstādīšanas brīdī (skat. **6.algoritmu, 7.algoritmu**).

### **8.3. Resnās zarnas vēža adjuvanta ķīmijterapija (skat. 3., 4., 8., 9., 10., 11.algoritmu)**

Resnās zarnas vēža adjuvanta ķīmijterapija pēc primārā audzēja rezekcijas samazina pacienta absolūto nāves risku:

- par 3-5% – resnās zarnas vēža II stadijas gadījumā, lietojot 5-FU monoterapijā;
- par 15-20% – III stadijas gadījumā, lietojot 5-FU kombinācijā ar oksaliplatīnu.

Lēmums par adjuvanto ķīmijterapiju ir individualizēts, ņemot vērā pacientu un vēzi raksturojošos faktorus (pacienta vispārējais stāvoklis, vecums, blakusslimības un pacienta izvēle; vēža patoloģiskā stadija, malignitātes pakāpe (*grade*), recidīva risks) [1].

#### **8.3.1. Adjuvanta ķīmijterapija pacientiem ar resnās zarnas vēzi II stadijā**

Adjuvantā ķīmijterapija nav rutīnas terapija visiem pacientiem – tā ieteicama tikai īpaši atlasītiem pacientiem ar resnās zarnas vēzi II stadijā (**skat. 3.algoritmu**).

Pacientiem ar II stadijas resnās zarnas vēzi ir augsts recidīva risks, ja ir vismaz viens ar audzēju saistīts riska faktors [15; 16] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 2A** (skat. **3.algoritmu**)) (**ESMO ieteikumu pierādījumu līmenis IV**):

- Izmeklēti mazāk nekā 12 limfmezgli.
- Audzējs zemu diferencēts.
- Vaskulāra, limfātiska vai perineirāla invāzija.
- pT4.
- Audzēja izraisīts zarnu nosprostojums vai zarnu perforācija.

Pacientiem ar zemu recidīva risku adjuvanto ķīmijterapiju parasti neiesaka.

Pacientiem ar augstu recidīva risku iesaka adjuvantu ķīmijterapiju ar 5-FU ±oksaliplatīnu [17; 18]. Oksaliplatīnu it īpaši iesaka gadījumos, kad ir vairāki riska faktori vai pacients ir gados jauns.

### ***8.3.2. Adjuvanta ķīmijterapija pacientiem ar resnās zarnas vēzi III stadijā***

Adjuvanta ķīmijterapija tiek rekomendēta visiem pacientiem ar resnās zarnas vēzi III stadijā, ja vien nav kontrindikāciju ķīmijterapijai (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 1**)) (skat. **4.algoritmu**).

Lietojot 5-FU un oksaliplatīna kombinācijas (FLOX, FOLFOX, XELOX), bezprogresijas dzīvildze un kopējā dzīvildze ir lielāka nekā 5-FU monoterapijas gadījumā [19-23]. Pacientiem ar resnās zarnas vēzi III stadijā indicēta ķīmijterapija ar 5-FU un oksaliplatīnu – priekšroka 5-FU ilgstošā infūzijā (FOLFOX) vai perorālam 5-FU (XELOX), nevis *bolus* 5-FU shēmām (FLOX) (skat. **4.algoritmu**). Ja terapijas laikā parādās nozīmīgas neirotoksiskuma izpausmes, oksaliplatīna lietošanu pārtrauc un turpina terapiju ar 5-FU.

Priekšroka dodama 5-FU ilgstošā infūzijā, jo ir labāka panesamība.

Alternatīva ir perorālās 5-FU shēmas.

Monokīmijterapija – kapecitabīns, 5FU/LV (de Gramona (*de Gramont*) shēma).

Kombinācija – XELOX, mFOLFOX6 (kā FOLFOX4, bet cits ievades režīms (devas un kursa dienas)), FOLFOX4.

### ***8.3.3. Adjuvanta ķīmijterapija pacientiem, vecākiem par 70 gadiem, ar resnās zarnas vēzi II, III stadijā***

Kombinēti analizējot MOSAIC un ACCENT pētījumu rezultātus par 5-FU lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu, nav pierādīta lielāka dzīvildze pacientiem, vecākiem par 70 gadiem.

XELOXA pētījumā pacientiem, vecākiem par 70 gadiem, ar resnās zarnas vēzi III stadijā novēroja lielāku kopējo dzīvildzi (bet ne bezrecidīva intervālu) [24, 25]. Šiem pacientiem parasti izvēles shēma ir 5-FU monoterapijā; oksaliplatīnu pievieno, ja ir labs pacienta vispārējais stāvoklis un vizuālais vecums ir mazāks par faktisko.

### **8.3.4. Adjuvantās ķīmijterapijas uzsākšana un ilgums**

Adjuvantā ķīmijterapija uzsākama iespējami ātrāk pēc operācijas (no 3. līdz maksimāli 8.-12. nedēļai pēc operācijas) [26; 27] (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469; **NCCN kategorija 2B**) (**ESMO ieteikumu pierādījumu līmenis II**). Adjuvantās ķīmijterapijas ilgums ir 6 mēneši [28; 29] (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem nr.469; **NCCN kategorija 1**) (**ESMO ieteikumu pierādījumu līmenis I**).

## **8.4. Metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža ķīmijterapija** (*skat. 9., 10., 11., 13.algoritmu*)

### **8.4.1. Sinhrona metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža ķīmijterapija**

Terapijas stratēģija ir atkarīga no iespējas veikt primārā audzēja un metastāžu R0 rezekciju – sākotnēji vai pēc indukcijas ķīmijterapijas. [1]

Ja ir sākotnēji pārliecinoši **rezekstablās (R0) aknu un/vai plaušu metastāzes**, tad veicama:

- perioperatīva ķīmijterapija – FOLFOX shēma 3 mēnešus pirms un 3 mēnešus pēc operācijas [30] (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469; **NCCN kategorija 3** (skat. **9.algoritmu**));
- vai kā alternatīva – primārā audzēja un metastāžu rezekcija ar sekojošu adjuvantu FOLFOX ķīmijterapiju 6 mēnešus pēc operācijas (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem nr.469; **NCCN kategorija 3** (skat. **9.algoritmu**)).

Ja metastāzes ir **potenciāli rezekstablās**, ieteicama visaktīvākā indukcijas ķīmijterapija (skat. **10.algoritmu**):

- ja metastāzes kļūst rezekstablās – tiek veikta primārā audzēja un metastāžu ķirurģiska rezekcija ar sekojošu ķīmijterapiju (tā pati shēma), kopā 6 mēnešus;
- ja metastāzes neklūst rezekstablās – atkarībā no audzēja atbildes reakcijas turpina ķīmijterapiju ar to pašu vai mainītu shēmu.

Ja metastāzes ir nepārprotami nerezekstablās, indicēta ķīmijterapija.

Ja ir rezekstablās aknu un/vai plaušu metastāzes, izārstēšana ir potenciāli iespējama. R0 rezekcijas gadījumā 5 gadu dzīvildze ir 20-45%. [31; 32]

### **8.4.2. Sinhrona metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža ārstēšanas taktika**

- **Ķirurģiska ārstēšana** ar sekojošu **adjuvantu ķīmijterapiju FOLFOX** (Eiropā) vai **FOLFOX+bevacizumab** (ASV) – bieži pielietota taktika, kaut arī nav pētījumu, kas to pamatotu.
- **Perioperatīva ķīmijterapija** (3 mēnešus pirms un pēc operācijas) [30]. Grupā, kur veikta ķīmijterapija un ķirurģiska ārstēšana, bezprogresijas dzīvildze ir labāka nekā grupā, kur pacientiem veikta tikai ķirurģiska ārstēšana.

- **Standartprocedūra:**

- primāri rezektabilēm pacientiem – perioperatīva ķīmijterapija – 3 mēnešus pirmsoperācijas ķīmijterapija, zarnas rezekcija, 3 mēnešus pēcoperācijas ķīmijterapija, parasti FOLFOX shēma; taisnās zarnas vēža gadījumā, ja nepieciešams (piemēram, ja cirkulārajā rezekcijas līnijā atrastas audzēja šūnas (CRM+)), veic arī vienlaicīgu pēcoperācijas ķīmij- un staru terapiju;
- pacientiem, kuriem metastāzes noteiktas 12 mēnešu laikā pēc adjuvantas ķīmijterapijas ar oksaliplatīnu, 6 mēnešu perioperatīvai terapijai FOLFOX vietā izvēlas citu aktīvu shēmu, piemēram, FOLFIRI;
- pacientiem ar vienu nelielu metastāzi aknās (<2 cm) un labu prognozi sākotnēji var plānot zarnas rezekciju ar sekojošu 6 mēnešu ķīmijterapiju ar FOLFOX, jo pēc indukcijas ķīmijterapijas veiktos radioloģiskos izmeklējumos metastāze var arī nevizualizēties [33];
- ja neoadjuvantas ķīmijterapijas laikā slimība progresē, tad veicama:
  - 2. līnijas terapija
  - vai tiek turpināta plānotā terapija, ja izdarīta R1 rezekcija [34].

### ***8.4.3. Metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža 1. līnijas terapija***

Terapijas izvēle ir atkarīga no klīniskās ainas un audzēja bioloģijas (metastāzes tikai aknās un/vai plaušās vai vēderplēvē; progresija dinamiskā; esoši vai draudoši simptomi), ar pacientu saistītiem faktoriem (blakusslimības, iespēja veikt operāciju) un medikamentu pieejamības valstī (mērķterapijas pieejamība, KRAS statusa noteikšana).

Ja ir laba atbildes reakcija un var veikt R0/R1 rezekciju, daļai pacientu ir iespējama lielāka dzīvildze un atsevišķos gadījumos pat izārstēšanās. Šiem pacientiem izvēlas visaktīvāko ķīmijterapiju, lai panāktu iespēju veikt pilnīgu audzēja rezekciju (R0).

Ja terapijas mērķis nav metastāžu rezekcija, bet gan lielāka dzīvildze, priekšroka dodama mazitoksiskām ķīmijterapijas shēmām.

Lai izvairītos no neefektīvas terapijas, toksicitātes un arī lielākām ārstēšanas izmaksām, būtu vēlams noteikt prediktīvos marķierus. Šobrīd vienīgais prediktīvais marķieris ir KRAS mutācija, lai izvairītos no terapijas ar EGFR antivielām [35].

### ***8.4.4. Resnās un taisnās zarnas vēža pacientu stratifikācija 1. līnijas terapijai***

Lai adekvāti ordinētu 1.līnijas terapiju, metastātiska resnās zarnas vēža **pacienti** tiek iedalīti (stratificēti) **4 grupās** atkarībā no metastāžu lokalizācijas, izplatības, rezektabilitātes, audzēja augšanas dinamikas, pacienta vispārējā stāvokļa un blakusslimībām, pacienta iespējām panest agresīvu terapiju un ķirurģisku iejaukšanos:

- Pirmā grupa – sākotnēji ir pārliecinoši rezektablas (R0) metastāzes.
- Otrā grupa – sākotnēji nav pārliecinoši rezektablu (R0) metastāžu. Indicēta ķīmijterapija ar sekojošu rezekciju – vienīgā potenciālā izārstēšanas iespēja.
- Trešā grupa – vidēji intensīva terapija, kuras galvenais mērķis ir simptomu atvieglošana (paliācija), izņemot retus gadījumus, kad ir ļoti izteikta atbildes

reakcija. Intensīva terapija tiek izvēlēta gadījumos, kad ir ar audzēju saistīti simptomi un nepieciešama ātra metastāžu samazināšana īsā laikā. Tomēr lielākajai daļai šo pacientu maksimāla audzēja masas samazināšana nav terapijas mērķis, jo operatīva terapija nav plānota. Svarīgs ir atbildes reakcijas noturīgums, laiks līdz slimības progresijai un kopējā dzīvildze.

- Ceturtā grupa – nelielas intensitātes secīga terapija. Maksimāla audzēja masas samazināšana nav primārais terapijas mērķis. Ja pacientam nav ar audzēju saistītu simptomu, terapijas mērķis ir novērst tālāku audzēja progresiju, atvieglināt simptomus un pagarināt pacienta dzīvi, lietojot minimāli toksisku terapiju.

Terapijas stratēģija tiek noteikta multidisciplinārā konsijā; arī pacients piedalās lēmuma pieņemšanā.

#### **8.4.5. Medikamentu izvēle metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža 1. līnijas terapijai**

1.līnijas terapijā ar **diviem** preparātiem tiek izmantoti šādi ķīmijpreparāti:

- fluorpirimidīni (5-FU/folskābe) – priekšroka ilgstošai 24-48 stundu ievadei reizi 2 nedēļās

vai

- perorāli lietojami preparāti – kapecitabīns un tegafūrs, irinotekāns vai oksaliplatīns.

Kapecitabīns var aizvietot 5-FU ilgstošā infūzijā kombinācijā ar oksaliplatīnu, tas neietekmē bezprogresijas dzīvildzi un kopējo dzīvildzi [36, 37]. Kapecitabīns kombinācijā ar irinotekānu palielina 3.-4. pakāpes diarejas iespēju [38].

1.līnijas terapijā ar **trijiem** preparātiem lieto 5-FU, oksaliplatīnu un irinotekānu [39, 40].

Ķīmijterapijas shēmas (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469 (**NCCN kategorija 2B**)):

- FOLFOXIRI (Griekija un Itālija);
- FOLFIRINOX (Francija);
- alternējošā shēma POKER (Itālija).

Izvēloties 3 preparātu kombināciju, priekšroka dodama FOLFOXIRI (Itālija), jo atbildes reakcijas biežums un kopējā dzīvildze ir ievērojami lielāki salīdzinājumā ar FOLFIRI terapiju [39].

#### **8.4.6. Ķīmijterapijas kombinācija ar mērķterapiju**

Bevacizumabs kombinējams ar 5-FU vai kapecitabīnu monokīmijterapijā un visām 5-FU, oksaliplatīna un irinotekāna kombinācijām [41-43]:

- lietojot bevacizumabu kombinācijā ar IFL (irinotekāns+5-FU+LV), atbildes reakcija ir par 10% biežāka, ir lielāka bezprogresijas dzīvildze un kopējā dzīvildze [41];
- lietojot bevacizumabu kombinācijā ar 5-FU un oksaliplatīnu, nenovēro biežāku atbildes reakciju;
- atšķirīgi rezultāti ir bevacizumaba kombinācijai ar FOLFOX un XELOX – lietojot bevacizumabu kombinācijā ar XELOX, ir ievērojami lielāka bezprogresijas dzīvildze (kopējā dzīvildze neatšķiras no dzīvildzes FOLFOX grupā);
- nav III fāzes pētījumu datu par bevacizumaba kombināciju ar FOLFIRI.

Trīs ķīmijpreparāti, t.sk. bevacizumabs, nav izvēles terapija pacientiem, kuriem nepieciešama ātra audzēja samazināšana.

Cetuksimabs, panitumumabs nozīmējami tikai resnās un taisnās zarnas vēža pacientiem bez mutācijas KRAS gēnā [35]:

- KRAS gēna 12. un 13.kodona mutācijas noteikšana indicēta visiem metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža pacientiem; to var noteikt primārajā audzējā vai metastāzēs;
- lietojot cetuksimabu un panitumumabu kombinācijā ar FOLFOX un FOLFIRI, atbildes reakcija sastopama ievērojami biežāk;
- ja metastāzes ir tikai aknās, cetuksimaba, panitumumaba lietošanas gadījumos ir lielāka bezprogresijas dzīvildze un kopējā dzīvildze [44-49].

EGFR antivielas saturoši tripleti ir izvēles kombinācija gadījumos, kad nepieciešama augstas intensitātes terapija un ātra audzēja masas samazināšana, piemēram, lai nerezektablas aknu metastāzes padarītu rezektablas. Vairāk datu ir par cetuksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju no CRYSTAL un OPUS pētījumu apakšgrupu analīzes [50] un CELIM pētījuma [51], bet jādomā, ka abu EGFR antivielu efektivitāte ir līdzvērtīga.

Cetuksimabs un panitumumabs kombinējami tikai ar FOLFOX vai FOLFIRI, jo nav ieguvuma, kombinējot ar XELOX vai *bolus* 5-FU shēmām [52; 53].

Vairāk nekā viena mērķterapijas preparāta kombinācija ar ķīmijterapiju neuzlabo ārstēšanas rezultātus, bet palielina blakņu rašanās iespējamību [54, 55], tādēļ šādu kombināciju nerekomendē.

#### **Mērķterapijas blaknes:**

- lietojot bevacizumabu, iespējama vidēji smaga hipertensija, ir palielināts trombembolisko komplikāciju risks, reizēm (reti) – zarnu perforācija [56-58]. Parasti bevacizumabs ir labi panesams, nav nozīmīga papildu toksiskuma;
- EGFR antivielas izraisa dažādu pakāpju toksicitāti un ādas reakcijas, reti – ar infūziju saistītas akūtas reakcijas; ir palielināts diarejas risks [59].

