

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO
MEDICINOS AKADEMIJOS MEDICINOS FAKULTETO
MEDICINOS VIENTISŪJŲ STUDIJŲ PROGRAMOS
BAIGIAMASIS MAGISTRO DARBAS

LSMUL KK ONKOLOGIJOS IR HEMATOLOGIJOS KLINIKA

**„RETROSPEKTYVUS I-III STADIJOS TIESIOSIOS ŽARNOS
VĖŽIU SERGANČIŲ PACIENTŲ GYDYMO YPATUMŲ IR
VEIKSMINGUMO TYRIMAS“**

Autorė:

LINA SIMAŠKAITĖ

Darbo vadovė:

DOC. RASA JANČIAUSKIENĖ

KAUNAS, 2016

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS

TVIRTINU:

Medicinos fakulteto dekanas prof. Algimantas Tamelis

**„RETROSPEKTYVUS I-III STADIJOS TIESIOSIOS ŽARNOS
VĖŽIU SERGANČIŲ PACIENTŲ GYDYMO YPATUMŲ IR
VEIKSMINGUMO TYRIMAS“**

Baigiamasis magistro darbas

Darbo vadovas:

Doc. Rasa Jančiauskienė

Recenzentai:

Doc. Sigita Liutkauskienė

Lekt. Jurgita Gudaitienė

Darbą atliko:

Magistrantė Lina Simaškaitė

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	4
2. PADĖKA, INTERESŲ KONFLIKTAS IR ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS	6
3. SANTRUMPOS.....	7
4. SĄVOKOS	9
5. ĮVADAS.....	10
6. DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI.....	11
7. LITERATŪROS APŽVALGA	12
7.1. Stadijos ir rizikos grupės nustatymas	12
7.2. Vietinio, neišplitusio TŽV gydymo galimybės	13
7.3. Ankstyvųjų TŽ navikų spindulinė ir chemoterapija.....	13
7.4. II-III stadijos TŽV spindulinė ir chemoterapija	14
7.4.1. Neoadjuvantinė terapija	14
7.4.2. Adjuvantinė terapija.....	15
8. TYRIMO METODIKA IR METODAI	18
9. REZULTATAI	20
9.1. Tiriamųjų sociodemografinės charakteristikos	20
9.2. Tiriamųjų navikų biologinės charakteristikos	21
9.3. Taikyto gydymo analizė	26
9.4. Išgyvenamumo analizė.....	29
10. REZULTATŲ APTARIMAS.....	36
11. IŠVADOS	39
12. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	40
13. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	41
14. PRIEDAI.....	45

1. SANTRAUKA

Darbą atliko: Lina Simaškaitė

Darbo pavadinimas: retrospektyvus I-III stadijos tiesiosios žarnos vėžiu sergančių pacientų gydymo ypatumų ir veiksmingumo tyrimas

Tyrimo tikslas: įvertinti pacientų, sergančių I-III stadijos tiesiosios žarnos vėžiu, epidemiologinius bei gydymo ypatumus ir jų įtaką prognozei.

Uždaviniai: 1. Įvertinti 2004-2009 m. Onkologijos klinikoje gydytų pacientų, sirgusių tiesiosios žarnos vėžiu charakteristikas, pasiskirstymą pagal lytį, amžių, ligos stadiją. 2. Įvertinti taikyto spindulinio, chemoterapinio ir operacinio gydymo ypatumus. 3. Įvertinti tiesiosios žarnos vėžiu sirgusių pacientų išgyvenamumą.

Metodai: retrospektyviai surinkta ir analizuota pac. medicininė dokumentacija. Diagnozės data laikoma hist. tyrimo atsakymo data. Mirties datos patikslintos Lietuvos vėžio registre. Statistinė tyrimo duomenų analizė atlikta SPSS 22.0 ir MS Excel 2010 programomis. Atlikta išgyvenamumo analizė, atvejai buvo „cenzūruoti“, kuomet įvykis (mirtis) analizės atlikimo metu nebuvo įvykęs. Kai reikšmingumo lygmuo $p \leq 0,05$, požymių skirtumas tiriamųjų grupėse laikytas statistiškai reikšmingu.

Tyrimo dalyviai: pacientai, kuriems 2004-2009 metais KK diagnozuotas tiesiosios žarnos vėžys. Įtraukti 344 pacientai, kuries buvo histologiškai patvirtinta tiesios žarnos ar tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas. Į tyrimą neįtraukti tiriamieji, kuriems diagnozės metu nustatytos atokiosios metastazės ar būklė tyrimo pabaigoje nebuvo žinomas.

Tyrimo rezultatai: išanalizavome 344 pacientų duomenis - 60,8% vyrų, 39,2% moterų. Bendras amžiaus vidurkis $67,45 \pm 9$. 46,8% mucininių karcinomų ir adenokarcinomų su mucininiu komponentu, adenokarcinomų - 53,2%. 82% c stadija nežinoma, 17,2% cIIIst., 0,9% cIIst. 42,2% - pIIIst., 40,7% pIIst., 17,2% pIst. Visiems pac. buvo taikytas chirurginis gydymas. 45,3% kartu su operacija gydyti papildomu metodu: 26,7% neoadjuvantine terapija, 12,2% adjuvantine terapija, 6,4% abejomis. Bendras 5 m. išgyvenamumas 66,8%, gyvenimo trukmės mediana 99,9 mėn. Patologui nustačius III st. - 54,5%, IIst. - 74,2%, Ist. - 76,9%. Moterų išgyvenamumo mediana 88,5 mėn., tuo tarpu vyrai jos nepasiekė.

Išvados: TŽV sirgo daugiau vyrų nei moterų. Bendras tiriamųjų amžiaus vidurkis $67,45 \pm 9,9$. Įdiegus papildomas diagnostikos priemones dažniau nustatytos klinikinės vėžio stadijos. 45,3% pac. greta operacijos buvo skirtas papildomas perioperacinis gydymas. I-III st. TŽV sergančių 5 metų išgyvenamumas 66,8%, išgyvenamumo mediana 99,9 mėn. Vyresnis amžius, didesnė pN reikšmė ir patologinė stadija blogina išgyvenamumą.

Praktinės rekomendacijos: tikslinga atlikti detalų priešoperacinį ištyrimą ir nustatyti klinikinę stadiją prieš pradėdant gydymą.

SUMMARY

Author: Lina Simaskaite

Title: Retrospective study of characteristics and treatment effectiveness for I-III stage rectal cancer patients.

Aim: to evaluate epidemiological and clinical characteristics and their influence on the prognosis to patients with I-III stage rectal cancer.

Objectives: 1. Evaluate characteristics and distribution by sex, age, stage of disease of patients with rectal cancer treated at Department of Oncology from 2004 to 2009. 2. Evaluate characteristics of radiation, chemotherapy and surgical treatment. 3. Evaluate survival of rectal cancer patients.

Methods: Data and medical documentation were collected retrospectively and analyzed. Date of diagnosis considered as the date of results by histological analysis. Death dates were revised in Lithuanian cancer register. The statistical data analysis was performed using SPSS 22.0 and Excel 2010 programs. Survival analysis was made, "censored" cases, where when the event (death) at the end of the study have not occurred. Significance level of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Participants: patients diagnosed with rectal cancer in 2004-2009 at Kaunas Clinics. We have investigated 344 patients who were histologically confirmed with rectal or rectosigmoid junction malignancy. The study excluded subjects who had metastatic disease at the time of diagnosis or if at the end of the study their status was unknown.

Results: we estimated data of 344 patients - 60.8% were male and 39.2% female. Their average age was $67,45 \pm 9$. We founded 46.8% mucinous carcinomas and adenocarcinomas with mucinous component, 53.2% adenocarcinomas. 82% of c stage were unknown, 17.2% - cIII., 0.9% -cII. 42.2% of the patients had pIII stage, 40.7% - pII., 17.2% - pI. All patients had undergone surgery. 45.3% of patients in combination with surgery were treated by additional adjuvant clinical method: 26.7% by neoadjuvant therapy, 12.2% by adjuvant therapy, 6.4% by both. Overall 5-year survival rate was 66.8%, median survival was 99.9 months. 5-year OS of patients with stage pIII was 54.5%, with pII-74.2%, with pI-76.9%. Female had better survival rates than male patients, younger patients - better than the older ones, as well. Higher pN value reduced survival rates.

Conclusions: more male than female were diagnosed with rectal cancer in this study. Average age was $67,45 \pm 9,9$. Usage of additional diagnostic tools determined improved clinical staging. After surgery, 45.3% patients were treated with additional therapy. 5-year survival rate of I-III stages rectal cancer was 66.8%, median survival time-99.9 months. If patient was older, if higher pN or pathological stage were identified survival rates decreased.

Recommendations: we recommend to perform preoperative testing resulting with relevant clinical staging before starting any treatment.

2. PADĖKA, INTERESŲ KONFLIKTAS IR ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Padėka

Pirmiausia, noriu padėkoti savo mokslinio darbo vadovei doc. Rasai Jančiauskienei - už kantrybę, vertingas pastabas, suteiktas žinias ir pasitikėjimą, naudingus patarimus ir visą skirtą laiką, padedant man ruošti šį mokslinį darbą.

Norėčiau padėkoti ir gydytojui onkologui Domui Vaitiekui, draugiškai priėmusiam į mokslinio darbo komandą. Taip pat už suteiktas žinias, pamokas, nuoširdų bendravimą.

Labiausiai dėkoju savo broliui Titui ir brolienei Eglei - už nuolatinį palaikymą visų studijų metu, supratimą, padrąšinimą ir buvimą man ne tik puikių gydytojų, bet ir gerų žmonių, pavyzdžiu.

Taip pat dėkoju visai savo šeimai ir draugams, palaikiusiems mane šiame ilgame kelyje siekiant gydytojos profesijos.

Interesų konfliktas

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

Etikos komiteto leidimas

Tyrimui suteiktas LSMU bioetikos centro leidimas nr. BEC – MF – 420. Išduotas: 2016-04-11.

3. SANTRUMPOS

5-FU - 5-fluorouracilas

AJCC - (*angl. American Joint Committee on Cancer*) Amerikos jungtinis vėžio komitetas

cenz. – cenzūruojami atvejai

CHT - chemoterapija

CRM - (*angl. circumferential resection margin*) radialinis kraštas - šoninės tiesiosios žarnos rezekcijos ribos

CST - chemospindulinė terapija, spindulinės terapijos ir chemoterapijos derinys

DNR - dezoksiribonukleino rūgštis

ESMO - (*angl. European Society for Medical Oncology*) Europos onkologų chemoterapeutų draugija

EUNICE - (*angle. European Network for Indicators on Cancer*) Europos sąjungos informacijos apie vėžį tinklas

EUT - endorektalinis ultragarsinis tyrimas

FOBT - (*angl. fecal occult blood test*) slapto kraujo išmatose nustatymo testas

FOLFOX - oksaliplatinos, 5-fluorouracilo ir leukovorino derinys

fr - frakcija, spindulinės terapijos procedūra

Gy - grėžiai

LSMU L KK - Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

Lv - leukovorinas

m - vidurkis

mrf - (*angle. mesorectal fascia*) tiesiosios žarnos fascija

MRT - magnetinio rezonanso tomografija

N - sritis limfmazgis iš TNM klasifikacijos (*angl. žodžio node santrumpa*)

N - bendras tiriamųjų skaičius

n - pasirinkto požymio tiriamųjų skaičius

p - patikimumo reikšmė

pac. – pacientas/pacientai

PI - pasikliautinasis intervalas

r - Pearson koreliacijos koeficientas

sn – standartinis nuokrypis

SR - santykinė rizika

ST - spindulinė terapija

St. - stadija

ŠS - (angl. HR – hazard ratio) šansų santykis

T - pirminis navikas iš TNM klasifikacijos (angl. žodžio *tumor* santrumpa)

TEM - transanalinė endoskopinė mikrochirurgija

TME - (angl. *total mesorectal excision*) pilna tiesiosios žarnos pasaito ekscizija

TNM - (angl. *tumor, node (lymph), metastasis*) Amerikos jungtinio vėžio komiteto rekomenduojama naudoti klasifikacijos sistema, atspindinti naviko išplitimą: T – pirminis navikas, N – sritiniai limfmazgiai, M – tolimosios metastazės.