Pēc indukcijas ķīmijterapijas saņemšanas tiek plānota operācija pēc akūto ķīmijterapijas blakņu izzušanas; plānojama apmēram 4 nedēļas pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa ar cetuksimabu vai panitumumabu vai bez tiem un vismaz 5-6 nedēļas pēc ķīmijterapijas kombinācijā ar bevacizumabu.

### ***8.4.7. Medikamentu izvēle metastātiska resnās un taisnās zarnas vēža 2. līnijas un nākošo līniju terapijai***

Pacientiem iespējami ilgāk tiek turpināta (vai pārtraukta un atkal atsākta) tā pati 1.līnijas shēma, ja vien toksicitāte, it īpaši neirotoksicitāte, to pieļauj.

2.līnijas terapija nozīmējama gadījumos, kad audzēja progresijas dēļ kardināli jāmaina ķīmijterapijas shēma.

2.līnijas shēmas izvēle atkarīga no 1.līnijas terapijā lietotajiem medikamentiem, tomēr daži preparāti tiek lietoti atkārtoti, piemēram, 5-FU.

Paliatīvās ķīmijterapijas secību nosaka katrā gadījumā individuāli:

- Ja 1.līnijas terapijā pacients saņēmis 5-FU un oksaliplatīnu, tad 2.līnijas terapijā – 5-FU un irinotekānu, vai apgrieztā secībā [60].
- 2.līnijas terapijā lietojot FOLFOX kombinācijā ar bevacizumabu, atbildes reakcija, bezprogresijas dzīvildze (PFS) un kopējā dzīvildze (OS) ir labāka nekā FOLFOX lietošanas gadījumos, ja iepriekš slimība progresējusi, saņemot 5-FU un irinotekāna kombināciju [61].
- 2.līnijas terapijā uz aflibercepta kombināciju ar FOLFIRI ir labāka atbildes reakcija, bezprogresijas dzīvildze (PFS) un kopējā dzīvildze (OS) nekā FOLFIRI lietošanas gadījumos, ja slimība progresējusi uz FOLFOX terapijas fona [62].
- Pacientiem bez mutācijas KRAS gēnā, kuri iepriekš nav saņēmuši EGFR antielas, cetuksimaba un panitumumaba lietošanas gadījumos ir labāka bezprogresijas dzīvildze (PFS) un kopējā dzīvildze (OS); lielāka efektivitāte ir šo preparātu kombinācijai ar irinotekānu vai FOLFIRI [63-66].

### Literatūras avoti:

1. H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein, V. Valentini, B. Glimelius, K. Haustermans, B. Nordlinger, C. J. van de Velde, J. Balmana, J. Regula, I. D. Nagtegaal, R. G. Beets-Tan, D. Arnold, F. Ciardiello, P. Hoff, D. Kerr, C.H. Köhne, R. Labianca, T. Price, W. Scheithauer, A. Sobrero, J. Tabernero, D. Aderka, S. Barroso, G. Bodoky, J. Y. Douillard, H. El Ghazaly, J. Gallardo, A. Garin, R. Glynne-Jones, K. Jordan, A. Meshcheryakov, D. Papamichail, P. Pfeiffer, I. Souglakos, S. Turhal, A. Cervantes. *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making.* Ann Oncol (2012) 23 (10): 2479-2516.
2. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, et al. *Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials.* J Clin Oncol 2011;29:3163-3172. [ESMO 67]
3. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y. *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Int J Cancer 2009;124:2966-2972. [NCCN Rectal 125] [ESMO 66]
4. Roh MS, Yothers GA. *The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04.* J Clin Oncol 2011;29. abstr 3503. [NCCN Rectal 131]
5. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. *Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery.* N Engl J Med 1994;331:502-507. [NCCN Rectal 121]
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med 2004;351:1731-1740. [NCCN Rectal 114]
7. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. *Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial.* Lancet Oncol 2012;13:579-588. [NCCN Rectal 130]
8. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. *Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2.* J Clin Oncol 2010;28:1638-1644. [NCCN Rectal 133]
9. Haller D, O'Connell M. *Impact of age and medical comorbidity (MC) on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer (CC): A pooled analysis of individual patient data from four randomized controlled trials.* J Clin Oncol 2012;30. abstr. 3522. [ESMO 238]
10. Bystrom P, Frodin JE, Berglund A, et al. *Phase I study of UFT plus leucovorin with radiotherapy in patients with inextirpable non-rectal gastrointestinal cancer.* Radiother Oncol 2004;70:171-175. [ESMO 239]
11. Schiebe ME, Reese T, Wenz F, et al. *Phase I study of oral uracil and Tegafur plus leucovorin and pelvic radiation in patients with recurrent rectal cancer.* Anticancer Drugs 2002;13:1005-1009. [ESMO 240]
12. Cionini L SA, De Paoli A, et al. *Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer.* Radiother Oncol 2010;96:S113-S114. (Abstr). [ESMO 86]



13. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. *Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group.* J Clin Oncol 2007;25:4379-4386. [NCCN Rectal 129]
14. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. *Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials.* Ann Oncol 2010;21:1743-1750. [ESMO 89]
15. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. *Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy.* Dis Colon Rectum 2008;51:503-507. [NCCN Colon 27] [ESMO 93]
16. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. *Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review.* J Natl Cancer Inst 2007;99:433-441. [ESMO 94]
17. Teixeira L, Hickish T. *Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors.* J Clin Oncol 2010;28. abstr 3524. [ESMO 95]
18. Yothers G, Allegra C. *The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer.* J Clin Oncol 2011;29. abstr 3507. [ESMO 96]
19. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.* N Engl J Med 2004;350:2343-2351. [NCCN Colon 98] [ESMO 98]
20. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. *Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer.* J Clin Oncol 2011;29:1465-1471. [NCCN Colon 105] [ESMO 100]
21. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. *Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients.* J Clin Oncol 2007;25:102-109. [NCCN Colon 106] [ESMO 101]
22. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07.* J Clin Oncol 2007;25:2198-2204. [NCCN Colon 107] [ESMO 97]
23. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.* J Clin Oncol 2009;27:3109-3116. [NCCN Colon 100] [ESMO 99]
24. Haller D, Cassidy J. *Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): Impact of age on disease-free survival (DFS).* J Clin Oncol 2010;28. abstr 3521. [ESMO 105]
25. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J. *Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database.* J Clin Oncol 2009;27. abstr 4010. [ESMO 104]
26. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. *Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Jama 2011;305:2335-2342. [NCCN Colon 151] [NCCN Rectal 177] [ESMO 111]
27. Berglund A, Cedermark B, Glimelius B. *Is it deleterious to delay the start of adjuvant chemotherapy in colon cancer stage III? Ann Oncol 2008;19:400-402. [ESMO 109]*
28. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. *Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer.* Cochrane Database Syst Rev 2010: CD007046. [NCCN Colon 103]
29. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. *Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial.* J Clin Oncol 2003;21:2896-2903. [ESMO 112]
30. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.* Lancet 2008;371:1007-1016. [NCCN Colon 317] [NCCN Rectal 278] [ESMO 91]
31. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. *Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.* Ann Surg 2002;235:759-766. [NCCN Colon 182] [NCCN Rectal 202] [ESMO 116]
32. Adam R, Barroso C. *Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases.* J Clin Oncol 2011;29. abstr 3519. [ESMO 118]

33. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* J Clin Oncol 2006;24:3939-3945. [NCCN Colon 262] [NCCN Rectal 282] [ESMO 127]
34. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. *R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?* Ann Surg 2008;248:626-637. [ESMO 130]
35. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. *Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer.* Ann Intern Med 2011;154:37-49. [NCCN Colon 399] [NCCN Rectal 298]
36. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. *Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2008;26:2006-2012. [NCCN Colon 266] [NCCN Rectal REC-C 2/2<sup>1</sup>; REC-E 9/9<sup>1</sup>] [ESMO 144]
37. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. *Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group.* J Clin Oncol 2007;25:4217-4223. [NCCN Colon 306] [ESMO 142]
38. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. *Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial.* Lancet 2007;370:135-142. [NCCN Colon 308] [ESMO 148]
39. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.* J Clin Oncol 2007;25:1670-1676. [NCCN Colon 246] [NCCN Rectal 266] [ESMO 154]
40. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. *FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG).* Br J Cancer 2006;94:798-805. [NCCN Colon 247] [NCCN Rectal 267] [ESMO 153]
41. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.* J Clin Oncol 2008;26:2013-2019. [NCCN Colon 254] [NCCN Rectal 273] [ESMO 164]
42. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med 2004;350:2335-2342. [NCCN Colon 253] [ESMO 162]
43. Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. *Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial.* J Clin Oncol 2005;23:3697-3705. [NCCN Colon 349] [ESMO 161]
44. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. *Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2010;28:4706-4713. [NCCN Colon 288; COL-C 9/9<sup>11</sup>] [NCCN Rectal REC-E 9/9<sup>11</sup>] [ESMO 215]
45. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. *Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.* J Clin Oncol 2010;28:4697-4705. [NCCN Colon 275; COL-C 9/9<sup>4</sup>] [NCCN Rectal REC-E 9/9<sup>4</sup>] [ESMO 165]
46. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med 2009;360:1408-1417. [NCCN Colon 295] [NCCN Rectal 304] [ESMO 168]
47. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. *Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study.* Ann Oncol 2011;22:1535-1546. [NCCN Colon 331] [ESMO 170]
48. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. *Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status.* J Clin Oncol 2011;29:2011-2019. [NCCN Colon 387] [NCCN Rectal 320] [ESMO 166]
49. Bokemeyer C, Kohne C. *Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status.* J Clin Oncol 2010;28. abstr 3506. [ESMO 169]

50. Kohne CH, Bokemeyer C. *Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CRYSTAL and OPUS studies.* J Clin Oncol 2011;29. abstr 3576. [ESMO 172]
51. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial.* Lancet Oncol 2010;11:38-47. [NCCN Colon 249] [NCCN Rectal 269] [ESMO 171]
52. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. *Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial.* Lancet 2011;377:2103-2114. [NCCN Colon 392] [NCCN Rectal 315] [ESMO 39]
53. Tveit K, Guren T. *Randomized Phase III study of 5-Fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314).* Ann Oncol 2010;21. pLBA 20. [ESMO 173]
54. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. *A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2009;27:672-680. [NCCN Colon 366] [NCCN Rectal REC-E 5/9<sup>6</sup>] [ESMO 176]
55. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med 2009;360:563-572. [NCCN Colon 367; COL-C 5/9<sup>6</sup>] [NCCN Rectal REC-E 5/9<sup>6</sup>] [ESMO 175]
56. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. *Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis.* Am J Hypertens 2010;23:460-468. [ESMO 179]
57. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. *Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Acta Oncol 2010;49:287-297. [NCCN Rectal 287] [ESMO 178]
58. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. *Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis.* JAMA 2008;300:2277-2285. [ESMO 177]
59. Nie F, Shen J, Tong JL, et al. *Meta-analysis: the efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer.* J Dig Dis 2009;10:247-257. [ESMO 180]
60. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study.* J Clin Oncol 2004;22:229-237. [NCCN Colon 304] [ESMO 213]
61. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.* J Clin Oncol 2007;25:1539-1544. [NCCN Colon 277] [ESMO 214]
62. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. *Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen.* J Clin Oncol 2012;30:3499-3506. [NCCN Colon 298] [ESMO 182 (epub ahead of print)]
63. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med 2004;351:337-345. [NCCN Colon 269; COL-C 9/9<sup>9</sup>] [NCCN Rectal 290; REC-E 9/9<sup>9</sup>] [ESMO 217]
64. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. *Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2010;28:4706-4713. [NCCN Colon 288; COL-C 9/9<sup>11</sup>] [NCCN Rectal REC-E 9/9<sup>11</sup>] [ESMO 215]
65. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. *Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2007;25:1658-1664. [NCCN Colon 296] [NCCN Rectal 293; REC-E9/9<sup>22</sup>] [ESMO 216]
66. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. *EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2008;26:2311-2319. [NCCN Colon 428] [ESMO 218]

## **9. RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA PACIENTU REHABILITĀCIJA**

Pacientu rehabilitācija ir pasākumu kopa, kas palīdz pacientam pielāgoties jauniem dzīves apstākļiem pēc resnās vai taisnās zarnas vēža diagnosticēšanas.

Galvenie rehabilitācijas aspekti:

- psihosociālais atbalsts pacientam un viņa tuviniekiem (pacienta informēšana par slimību un tās norisi);
- pacienta dzīves kvalitātes uzlabošana, tostarp arī apmācība stomas kopšanā;
- staru terapijas un ķirurģiskās ārstēšanas rezultātā radušos komplikāciju novēršana.

### **9.1. Psihosociālais atbalsts pacientam un viņa tuviniekiem**

Onkoloģiskas slimības diagnozes paziņošana pacientam ir smags emocionāls pārdzīvojums, tādēļ to veic:

- mierīgos apstākļos un klusā telpā;
- atvēlot sarunai nepieciešamo laiku;
- pasniedzot informāciju vienkārši un godīgi;
- iedrošinot pacientu izpaust savas emocijas;
- atbildot pacientam ar iejūtību un empātiju;
- dodot plašu laika intervālu prognozēm;
- izvairoties no apgalvojuma, ka neko nevar darīt;
- atvēlot laiku situācijas izvērtēšanai;
- pārrunājot ārstēšanas iespējas;
- piedāvājot atbalstu sniegt ziņas citiem tuviniekiem (ģimenes locekļiem);
- nodrošinot informāciju par atbalsta pakalpojumiem;
- nodrošinot arī vizuālu informāciju.

Vairums pacientu vēlas zināt iespējami vairāk par savu slimību, bieži vien – tuvinieku vai tuvu draugu klātbūtnē [1]. Iespēja saprast savas slimības būtību un apspriest ar ārstu tālāko ārstēšanu pacientiem var būt pat svarīgāka par sākotnējo diagnozi [2]. Ziņa par smagu slimību izraisa pacientos trauksmes sajūtu, neskaidrība un nenoteiktība sarunā ar pacientu šo situāciju var ievērojami pasliktināt [3].

Informācija, kura būtu jādara zināma resnās/taisnās zarnas vēža slimniekam:

- kolorektālā vēža iespējamie iemesli un slimības izplatība;
- izmeklēšanas un ārstēšanas plāns, tostarp arī informācija par potenciāliem ieguvumiem un iespējamām komplikācijām;
- informācija par iespējamām sekām, piekrītot vai atsakoties no ārstēšanas;
- ārstēšanai nepieciešamais laiks;
- iespējamās izmaksas;
- ārstēšanas ietekme uz sociālo uzvedību un seksuālajām attiecībām;
- tipiskas emocionālas reakcijas;
- ķirurģiskās ārstēšanas izraisītās pārmaiņas izskatā;
- kur iegūt speciālās aprūpes ierīces (stomas maisiņus u.c.);
- kur iegūt papildu informāciju par vēža ārstēšanu;
- priekšrocības, kuras pacients iegūst, piedaloties klīniskos pētījumos.

## 9.2. Dzīves kvalitāte

Pusei resnās/taisnās zarnas vēža pacientu raksturīgs psiholoģisks stress, trauksmes sajūta gan pēc operācijas, gan tālākajā ārstēšanas procesā un pēc-ārstēšanas novērošanas laikā [4]. Psiholoģiskais diskomforts, traucēta dzimumdzīve, stress saistībā ar vientulību, kropļojošas operācijas izraisīto zemo pašnovērtējumu un pārmaiņām ārējā izskatā biežāk novērojams stomas pacientiem [5].

## 9.3. Stomas aprūpe

Stomas pacientu apmācība uzsākama slimnīcā pēc operācijas; nepieciešamības gadījumos to turpina ambulatori speciālos stomas kabinetos īpaši apmācīts personāls (<http://www.1slimnica.lv/lv/pakalpojumi/stomu-slimnieku-aprupes-kabinets>).

## 9.4. Staru terapijas un ķirurģiskās ārstēšanas rezultātā radušos komplikāciju novēršana

Abdominoperineālā rezekcija ir tā operācija, kura visbiežāk saistīta ar dzimumdzīves traucējumiem [6]. Tos neatkarīgi no dzimuma visbiežāk novēro pacientiem ar stomu. Biežākās ar dzimumdzīvi saistītas pēcoperācijas komplikācijas ir ejakulācijas un erektilās funkcijas traucējumi vīriešiem un dispareūnija un atturēšanās no dzimumdzīves sievietēm [7].

Urīnācijas traucējumi (neirogēns urīnpūslis) pēc taisnās zarnas operācijām vai sakarā ar onkoloģisku procesu mazajā iegurnī ir nopietna komplikācija, kuras ārstēšanā nepieciešams iesaistīt urologu.

Šķidra vēdera izeja pēc resno zarnu operācijām parasti normalizējas vairāku mēnešu laikā. Staru terapijas izraisīts resnās zarnas kolīts ievērojami pasliktina pacientu dzīves kvalitāti. Šādā gadījumā ir nepieciešama gastroenterologa un dietologa konsultācija.

Sarežģīta problēma ir vēdera izejas nesaturēšana (inkontinence), kura var attīstīties pēc taisnās zarnas ķirurģiskas ārstēšanas. Tās risināšanai ir nepieciešama atbilstošas medicīnas nozares speciālista (proktologa u.tml.) palīdzība.

### Literatūras avoti:

1. Butow, P.N., et al., *When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences*. *Cancer*, 1996. **77**(12): p. 2630-7.
2. Lind, S.E., et al., *Telling the diagnosis of cancer*. *J Clin Oncol*, 1989. **7**(5): p. 583-9.
3. Dunn, S.M., et al., *Cancer by another name: a randomized trial of the effects of euphemism and uncertainty in communicating with cancer patients*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(5): p. 989-96.
4. Whynes, D.K. and A.R. Neilson, *Symptoms before and after surgery for colorectal cancer*. *Qual Life Res*, 1997. **6**(1): p. 61-6.
5. MacDonald, L.D. and H.R. Anderson, *Stigma in patients with rectal cancer: a community study*. *J Epidemiol Community Health*, 1984. **38**(4): p. 284-90.
6. Danzi, M., et al., *Male sexual function after abdominoperineal resection for rectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 1983. **26**(10): p. 665-8.
7. Santangelo, M.L., G. Romano, and C. Sassaroli, *Sexual function after resection for rectal cancer*. *Am J Surg*, 1987. **154**(5): p. 502-4.

## 10. RESNĀS un TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:

### **Klīniskās izpausmes. Izmeklējumi. Atrade (polips). Ķirurģiskā ārstēšana**

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013; Rectal Cancer, Version 4.2013



<sup>a</sup> Tievo zarnu un apendiksa adenokarcinomu var ārstēt ar sistēmisku ķīmijterapiju saskaņā ar NCCN Resnās zarnas vēža vadlīnijām. Peritoneja mezoteliomu un citas ārpuspleiras mezoteliomas var ārstēt ar sistēmisku terapiju pilnībā saskaņā ar NCCN Pleiras mezoteliomas vadlīnijām.

<sup>b</sup> No visiem resnās zarnas vēža pacientiem jāievāc ģimenes anamnēze un jānovērtē risks.

<sup>c</sup> Apstiprināt invazīva vēža (pT1) diagnozi. pT1s nav bioloģiskā metastazēšanās potenciāla.

<sup>d</sup> Nav pierādīts molekulāro marķieru lietderīgums ārstēšanas un prognozes noteikšanā (prediktīvie marķieri). College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.

<sup>e</sup> Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – Endoskopiski ekstirpēts ļaundabīgs polips.

<sup>f</sup> Jāapsver novērošana, ņemot vērā, ka šajos gadījumos nevēlams iznākums (atlieku audzējs, slimības recidīvs, nāves gadījumi, hematogēnas metastāzes, bet ne metastāzes reģionālajos limfmezglos) ir iespējams ievērojami biežāk nekā ļaundabīgu polipoīdu veidojumu gadījumos. Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – Endoskopiski ekstirpēts ļaundabīgs polips.

\* Taisnās zarnas vēža T1 gadījumā iespējama audzēja transanāla rezekcija.

**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.**

## 2. algoritms

### 11. RESNĀS ZARNAS VĒZIS:

#### **Klīniskās izpausmes. Izmeklējumi. Atrade. Ķirurģiskā ārstēšana** (rezektabls resnās zarnas vēzis (nemetastātisks))

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013

#### KLĪNISKĀS IZPAUSMES<sup>a,b</sup>

Rezektābls  
resnās zarnas vēzis  
(nemetastātisks)

#### IZMEKLĒJUMI

- Histopatoloģiskais slēdziens<sup>e</sup>
- Kolonoskopija
- Pilna asins analīze, trombocīti, asins bioķīmiskās analīzes, CEA
- Krūškurvja/  
/vēderdobuma/  
/iegurņa CT<sup>h</sup>

#### ATRADE

Rezektābls,  
neobstruktīvs

Rezektābls,  
obstruktīvs

Lokāli  
nerezektābls  
vai neoperābils  
pēc medicīniskām  
indikācijām

#### ĶIRURĢISKĀ ĀRSTĒŠANA

Kolektomija un reģionālo  
limfmezglu ekstirpācija  
vienā blokā

Vienetapa kolektomija<sup>g</sup>  
un reģionālo limfmezglu  
ekstirpācija vienā blokā

Rezekcija ar divstobru kolostomu  
vai  
Stents  
vai  
Divstobru  
kolostoma

Kolektomija un reģionālo  
limfmezglu ekstirpācija  
vienā blokā

Skat.  
pTNM  
(patoloģiskā)  
stadija,  
Adjuvantā  
Terapija un  
Novērošana

Progresējošas vai  
metastātiskas slimības  
ķīmijterapija

<sup>a</sup> Tīvo zarnu un apendiksa adenokarcinomu var ārstēt ar sistēmisku ķīmijterapiju saskaņā ar NCCN Resnās zarnas vēža vadlīnijām. Peritoneja mezoteliomu un citas ārpuspleiras mezoteliomas var ārstēt ar sistēmisku terapiju pilnībā saskaņā ar NCCN Pleiras mezoteliomas vadlīnijām.

<sup>b</sup> No visiem resnās zarnas vēža pacientiem jāievāc ģimenes anamnēze un jānovērtē risks.

<sup>e</sup> Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – Pacients, kuram iespējama resnās zarnas rezekcija, pTNM stadija un limfmezglu novērtēšana.

**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

## 12. RESNĀS ZARNAS VĒZIS:

### **Patoloģiskā stadija** (T3, N0, M0 ar augstu sistēmiska recidīva risku vai bez tā). **Adjuvantā terapija. Novērošana**

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013

#### PATOĻĢISKĀ STADIJA<sup>e</sup>

#### ADJUANTĀ TERAPIJA<sup>m,n</sup>

#### NOVĒROŠANA<sup>t</sup>

Tis; T1, N0, M0  
T2, N0, M0

Bez terapijas  
Bez terapijas

- Kolonoskopija pēc gada
  - Ja ir izplatīta adenoma, atkārti pēc gada
  - Ja nav izplatītas adenomas<sup>u</sup>, atkārti pēc 3 gadiem, tad ik pēc 5 gadiem<sup>y</sup>

T3, N0, M0<sup>k</sup>  
(nav augsta riska pazīmju)

Klīniskais pētījums  
vai  
Novērošana  
vai  
Jāapsver capecitabine  
vai 5-FU/leuovorin

- Novērošana:
- Anamnēze un fizikāla izmeklēšana ik pēc 3–6 mēnešiem 2 gadus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem kopumā 5 gadus
  - CEA<sup>w</sup> noteikšana ik pēc 3–6 mēnešiem 2 gadus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem kopumā 5 gadus
  - Krūškurvja/vēderdobuma/iegurņa CT<sup>h</sup> reizi gadā līdz 5. gadam iesk. pacientiem ar augstu recidīva risku<sup>x</sup>
  - Kolonoskopija<sup>b</sup> pēc gada; ja nav veikta pirmsoperācijas kolonoskopija obstruktīva bojājuma dēļ, – kolonoskopija pēc 3–6 mēnešiem
    - Ja ir progresējoša adenoma, atkārti pēc gada
    - Ja nav progresējošas adenomas<sup>u</sup>, atkārti pēc 3 gadiem, tad ik pēc 5 gadiem<sup>y</sup>
  - Pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) nav ieteicama kā rutīnas metode

Ja ir recidīvs,  
skat. Izmeklējumi  
(13. algoritms)

T3, N0, M0 ar  
augstu sistēmiska  
recidīva risku<sup>j,k</sup>  
vai  
T4 N0, M0

Capecitabine<sup>p</sup>  
vai 5-FU/leuovorin<sup>p</sup>  
vai  
FOLFOX<sup>p,q,r</sup> vai CapeOx<sup>p,q,r</sup>  
vai FLOX<sup>p,q,r,s</sup>  
vai  
Klīniskais pētījums  
vai  
Novērošana

Metastāzes reģionālajos limfmezglos (skat. 4.algoritmu)

<sup>b</sup> No visiem resnās zarnas vēža pacientiem jāievāc ģimenes anamnēze un jānovērtē risks.

<sup>e</sup> Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – Patoloģiskās stadijas noteikšana.



<sup>h</sup> CT veicama, izdarot intravenozu (IV) vai orālu kontrastēšanu. Jāapsver vēderdobuma/iegurņa MRI veikšana, izdarot MRI kontrastēšanu plus nekontrastējošu krūškurvja CT, ja vēderdobuma/iegurņa CT ir neadekvāta vai ja pacientam ir kontrindikācijas CT veikšanai, izmantojot intravenozu (IV) kontrastēšanu.

<sup>j</sup> Recidīva augsta riska faktori: vāji diferencēta histoloģija – zema diferenciacijas pakāpe (izņemot MSI-H vēžu gadījumos), limfātiska/vaskulāra invāzija, zarnu obstrukcija, izmeklēti <12 limfmezgli, perineirāla invāzija, lokalizēta perforācija vai neliels attālums līdz primārajam audzējam, neskaidras griezuma līnijas vai audzēja šūnas griezuma līnijās. Nav datu par riska pazīmju un ķīmijterapijas izvēles korelāciju augsta riska II stadijas pacientiem.

<sup>k</sup> Jāapsver MMR proteīnu noteikšana visiem pacientiem, jaunākiem par 50 gadiem, vai ar slimību II stadijā. Pacientiem ar MSI-H II stadijā iespējama laba prognoze, un viņiem nav labuma no adjuvantas terapijas ar 5-FU. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;32:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>

<sup>m</sup> Nav pietiekami datu, lai adjuvantās terapijas noteikšanā ieteiktu izmantot multigēnu testēšanas panelus.

<sup>n</sup> Bevacizumab, cetuximab, panitumumab vai irinotecan nav izmantojami II vai III stadijas pacientu adjuvantā terapijā ārpus klīniskiem pētījumiem.

<sup>p</sup> Jāapsver staru terapija pacientiem ar T4 un penetrāciju fiksētā struktūrā. Skat. *Staru terapijas principi*.

<sup>q</sup> Nav novērota labāka dzīvildze, pievienojot oksaliplatinu 5-FU/leikovorīnam II stadijas resnās zarnas vēža gadījumā. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. J Clin Oncol 2012; publicēts *online* pirms iespiešanas 2012.gada 20.augustā.

<sup>r</sup> Nav pierādīta labvēlīga ietekme, pievienojot oksaliplatinu 5-FU/leikovorīnam pacientiem 70 gadu vecumā un vecākiem.

<sup>s</sup> Veicot pētījumu salīdzināšanu, novērots, ka FLOX lietošanas gadījumos 3.-4.pakāpes (Grade 3-4) diareja ir ievērojami biežāka nekā FOLFOX lietošanas gadījumos.

<sup>t</sup> Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-8519.

<sup>u</sup> Vilozs polips, polips >1 cm, vai arī ir smaga (high-grade) displāzija.

<sup>v</sup> Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006;130:1865-71.

<sup>w</sup> Ja pacients ir potenciāls kandidāts tālākai ārstēšanai.

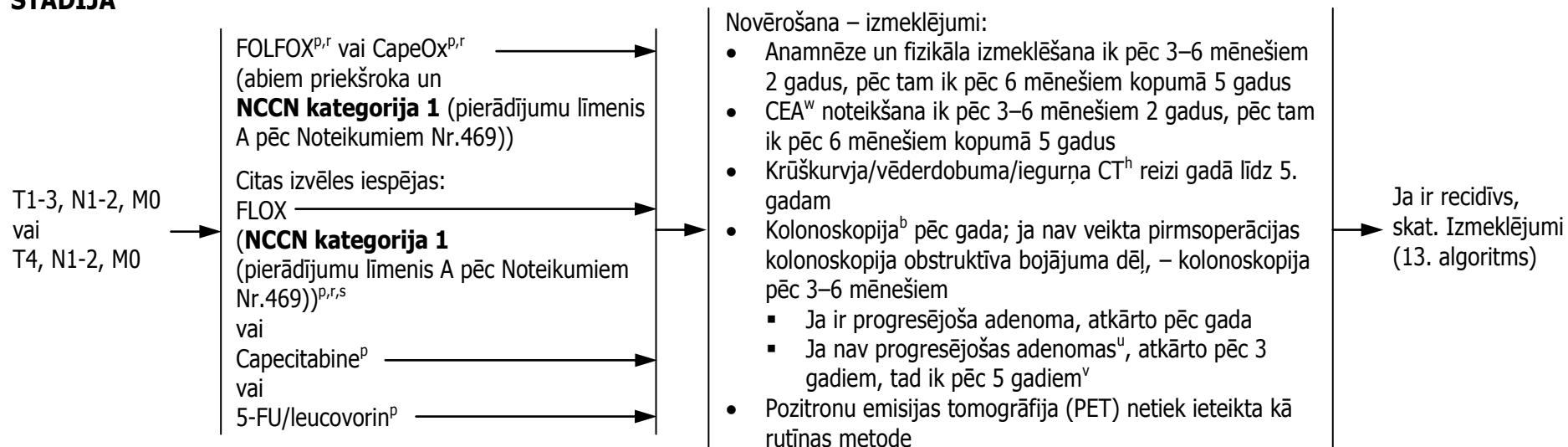
<sup>x</sup> CT var būt noderīga pacientiem ar augstu recidīva risku (piemēram, audzēja limfātiska vai venoza invāzija, vāji diferencēti audzēji).

**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.**

## 13. RESNĀS ZARNAS VĒZIS:

**Patoloģiskā stadija** (T1-3, N1-2, M0 vai T4, N1-2, M0). **Adjuvantā terapija. Novērošana**

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013

**PATOLOĢISKĀ STADIJA<sup>e</sup>****ADJUVAŅĀ TERAPIJA<sup>m,n,y</sup>****NOVĒROŠANA<sup>t</sup>**<sup>b</sup> No visiem resnās zarnas vēža pacientiem jāievāc ģimenes anamnēze un jānovērtē risks.<sup>e</sup> Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – Patoloģiskās stadijas noteikšana.<sup>h</sup> CT veicama, izdarot intravenozu vai orālu kontrastēšanu. Jāapsver vēderdobuma/iegurņa MRI veikšana, izdarot MRI kontrastēšanu plus nekontrastējošu krūškurvja CT, ja vēderdobuma/iegurņa CT ir neadekvāta vai ja pacientam ir kontrindikācijas CT veikšanai, izmantojot intravenozu kontrastēšanu.<sup>m</sup> Nav pietiekami datu, lai adjuvantās terapijas noteikšanā ieteiktu izmantot multigēnu noteikšanas paneļus.<sup>n</sup> Bevacizumab, cetuximab, panitumumab vai irinotecan nav izmantojami II vai III stadijas pacientu adjuvantā ārstēšanā ārpus klīniskiem pētījumiem.<sup>y</sup> Jāapsver staru terapija pacientiem ar T4 un penetrāciju fiksētā struktūrā.<sup>r</sup> Nav pierādīta labvēlīga ietekme, pievienojot oksaliplatinu 5FU/leikovorīnam pacientiem 70 gadu vecumā un vecākiem.<sup>s</sup> Veicot pētījumu salīdzināšanu, 3.-4.pakāpes (Grade 3-4) diareja ir ievērojami biežāka FLOX nekā FOLFOX lietošanas gadījumos.<sup>t</sup> Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-8519.

<sup>u</sup> Vilozs polips, polips >1 cm, var arī ir smaga (high-grade) displāzija.

<sup>v</sup> Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006;130:1865-71.

<sup>w</sup> Ja pacients ir potenciāls kandidāts tālākai ārstēšanai.

<sup>y</sup> Visiem pacientiem, jaunākiem par 50 gadiem, ir jāapsver MMR proteīnu noteikšana.