TŽV - tiesiosios žarnos vėžys

4. SĄVOKOS

adjuvantinis - papildomas, po operacijos skiriamas gydymas

brachiterapija - spindulinės terapijos metodas, kuomet jonizuojančiosios spinduliuotės šaltiniai implantuojami į žmogaus organus, siekiant sunaikinti naviką.

chemospindulinė terapija – chemoterapijos ir radioterapijos derinys

chemoterapija - gydymas citostatiniais preparatais, slopinančiais vėžio ląstelių augimą, dauginimąsi arba naikinančiais juos.

kolorektalinis - storosios žarnos

lokalizacija - susiejimas su tam tikra vieta

metaanalizė - kiekybinė statistinė kelių atskirų, bet panašių eksperimentų ar tyrimų, analizė siekiant gauti bendrus statistiškai reikšmingus duomenis

metastazė - naujas patologinis židiny, susidaręs ligą sukeliančiam pradui (mikrobams, naviko ląstelėms) per kraują arba limfą patekus iš pirminio ligos židinio į kitą organizmo vietą.

neoadjuvantinis - gydymas, skiriamas iki operacijos

neoplazma - navikas, bet koks nenormalus naujo audinio susidarymas

patogeneze - ligos raida

polipoze - liga, daugybinės patologinės gleivinės, pvz. žarnos, išaugos

rectum (lot.) - tiesioji žarna

spindulinė terapija - radioterapija, gydymas jonizuojančiuoju spinduliavimu

5. ĮVADAS

Vėžys yra viena pagrindinių mirties priežasčių visame pasaulyje - kasmet 8,2 mln. žmonių miršta dėl piktybinių navikų [1]. 694 tūkst. gyvybių per metus nusineša storosios žarnos vėžys. Tiesiosios žarnos vėžys sudaro apie 44% storosios žarnos piktybinių navikų [2].

2012 metais Lietuvoje diagnozuoti 727 nauji tiesiosios žarnos ir išangės vėžio (Lietuvos vėžio registre abiejų statistika pateikiama kaip vienos ligos) atvejai [3]. Jis sudaro 4% visų navikų, yra 7-oje vietoje vertinant vyrų ir moterų sergamumą visose amžiaus grupėse pagal pirminio vėžio lokalizaciją. Taip pat tai vienas iš penkių dažniausių piktybinių navikų, salygojančių mirtį nuo vėžio vyrams ir septintas – moterims.

Šiuo vėžiu skirtingai serga skirtingų regionų, šalių gyventojai – tai ekonomiškai stipresnių, išsivysčiusių šalių liga. Neabejojama, jog ne tik paveldimumas, bet ir mityba bei gyvenimo būdas vaidina svarbų vaidmenį vėžio patogenezėje.

Tiesiosios žarnos vėžys dažniausiai prasideda nuo lėtai augančių polipų, kurie per ilgą laiką supiktybėja ir tampa karcinomomis. Toks procesas paprastai trunka apie dešimtmetį. Šis vėžys būdingas vyresnio amžiaus žmonėms - dažniausiai serga 60-69 metų amžiaus asmenys, o su amžiumi ligos atsiradimo tikimybė didėja [4].

2009 metais pradėta storosios žarnos vėžio ankstyvos diagnostikos programa - kas 2 metus reguliariai tikrinami 50-74 metų amžiaus asmenys, atliekant imunocheminį slapto kraujo išmatose nustatymo testą (iFOBT) [5]. Galbūt dėl ankstyvosios profilaktikos, ar dėl gana anksti pasireiškiančių pagrindinių ligos simptomų - kraujavimo defekacijos metu ir diskomforto juntamo tiesiojoje žarnoje, 59-67% pacientų šis vėžys diagnozuojamas, kai dar nėra atokiųjų metastazių – I-III st.

Vis dėlto Lietuvos 5 metų išgyvenamumo rezultatai vieni prasčiausių Europoje. 2008 m EUNICE (European Network for Indicators on Cancer) duomenimis Lietuvos 5 metų išgyvenamumas yra apie 45%, tuo tarpu Estijos - 49%, Norvegijos – 61% [6].

Gydant I-III stadijos tiesiosios žarnos vėžį gali būti taikomos skirtingos gydymo strategijos. Norint įvertinti ir ištirti gydymo metodų efektyvumą bei ypatumus atliekamas šis tyrimas, kuomet bus retrospektyviai vertinami sirgusių pacientų duomenys. Vienas iš veiksnių, turinčių įtakos ligonių išgyvenamumui, be paciento amžiaus ir ligos išplitimo diagnozės metu, yra kokybiško gydymo prieinamumas, todėl šis tyrimas itin aktualus tiek pacientams, tiek gydytojams.

Darbo tikslas: įvertinti pacientų, sergančių I-III stadijos tiesiosios žarnos vėžiu, epidemiologinius bei gydymo ypatumus ir jų įtaką prognozei.

6. DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI

Darbo tikslas:

Įvertinti pacientų, sergančių I-III stadijos tiesiosios žarnos vėžiu, epidemiologinius bei gydymo ypatumus ir jų įtaką prognozei.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti 2004 – 2009 m. Onkologijos klinikoje gydytų pacientų, sirgusių tiesiosios žarnos vėžiu charakteristikas, pasiskirstymą pagal lytį, amžių, ligos stadiją.
2. Įvertinti taikyto spindulinio, chemoterapinio ir operacinio gydymo ypatumus.
3. Įvertinti tiesiosios žarnos vėžiu sirgusių pacientų išgyvenamumą.

7. LITERATŪROS APŽVALGA

7.1. Stadijos ir rizikos grupės nustatymas

Pacientų klasifikacija itin reikšminga ir reikalinga apibrėžiant gydymo strategiją. Svarbu, jog pacientai sergantys tiesiosios žarnos vėžiu būtų gydomi patirties turinčioje ligoninėje, o jų gydymo strategiją parinktų multidisciplininė komanda [7].

Tiesiosios žarnos vėžio gydymas skiriamas atsižvelgiant į klinikinę stadiją ligos diagnozavimo metu ir vėliau modifikuojamas įvertinus histopatologinio tyrimo atsakymą. Pasirenkant gydymą gali būti naudojama klasifikacija pagal rizikos grupes.

Amerikos jungtinis vėžio komitetas (*angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC*) rekomenduoja tiesiosios žarnos vėžio klasifikacijai naudoti TNM klasifikaciją. Palyginti su kitomis, pastaroji suteikia daugiausiai informacijos [8]. Palyginus su Dukes klasifikacija, TNM yra tikslesnė identifikuojant rizikos grupes.

Remiantis Europos onkologų chemoterapeutų draugijos (*angl. European Society for Medical Oncology, ESMO*) gairėmis, tiesiosios žarnos navikai praktiškai gali būti skirstomi į keturias rizikos grupes: labai ankstyvus (kai kurie cT1), ankstyvus (cT1-2, kai kurie cT3), tarpinius (cT3, kai kurie cT4a) ir vietiškai išplitusius (cT3 crm+, kai kurie cT4a, visi cT4b) [9]. Kiti faktoriai, tokie kaip tiesiosios žarnos pasaito dydis, cN stadija, kraujagyslinė bei nervinė invazija taip pat svarbūs, tačiau atsižvelgti į visus šiuos požymius kuriant grupes sudėtinga.

Klinikinės stadijos nustatoma remiantis anamnezės, digitalinio ištyrimo, sigmoidoskopijos ir kolonoskopijos su biopsija, rezultatais. Iki šiol „auksinio standarto“ tyrimu nustatant kolorektalinį vėžį yra laikoma kolonoskopija. Tyrimo tikslumas siekia 90% ir daugiau [10]. Įvertinti ligos apimtį dubenyje naudojami trys pagrindiniai radiologiniai tyrimo metodai, kuriais remiantis taip pat įvertinama žarnos sienelė, sritiniai limfmazgiai, aplinkiniai audiniai ir organai, tiesiosios žarnos pasaitas (*angl. mesorectum*): endorektalinis ultragarsinis tyrimas (EUT), kompiuterinė tomografija ir magnetinio rezonanso tomografija [11].

Atlikus operaciją, histopatologinis atsakymas turi apibrėžti proksimalinę, distalinę, cirkumfleksinę rezekcinę ribas, taip pat patologas turi iširti ≥ 12 chirurgo pašalintų limfmazgių. Šie patologiniai kriterijai ne tik leidžia įvertinti chirurginio gydymo kokybę, bet ir nustatyti pTNM, ligos stadiją. Tai vienas reikšmingiausių TŽV prognozės faktorių, svarbus planuojant tolimesnį pooperacinį gydymą, adjuvantinę terapiją.

7.2. Vietinio, neišplitusio TŽV gydymo galimybės

Operacija yra pagrindinis TŽV gydymo metodas. Dažniausiai atliekama standartinė radikali operacija - pilna tiesiosios žarnos pasaito pašalinimo operacija (angl. TME – total mesorectal excision), tačiau patiems ankstyviausiems navikams galima taikyti vietinį, mažiau traumuojantį, gydymą, pvz.: transanalinę endoskopinę mikrochirurgiją (TEM) ar lokalią eksciziją. Patirties turintis, dažnai šį vėžį operuojantis chirugas, turi parinkti optimalią ir saugiausią operacijos metodiką.

Siekiant sumažinti vietinio pooperacinio recidyvo riziką, padidinti radiklios operacijos ir sfinkterio išsaugojimo galimybes išvengiant stomos galima prieš chirurginį gydymą skirti neoadjuvantinę terapiją. Šiuo metu yra du galimi spindulinės terapijos (ST) režimai skiriami prieš operacinį gydymą: trumpalaikė stambiafrakcinė ST 25Gy (5 x 5 Gy), po kurios iškart (per <10 d. nuo pirmosios frakcijos) seka operacija arba ilgalaikė smulkiafrakcinė ST kartu su chemoterapija – CST (25 x 1,8-2 Gy + 5FU) viso 45-50,4 Gy su atidėtu chirurginiu gydymu po 6-8 sav.

Pooperacinė adjuvantinė terapija toleruojama prasčiau negu priešoperacinis gydymas, todėl ji turėtų būti skiriama prastesnės prognozės, sudėtingesniems atvejams.

Kartu su ST ar atskirai jau daugiau nei penkiasdešimt metų skiriama chemoterapija fluoropirimidinių klasės vaistais. Fluoruracilas (5-FU) ar jo provaistai, kaip kapecitabinas, efektyviai slopina tiesiosios žarnos vėžio ląstelių dalijimąsi trikdydamas DNR susidarymą. Preparatai skiriami ilgalaikės infuzijos, boliuso injekcijos i/v per ≤ 5min ar geriamąja forma. Tai iki šiol patys efektyviausi medikamentai kovoje prieš TŽV. Buvo tirtas 5-FU ir kitų preparatų derinys, tačiau toks kompleksas sukelia per daug toksinių reiškinių ir kol kas tėra eksperimentinis.

7.3. Ankstyvųjų TŽ navikų spindulinė ir chemoterapija

Mažo dydžio, žarnos raumeninio sluoksnio nesiekiančių navikų vietinio atkryčio po operacijos rizika labai maža: tik 5-10% pT1 navikų, neturinčių kitų nepalankių požymių, atsinaujina mažajame dubenyje, o išplitimas į regioninius limfmazgius (N+) randamas <10% [12]. Jei navikas yra pT2-3 – giliau pažeidžia tiesiosios žarnos sienelę, recidyvo rizika padidėja iki maždaug 17%, o “teigiamas” N pasitaiko dažniau, todėl gali prireikti adjuvantinio gydymo.

Vis dar trūksta įrodymų, jog radikali lokali ankstyvo (T1) naviko ekscizija yra optimalus gydymo metodas palyginti su platesnės apimties operacijos ir adjuvantinio gydymo deriniu. Todėl kuomet yra menkiausių abejonių ar nepalankių faktorių: neradikalūs rezekcijos kraštai, blogai diferencijuotas navikas, navikinių ląstelių aptinkama limfagyslėse ar abejonių dėl rezekcijos kokybės adjuvantinė terapija gali būti naudinga [13].