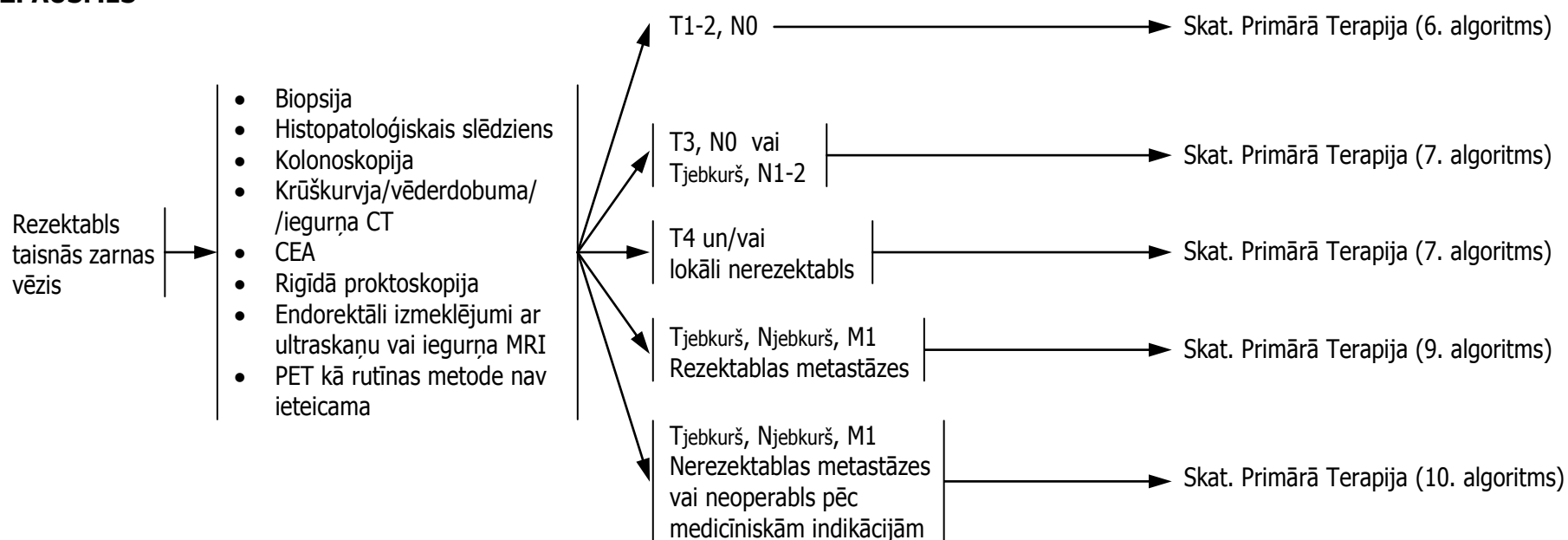
**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.**

## 14. TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:

**Klīniskās izpausmes** (rezektabls taisnās zarnas vēzis). **Izmeklējumi. Klīniskā stadija**NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Rectal Cancer, Version 4.2013KLĪNISKĀS  
IZPAUSMES<sup>a</sup>

## IZMEKLĒJUMI

## KLĪNISKĀ STADIJA

<sup>a</sup> No visiem resnās zarnas vēža pacientiem jāievāc ģimenes anamnēze.**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

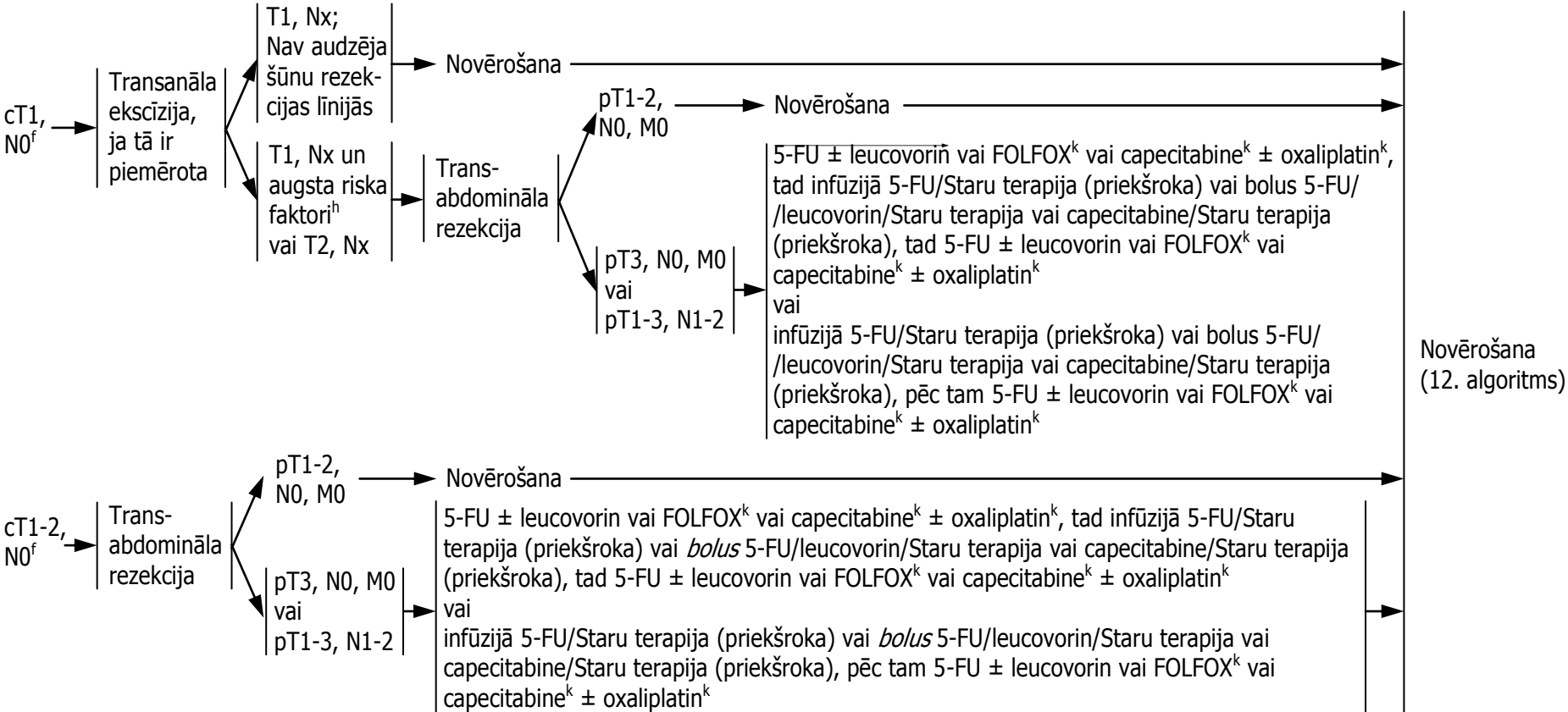
**15. TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:**

**Klīniskā stadija (cT1, N0; cT1-2, N0). Primārā terapija. Adjuvantā terapija**

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Rectal Cancer, Version 4.2013

**KLĪNISKĀ PRIMĀRĀ STADIJA TERAPIJA**

**ADJUVANTĀ TERAPIJA (PRIEKŠROKA 6 MĒNEŠU PERIOPERATĪVAI TERAPIJAI)**

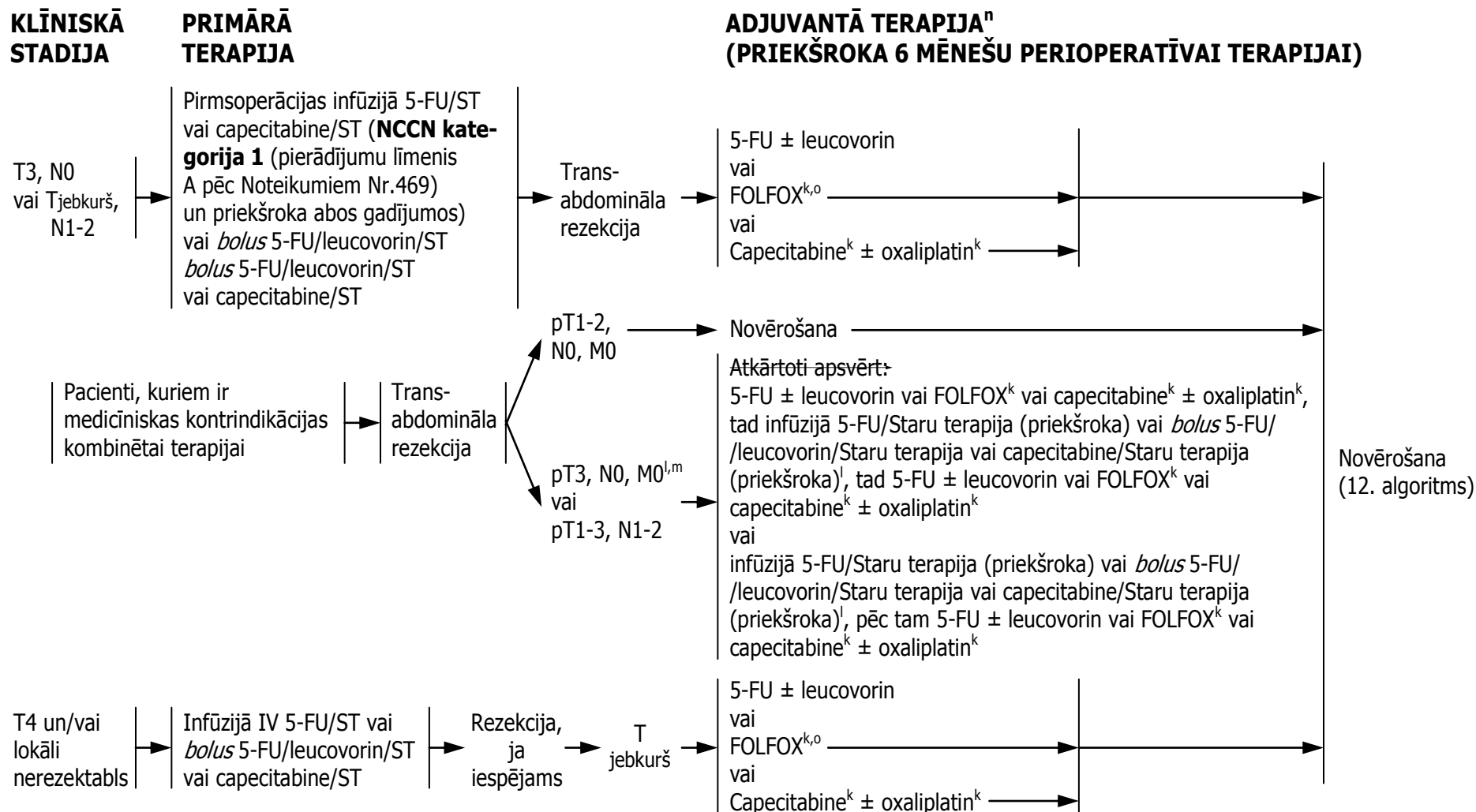


<sup>f</sup> T1-2, N0 diagnoze ir jābalsta uz endorektālo izmeklējumu ar ultraskaņu vai iegurņa MRI izmeklējumu.  
<sup>h</sup> Recidīva augsta riska faktori: audzēja šūnas griezuma līnijās, limfovaskulāra invāzija un vāji diferencēti audzēji.  
<sup>k</sup> FOLFOX vai capecitabine ± oxaliplatin lietošana izriet no pieejamajiem datiem par resnās zarnas vēža terapiju.  
**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

## 16. TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:

**Klīniskā stadija** (T3, N0 vai Tjebkurš, N1-2; T4 un/vai lokāli nerezektābils). **Primārā terapija. Adjuvantā terapija**

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Rectal Cancer, Version 4.2013



<sup>k</sup> FOLFOX vai capecitabine ± oxaliplatin lietošana izriet no pieejamajiem datiem par resnās zarnas vēža terapiju.

<sup>l</sup> Vienlaikus ar staru terapiju iesaka lietot tikai fluorpirimidīnus (piem., oksaliplatinu).

<sup>m</sup> Pacientiem ar proksimālu T3, N0 slimību, tīrām rezekcijas līnijām un labvēlīgiem prognostiskiem faktoriem, labvēlīgā efekta palielināšanās staru terapijas rezultātā, iespējams, ir neliela. Apsverama tikai ķīmijterapijas lietošana.

<sup>n</sup> Pēcoperācijas terapija ir indicēta visiem pacientiem, kuri saņēmuši pirmsoperācijas terapiju, neatkarīgi no ķirurģiski diagnosticētās patoloģijas rezultātiem.

<sup>o</sup> Pašreiz noritošā starptautiskā pētījumā tiek salīdzināta 5-FU/leucovorin, FOLFOX un FOLFIRI lietošana pēc operācijas.

**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.**

## 17. RESNĀS un TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:

**Klīniskās izpausmes** (aizdomas par metastātisku sinhronu adenokarcinomu vai pierādīta diagnoze). **Izmeklējumi. Atrade**

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013; Rectal Cancer, Version 4.2013

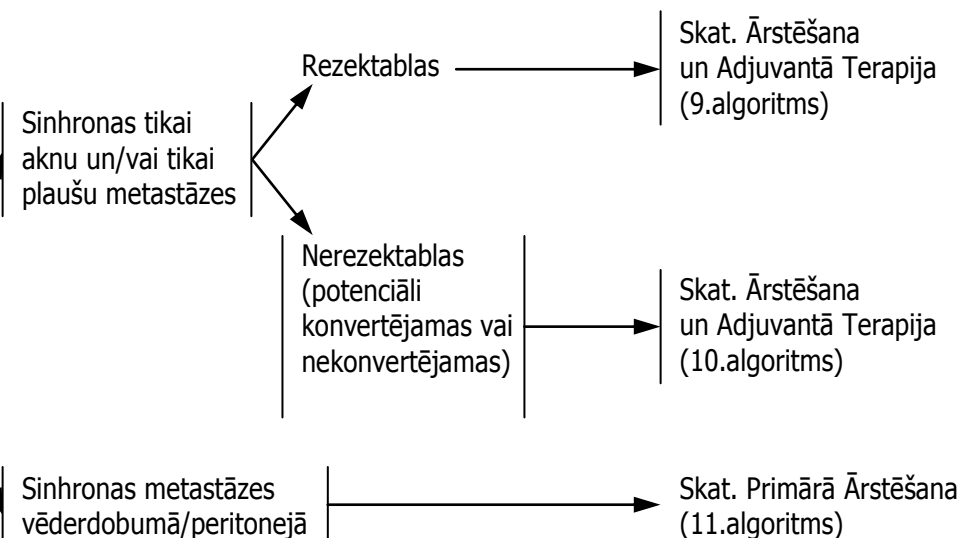
KLĪNISKĀS  
IZPAUSMES

Aizdomas par metastātisku sinhronu adenokarcinomu (jebkurš T, jebkurš N, M1) vai pierādīta diagnoze

## IZMEKLĒJUMI

- Kolonoskopija
- Krūškurvja/vēderdobuma/iegurņa CT<sup>z</sup>
- Pilna asins analīze, trombocīti, asins bioķīmiskās analīzes
- CEA
- Audzēja KRAS gēna statusa noteikšana (ja nav KRAS mutāciju, apsver BRAF testēšanu)<sup>e</sup>
- Adata biopsija, ja ir klīniskas indikācijas
- Pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) tikai gadījumos, ja ir potenciāli ķirurģiski ārstējama M1 slimība
- Transrektāli izmeklējumi ar ultraskaņu\*
- Mazā iegurņa izmeklējumi ar MR\*
- Vērtējums, ko veic multidisciplinārā vienība, tajā skaitā ķirurgs ar pieredzi hepatobiliāro un plaušu metastāžu rezekcijās

## ATRADE

<sup>e</sup> Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – KRAS un BRAF mutāciju noteikšana.<sup>z</sup> CT veicama ar intravenozo (IV) kontrastēšanu. Jāapsver MRI veikšana ar intravenozo (IV) kontrastēšanu, ja CT ir neadekvāta.

\* Taisnās zarnas vēža gadījumā.

**Piezīme:** visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

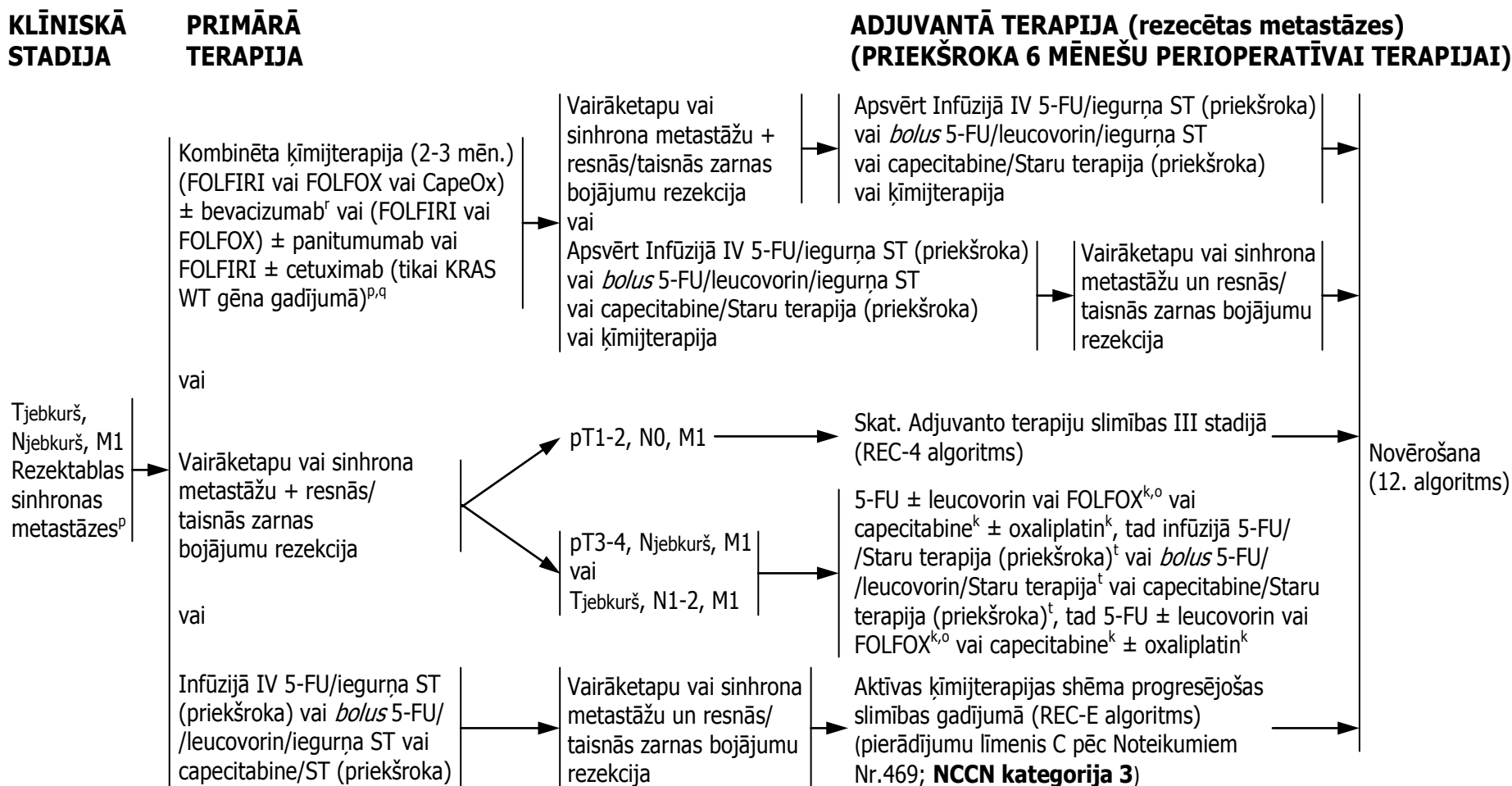


**18. RESNĀS un TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:**

**Klīniskā stadija** (Tjebkurš, Njebkurš, M1; rezektablas sinhronas metastāzes aknās un/vai plaušās).

**Primārā terapija. Adjuvantā terapija** (rezecētas metastāzes)

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013; Rectal Cancer, Version 4.2013



<sup>k</sup> FOLFOX vai capecitabine ± oxaliplatin lietošana izriet no pieejamajiem datiem par resnās zarnas vēža terapiju.