Kuomet operuojant nepavyksta radikaliai pašalinti net ir mažo naviko - nustatomos “nešvarios” šoninės tiesiosios žarnos rezekcijos ribos galima prognozuoti didesnę (SR 2,8; 95% PI, 1,9 – 4,3) tolimųjų metastazių vystymosi tikimybę ir trumpesnę (SR 1,7; 95% PI, 1,3 – 2,3) išgyvenamumą, todėl optimaliai atlikta operacija yra vienas svarbiausių gydymo tikslų. Neoadjuvantinė – prieš operacinį gydymą skiriama ST ar CST, didina radiklios operacijos galimybę [15]. Nors ir trumpalaikė ST ir CST siejamos su geresne vietine ligos kontrole, prieš renkantis optimalią gydymo taktiką, derėtų įvertinti toksiškumo, bei nepageidaujamų efektų sukeliama žalą [16].

Neoadjuvantinė terapija naudinga ir mažinant vietinių atkryčių tikimybę. Atlikus 1861 pacientų, sergančių rezektabiliu TŽV, randomizuotą studiją, lyginančią du gydymo metodus: vien tik atliktą TME ir TME su priešoperacine 5x5 ST, po 6 metų stebėjimo buvo palyginti vietinio ligos atsinaujinimo duomenys: 10,9% TME grupėje ir 5,6% TME su neoadjuvantine ST grupėje [17]. Bendrasis 5 metų išgyvenamumas buvo 63,5% ir 64,2% (p=0,902).

Taip pat ST ar CST gali būti skiriama kuomet pacientui operacija yra kontraindikuotina, jam atsisakant operacinio gydymo, tačiau vien tokios terapijos efektyvumas abejotinas, nėra plačiai ištirtas ir turėtų būti laikomas paskutinio pasirinkimo gydymu, nes įrodymų remiančių tokią taktiką stokoja.

7.4. II-III stadijos TŽV spindulinė ir chemoterapija

7.4.1. Neoadjuvantinė terapija

II ir III stadijos tiesios žarnos navikams būdingas vietinis atsinaujinimas net ir po radiklios operacijos, bet jie rečiau metastazuoja į atokiuosius organus [18]. T3-4 N0 vėžio recidyvo mažajame dubenyje tikimybė siekia 30%, o N1-2 (kuomet yra metastazių regioniniuose limfmazgiuose) – net 50%.

Įprastai, kuomet nustatant klinikinę stadiją randamas $T \geq 3$ N+ navikas, vėžio gydymas pradedamas neoadjuvantine terapija: trumpalaikė ST su neatidėliotina operacija arba CST ir atidėta operacija. Taip pat jei liga išplitusi į tiesiosios žarnos pasaitą (mrf+) rekomenduojama [19] prieš operaciją gydyti pacientus CST, nes vietinio ir atokiojo ligos plitimo tikimybė yra didelė.

2015 metais publikuotoje Stokholm III studijoje palygintas trumpalaikės spindulinės terapijos, kai operuojama iškart ir kuomet operacija atidedama 4-8 savaitėms, efektyvumas [20]. Rezultatai patvirtina, jog atidėjus operaciją statistiškai reikšmingai padidėja visiško patologinio atsako dažnis (11,8% lyginant su 1,7% grupėje su neatidėta operacija, p=0,001), bei sumažėja T reikšmė. Toks gydymo režimas naudingas kuomet yra cT3-4 navikas, siekiant prieš operaciją sumažinti naviko stadiją (*angl. downstaging*) jog būtų galima atlikti radikalią operaciją. Taip pat, neoadjuvantinis

spindulinis gydymas veiksmingesnis ir geriau toleruojamas lyginant su pooperaciniu gydymu – tai optimalus tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams skiriamas terapijos metodas.

Kita vertus, W. Ceelen atliktoje metaanalizėje, vertinančiose spindulinės terapijos ir chemospindulinės terapijos efektyvumą, tik pastaroji siejama su geresniu patologiiniu atsaku ir retesniu vietinio atkryčio dažniu [21].

Lietuvos chirurgų 2010 metais atliko literatūros apžvalgą [22] ir pastebėjo, jog priešoperacinė chemospindulinė terapija nulemia geresnį pilną atsaką negu tik spindulinė terapija, tačiau pirmoji sukelia ir didesnius toksinius reiškinius. Smulkiafrakcinės ST kombinuotos su chemoterapija naudoja taip pat palaiko ir naujausi perspektyvaus, atsitiktine atranka paremto, tyrimo duomenys publikuoti Lietuvoje [23]: vėžio progresavimo tikimybė didesnė po taikyto priešoperacinio spindulinio gydymo 25Gy/5fr negu prieš chirurginį gydymą taikytos chemospindulinės terapijos (50Gy/25fr su 2 fluoruracilo Fu bei leukovorino Lv kursais; vėliau 4 pooperaciniai Fu/Lv kursai; toliau – stebėseną): penkių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo ST grupėje 44% lyginant su 69% CST, $p=0,011$. Žinoma, jog 15-20% pacientų gydytų neoadjuvantinė chemospinduline terapija pasiekia pilną patologiinį atsaką, o likusiems ji naudinga pagerinant vietinę ligos kontrolę, „sumažinant“ stadiją. Tik maža dalis gauna minimalų atsaką. Pacientų selekcionavimas pagal būsimą atsaką į terapiją atsižvelgiant į jų molekulinį profilį yra ateities perspektyvose, tokios technologijos kuriamos ir tobulinamos [24].

Taigi spindulinė terapija recidyvų dažnį mažajame dubenyje sumažina 10-20%. Chemospindulinė terapija dar efektyvesnė, bet kartu ir toksiškesnė – pacientams tokį gydymą toleruoti sunkiau. Vis dėlto taip padidinama tikimybės pasveikti bei sumažėja atokiųjų metastazių tikimybė.

Sprendžiant kurią gydymo metodą pasirinkti - priešoperacinę ST ar CST, ESMO rekomenduoja atsižvelgti į poreikį mažinti naviko stadiją, naviko išplitimą į tiesiosios žarnos pasaitą. Gydant tarpinius (cT3, mrf- ,kai kuriuos cT4a (esant ribotam peritoneumo įtraukimui); N+) navikus rekomenduojama trumpesnė, lengviau toleruojama ir ekonomiškai naudingesnė priešoperacinė radioterapija ir TME. Visada, kuomet nėra kontraindikacijų, priešoperacinis gydymas turėtų būti skiriamas, dėl savo efektyvumo ir mažesnio toksiškumo, lyginant su pooperacine terapija. Visiems vietiškai išplitusiems, MRF+ ar cT4 navikams rekomenduojama CST.

7.4.2. Adjuvantinė terapija

Duomenų, įrodančių adjuvantinės terapijos efektyvumą ligoniams gydytiems neoadjuvantine CST, nėra daug, NCCN vistiek rekomenduoja chemoterapinį gydymą skirti visiems pacientams kurie yra gavę priešoperacinės spindulinės ir chemoterapijos derinį, neatsižvelgiant į tai, kokie histopatologinio tyrimo rezultatai [25].

Petersen, Harling ir kt. tyrėjo grupė atlikusi sisteminę 1975-2011 metų literatūros apžvalgą prieš kelis metus publikavo duomenis, kuriuose atsispindi akivaizdi mirties nuo TŽV sumažėjimo tendencija pacientams skyrus adjuvantinę CST – pooperacinę chemoterapiją sumažina mirties riziką 17% (ŠS=0,83, CI: 0,76-0,91) [26]. Tiesa, autoriai neišskiria konkrečios navikų grupės, atsižvelgiant į TNM klasifikaciją, todėl šio gydymo veiksmingumas skirtingų stadijų vėžiui išlieka kontraversiškas. Sutarta, jog jei atlikus TME, histopatologas užfiksuoja teigiamą CRM, turėtų būti taikoma adjuvantinė CST jeigu nebuvo skirta priešoperacinė spindulinė terapija [27].

Tuo tarpu 2015 metų autoriaus Breugom ir kt. metaanalizė, įvertinusi 1196 pacientų, kurie serga II-III ligos stadija, duomenis padarė išvadą, jog CHT nėra efektyvi bendrojo išgyvenamumo, ar išgyvenamumo be ligos progreso, atokiujų metastazių atitolinimo, atžvilgiu [28]. Kita vertus, autoriai nustatė, jog adjuvantinė chemoterapija pagerina išgyvenamumo be ligos progreso laiką ir sumažina atokijų ligos plitimo dažnį navikams esantiems 10-15cm nuo išeinamosios angos, tačiau užtikrintai tvirtinti efektyvumą tokių navikų gydymui dar trūksta papildomų tyrimų.

Seulo mokslininkams palyginus dvi TŽV II-III stadija sergančių pacientų kohortas – pirmąją, kuriai buvo skirta adjuvantinė chemoterapija ir antrąją, kuriai gydyti skirta kombinuota adjuvantinė chemospindulinė terapija, nustatyta, jog per 63-76 mėnesių stebėjimą, geresnė vietinė ligos kontrolė pasiekta CST grupėje – 98,0% ir 85,2%, $p = 0,024$, kaip ir bendrasis išgyvenamumas – 89,9% ir 69,8%, $p = 0,021$, lyginant su adjuvantine CHT [29].

Įprastai CST skiriama pT3-4 ar N+ navikams, tačiau klausimas iškyla dėl T3N0 suklasifikuotų navikų. EURECCA kolorektalinio vėžio konferencijoje 2012 metais nuspręsta T3 navikus su palankiais požymiais (mrf-, esančius viršutinėje – vidurinėje tiesiosios žarnos dalyje) galima gydyti atliekant priekinę rezekciją ir toliau stebint pacientą, skiriant trumpalaikę ST ir neatideldojant (per 2-3 dienas) operuojant, arba skiriant CST ir po 6-8 sav. atliekant chirurginę intervenciją. Adjuvantinė terapija gali būti skiriama gydytojo nuožiūra, tačiau įrodymai, vertinantys gydymo efektyvumą netvirti.

Todėl vietiškai išplitusiems (cT3crn+, kai kuriems cT4a, visiems cT4b), kartais nerezektabiliems navikams rekomenduojama neoadjuvantinė chemospindulinė terapija - ilgalaikė smulkiafrakcinė 50,4 Gy ST 1,8 Gy/fr kartu skiriant chemoterapiją 5-FU su 6 -8 sav atidėtu chirurginiu gydymu. Jei pacientas seno amžiaus - $\geq 80-85$ metų ir CST kontraindikuotina, reikėtų skirti ST 5 x 5 Gy ir atidėti operaciją maždaug 8 sav. Chemoterapija fluorpirimidinų grupės preparatais – tai 5-fluoruracilas boliusu su leukovorinu (6-10 kartų per spindulinę terapiją) arba 5-fluoruracilo prailginta tęstine infuzija (optimaliau nei boliusas), arba geriamas kapecitabinas. Kombinuota 5-FU terapija su kitomis citotoksinėmis medžiagomis – oksaliplatina, irinotekanu ar biologinės taikinių terapijos preparatais labiau mažina ligos stadiją, didina visiško patologinio atsako dažnį, bet taip pat turi ir didesnę toksišką efektą. Tokie deriniai dar vis eksperimentiniai.

Vis dėlto, nors ESMO paskutinėse savo gairėse išleistose 2013 metais, nerekomenduoja pacientus gydyti adjuvantine CST (50 Gy, 1,8-2 Gy/fr su fluorpirimidinų klasės chemoterapija) tačiau išskiria, jog toks gydymas gali būti skiriamas komplikuotiems atvejams - kuomet po operacijos nustatyta CRM+, tiesiosios žarnos pasaite liko defektų ar naviko srityje įvyko perforacija.

8. TYRIMO METODIKA IR METODAI

Tai retrospektyvus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Onkologijos ir hematologijos klinikoje atliktas tyrimas.

Tyrimo objektas: pacientai, kuriems 2004 - 2009 metais Kauno klinikose diagnozuotas tiesiosios žarnos vėžys.

Į tyrimą įtraukti 344 pacientai, kuriems išoperavus pirminį naviką buvo histologiškai patvirtinta tiesiosios žarnos ar tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas (TLK-10:C19 arba C20). Pacientai buvo gydyti LSMUL Onkologijos ir Chirurgijos skyriuose. Visi duomenys apie šiuos pacientus surinkti analizuojant jų medicininę dokumentaciją, faktinė informacija suvesta į paruoštą anketą. Diagnozės data nuspręsta laikyti histologinio atsakymo datą. Mirties datos patikslintos Lietuvos vėžio registro duomenų bazėje. Į tyrimą neįtraukti tiriamieji, kuriems diagnozės metu nustatytos atokiosios metastazės, taip pat, tokie pacientai, kurių statusas (gyvas/miręs) tyrimo pabaigoje (2013 m. birželio 30d.) nebuvo žinomas.

Tarp tiriamųjų buvo 60,8% (n = 209) vyrų ir 39,2% (n = 135) moterų. Moterų amžiaus vidurkis buvo 68 metai, vyrų – 67 metai. Bendras tiriamųjų amžiaus vidurkis 67,45±9,9. Jauniausias ligonis sirgęs tiesiosios žarnos vėžiu buvo 30-ies metų, vyriausias – 86 metų. 11-ai (3,2%) buvo diagnozuotas tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas, kitiems – 333-ims (96,8%) – tiesiosios žarnos navikas. Daugiausiai sirgusių p III stadijos vėžiu – 42,2% (n = 145), šiek tiek mažiau – 40,7% (n = 140) II-osios stadijos, o 17,2% (n = 59) – I-osios stadijos vėžiu. Visiems tiriamiesiems (N = 344) buvo taikytas chirurginis gydymas. Be operaciniogydymo, papildomą onkologinę terapiją (priešoperacinę ST, priešoperacinę CST, pooperacinę CST, pooperacinę ST, pooperacinę CHT) gavo 45,3% (n=156) tiriamųjų, vien tik operacija gydytų buvo 54,7% (n =188) ligonių. Tyrimo pabaigoje gyvi buvo 201 (58,4%) pacientai, mirę – 143 (41,6%).

Statistinė tyrimo duomenų analizė atlikta SPSS 22.0 (angl. Statistical Package for the Social Sciences) programa ir MS Excel 2010 programa. Nagrinėjamų požymių pasiskirstymui pasirinktoje imtyje įvertinti taikyta aprašomoji duomenų statistika – absoliutūs (n) ir procentiniai dažniai (%). Kiekybiniai duomenys pateikiami, kaip aritmetiniai vidurkiai (m) su standartiniu nuokrypiu (sn). Požymių ryšiams vertinti sudarytos susijusių požymių lentelės, požymių priklausomybei nustatyti skaičiuotas chi-kvadrat (χ^2) kriterijus. Kiekybinių duomenų skirstinio normalumas vertintas Kolmogorovo-Smirnovo testu. Dviejų nepriklausomų imčių parametrinių kintamųjų vidutinėms reikšmėms palyginti naudotas Studento t-testas, daugiau kaip dviejų nepriklausomų imčių parametrinių kintamųjų vidutinėms reikšmėms palyginti naudotas ANOVA testas, taikytas LSD aposteriorinis kriterijus. Požymių ryšio

stiprumui vertinti skaičiuotas Pearson koreliacijos koeficientas (r). Jei $0 < |r| \leq 0,3$, dydžiai silpnai priklausomi, jei $0,3 < |r| \leq 0,8$, vidutiniškai priklausomi, jei $0,8 < |r| \leq 1$, stipriai priklausomi. Koreliacijos koeficientas bus teigiamas, kai vienam dydžiui didėjant, didės ir kitas, neigiamas – kai vienam dydžiui didėjant, kitas mažės. Gyvenimo trukmei įvertinti naudotas Kaplan-Meyer metodas, skirtumui tarp grupių vertinti – Log-rank testas. Atvejai „cenzūruoti“, kuomet įvykis (mirtis) analizės atlikimo metu (2015 m. gruodžio 13d.) nebuvo įvykęs. Ligos progresavimo santykiniai rizikai (SR) prognozuoti taikyta Cox proporcingų rizikų regresijos analizė.

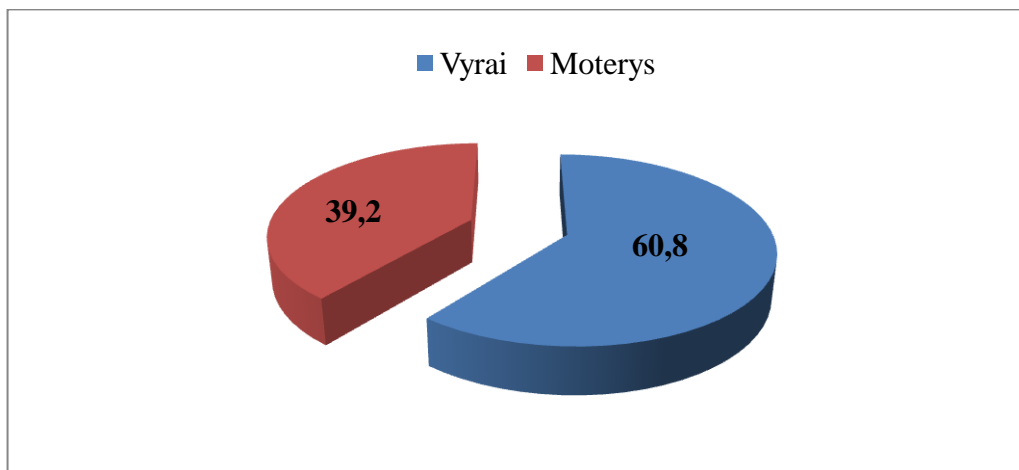
Kai reikšmingumo lygmuo $p \leq 0,05$, požymių skirtumas tiriamųjų grupėse laikytas statistiškai reikšmingu.

Rezultatai pateikiami diagramose ir lentelėse.

9. REZULTATAI

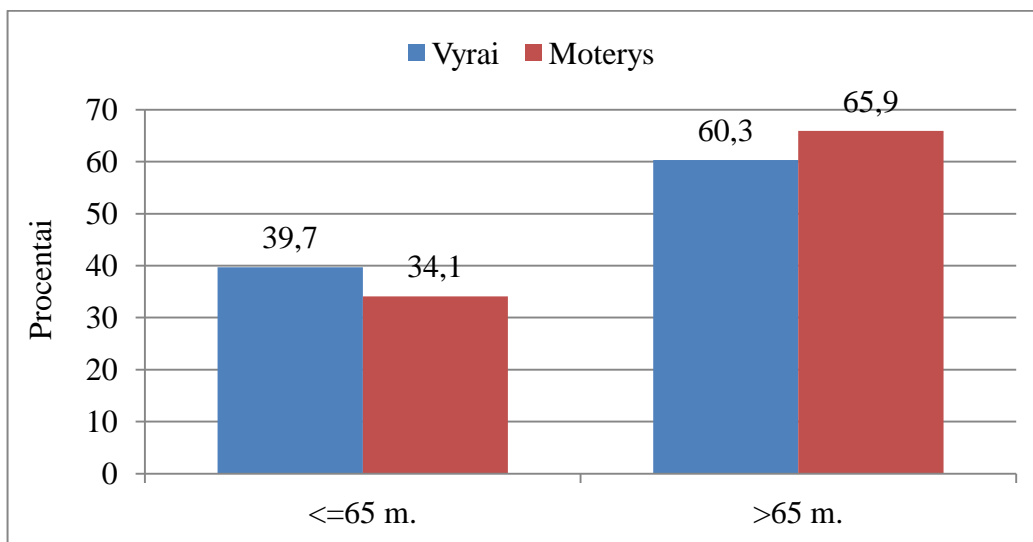
9.1. Tiriamųjų sociodemografinės charakteristikos

Retrospektyviai išanalizavus visų pacientų (N = 344) duomenis, gavome, jog tarp tiriamųjų buvo daugiau vyrų nei moterų – atitinkamai 60,8% (n = 209) ir 39,2% (n = 135).



1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį (N=344)

Suskirčius pacientus į dvi grupes – jaunesnius ir vyresnius nei 65 metai, gavome, kad 65 metų ir jaunesnių buvo 37,5% (n = 29), vyresnių nei 65 metai buvo 62,5% (n = 215).



$p > 0,05$

2 pav. Skirtingų amžiaus grupių tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį (N = 344)

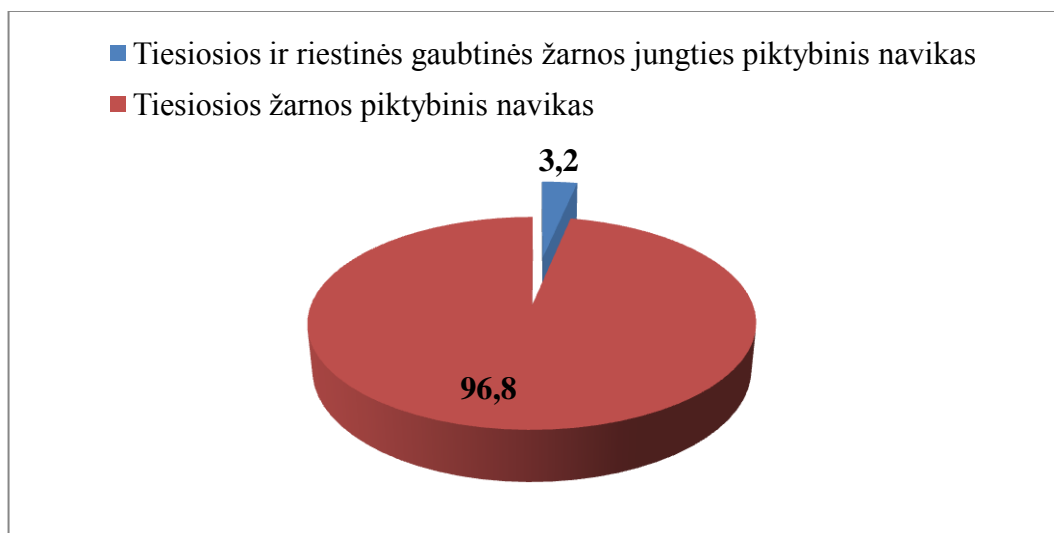
Moterų amžiaus vidurkis buvo 68 metai, vyrai - metais jaunesni – 67 metai. Jauniausias ligonis sirgęs tiesiosios žarnos vėžiu buvo 30-ies metų, vyriausias – 86 metų. Bendras tiriamųjų amžiaus vidurkis $67,45 \pm 9,9$.

1 lentelė. Tiriamųjų amžiaus charakteristikos

Amžius (metai)	Vyrai (n=209)	Moterys (n=135)	Iš viso (N=344)	p*
m±sn	66,97±9,4	68,19±10,7	67,45±9,9	0,288
Min	39	30	30	
Max	86	86	86	

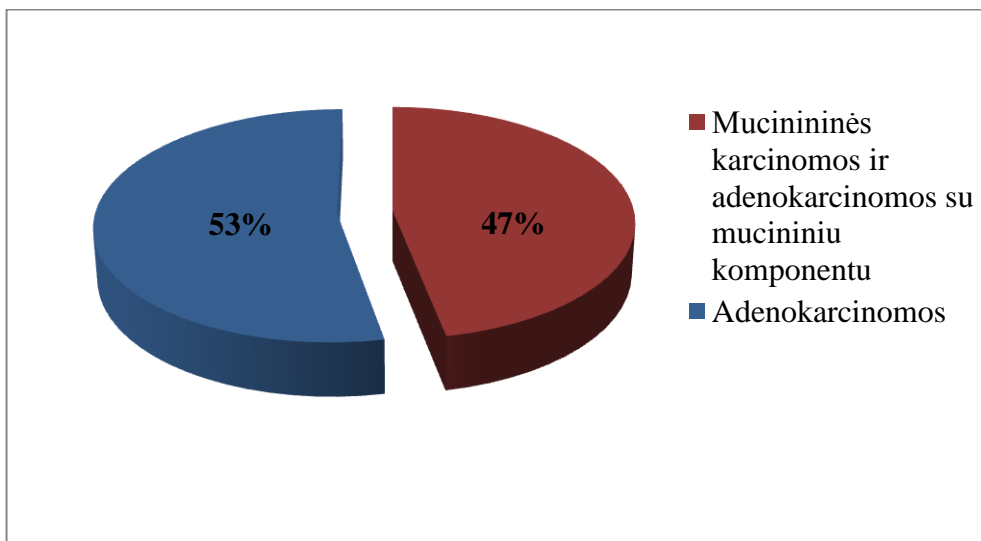
9.2. Tiriamųjų navikų biologinės charakteristikos

Tarp visų pacientų sirgusių tiesiosios žarnos vėžiu, tik 11-ai (3,2%) buvo diagnozuotas tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas, kitiems 333 ligoniams (96,8%) - tiesiosios žarnos navikas.