<sup>o</sup> Pašreiz noritošā starptautiskā pētījumā tiek salīdzināta 5-FU/leucovorin, FOLFOX un FOLFIRI lietošana pēc operācijas.

<sup>p</sup> Skat. Audzēja KRAS noteikšana (ja nav KRAS mutāciju, apsver BRAF noteikšanu). Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – KRAS un BRAF mutāciju noteikšana.

<sup>q</sup> Pacientiem ar V600E BRAF mutāciju ir sliktāka prognoze. Retrospektīvas apakšgrupu analīzes liecina par potenciālu ieguvumu, lietojot anti-EGFR monoklonālās antivielas pirmās līnijas terapijā reizē ar aktīvu ķīmijterapiju neatkarīgi no V600E mutāciju statusa.

<sup>r</sup> Bevacizumaba lietošanas drošums pirms vai pēc operācijas kombinācijā ar ķīmijterapijas shēmām uz 5-FU bāzes vēl nav adekvāti novērtēts. Vēlams vismaz 6 nedēļu intervāls starp pēdējo bevacizumaba devu un ķirurģiskas iejaukšanās izvēli. Ir palielināts infarkta un citu artēriju slimību risks, it īpaši 65 gadu veciem un vecākiem pacientiem. Bevacizumaba lietošana var traucēt brūču dzīšanu.

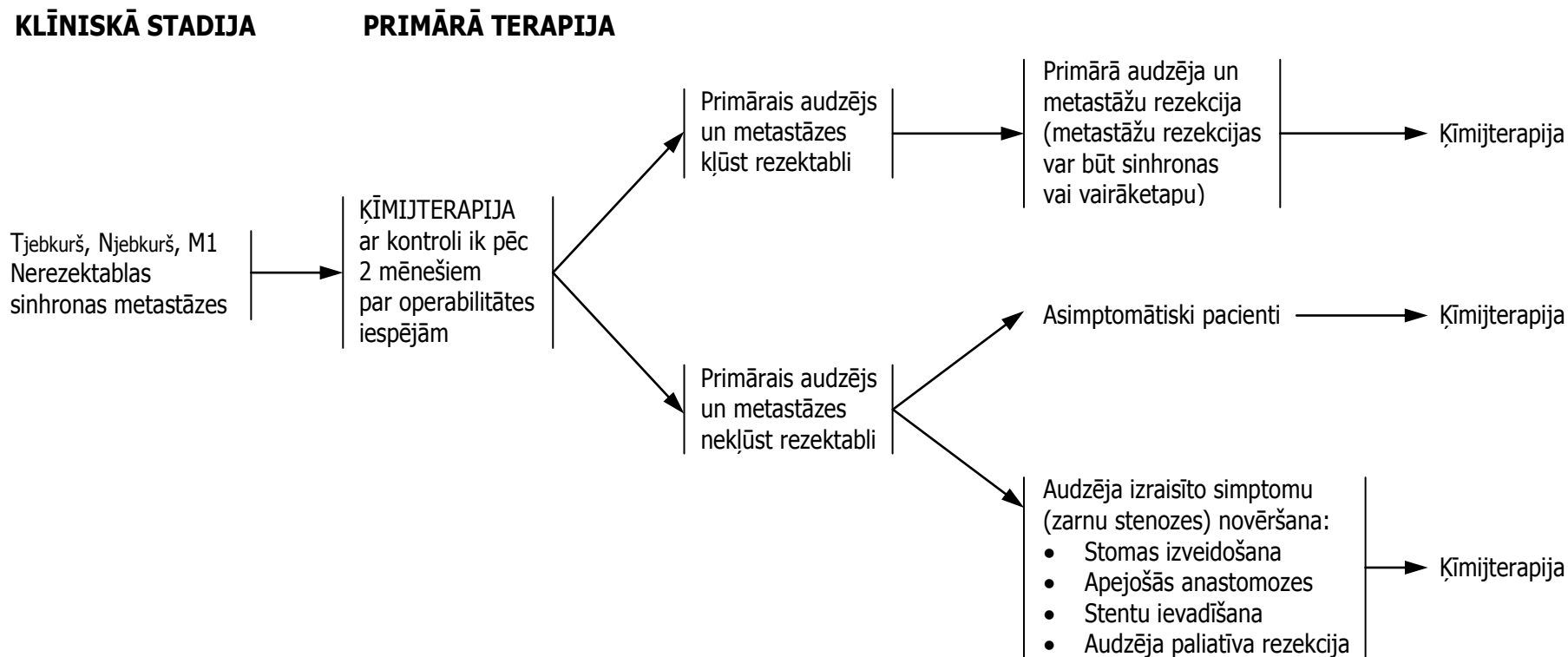
<sup>s</sup> FOLFOXIRI netiek ieteikts šajā shēmā.

<sup>t</sup> Staru terapija ieteikta tikai pacientiem ar paaugstinātu recidīva risku iegurnī.

**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

## 19. RESNĀS un TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:

**Klīniskā stadija** (Tjebkurš, Njebkurš, M1; nerezektāblas sinhronas metastāzes). **Primārā terapija**

**Piezīme:**

- 10.algoritms izveidots, izmantojot (1) NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013, 7.algoritmu, (2) Rectal Cancer, Version 4.2013, 6.algoritmu.
- Visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469).

## 20. RESNĀS un TAISNĀS ZARNAS VĒZIS:

### *Primārā terapija (sinhronas metastāzes vēderdobumā/peritonejā)*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013; Rectal Cancer, Version 4.2013



<sup>ee</sup> Agresīva citoreduktīva audzēja operācija un/vai intraperitoneāla ķīmijterapija nav ieteicama ārpus klīniskā pētījuma ietvariem.

**Piezīme:** visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

### 21. RESNĀS un TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: *Novērošana*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013; Rectal Cancer, Version 4.2013

#### NOVĒROŠANA<sup>w</sup>

- Anamnēze un fizikāla izmeklēšana ik pēc 3–6 mēnešiem 2 gadus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem kopumā 5 gadus
- CEA<sup>v</sup> noteikšana ik pēc 3–6 mēnešiem 2 gadus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem kopumā 5 gadus T2 vai lielāku bojājumu gadījumā
- Krūškurvja/vēderdobuma/iegurņa CT<sup>h</sup> reizi gadā 3-5 gadus pacientiem ar augstu recidīva risku<sup>x</sup>
- Kolonoskopija<sup>b</sup> pēc gada; ja nav veikta pirmsoperācijas kolonoskopija obstruktīva bojājuma dēļ, – kolonoskopija pēc 3–6 mēnešiem
  - Ja ir progresējoša adenoma, atkārto pēc gada
  - Ja nav progresējošas adenomas<sup>y</sup>, atkārto pēc 3 gadiem, tad ik pēc 5 gadiem<sup>z</sup>
- Apsver rektoskopijas veikšanu ik pēc 6 mēnešiem 5 gadus pacientiem, kam izdarīta zema priekšējā rezekcija (*low anterior resection* – LAR)<sup>aa</sup>
- Pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) netiek ieteikta kā rutīnas metode

Sērijveida CEA līmeņa paaugstināšanās vai dokumentēts recidīvs

Skat. *Izmeklēšana un Terapija* (13. algoritms)

<sup>b</sup> No visiem resnās zarnas vēža pacientiem jāievāc ģimenes anamnēze un jānovērtē risks.

<sup>h</sup> Recidīva augsta riska faktori: audzēja šūnas griezuma līnijās, limfovaskulāra invāzija un vāji diferencēti audzēji.

<sup>v</sup> Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-71.

<sup>w</sup> Ja pacients ir potenciāls tālākas ārstēšanas kandidāts.

<sup>x</sup> CT var būt noderīga pacientiem ar augstu recidīva risku (piemēram, audzēja limfātiska vai venoza invāzija, vāji diferencēti audzēji).

<sup>y</sup> Visiem pacientiem, jaunākiem par 50 gadiem, ir jāapsver MMR proteīnu noteikšana.

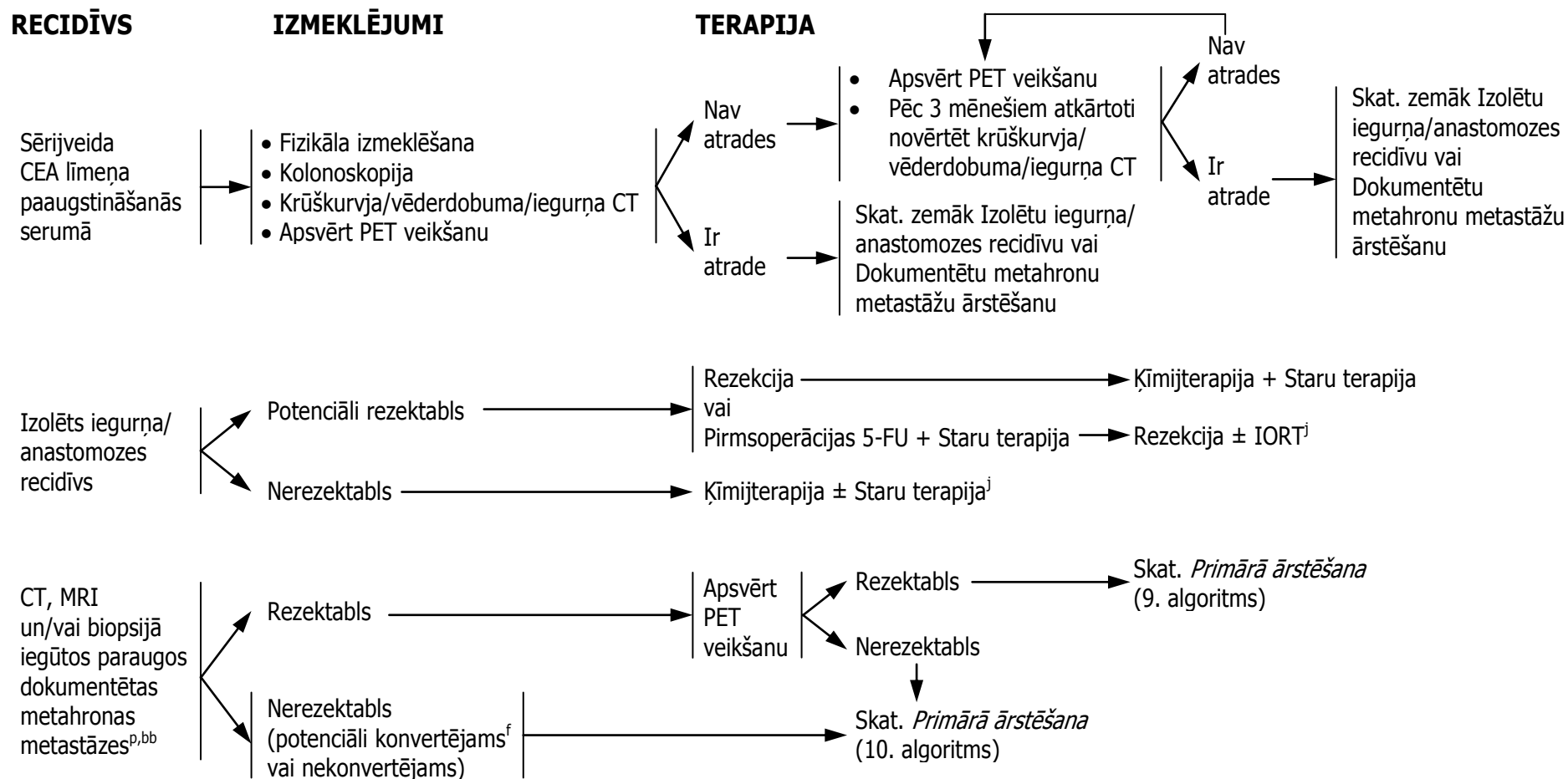
<sup>z</sup> CT veicama ar intravenozo (IV) kontrastēšanu. Jāapsver MRI veikšana ar intravenozo (IV) kontrastēšanu, ja CT ir neadekvāta.

<sup>aa</sup> Infūzija aknu artērijā ± sistēmisks 5-FU/leucovorin (pierādījumu līmenis B; **NCCN kategorija 2B**) ir metode, kuru var izvēlēties iestādēs ar pieredzi šīs procedūras lietošanā ķirurģijas un medikamentozās onkoloģijas aspektā.

**Piezīme:** visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

## 22. RESNĀS un TAISNĀS ZARNAS VĒZIS: *Recidīvs. Izmeklējumi. Terapija*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Colon Cancer, Version 3.2013; Rectal Cancer, Version 4.2013



<sup>p</sup> Audzēja KRAS noteikšana (ja nav KRAS mutāciju, apsver BRAF noteikšanu). Skat. Histopatoloģiskā slēdziena veidošanas principus – KRAS un BRAF mutāciju noteikšana.

<sup>bb</sup> Pacientu novērtēšana jāveic multidisciplināra konsilija speciālistiem, t.sk. ķirurgam jākonsultē potenciāli rezektablie pacienti.

**Piezīme:** visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

## 23. HISTOPATOĻĪSKO IZMEKLĒJUMU PROTOKOLS RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS VĒŽA GADĪJUMĀ

(NCCN Guidelines: Principles of Pathologic Review)

(NCCN Guidelines: Colon Cancer, Version 3.2013; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf))

(NCCN Guidelines: Rectal Cancer, Version 4.2013; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf))

### 23.1. Histopatoloģisko izmeklējumu protokols resnās zarnas vēža gadījumā

#### 23.1.1. Endoskopiski ekstirpēti ļaundabīgi polipi

- Par ļaundabīgu polipu uzskatāms vēzis, kurš veicis invāziju caur gļotādas muskuļslāni zemgļotādā (pT1). pTis netiek uzskatīts par „ļaundabīgu polipu”.
- Labvēlīgas (*favourable*) histoloģiskās pazīmes: pirmā vai otrā malignitātes pakāpe (*grade*) un tīra (resp., bez vēža šūnām) rezekcijas līnija (t.s. „negatīvā” rezekcijas līnija). Nav vienprātības jautājumā par to, kas veido t.s. „pozitīvās” rezekcijas līniju. Par „pozitīvām” rezekcijaslīnija ir uzskatāma tad, ja (1) audzējs ir mazāk nekā 1 mm attālumā no griezumamalas (*from the transected margin*), (2) audzējs ir mazāk nekā 2 mm attālumā no griezumamalas un (3) audzēja šūnas atrodas griezumam līnijas diatermokoagulācijas zonā. [1-4]
- Nelabvēlīgas (*unfavourable*) histoloģiskās pazīmes: trešā vai ceturtā malignitātes pakāpe (*grade*), limfovaskulāra invāzija vai „pozitīva” rezekcijas līnija.
- Ir pretrunīgi viedokļi jautājumā par to, vai ļaundabīgus kolorektālus polipus ar platu pamatni (bez kājiņas) var veiksmīgi ārstēt, veicot endoskopisku ekstirpāciju. Literatūras dati liecina, ka, endoskopiski ekstirpējot ļaundabīgus polipus ar platu pamatni, nelabvēlīgs rezultāts (atlieku audzējs, slimības recidīvs, nāves gadījumi un hematogēnas metastāzes (bet ne metastāzes limfmezglos)) ir ievērojami biežāk nekā ekstirpējot ļaundabīgus polipoīdus veidojumus. Tomēr, rūpīgāk novērtējot datus, redzams, ka audzēja konfigurācija pati par sevi būtiski nenosaka nelabvēlīgo rezultātu un ļaundabīgos polipus ar platu pamatni var veiksmīgi ārstēt, veicot endoskopisku polipektomiju, ja šiem polipiem ir pirmā vai otrā histoloģiskās malignitātes pakāpe (*grade*), tīras rezekcijas līnijas („negatīvas”) un nav limfovaskulāras invāzijas. [3-7]

#### 23.1.2. Rezektābils resnās zarnas vēzis

- Veicama primāra resnās zarnas ļaundabīga jaunveidojuma histoloģiska verifikācija.