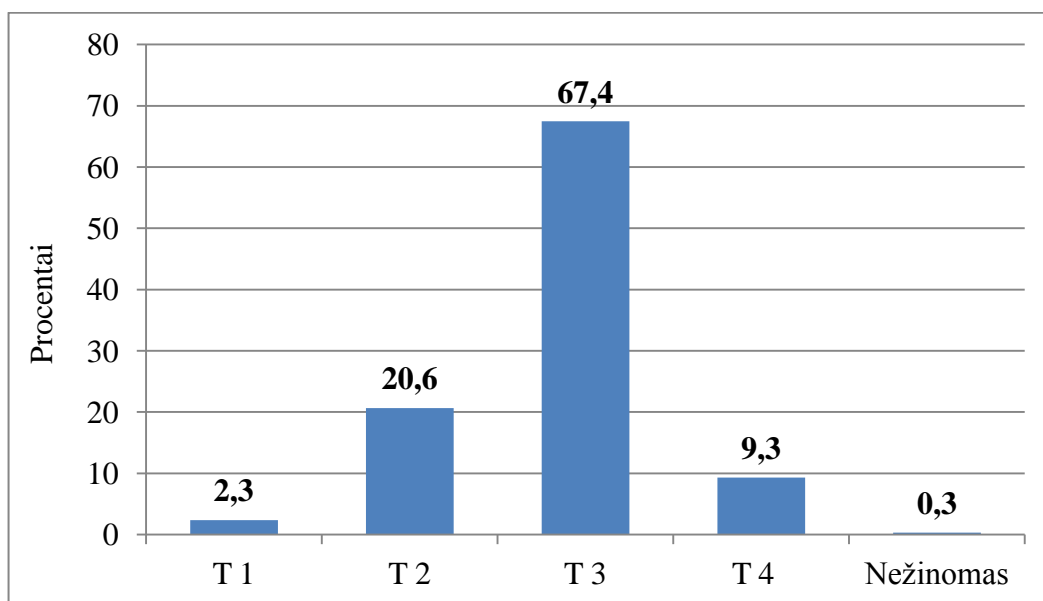
3 pav. Naviko lokalizacija (N = 344)

Analizuojant duomenis aptikome tik du morfologinius tiesiosios žarnos vėžio tipus – adeno- ir mucinines karcinomas ar adenokarcinomas su mucininiu komponentu, tuo tarpu kitų tipų (žiedinių ląstelių, meduliarinių ar kitų karcinomų) nustatyta nebuvo. Tarp tirtų navikų pasitaikė didelis skaičius mucininių karcinomų ir adenokarcinomų su mucininiu komponentu – 46,8%, adenokarcinomų buvo šiek tiek daugiau – 53,2 %.



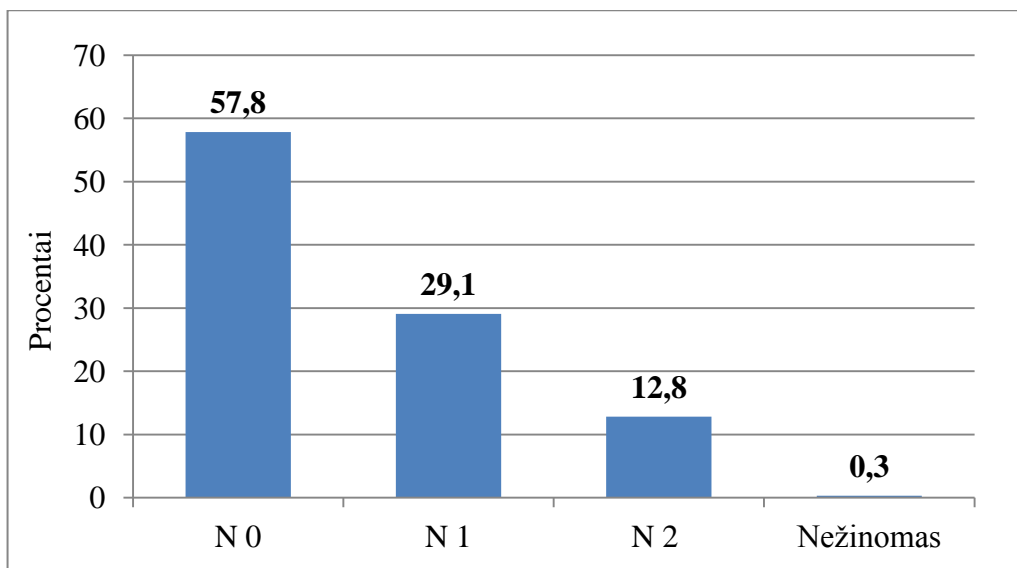
4 pav. Naviko morfologinis tipas (N=344)

Vertinant pagal pirminio naviko dydį, tarp tiriamųjų daugiausiai pasitaikė pT3 navikų – 67,4% (n = 232), mažiau pT2 – 20,6% (n = 71), pT4 - 9,3% (n = 32), pT1 – 2,3% (n = 8) ir vienas atvejis, kuomet pT nebuvo nustatyta, sudarantis 0,3%.



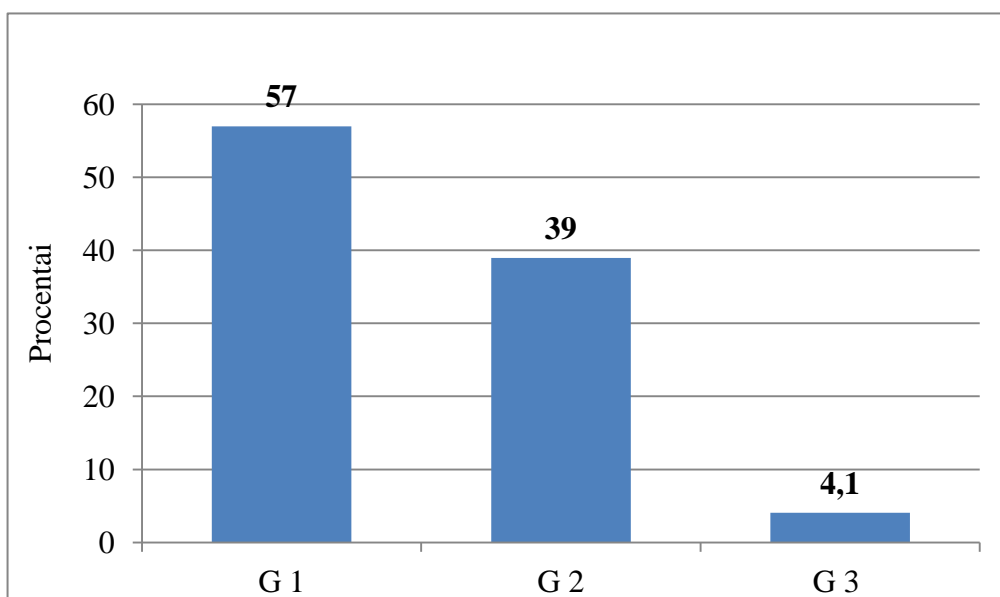
5 pav. Pasiskirstymas pagal naviko įaugimo į žarnos sienelę gylį (N=344)

Pacientų, kuriems metastazių sritiniuose limfmazgiuose nebuvo rasta pasitaikė daugiausiai – pN0 – 57,8% (n = 199), pN1 – 29,1% (n = 100), pN2 - 12,8% (n = 44) ir 0,3% (n = 1) atvejų pN buvo nenustatyta.



6 pav. Pasiskirstymas pagal metastazių išplitimą sritiniuose limfmazgiuose (N = 344)

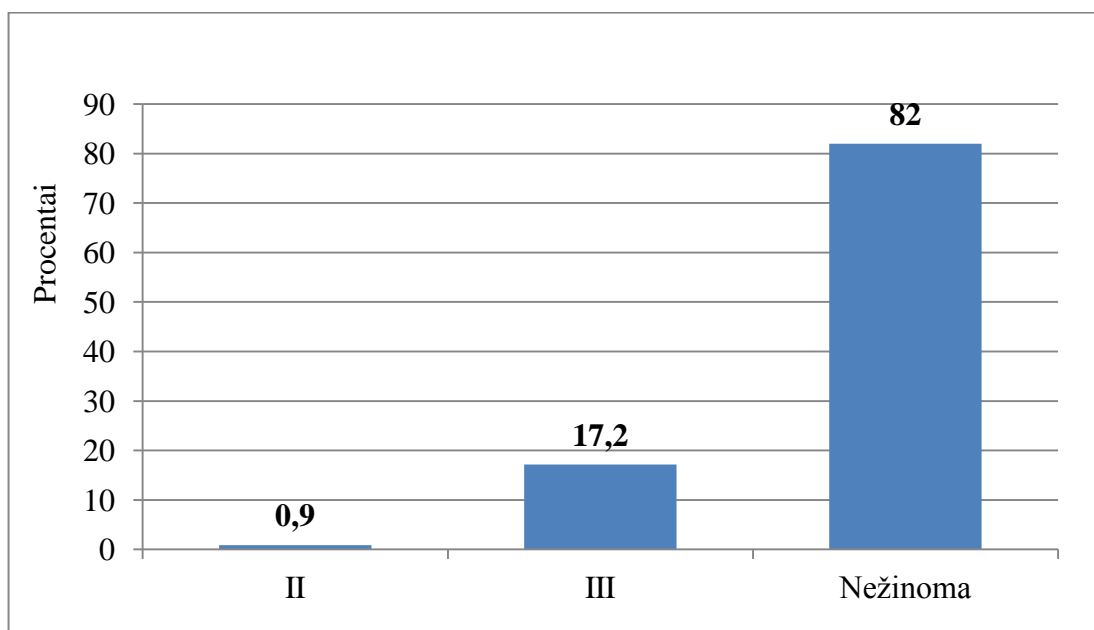
Daugiausiai tiriamųjų turėjo mažiausio piktybiškumo laipsnio naviką – G1-57% (n = 196), vidutinio piktybiškumo – G2 – 39% (n = 134), aukšto piktybiškumo – G3 4,1% (n = 14), o aukščiausio piktybiškumo – G4 navikų, nepasitaikė.



7 pav. Pasiskirstymas pagal naviko piktybiškumo laipsnį (N=344)

Atlikus koreliacinę analizę nebuvo gauta statistiškai reikšmingo ryšio tarp tiriamųjų amžiaus ir naviko piktybiškumo ($r=-0,058$, $p=0,280$). Nepastebėta tendencijos, jog didėjant pacientų amžiui dažniau pasitaiko didesnio piktybiškumo laipsnio navikas.

Prieš operacinį gydymą net 82% (n = 282) ligonių klinikinė stadija (c stadija) liko nežinoma. 17,2% (n = 59) buvo nustatytas III klinikinės stadijos tiesiosios žarnos vėžys, likusiems 0,9% (n = 3) – II stadijos vėžys.



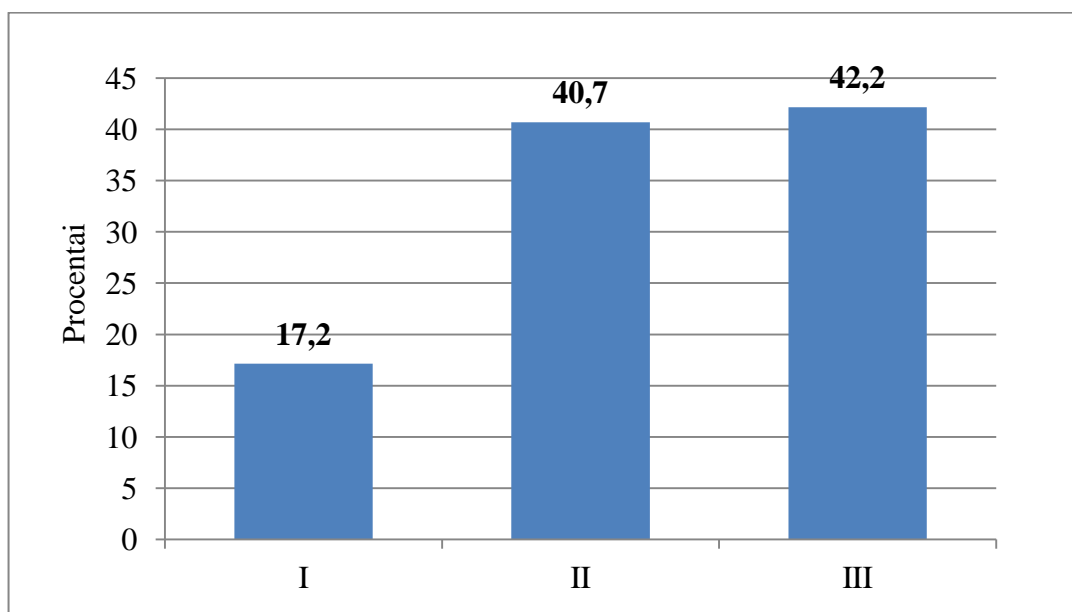
8 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal klinikinės (c) stadijas (N = 344)

Nuo 2004 metų iki 2006 metų pabaigos (tuomet ištyrimo iki operacijos galimybės buvo ribotos) klinikinės stadijos nenustatytos net 97,9% (n = 192) ligonių. Tuo tarpu laikotarpyje nuo 2007-ųjų metų iki tyrimo pabaigos, pacientų, kuriems klinikinė stadija nenustatyta buvo 60,8% (n = 148).

2 lentelė. Pacientams nustatytų klinikinų (c) stadijų pasiskirstymas pagal diagnozės nustatymo laikotarpį

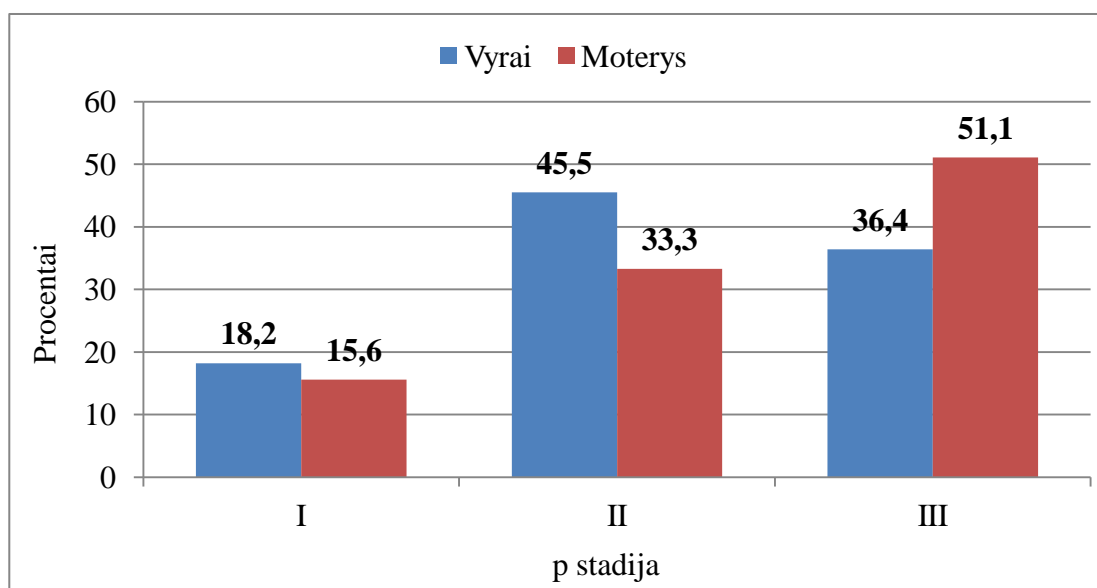
Diagnozės nustatymo metai	Pacientų skaičius (N=344)	Nustatyta klinikinė (c) stadija		
		II (n=3)	III (n=59)	Nežinoma (N = 282)
2004 - 2006	196	0	4	192 (97,9%)
2007 - 2009	148	3	55	90 (60,8%)

Nustatant ligos stadiją po operacijos, buvo rasta, jog daugiausiai ligonių sirgo III stadijos vėžiu – 42,2% (n = 145), šiek tiek mažiau – 40,7% (n = 140) II-osios stadijos, o 17,2% (n = 59) – I-osios, patologo nustatytos stadijos, vėžiu.



9 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal patologo nustatytas (p) stadijas (N = 344)

Nagrinėjant ligos stadijos ir lyties sąsają, nustatyta, jog II stadijos vėžys buvo dažniau nustatytas vyrams nei moterims, atitinkamai 45,5% ir 33,3%. Tuo tarpu III stadija dažniau pasitaikė moterims – 51,1% ir 36,4%. Tarp pacientų sirgusių I-osios stadijos TŽV statistiškai reikšmingų sąsajų nepastebėta.



$p=0,023$

10 pav. Patologo nustatytos (p) stadijos pasiskirstymas priklausomai nuo lyties (N = 344)

9.3. Taikyto gydymo analizė

Visiems tiriamiesiems (N = 344) buvo taikytas chirurginis gydymas. Nuo diagnozės nustatymo datos, iki operacijos praėjo vidutiniškai 3,9 sav.. Ilgiausiais praėjęs laikas iki operacijos 11 mėnesių, trumpiausias – 0 dienų, kuomet buvo operuojama tą pačią dieną nustatčius diagnozę (gavus histologinio tyrimo rezultatus).

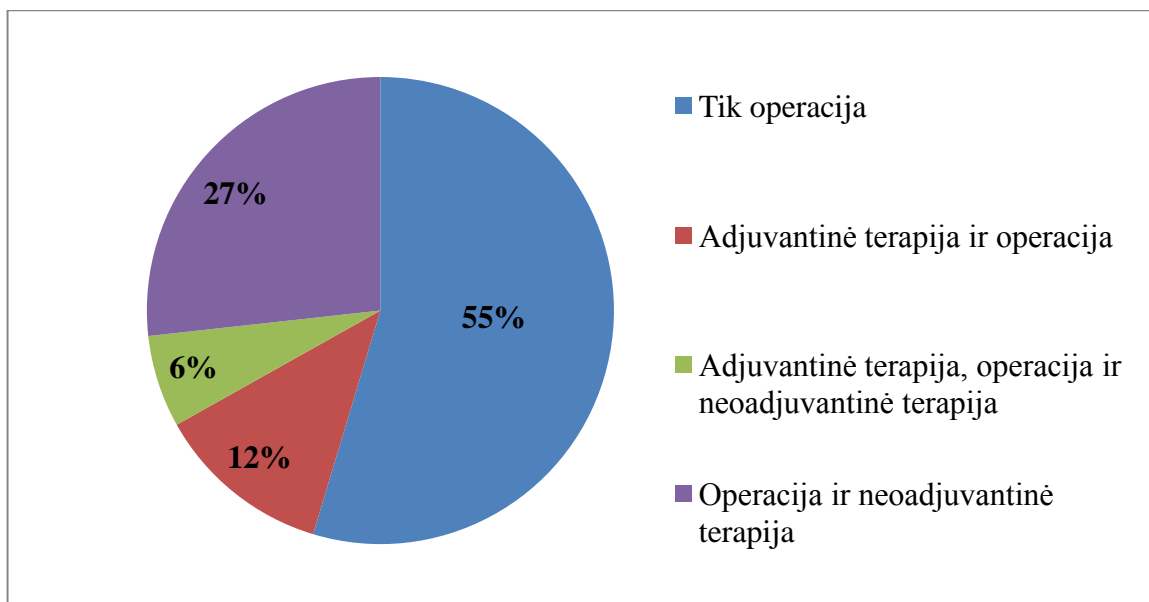
Įvertinus klinikinės TŽV stadijos ir laiko, praeinančio iki operacijos, ryšį, pastebėta tendencija, jog kuomet klinikinė stadija nenustatyta, pacientai operuojami greičiau – vidutiniškai po 1,7 sav.. Tuo tarpu nustatčius c III stadiją – po vidutiniškai 3,39 mėnesio, esant c II stadijai – po 4,67 mėnesio.

Vertinant konservatyvius gydymo metodus, kuriais buvo gydyti ligoniai sirgę TŽV, nustatėme, jog kurių nors papildomą gydymo metodą (priešoperacinę ST, priešoperacinę CST, pooperacinę CST, pooperacinę ST, pooperacinę CHT) kartu su operacija gavo 45,3% (n=156) tiriamųjų, kai vien tik operacija gydytų buvo 54,7% (n =188) ligonių. 134 pacientai gydyti tik vienu iš minėtų metodų, tuo tarpu 22 ligoniai buvo gydyti dviem.

3 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal taikytą gydymą.

Taikytas gydymas	Tiriamųjų skaičius (N = 344)		%
0 metodų	188		54,7
1 gydymo metodas	134	156	38,9
2 gydymo metodai	22		6,4

Nors pastebėjome, jog 54,7% (n =188) tiriamųjų gydyti tik operacija, kitiems 26,7% (n = 92) po chirurginio skirtas papildomas neoadjuvantinis gydymas. 12,2% (n = 42) – prieš operaciją buvo gydyti adjuvantine terapija, o likusieji 6,4% (n = 22) – ir adjuvantine ir neoadjuvantine terapija bei chirurginiu gydymu.

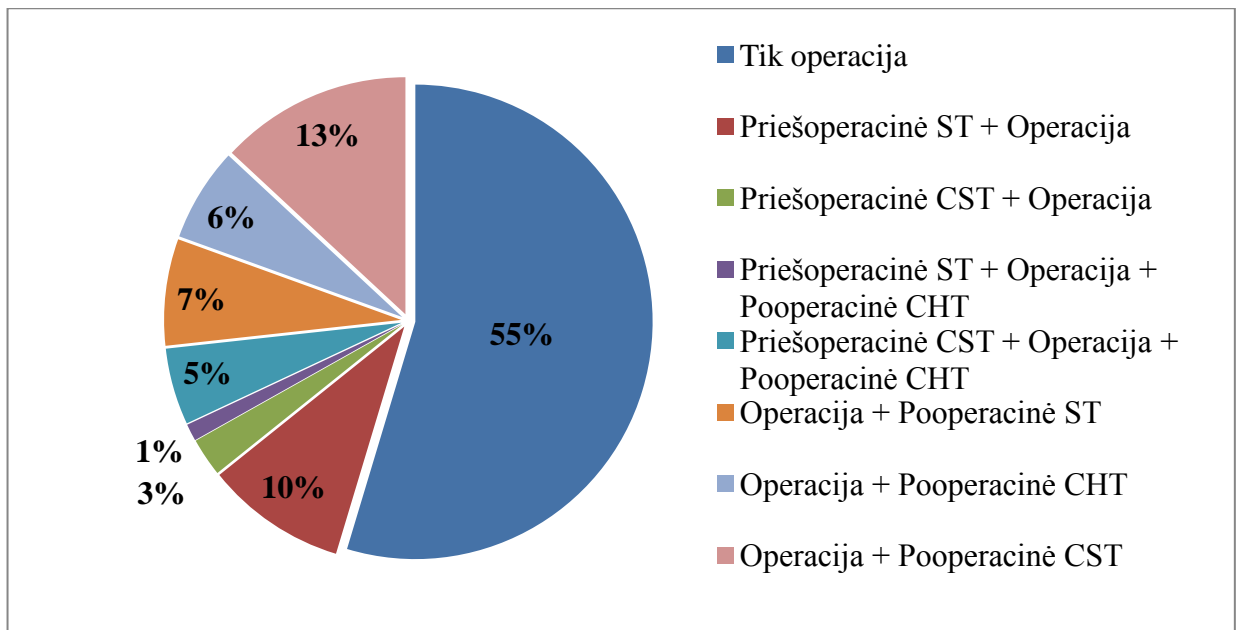


11 pav. Gydomo metodų pasiskirstymas

Nagrinėjant taikytą gydymą pagal įvairių metodų konkrečius derinius, radome, jog po dažniausiai taikyto vien tik chirurginio gydymo, palyginus daug kartų skirtas kompleksinis gydymas: operacijos ir pooperacinės CST derinys 13,1% pacientų, priešoperacinė ST ir operacija - 9,6%, kiti deriniai - atitinkamai rečiau (3 lentelė, 12 pav).