#### 23.1.3. Patoloģiskā stadija

- Jāapraksta sekojoši parametri:
  - vēža malignitātes pakāpe (*grade*);
  - penetrācijas dziļums (T);
  - novērtēto limfmezglu skaits un metastātisko („pozitīvo”) limfmezglu (N) skaits;
  - proksimālo, distālo un radiālo malu stāvoklis (statuss) [8-9] (skat. stadijas noteikšanu);
  - limfovaskulārā invāzija [10, 11];

- perineirālā invāzija [12-14];
  - audzēja šūnu/kompleksu depozīti ārpus limfmezgliem (ekstranodālie depozīti) [15-18].
- Radiālās (cirkulārās rezekcijas līnijas novērtēšana – ar serozu (peritoneju) klātā virsma neveido rezekcijas līniju). Resnās zarnas vēža gadījumā, veicot retroperitoneālo audu trulu vai asu ķirurģisku pārdalīšanu, cirkulārajā rezekcijas līnijā [ārējā perimetrā] nonāk līdz audzēja visdziļākajai penetrācijai vistuvāk esošajiem adventīcija mīkstajiem audiem. Cirkulārās rezekcijas līnijas ir jānovērtē visos resnās zarnas segmentos, kur nav peritonizētas virsmas. Cirkulārā rezekcijas līnija atbilst jebkurai resnās zarnas virsmas daļai, kuru neklāj mezoteliālo šūnu serozais slānis un kura jārezecē no retroperitoneālajiem audiem, lai rezecētu resno zarnu. Patoloģiskajā izmeklēšanā ir grūti novērtēt demarkācijas līniju starp peritonizēto un neperitonizēto virsmu, tādēļ ķirurgi ir jāmodina iezīmēt neperitonizētās virsmas laukumu ar ķirurģiskajiem klipšiem vai šuvēm. Mezenterija rezekcijas mala ir vienīgā piemērotā (relevant) cirkulārā griezumā līnija segmentos, kuri ir pilnībā peritonizēti. [10-11]
  - Perineirālā invāzija (PNI) ir saistīta ar ievērojami sliktāku prognozi. Veicot daudzfaktoru (*multivariate*) analīzi, redzams, ka PNI var būt vēža specifiskās dzīvildzes un kopējā no slimības brīvā intervāla (disease-free survival) neatkarīgs prognostisks faktors. Pacientiem ar vēzi II stadijā un PNI 5-gadu no slimības brīvais intervāls (5-year disease-free survival) ir ievērojami retāk nekā pacientiem bez PNI (attiecīgi 29% un 82% ( $p=0,0005$ )). [12-14]
  - Audzēja šūnu/kompleksu depozīti ārpus limfmezgliem (ekstranodālie depozīti) – asimetriski izvietotus labi norobežotus audzēja šūnu/kompleksu depozītus perikoliskajos vai perirektālajos taukaudos prom no audzēja pamatmalas, kuriem nav pazīmju par limfmezglu atlieku audu klātbūtni, bet kuri atrodas primārā vēža limfātiskās drenāžas zonā, uzskata par peritumorāliem depozītiem vai satelītmegliņiem, bet ne par metastātiskiem limfmezgliem. Lielākā daļa depozītu veidojusies limfovaskulāras invāzijas vai retāk – PNI rezultātā. Tā kā šo audzēja šūnu/kompleksu depozītu gadījumā parasti ir mazs no slimības brīvais intervāls un maza kopējā dzīvildze, to skaits ir jānorāda ziņojumā par ķirurģisko patoloģiju. Šāds sliktāks rezultāts ir novērots arī pacientiem ar vēzi III stadijā. [15-18]

#### **23.1.4. Limfmezglu novērtēšana**

- AJCC un Amerikas Patologu koledža iesaka izmeklēt vismaz 12 limfmezglus, lai precīzi identificētu kolorektālos vēžus II stadijā [8,9,19]. Literatūrā trūkst vienprātības jautājumā par minimālo limfmezglu skaitu, kurš nepieciešams precīzai vēža II stadijas identifikācijai. Ir ziņojumi, ka minimālais limfmezglu skaits varētu būt >7, >9, >13, >20, >30 [20-28]. Izņemto limfmezglu skaits var būt dažāds atkarībā no pacienta vecuma, dzimuma, audzēja malignitātes pakāpes (*grade*) un lokalizācijas [21]. Ja ir resnās zarnas vēzis II stadijā (pN0) un ir sākotnēji identificēti mazāk nekā 12 limfmezgli, patoloģam ir ieteicams atgriezties pie parauga un atkārtoti paņemt izmeklēšanai vairāk potenciālo limfmezglu audu. Ja joprojām nav identificēti 12 limfmezgli, protokolā ir jāieraksta, ka tikusi veikta intensīva limfmezglu meklēšana. Patoloģam jācenšas atrast iespējami daudz



limfmezglu. Ir pierādīts, ka nemetastātisku limfmezglu skaits ir neatkarīgs prognostisks faktors pacientiem ar resnās zarnas vēzi IIIB un IIIC stadijā. [29]

### **23.1.5. Sargmezgli un mikrometastāžu noteikšana ar imūnhistoķīmijas metodi**

- Sargmezglus var izmeklēt ar histoloģiskām un/vai imūnhistoķīmijas metodēm, lai noteiktu vēža metastāžu klātbūtni. Literatūrā aprakstītajos pētījumos ir izmantoti daudzi ar hematoksilīnu un eozīnu (H&E) krāsoti paraugu griezumi un/vai imūnhistoķīmija (IHC), lai atrastu citokeratīnpozitīvas šūnas [30-34]. Ir pretrunīgi dati par atsevišķu šūnu noteikšanu ar imūnhistoķīmijas metodēm. AJCC Vēža stadiju noteikšanas instrukcijas un rokasgrāmatas (*AJCC Cancer Staging Manual and Handbook*) 7.izdevumā definēts, ka „audzēja klasteri”, mazāki par 0,2 mm, ir izolētas audzēja šūnas (pN0), nevis metastātiska karcinoma. Tomēr daži pētnieki uzskata, ka lielumam nebūtu jāietekmē metastātiska vēža diagnozes apstiprināšana. Viņi domā, ka audzēja perēkli, kuriem ir augšanas pazīmes (piem., dziedzeršūnu diferenciacija, sinusus iestiepums, stromas reakcija), būtu uzskatāmi par metastāzēm limfmezglos neatkarīgi no lieluma. [36]
- Dažos pētījumos ir pierādīts, ka citokeratīnpozitīvo šūnu atrašana ar imūnhistoķīmijas metodēm resnās zarnas vēža II stadijā (N0) (ar H&E) nozīmē sliktāku prognozi, tomēr citos pētījumos nav izdevies konstatēt atšķirības dzīvildzē. Šajos pētījumos izolētas audzēja šūnas tika uzskatītas par mikrometastāzēm. [37-42]
- Mūsdienās sargmezglu pielietojums un vēža šūnu noteikšana tikai ar imūnhistoķīmijas metodi būtu veicama tikai pētniecības ietvaros un iegūtie rezultāti klīnisko lēmumu pieņemšanā būtu izmantojami piesardzīgi. [30-34, 38-42]

### **23.1.6. KRAS mutāciju noteikšana**

- Mutācijas KRAS gēna kodēšanas reģiona otrā eksona 12. un 13.kodonā nosaka atbildes reakcijas trūkumu uz terapiju ar anti-EGFR monoklonālajām antivielām. [43, 44]
- Mutāciju noteikšana 12. un 13.kodonā būtu veicama tikai laboratorijās, kuras sertificētas atbilstoši 1988.gada (CLIA-88) klīnisko laboratoriju kvalitātes uzlabošanas prasībām kā piemērotas ļoti sarežģītu klīnisko laboratoriju (molekulārās patoloģijas) testu veikšanai. Nav ieteikta specifiska metodoloģija (piem., aminoskābju bāzu secības noteikšana olbaltumvielās, hibridizācija).
- Testēšanu var veikt formalinā fiksētos un parafinā iegremdētos audos. Testēšanu var veikt primārajiem kolorektālajiem vēžiem un/vai vēža metastāzēm, jo literatūrā ir dati par KRAS mutāciju līdzību abu tipu paraugos. [45]

### **23.1.7. BRAF mutāciju noteikšana**

- Pacientiem ar V600E BRAF mutāciju ir sliktāka prognoze. Nav pietiekami datu, lai sniegtu vadošu norādījums anti-EGFR preparātu kā 1.līnijas terapijas lietošanā kopā ar aktīvu ķīmijterapiju atkarībā no BRAF V600E mutāciju statusa. Nedaudzie pieejamie dati liecina, ka V600E mutāciju gadījumos anti-EGFR monoklonālajām

antivielām trūkst pretaudzēja aktivitātes, ja tās lieto pēc tam, kad pacientam konstatēta slimības progresija uz 1.līnijas terapijas fona. [46, 47]

- BRAF V600E mutāciju testēšanu var veikt formālīnā fiksētos un parafīnā iegremdētos audos. To parasti veic ar amplifikācijas (struktūras vai funkcijas sarežģītības palielināšanas) palīdzību un tiešu DNS sekvenču analīzi. Cita pieļaujama metode BRAF V600E mutāciju noteikšanā ir allēļu specifiskā polimerāzes ķēdes reakcija (PCR). Šī testēšana būtu veicama tikai laboratorijās, kuras sertificētas atbilstoši 1988.gada (CLIA-88) klīnisko laboratoriju kvalitātes uzlabošanas prasībām kā piemērotas ļoti sarežģītu klīnisko laboratoriju (molekulārās patoloģijas) testu veikšanai.

### **23.1.8. MSI noteikšana**

- Ekspertu grupa iesaka noteikt MMR proteīnu visiem pacientiem, jaunākiem par 50 gadiem, ar resnās zarnas vēzi, balstoties uz pieaugošo varbūtību saslimt ar Linča sindromu šajā populācijā. Jāapsver arī iespēja noteikt MMR visiem pacientiem ar resnās zarnas vēzi II stadijā, jo pacientiem ar šo vēzi II stadijā un MSI-H ir iespējama laba prognoze un nav labuma no adjuvantas terapijas ar 5-FU. [48]

#### **Literatūras avoti:**

1. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. *Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps*. Gastroenterology 1995;109:1801-1807.
2. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. *Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations*. Gastroenterology 1995;108:1657-1665.
3. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. *Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma*. Gastroenterology 2004;127:385-394.
4. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. *Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature*. Dis Colon Rectum 2004;47:1789-1797.
5. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. *Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy*. Gut 1984;25:437-444.
6. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. *Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy*. Gastroenterology 1985;89:328-336.
7. Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. *Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps*. Scand J Gastroenterol 1997;323:915-916.
8. Compton CC and Greene FL. *The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond*. Ca Cancer J Clin 2004;54:295-308.
9. Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement*. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.
10. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. *Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum*. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1539.
11. Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Springer NY, 2010.
12. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. *Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer*. J Clin Oncol 2009;27:5131-5137.
13. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. *Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection*. J Surg Oncol 2003;84:127-131.
14. Quah HM. *Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy*. Dis Colon Rect 2008;51:53-507.

15. Goldstein NS and Turner JR. *Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0: adenocarcinoma*. Cancer 000;88:2228-2238.
16. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. *Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging*. J Clin Pathol 2007;117:287-294.
17. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. *Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer*. Cancer 2008;112:50-54.
18. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. *Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging*. Mod Pathol 2007;20:843-855.
19. Sobin HL, and Greene FL. *TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pN0*. Cancer 2001;92:452.
20. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089*. J Clin Oncol 2003;21:2912-2919.
21. Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. *Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer*. European Journal of Cancer 2005;41:272-279.
22. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, and Bland KI. *The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined*. Ann Surg Oncol 2003;10:65-71.
23. Caplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, Konstanda MT, Givel J-C. *For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis*. Cancer 1998;83:666-72.
24. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. *Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study*. Cancer 1998;82:1482-6.
25. Pocard M, Panis Y, Malassagane B, et al. *Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer*. Dis Colon Rectum 1998;41:839-845.
26. Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. *Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection*. Ann of Surg Oncol 2003;10:213-218.
27. Goldstein NS. *Lymph node recurrences from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities*. Am J Surg Pathol 2002;26:179-189.
28. Scott KWM and Grace RH. *Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance*. Br J Surg 1989;76: 1165-1167.
29. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R and Baxter NN. *Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer*. J Clin Oncol 2006;24:3570-3575.
30. Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. *Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes*. Arch Pathol Lab Med 2003;127:673-679.
31. Saha S, Van AG, Beutler T, et al. *Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer*. Sem Oncol 2004;31:374-81.
32. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. *One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis*. J Gastrointest Surg 2002;6:322-330.
33. Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. *Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma*. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1759-1763.
34. Bertagnolli M, Miedema B, Redstone M, et al. *Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study*. Ann Surg 2004;240:624-630.
35. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed*. Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
36. Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma*. Hum Pathol 2007;38:537-545.

37. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. *Classification of isolated tumor cells and micrometastasis*. Cancer 1999;86:2668-73.
38. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. *Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry*. J Clin Oncol 2002;20:4232-4241.
39. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. *Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer*. Ann Surg Oncol 2001;8:300-304.
40. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. *Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer*. Clin Cancer Research 2002;8:759-767.
41. Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. *Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer?* Dis Colon Rectum 1998;41:1244-1249.
42. Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. *Identification of occult micrometastasis in pericolon lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival*. Cancer 1994;73:563-9.
43. Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. *KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab*. J Clin Oncol 2008;26:374-379.
44. Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. *Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol 2008;26:1626-1634.
45. Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. *KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine*. Clin Cancer Research 2008;14:4830-4835.
46. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. *Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol 2008;26:5705-5712.
47. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. *Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials*. Eur J Cancer 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>.
48. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. *Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer*. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>.

## **23.2. Histopatoloģisko izmeklējumu protokols taisnās zarnas vēža gadījumā**

### **23.2.1. Endoskopiski ekstirpēti ļaundabīgi polipi**

- Par ļaundabīgu polipu uzskatāms vēzis, kurš veicis invāziju caur gļotādas muskuļslāni zemgļotādā (pT1). pTis netiek uzskatīts par „ļaundabīgu polipu”.
- Labvēlīgas (*favourable*) histoloģiskās pazīmes: pirmā vai otrā malignitātes pakāpe (*grade*) un tīra (resp., bez vēža šūnām) rezekcijas līnija (t.s. „negatīvā” rezekcijas līnija). Nav vienprātības jautājumā par to, kas veido t.s. „pozitīvās” rezekcijas līniju. Par „pozitīvām” rezekcijaslīnija ir uzskatāma tad, ja (1) audzējs ir mazāk nekā 1 mm attālumā no griezuma malas (*from the transected margin*), (2) audzējs ir mazāk nekā 2 mm attālumā no griezuma malas un (3) audzēja šūnas atrodas griezuma līnijas diatermokoagulācijas zonā. [1-4]
- Nelabvēlīgas (*unfavourable*) histoloģiskās pazīmes: trešā vai ceturtā malignitātes pakāpe (*grade*), limfovaskulāra invāzija vai „pozitīva” rezekcijas līnija.

- Ir pretrunīgi viedokļi jautājumā par to, vai ļaundabīgus kolorektālus polipus ar platu pamatni (bez kājiņas) var veiksmīgi ārstēt, veicot endoskopisku ekstirpāciju. Literatūras dati liecina, ka, endoskopiski ekstirpējot ļaundabīgus polipus ar platu pamatni, nelabvēlīgs rezultāts (atlieku audzējs, slimības recidīvs, nāves gadījumi un hematogēnas metastāzes (bet ne metastāzes limfmezglos)) ir ievērojami biežāk nekā ekstirpējot ļaundabīgus polipoīdus veidojumus. Tomēr, rūpīgāk novērtējot datus, redzams, ka audzēja konfigurācija pati par sevi būtiski nenosaka nelabvēlīgo rezultātu un ļaundabīgos polipus ar platu pamatni var veiksmīgi ārstēt, veicot endoskopisku polipektomiju, ja šiem polīpiem ir pirmā vai otrā histoloģiskās malignitātes pakāpe (*grade*), tīras rezekcijas līnijas („negatīvas”) un nav limfovaskulāras invāzijas. [3-7]

### **23.2.2. Transanāla ekscīzija**

- Labvēlīgas (*favourable*) histoloģiskās pazīmes: izmērs <3 cm, T1, pirmā vai otrā malignitātes pakāpe (*grade I/II*), nav limfātiskas vai vaskulāras invāzijas, ir tīra (resp., bez vēža šūnām) rezekcijas līnija (t.s. „negatīvā” rezekcijas līnija). [8, 9]
- Nelabvēlīgas (*unfavourable*) histoloģiskās pazīmes: izmērs >3 cm, T1, trešā malignitātes pakāpe (*grade III*) vai ir limfovaskulāra invāzija, vai „pozitīva” rezekcijas līnija. [8-10]

### **23.2.3. Rezektābils taisnās zarnas vēzis**

- Veicama primāra taisnās zarnas ļaundabīga jaunveidojuma histoloģiska verifikācija.

### **23.2.4. Patoloģiskā stadija**

- Jāapraksta sekojoši parametri:
  - vēža malignitātes pakāpe (*grade*);
  - penetrācijas dziļums (T) – T stadiju pamato redzamais audzējs. Ar gļotām pildītas bezšūnu struktūras neuzskata par atlieku audzējiem, ja pacienti saņēmuši neoadjuvantu terapiju;
  - novērtēto limfmezglu skaits un metastātisko („pozitīvo”) limfmezglu (N) skaits; Ar gļotām pildītas bezšūnu struktūras neuzskata par atlieku audzējiem, ja pacienti saņēmuši neoadjuvantu terapiju;
  - proksimālo, distālo un cirkulāro (radiālo) rezekcijas līniju (malu) stāvoklis (statuss) [11-12];
  - cirkulāro rezekcijas līniju par „pozitīvu” uzskata, ja audzējs ir ≤1 mm attālumā no līnijas [13-14];
  - cirkulārā rezekcijas līnija; [13-17]
  - ir efekts no neoadjuvantās terapijas; [15, 16, 18, 19]
  - limfovaskulārā invāzija [15, 16, 20];
  - perineirālā invāzija [21-23];
  - audzēja šūnu/kompleksu depoziiti ārpus limfmezgliem (ekstranodālie depoziiti) [24-25].
- Cirkulāro rezekcijas līniju (CRM) par „pozitīvu” uzskata, ja audzējs ir ≤1 mm attālumā no līnijas. Šāds novērtējums ietver gan metastāzes limfmezglā, gan audzēja tiešu izplatību, tomēr, ja cirkulāro rezekcijas līniju par „pozitīvu” uzskata,

tikai balstoties uz metastāzēm limfmezglā, tad tas ir tieši tā arī ierakstāms protokolā; „pozitīva” CRM ir spēcīgs lokāla recidīva paredzes (prediktīvs) faktors pacientiem, kuri saņēmuši neoadjuvantu terapiju; „pozitīvu” CRM **pēc** metastāžu izveidošanās limfmezglos dažos pētījumos saista ar retāku recidīvu veidošanos nekā audzēja tiešas izplatības gadījumā. [13-17]

- Neoadjuvantas terapijas efekts – jaunākās Amerikas Patologu koledžas Vadlīnijās taisnās zarnas paraugu izmeklēšanā un AJCC Vadlīnijās stadiju noteikšanā, 7.redakcija, uzskata par nepieciešamu aprakstīt neoadjuvantas terapijas efektu. Par minimālām prasībām uzskata:
  - ir efekts no terapijas;
  - nav identificēta noteikta atbildes reakcija.
- Audzēja atbildes reakciju pakāpju noteikšanai lietoto sistēmu ir modificējis Raians R. u.c. (*Ryan R. et al., Histopathology 2005;47:141-146*):
  - 0 (pilnīga atbilde) – nav redzamu audzēja šūnu;
  - 1 (mērena atbilde) – atsevišķas šūnas vai nelielas vēža šūnu grupas;
  - 2 (minimāla atbilde) – atlieku audzēja pārstrukturēšanās fibrozus audos;
  - 3 (vāja atbilde) – audzēja masa samazinājusies minimāli vai nav samazinājusies; liels (ekstensīvs) atlieku audzējs.

Saskaņā ar Amerikas Patologu koledžas Vadlīnijām pakāpe audzēja atbildes reakcijai uz terapiju ir nosakāma pēc izvēles kārtā, bet NCCN Taisnās zarnas vēža vadlīnijās ir ieteikts noteikt audzēja atbildes reakcijas pakāpi.

- Perineirālā invāzija (PNI) ir saistīta ar ievērojami sliktāku prognozi. Veicot daudzfaktoru (*multivariate*) analīzi, redzams, ka PNI var būt vēža specifiskās dzīvildzes un kopējā no slimības brīvā intervāla (*disease-free survival*) neatkarīgs prognostisks faktors. Pacientiem ar taisnās zarnas vēzi II stadijā un PNI 5-gadu no slimības brīvais intervāls (5-year disease-free survival) ir ievērojami retāk nekā pacientiem bez PNI (attiecīgi 29% un 82% ( $p=0,0005$ )). Pacientiem ar taisnās zarnas vēzi III stadijā un PNI prognoze ir ievērojami sliktāka. [21-23]
- Audzēja šūnu/kompleksu depoziiti ārpus limfmezgliem (ekstranodālie depoziiti) – asimetriski izvietotus labi norobežotus audzēja šūnu/kompleksu depoziitus perikoliskajos vai perirektālajos taukaudos prom no audzēja pamatmalas, kuriem nav pazīmju par limfmezglu atlieku audu klātbūtni, bet kuri atrodas primārā vēža limfātiskās drenāžas zonā, uzskata par ekstranodāliem depoziitiem vai satelītmegliņiem, bet ne par metastātiskiem limfmezgliem. Lielākā daļa depoziitu veidojusies limfovaskulāras invāzijas vai retāk – PNI rezultātā. Tā kā šo audzēja šūnu/kompleksu depoziitu gadījumā parasti ir mazāks no slimības brīvais intervāls un mazāka kopējā dzīvildze, to skaits ir jānorāda ziņojumā par ķirurģisko patoloģiju.

AJCC Vadlīnijās stadiju noteikšanā (7.redakcija) ekstranodālos depoziitus klasificē kā pN1c stadiju. Pacientiem ar taisnās zarnas vēzi II stadijā ekstranodālo depoziitu esamība jebkuru T pārvērš taisnās zarnas vēža III stadijā; pN0 vēža ar ekstranodāliem depoziitiem gadījumā 5-gadu dzīvildze ir 50%, bet pN0 vēža bez ekstranodāliem depoziitiem gadījumā 5-gadu dzīvildze ir 80% ( $p<0,001$ ). [24-25]

### **23.2.5. Limfmezglu novērtēšana**

- AJCC un Amerikas Patologu koledža iesaka izmeklēt vismaz 12 limfmezglus, lai precīzi identificētu kolorektālos vēžus agrīnā stadijā [11, 12, 26]. Literatūrā trūkst vienprātības jautājumā par minimālo limfmezglu skaitu, kurš nepieciešams precīzai vēža II stadijas identifikācijai. Ir ziņojumi, ka minimālais limfmezglu skaits varētu būt >7, >9, >13, >20, >30 [26-34]. Lielākā daļā pētījumu aplūkoti kombinēti resnās un taisnās zarnas vēža gadījumi, par kuru sākotnējo terapiju uzskata ķirurģisku ārstēšanu. Divos pētījumos par taisnās zarnas vēzi uzskata, ka precīzai taisnās zarnas vēža II stadijas identifikācijai nepieciešami attiecīgi 14 un vairāk nekā 10 limfmezgli [30, 33]. Izņemto limfmezglu skaits var būt dažāds atkarībā no pacienta vecuma, dzimuma, audzēja malignitātes pakāpes (*grade*) un lokalizācijas [27]. Ja ir resnās zarnas vēzis II stadijā (pN0) un ir sākotnēji identificēti mazāk nekā 12 limfmezgli, patologam iesaka atgriezties pie parauga un atkārtoti paņemt izmeklēšanai vairāk potenciālo limfmezglu audu. Ja joprojām nav identificēti 12 limfmezgli, protokolā ir jāieraksta, ka tikusi veikta intensīva limfmezglu meklēšana. Ja taisnās zarnas vēža pacienti ir saņēmuši neoadjuvantu terapiju, vidējais izmeklējamo limfmezglu skaits ir ievērojami mazāks nekā pacientiem, kuri ārstēti tikai ķirurģiski (attiecīgi 13 un 19 ( $p<0,05$ ), 7 un 10 ( $p<0,001$ )) [35, 36]. 12 limfmezglus uzskata par nepieciešamiem II stadijas vēža precīzai identificēšanai, bet tikai 20% neoadjuvantu terapiju saņēmušo pacientu ir iespējama adekvāta limfmezglu paraugu paņemšana un izmeklēšana [36]. Pašreiz nav zināms precīzas stadijas identifikācijai nepieciešamais limfmezglu skaits neoadjuvantu terapiju saņēmušajiem pacientiem. Nav zināms šī faktora klīniskais nozīmīgums neoadjuvantas terapijas ordinēšanā, tā kā pēcooperācijas terapija ir indicēta visiem pacientiem, kuri saņēmuši pirmsoperācijas terapiju, neatkarīgi no ķirurģiski konstatētās patoloģijas rezultātiem.

### **23.2.6. Sargmezgli un mikrometastāžu noteikšana ar imūnhistoķīmijas metodi**

- Sargmezglus var izmeklēt ar histoloģiskām un/vai imūnhistoķīmijas metodēm, lai noteiktu vēža metastāžu klātbūtni. Literatūrā aprakstītajos pētījumos ir izmantoti daudzi ar hematoksilīnu un eozīnu (H&E) krāsoti paraugu griezumā un/vai imūnhistoķīmija (IHC), lai atrastu citokeratīnpozitīvas šūnas [37-39]. Ir pretrunīgi dati par atsevišķu šūnu noteikšanu ar imūnhistoķīmijas metodēm. AJCC Vēža stadiju noteikšanas instrukcijas un rokasgrāmatas (*AJCC Cancer Staging Manual and Handbook*) 7.izdevumā [40] definēts, ka „audzēja klasteri”, mazāki par 0,2 mm, ir izolētas audzēja šūnas (pN0), nevis metastātiska karcinoma. Tomēr daži pētnieki uzskata, ka lielumam nebūtu jāietekmē metastātiska vēža diagnozes apstiprināšana. Viņi domā, ka audzēja perēkli, kuriem ir augšanas pazīmes (piem., dziedzeršūnu diferenciācija, sinusu iestiepums, stromas reakcija), būtu uzskatāmi par metastāzēm limfmezglos neatkarīgi no lieluma. [41, 42]
- Dažos pētījumos ir pierādīts, ka citokeratīnpozitīvo šūnu atrašana ar imūnhistoķīmijas metodēm resnās zarnas vēža II stadijā (N0) (ar H&E) nozīmē sliktāku prognozi, tomēr citos pētījumos nav izdevies konstatēt atšķirības dzīvildzē. Šajos pētījumos izolētas audzēja šūnas tika uzskatītas par mikrometastāzēm. [43-47]

- Mūsdienās sargmezglu pielietojums un vēža šūnu noteikšana tikai ar imūnhistoķīmijas metodi būtu veicama tikai pētniecības ietvaros un iegūtie rezultāti klīnisko lēmumu pieņemšanā būtu izmantojami piesardzīgi. [37-39, 43-47]

### **23.2.7. KRAS mutāciju noteikšana**

- Mutācijas KRAS gēna kodēšanas reģiona otrā eksona 12. un 13.kodonā nosaka atbildes reakcijas trūkumu uz terapiju ar anti-EGFR monoklonālajām antivielām. [48, 49]
- Mutāciju noteikšana 12. un 13.kodonā būtu veicama tika laboratorijās, kuras sertificētas atbilstoši 1988.gada (CLIA-88) klīnisko laboratoriju kvalitātes uzlabošanas prasībām kā piemērotas ļoti sarežģītu klīnisko laboratoriju (molekulārās patoloģijas) testu veikšanai. Nav ieteikta specifiska metodoloģija (piem., aminoskābju bāzu secības noteikšana olbaltumvielās, hibridizācija).
- Testēšanu var veikt formalinā fiksētos un parafinā iegremdētos audos. Testēšanu var veikt primārajiem kolorektālajiem vēžiem un/vai vēža metastāzēm, jo literatūrā ir dati par KRAS mutāciju līdzību abu tipu paraugos. [50]

### **23.2.8. BRAF mutāciju noteikšana**

- Pacientiem ar V600E BRAF mutāciju ir sliktāka prognoze. Retrospektīva apakšgrupu analīze liecina par iespējamu (potenciālu) ieguvumu, iekļaujot anti-EGFR monoklonālās antivielas 1.līnijas terapijā līdztekus aktīvai ķīmijterapijai neatkarīgi no BRAF V600E mutāciju statusa. Nedaudzie pieejamie dati liecina, ka V600E mutāciju gadījumos anti-EGFR monoklonālajām antivielām trūkst pretaudzēja aktivitātes, ja tās lieto pēc tam, kad pacientam konstatēta slimības progresija uz 1.līnijas terapijas fona. [51, 52]
- BRAF V600E mutāciju testēšanu var veikt formalinā fiksētos un parafinā iegremdētos audos. To parasti veic ar PCR amplifikācijas (struktūras vai funkcijas sarežģītības palielināšanas) palīdzību un tiešu DNS sekvenču analīzi. Cita pieļaujama metode BRAF V600E mutāciju noteikšanā ir allēļu specifiskā polimerāzes ķēdes reakcija (PCR). Šī testēšana būtu veicama tikai laboratorijās, kuras sertificētas atbilstoši 1988.gada (CLIA-88) klīnisko laboratoriju kvalitātes uzlabošanas prasībām kā piemērotas ļoti sarežģītu klīnisko laboratoriju (molekulārās patoloģijas) testu veikšanai.

### **23.2.9. Totālas mezorektālas ekscīzijas (TME) novērtēšana**

- Patologam ir jānovērtē totālas mezorektālas ekscīzijas kvalitāte (cik pilnīgi veikta TME) (taisnās zarnas vidējās un apakšējās trešdaļas audzēju gadījumā). [53-55]

#### **Literatūras avoti:**

1. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. *Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps*. Gastroenterology 1995;109:1801-1807.
2. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. *Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinical pathological correlations*. Gastroenterology 1995;108:1657-1665.
3. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. *Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma*. Gastroenterology 2004;127:385-394.



4. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. *Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal polyps?* Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1797.
5. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. *Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy.* *Gut* 1984;25:437-444.
6. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. *Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy.* *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
7. Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. *Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps.* *Scand J Gastroenterol* 1997;323:915-916.
8. Hager T, Gall FP, Hermanek P. *Local excision of cancer of the rectum.* *Dis Colon Rect* 1983;26:149-151.
9. Willett, CG, Tepper JE, Donnelly S, et al. *Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma.* *J Clin Oncol* 1989;7:1003-1008.
10. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, and Larson DR. *Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum.* *Dis Colon Rectum* 2002;45:2001-2006.
11. Compton CC and Greene FL. *The staging of colorectal cancer: 204 and beyond.* *Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
12. Compton CC, Fielding LP, Burkhardt LJ, et al. *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement.* *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
13. Nagtegaal ID, Merijnenc M, Kranenbarg EK, et al. *Circumferential margin involvement is still an important predictive local occurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit.* *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
14. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. *Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer.* *Br J Surgery* 2002;89 327-334.
15. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. *Protocol for examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum.* *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:1539.
16. Edge SB, Byrd D, Compton C, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition.* Springer NY, 2010.
17. Nagtegaal ID, Quirke P. *What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?* *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
18. Rodel C, Martus P, Papadoupoulos T, et al. *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
19. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. *Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer.* *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857.
20. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. *Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone.* *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084.
21. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. *Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer.* *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137.
22. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. *Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection.* *J Surg Oncol* 2003;84:127-131.
23. Quah HM. *Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy.* *Dis Colon Rect* 2008;51:53-507.
24. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. *Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging.* *J Clin Pathol* 2007;117:287-294.
25. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. *Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer.* *Cancer* 2008;112:50-54.
26. Sobin HL and Green EFL. *TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for PNO.* *Cancer* 2001;92:452.
27. Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. *Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer.* *European Journal of Cancer* 2005;41:272-279.
28. Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, et al. *For patients with Duke's B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis.* *Cancer* 1998;

83:666-72.

29. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. *Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study.* Cancer 1998;82:1482-6.
30. Pocard M, Panis Y, Malassagane B, et al. *Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer.* Dis Colon Rectum 1998;41:839-845.
31. Joseph NE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. *Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of number of nodes retrieved on resection.* Ann of Surg Oncol 2003;10:213-218.
32. Goldstein NS. *Lymph node recurrences from 2427 PT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities.* Am J Surg Pathol 2002;26:179-189.
33. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. *Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer.* J Clin Oncol 2001;19:157-162.
34. Scott KWM and Grace RH. *Detection of lymph node metastasis and colorectal carcinoma before and after fat clearance.* Br J Surg 1989;76:1165-1167.
35. MW, Mollar C, Meyer G, et al. *Effect of pre-operative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer.* Arch Surg 2002;137:206-210.
36. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, and Tepper JE. *Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis.* Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005;61:426-431.
37. Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. *Colorectal carcinoma in nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes.* Arch Pathol Lab Med 2003;127:673-679.
38. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. *One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of missed micrometastasis.* J Gastrointest Surg 2002;6:322-330.
39. Wiese DA, Sha S, Badin J, et al. *Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma.* Arch Pathol Lab Med 2000;124:1759-1763.
40. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed.* Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (editors) Springer, New York, 2010.
41. Jass JB, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, on behalf of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma.* Hum Pathol 2007;38:537-545.
42. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind CH. *Classification of isolated tumor cells and micrometastasis.* Cancer 1999;86:2668-73.
43. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. *Comparative detection of lymph node micrometastasis of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction in immunohistochemistry.* J Clin Oncol 2002;20:4232-4241.
44. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. *Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer.* Ann Surg Oncol 2001;8:300-304.
45. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. *Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer.* Clin Cancer Research 2002;8:759-767.
46. Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. *Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Duke stages A and B colorectal cancer?* Dis Colon Rectum 1998;41:1244-1249.
47. Greenson JK, Isenhardt TCE, Rice R, et al. *Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer. Patient's using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long term survival.* Cancer 1994;73:563-9.
48. Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. *KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab.* J Clin Oncol 2008;26:374-379.
49. Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. *Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2008;26:1626-1634.
50. Etienne-Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. *KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine.* Clin Cancer Research 2008;14:4830-4835.

51. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. *Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2008;26:5705-5712.
52. Bokmeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. *Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials.* Eur J Cancer 2012;48:1466-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.
53. Parfitt JR and Driman KR. *Total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assessment.* J Clin Pathol 60:849-855, 2007.
54. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. *On behalf of the association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for the reporting of surgically resected specimens in colorectal carcinoma.* Human Pathol 38:537-545, 2007.
55. Nagtegaal ID, Vandevelde CJA, Derworp EV, et al. *Macroscopic evaluation of the rectal cancer resection margin: Clinical significance of the pathologist in quality control.* J Clin Oncol 20: 1729-1734, 2002.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas  
galvenais speciālists onkoloģijā,  
Vadlīniju izstrādes darba grupas vadītājs

*Dr.med. Jānis Eglītis*  
Rīgā, 18.07.2013.

**1. pielikums**  
 Klīniskajām vadlīnijām  
 „Resnās un taisnās zarnas vēža (C18, C19, C20)  
 diagnostika, stadiju noteikšana, ārstēšana un novērošana”

## Histopatoloģisko izmeklējumu protokols

(Karaliskā patologu koledža (Lielbritānija): Dati par kolorektālo vēzi (2.redakcija), Sept 2007)  
 (The Royal College of Pathologists (UK): Dataset for colorectal cancer (2nd edition), Sept 2007)  
 (<http://www.rcpath.org/Resources/RCPATH/Migrated%20Resources/Documents/G/G049-ColorectalDataset-Sep07.pdf>)

### APPENDIX C PROFORMA FOR COLORECTAL CANCER RESECTIONS

Surname: ..... Forenames: ..... Date of birth: .....  
 Hospital: ..... Hospital no: ..... NHS no: .....  
 Date of receipt: ..... Date of reporting: ..... Report no: .....  
 Pathologist: ..... Surgeon: ..... Sex: .....

**Specimen type:** Total colectomy / Right hemicolectomy / Left hemicolectomy / Sigmoid colectomy / Anterior resection /  
 Abdominoperineal excision / Other (state) .....

#### Gross description

Site of tumour .....  
 Maximum tumour diameter: .....mm  
 Distance of tumour to nearer cut end .....mm  
 Tumour perforation (pT4) Yes  No   
 If yes, perforation is serosal  retro/intra peritoneal   
 For rectal tumours:  
 Relation of tumour to peritoneal reflection (tick one):  
 Above  Astride  Below   
 Plane of surgical excision (tick one):  
 Mesorectal fascia   
 Intramesorectal   
 Muscularis propria   
 For abdominoperineal resection specimens:  
 Distance of tumour from dentate line .....mm

#### Histology

**Type**  
 Adenocarcinoma Yes  No   
 If No, other type .....

#### Differentiation by predominant area

Well / moderate  Poor

#### Local invasion

No carcinoma identified (pT0)   
 Submucosa (pT1)   
 Muscularis propria (pT2)   
 Beyond muscularis propria (pT3)   
 Tumour invades adjacent organs (pT4a)   
 AND/OR  
 Tumour cells have breached the serosa (pT4b)   
 Maximum distance of spread  
 beyond muscularis propria .....mm

#### Response to neoadjuvant therapy

Neoadjuvant therapy given Yes  No  NK   
 If yes:  
 No residual tumour cells / mucus lakes only   
 Minimal residual tumour   
 No marked regression

Signature: ..... Date ...../...../..... SNOMED Codes T..... / M.....

#### Tumour involvement of margins

	N/A	Yes	No
Doughnuts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Margin (cut end)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non-peritonealised 'circumferential' margin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Histological measurement from tumour to non-peritonealised margin	.....mm		

#### Metastatic spread

No of lymph nodes present.....  
 No of involved lymph nodes.....  
 (pN1 1–3 nodes, pN2 4+ nodes involved)  
 Highest node involved (Dukes C2) Yes  No   
 Extramural venous invasion Yes  No   
 Histologically confirmed distant metastases (pM1):  
 Yes  No  If yes, site: .....

#### Background abnormalities: Yes No

If yes, type: (delete as appropriate)  
 Adenoma(s) (state number .....)  
 Familial adenomatous polyposis / Ulcerative colitis /  
 Crohn's disease / Diverticulosis / Synchronous carcinoma(s)  
 (complete a separate form for each cancer)  
 Other .....

#### Pathological staging

Complete resection at all surgical margins  
 Yes (R0)  No (R1 or R2)

#### TNM (5<sup>th</sup> edition)

(y) pT ..... (y) pN .....(y) pM .....

#### Dukes

Dukes A  (Tumour limited to wall, nodes negative)  
 Dukes B  (Tumour beyond M. propria, nodes negative)  
 Dukes C1  (Nodes positive and apical node negative)  
 Dukes C2  (Apical node involved)

# RESNĀS UN TAISNĀS ZARNAS HISTOPATOĻĪSKO IZMEKLĒJUMU PROTOKOLS

Uzvārds: ..... Vārds: ..... Dzimšanas datums: ...../...../.....

Stacionārs..... Nodaļa: ..... Personas kods: □□□□□□ – □□□□□□

Preparāta saņemšanas datums: ...../...../..... Atbildes datums: ...../...../..... Histoloģijas Nr.: .....

Patologs: ..... Op. ķirurgs: ..... Pacienta dzimums: Vīr.  Siev.

**Preparāta veids:** Totāla resnās zarnas rezekcija/Lb. hemikolektomija/Kr. hemikolektomija/Sigmas rezekcija/Taisnās zarnas priekšējā rezekcija/Taisnās zarnas ekstirpācija (abdominoperian. ekscizija) / Citas op. ....

## Audzēja apraksts

Audzēja lokalizācija .....

Lielākais audzēja diametrs: ..... mm

Audzēja attālums līdz tuvākajai griezuma līnijai ..... mm

Audzēja cauraugšana (pT4) Nē  Jā

Ja "Jā": cauraug serozu  cauraug peritoneju

Taisnās zarnas audzējiem:

Audzēja novietojums attiecībā pret peritoneju:

Virs (augšējā 1/3)  Uz robežas  Zem (vid./apakš. 1/3)

Ekscizijas plakne:

Mezorektālā fascija nav bojāta

Mezorektālā fascija ir bojāta

Izdalīta zarna bez tauku apvalkiem

Tievās zarnas ekstirpācijas paraugi:

Audzēja attālums no *linea dentata* ..... mm

## Histoloģija

### Audzēja tips

Adenokarcinoma Jā  Nē

Ja "Nē", cits tips .....

### Diferenciācijas pakāpe

Labi / vidēji  Vāji

### Lokāla invāzija

Karcinoma nav atrasta (pT0)

Zemgļotādā (*submucosa*) (pT1)

Muskuļslānī (*muscularis propria*) (pT2)

Cauraug muskuļslānī (*muscularis propria*) (pT3)

Ieaug blakusesošajos orgānos (pT4a)

UN/VAI

Audzēja šūnas ir izplatījušās zarnas serozā (pT4b)

Lielākais izplatības attālums

aiz muskuļslāņa (*muscularis propria*) ..... mm

### Atbildes reakcija uz neoadjuvantu terapiju

Neoadjuvanta terapija ir saņemta: Jā  Nē  Nav zināms

Ja "Jā":

Nav atlieku audzēja šūnu / tikai gļotu sablīvējumi

Minimāls atlieku audzējs

Nav regresijas pazīmju

**Patologa paraksts:** ..... **Datums** ...../...../.....

## Audzēja šūnas rezekcijas līnijās

Nav informatīvas Nav Ir

Cirkulāras rezekcijas līnijas

Griezuma beigu daļā (malā)

Neperitonealizēta "cirkulāra"

rezekcijas līnija

Histoloģiskajā preparātā – audzēja attālums

līdz neperitonealizētajai rezekcijas līnijai .....mm

## Metastāzes

Paņemto limfmezglu skaits .....

Metastātisko limfmezglu skaits .....

(pN1 – limfmezgli 1–3; pN2 – limfmezgli ≥4)

Ekstramurāla vaskulāra invāzija Nav  Ir

Histoloģiski apstiprinātas attālas metastāzes (pM1):

Nav  Ir , to lokalizācija .....

## Citas zarnu patoloģijas: Nav Ir

Ja ir, tad kādas: (likvidēt, ja iespējams)

Adenoma(s) (to skaits .....

Ģimenes adenomatozā polipoze (FAP) / Čūlainais kolīts /

Krona slimība / Divertikuloze / Sinhrona karcinoma(s)

(katram vēža veidam aizpildīt atsevišķu veidlapu)

Citas .....

## Patoloģiskā stadija

Pilnīga audzēja rezekcija veselo audu robežās

Jā (R0)  Nē (R1 vai R2)

## TNM (7. redakcija)

(y) pT ..... (y) pN ..... (y) pM .....

## Histoloģisko izmeklējumu

manipulāciju kodi □□□□□

□□□□□

□□□□□

□□□□□

□□□□□

□□□□□

□□□□□

**2. pielikums**  
Klīniskajām vadlīnijām  
„Resnās un taisnās zarnas vēža (C18, C19, C20)  
diagnostika, stadiju noteikšana, ārstēšana un novērošana”

**Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto  
medicīnisko tehnoloģiju saraksts**

(<http://www.vmnvd.gov.lv/lv/datu-bazes/rstniecib-izmantojamo-medicnisko-tehnolojiu-datu-bze>)

**[1.] Vispārējās medicīniskās manipulācijas**

**Vispārējo manipulāciju tehnoloģijas:**

- [11.] Punkcijas:
  - [11.5.] limfmezgla punkcija;
  - [11.15.] vēdera dobuma punkcija;
  - [11.16.] pleiras telpas punkcija.
- [21.] Pēcoperācijas brūces diegu noņemšana.
- [22.] Audu biopsija.
- [23.] Onkocitoloģiskās iztriepes paņemšana.

**[2.] Internās medicīnas un funkcionālās diagnostikas  
medicīniskie pakalpojumi**

**• Gastroenteroloģija**

**(Latvijā apstiprinātās endoskopijas tehnoloģijas gastroenteroloģijā):**

[I.] Galvenie digestīvās endoskopijas veidi

- [2.] Apakšējā endoskopija (kolonoskopija):
  - [2.1.] pilnā (totālā) apakšējā endoskopija;
  - [2.2.] kreisās puses apakšējā endoskopija;
  - [2.3.] sigmoskopija.
- [3.] Rektoskopija.
- [10.] Laparoskopija.

**[3.] Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi**

**• [1.1.] imunoķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ IK 024; La/ IK 091; La/ IK 092; La/ IK 108; La/ IK 109; La/ IK 110;  
La/ IK 120; La/ IK 134; La/ IK 135; La/ IK 136; La/ IK 137; La/ IK 138;  
La/ IK 139; La/ IK 359; La/ IK 360; La/ IK 361; La/IK 615 (MT12-001);

**• [1.4.] ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ Kim 003; La/ Kim 004; La/ Kim 005; La/ Kim 041; La/ Kim 066;  
La/ Kim 067; La/ Kim 068; La/ Kim 069; La/ Kim 151; La/ Kim 170;  
La/ Kim 198; La/ Kim 199; La/ Kim 200; La/ Kim 201; La/ Kim 202;  
La/ Kim 206; La/ Kim 207; La/ Kim 208; La/ Kim 214; La/ Kim 215;  
La/ Kim 216; La/Kim 252 (MT 08-035); La/Kim 254 (MT 08-038);

- [1.5.] **fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**  
La/ FiK 024; La/ FiK 025; La/ FiK 026; La/ FiK 029; La/ FiK 030; La/ FiK 031;  
La/ FiK 032; La/ FiK 033; La/ FiK 037; La/ FiK 056; La/ FiK 092;
- [1.7.] **morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**  
La/ MOR 006 ; La/ MOR 007; La/ MOR 009; La/ MOR 084; La/ MOR 087.

#### **[4.] Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi**

##### **Radioloģija:**

- [7.] Vēdera sonogrāfija.
- [9.] Nieru, urīnceļu, prostatas sonogrāfija.
- [10.] Sievietes iegurņa orgānu sonogrāfija.
- [14.] Virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija.
- [25.] Ekstremitāšu un to daļu uzņēmums.
- [26.] Plecu joslas vai iegurņa daļas uzņēmums.
- [32.] Krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums.
- [33.] Krūšu dobuma orgānu uzņēmumi divās plaknēs.
- [45.] Resnās zarnas pasāža ar kontrastvielu.
- [47.] Resnās zarnas retrogrāda kontrastizmeklēšana.
- [50.] Urīntrakta kontrastizmeklēšana ar jonētu kontrastvielu (ekskretorā urogrāfija ar pārskata uzņēmumiem).
- [51.] Urīntrakta kontrastizmeklēšana ar nejonētu kontrastvielu (ekskretorā urogrāfija ar pārskata uzņēmumiem).
- [52.] Urīna izvadkanāla un/vai urīnpūšļa kontrastizmeklēšana (uretrocistogrāfija) pēc retrogrādas kontrastvielas ievadišanas..
- [57.] Mammogrāfija (abām krūtīm, katrai 2 projekcijās).
- [83.] Galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [84.] Galvas datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [85.] Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- [86.] Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- [95.] Vēdera datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [96.] Vēdera datortomogrāfija ar perorālo kontrastvielu.
- [100.] Mazā iegurņa datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [101.] Mazā iegurņa datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [112.] Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.

##### **Staru terapijas plānošana:**

- [2.] Apstarošanas plānošana ar devas noteikšanu mērķa rajonā, pielietojot stara kūļa modelēšanu, izmantojot datorizētu plānošanas sistēmu.
- [3.] Apstarošanas simulācija ar staru laika ieregulēšanu, atzīmēšanu uz ādas un dokumentēšanu katrai apstarošanas zonai.
- [4.] Audzēja parametru noteikšana ar CT apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī un datu tiešu pārraidi uz plānošanas sistēmu.
- [5.] Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentgentopometrisko metodi.
- [6.] Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentgentopometrisko metodi ar sekojošu datu pārraidi uz datorizētu plānošanas sistēmu.
- [7.] Individuālu staru kūļa konfigurējošu bloku izgatavošana, izmantojot speciālus plastiskus veidņus un materiālus.

- [8.] Pacienta imobilizācijas līdzekļa - termoplastiska materiāla maskas sagatavošana, individuāla pielāgošana izmantojot pamatplates un paliktņus.
- [9.] Imobilizācijas līdzekļa - vakuuma maisa sagatavošana, individuāla pielāgošana.
- [10.] Elektronu lauka modulējošo plāksnišu izgatavošana.

### **Staru terapija:**

- [1.] Apstarošana ar rentgenstariem (tuvfokusa terapija).
- [4.] Apstarošana izmantojot dobuma terapijas aparātu.
- [5.] Apstarošana ar lineāro paātrinātāju.
- [6.] Apstarošana ar lineāro paātrinātāju elektronu režīmā.
- [7.] Intensitātes modulētā staru terapija. MT 09-006.
- [10.] Intrakraniālā stereotaktiskā staru terapija un radioķirurģija. MT 10-001.
- [11.] Ekstrakraniālā stereotaktiskā staru terapija un radioķirurģija. MT 10-002.

### **Radionuklīdā diagnostika un terapija:**

- [44.] Pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/DT). MT 09-005.

## **[15.] Uroloģijas medicīniskie pakalpojumi**

### **Uroloģija:**

- [32.] Cistoskopija.

## **[17.] Dzemdniecības un ginekoloģijas medicīniskie pakalpojumi un medicīniskās apaugļošanas pakalpojumi**

### **Dzemdniecība un ginekoloģija:**

- [48.] Retroperitoneālā ileakālā limfadenektomija.
- [50.] Laparoskopija:
  - [50.1.] diagnostiska.

## **[18.] Vispārējās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi**

### **Abdominālās ķirurģijas tehnoloģijas:**

- [9.] Proves laparatomija.
- [39.] Intraabdominālas asiņošanas novēršana:
  - [39.2.] hemostātiskās līmplēves *Tachocomb* pielietošana.
- [40.] Saaugumu pārdalīšana:
  - [40.1.] saaugumu pārdalīšana konvencionālā operācijā.
- [54.] Atkārtotas abdominālas operācijas:
  - [54.1.] relaparatomija;
  - [54.2.] relaparoskopija.

### **Proktoloģija:**

- [1.] Taisnās zarnas digitāla izmeklēšana.