3 lentelė. Gydomo metodų derinių pasiskirstymas

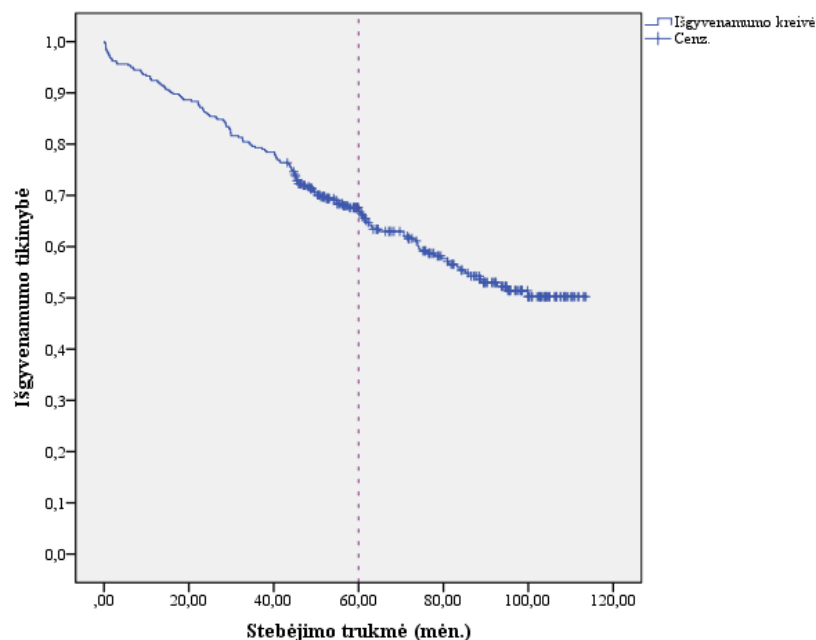
Taikytas gydymas	Tiriamųjų skaičius (N = 344)	%
Tik operacija	188	54,7
Priešoperacinė ST + Operacija	33	9,6
Priešoperacinė CST + Operacija	9	2,5
Priešoperacinė ST + Operacija + Pooperacinė CHT	4	1,2
Priešoperacinė CST + Operacija + Pooperacinė CHT	18	5,2
Operacija + Pooperacinė ST	25	7,3
Operacija + Pooperacinė CHT	22	6,4
Operacija + Pooperacinė CST	45	13,1



12 pav. Gydytojų metodų derinių pasiskirstymas

9.4. Išgyvenamumo analizė

Gyvenimo trukmei įvertinti naudotas Kaplan-Meyer metodas, skirtumui tarp grupių vertinti – Log-rank testas. Pacientų, sergančių I-III TŽV (N = 344), 5 metų išgyvenamumas buvo 66,8%, gyvenimo trukmės mediana - 99,9 mėnesnio.



13 pav. Bendras tiriamųjų išgyvenamumas

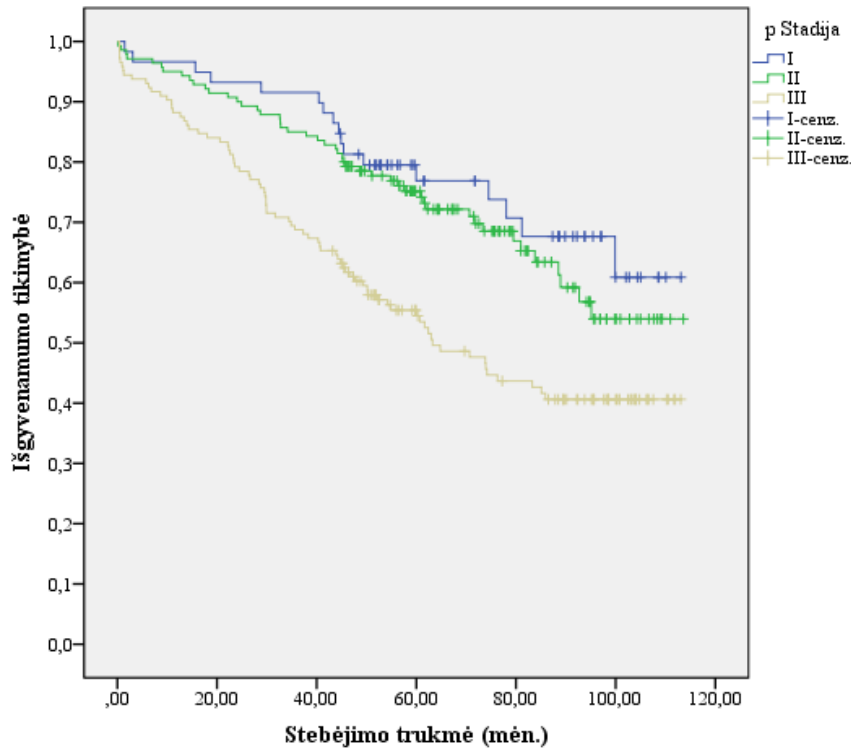
Išanalizavus tiriamuosius pagal tai, kuriuo laikotarpiu jiems buvo nustatyta vėžio diagnozė – lyginant 2004 – 2006 metų laikotarpiu, kuriame, kaip minėta, priešoperacinės diagnostikos galimybės buvo ribotos, su 2007 – 2009 metų, kai pradėta naudoti dubens MRT, EUT ir klinikinės stadijos tapo dažniau nustatomos, pastebėta, jog bendras pacientų išgyvenamumas statistiškai reikšmingai neiskyrė – atitinkamai 66,0% ir 66,3% ($p > 0.05$). Tačiau diagnozavus ligą ankstesniuoju laikotarpiu gyvenimo trukmės mediana buvo 99,9 mėn., kai tuo tarpu 2007 – 2009 metų ligoniai išgyvenamumo medianos nepasiekė.

4 lentelė . Skirtingais laikotarpiais diagnozuotų pacientų išgyvenamumo palyginimas

Laikotarpis (metai)	Tiriamųjų skaičius (N=344)	%	5-erių metų bendras išgyvenamumas (%)	Gyvenimo trukmės mediana (mėn.)
2004 - 2006	196	57,0	66,0*	99.9
2007 - 2009	148	43,0	66,3*	NP

*Log- Rank = 0,831

Tiriamuosius išskirsčius pagal vėžio stadijas, patvirtintas gydytojo patologo po operacinio gydymo, nustatėme statistiškai reikšmingą ($\text{Log Rank} < 0.05$) išgyvenamumo skirtumą – III-iosios stadijos ligonių 5 metų išgyvenamumas buvo 54,5%, o II-osios stadijos ir I-osios stadijos žymiai didesnis – atitinkamai 74,2% ir 76,9%. III-iosios stadijos pacientų nustatyta gyvenimo trukmės mediana 63,2 mėn., tuo tarpu sergantieji I-osios ir II-osios stadijos vėžio jos nepasiekė.



$\text{Log-Rank} < 0,05$

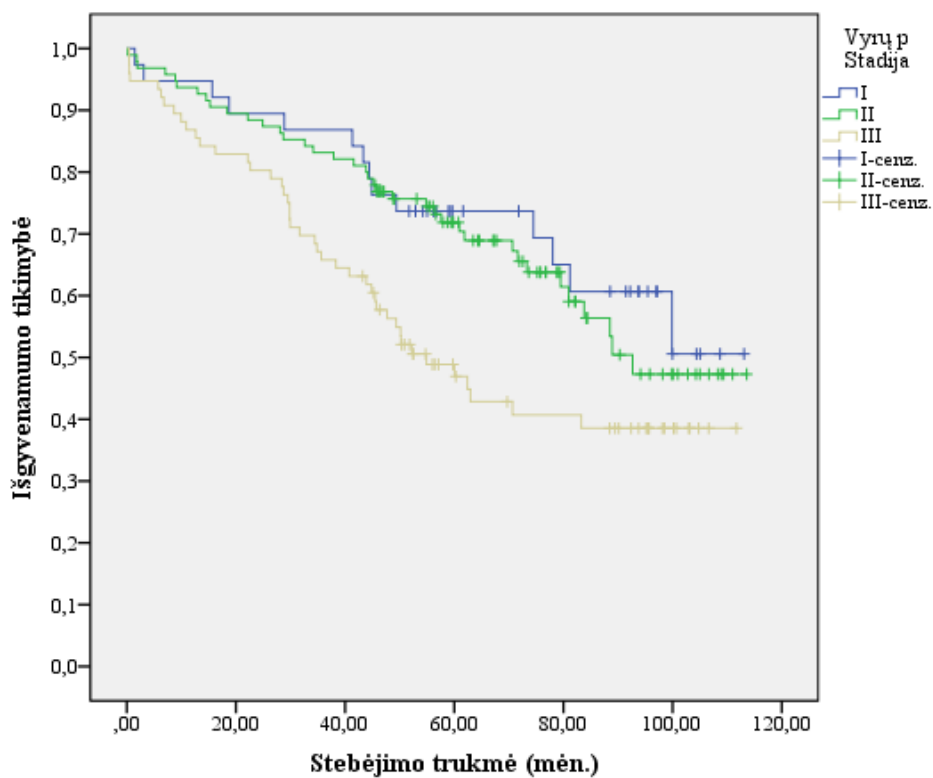
14 pav. Išgyvenamumo tikybė pagal patologo nustatytas (p) stadijas

Vertinant vyrų ir moterų gyvenimo trukmės medianas, nustatyta, jog statistiškai reikšmingai I-osios stadijos ligoniai, abiejų lyčių ligoniai, gyvena ilgiau, ir išgyvenamumo medianos nepasiekia, jų 5-ių metų išgyvenamumas buvo atitinkamai 73,7% ir 82%. Panašiai ir moterys sergančios II-osios stadijos TŽV – išgyvenamumo mediana nepasiekta, o penkis metus išgyvena 78,9% . Tuo tarpu vyrų sirgusių II stadijos vėžiu gyvenimo trukmės mediana yra 92,6 mėnesiai, 5-ių metų išgyvenamumas 70,4%, sirgusių III-ąja stadija – tik 54,9 mėnesiai ir 46,9%. Moterys sirgusios III-iosios stadijos liga vidutiniškai išgyvena 74,2 mėnesius, penkis metus išgyveno 60,9%.

5 lentelė. Vyrų ir moterų skirtingų stadijų gyvenimo trukmės medianos.

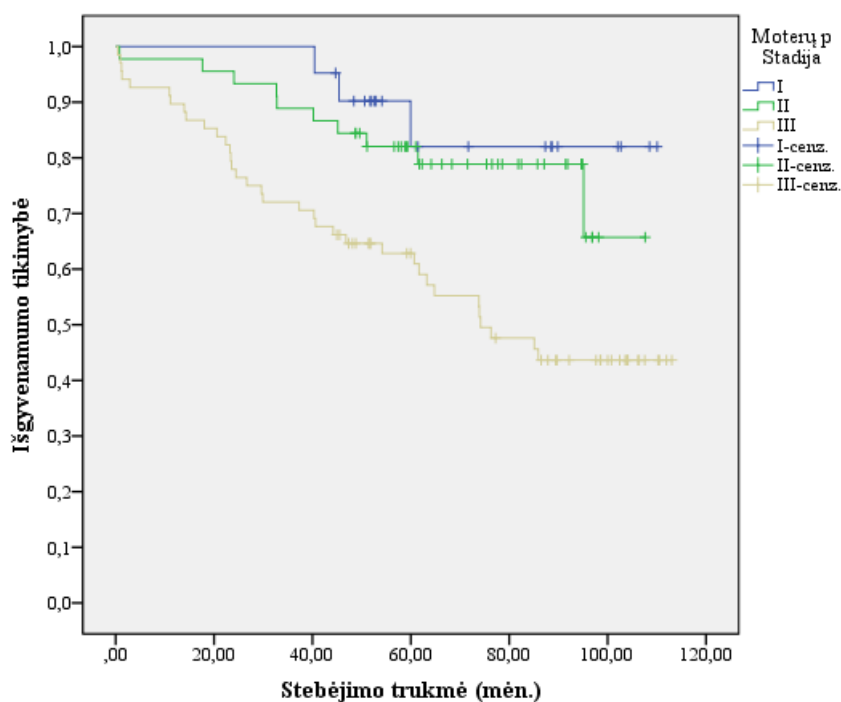
Lytis	Patologo nustatyta (p) stadija	5-ių metų išgyvenamumas (%)	Gyvenimo trukmės mediana (mėn.)	p
Vyrai	I	73,7	NP	0,014
	II	70,4	92,6	
	III	46,9	54,9	
Moterys	I	82	NP	0,001
	II	78,9	NP	
	III	60,9	74,2	

NP - nepasiekta



Log-Rank = 0,014

15 pav. Vyrų išgyvenamumas sergant skirtingų, patologo nustatytų (p), stadijų TŽV



Log-Rank = 0,001

16 pav. Moterų išgyvenamumas sergant skirtingų, patologo nustatytų (p), stadijų TŽV

Įvertinus įvairių požymių įtaką ligonių gyvenimo trukmei pastebėta tendencija, jog moterys išgyvena ilgiau negu vyrai – pastarųjų išgyvenamumo mediana buvo 88,5 mėnesio. Statistiškai reikšmingai gyvenimo trukmė išsiskyrė vertinant tiriamuosius pagal amžiaus grupes – vyresni nei 65 metų gyvena vidutiniškai 80,9 mėnesio, jaunesni pacientai – ilgiau, mediana nebuvo pasiekta. Taip pat nustatėme, jog kuo didesnis metastazių išplitimas limfmazgiuose, tuo trumpesnė pacientų gyvenimo trukmė. Kita vertus, didesnis naviko piktybiškumas, pirminio naviko dydis (pT) ar aukštesnė klinikinė (c) stadija, statistiškai reikšmingai, gyvenimo trukmės medianos nekeitė. Didesnė patloginė stadija, kaip jau apžvelgėme, reikšmingai mažino vidutinę išgyvenimo trukmę.

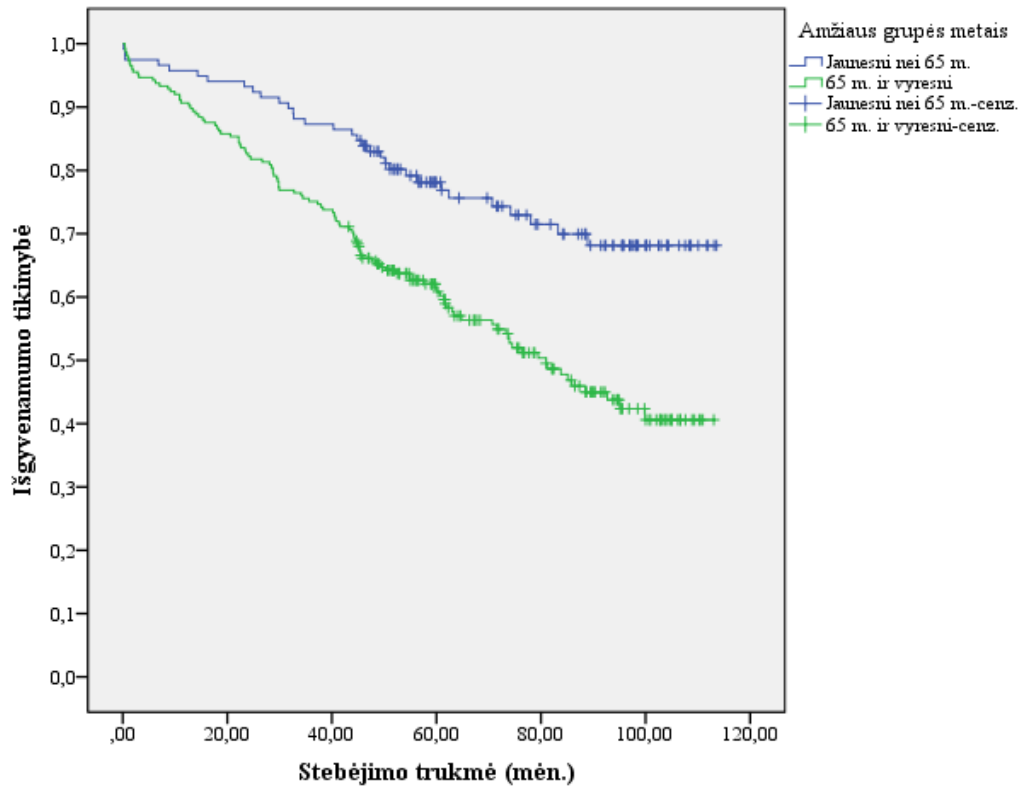
6 lentelė. Gyvenimo trukmės palyginimas pagal sociodemografinius ir klinikinius požymius

**p < 0,05*

Požymis		Gyvenimo trukmės mediana (mėn.)	p
Lytis	Vyrai	88,5	0,090
	Moterys	NP	
Amžiaus grupės*	≤65 m.	NP	0,001
	>65 m.	80,9	
Metastazių išplitimas sritiniuose limfmazgiuose* (pN)	N 0	NP	0,014
	N 1	73,9	
	N 2	60	
Naviko piktybiškumo laipsnis	G 1	NP	0,713
	G 2	99,9	
	G 3	71,6	
Įaugimo į žarnos sienelę gylis (pT)	T 1	85,9	0,077
	T 2	NP	
	T 3	NP	
	T 4	71,6	
Morfologinis naviko tipas	Adenokarcinoma	99,9	0,927
	Mucininė karcinoma ar adenokarcinoma su mucininiu komponentu	NP	
c Stadija	II	45,4	0,440
	III	78	
	Nežinoma	NP	
p Stadija*	I	NP	0,001
	II	NP	
	III	63,2	

Statistiškai reikšmingai išgyvenamumo tikimybė kinta esant skirtingam pacientų amžiui ir išplitimui sritiniuose limfmazgiuose. Abiem rodikliams didėjant tikimybė išgyventi procentaliai mažėja.

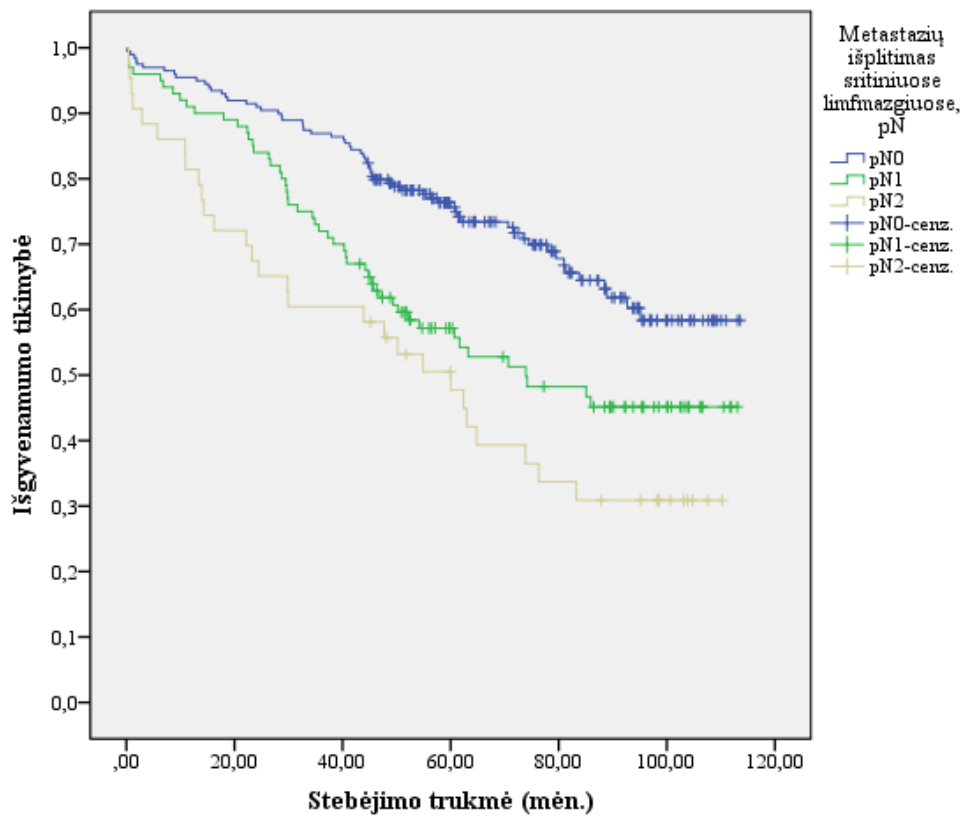
Ligonių, kurių amžius jaunesnis – iki 65-erių metų 5-ių metų išgyvenamumas siekia 76,9%, gyvenimo trukmės mediana nepasiekta. Tuo tarpu vyresnieji tiriamieji - 65-erių metų ir daugiau, išgyvena prasčiau – 60,8%., gyvenimo trukmės mediana 80,9 mėn.



Log-Rank $p = 0,001$

17 pav. Išgyvenamumas skirtingose amžiaus grupėse

Nustatatyta reikšminga įtaka 5-ių metų išgyvenamumui: metastazių skaičiui didėjant limfmazgiuose, tikimybė išgyventi mažėj atitinkamai, esant N0 - 74,9%; N1 - 55,7%; N2 - 47,7%.



Log-Rank $p = 0,001$

18 pav. Išgyvenamumo tikimybė esant skirtingam metastazių išplitimui sritiniuose limfmazgiuose

10. REZULTATŲ APTARIMAS

Tiesiosios žarnos vėžys – tai vienas iš dažniausių mirtį salygojančių, virškinamajame trakte išsivystančių piktybininių navikių. Kasmet Lietuvoje šia liga suserga apie 700 žmonių [3].

Šis onkologinis susirgimas paplitęs ir tarp vyrų ir tarp moterų, tačiau įprastai, sirgusių vyrų pasitaiko daugiau. 2010–ųjų metų T. Latkausko daktaro disertacijoje nurodoma jog tarp tyrimųjų vienoje grupėje buvo 35,13 % moterų ir 64,87% vyrų [30]. Tuo tarpu R. Jančiauskienės disertacijoje [31], kuriame buvo analizuoti gaubtinės ir tiesiosios žarnos navikai, moterų skaičius didesnis - 52,7%, vyrų - 47,3%. Užsienio literatūra remia tendenciją, jog vyrams TŽV pasitaiko dažniau, o vyrų ir moterų sergamumo santykis su laiku didėja [32]. Šiame atliktame tyrime vyrų taip pat buvo daugiau negu moterų - atitinkamai 60,8% ir 39,2%. Manoma, jog tam turi įtakos skirtingos hormonų sąveikos, bei su lytimi susiję rizikos veiksniai. Literatūroje nurodoma, jog moterų išgyvenamumo rodikliai gali būti geresni negu vyrų, sergančių TŽV [44]. Atliktame tyrime pastebėta tendencija, jog moterys išgyvena ilgiau negu vyrai – pastarųjų išgyvenamumo mediana buvo 88,5 mėnesio, tuo tarpu moterys išgyvenamumo medianos nepasiekė.

TŽV yra vyresnio amžiaus žmonių liga ir jos dažnis su amžiumi didėja. Mes nustatėme, jog moterų amžiaus vidurkis - $68,19 \pm 10,7$, vyrų - $66,97 \pm 9,4$ metai, jausias ligonis sirgęs tiesiosios žarnos vėžiu buvo 30-ies metų, tuo tarpu vyriausias – 86 metų. TŽV sergančius ligonius tyrinėjusių Lietuvos gydytojų moksliniuose darbuose randamas panašus sirgusiųjų amžiaus vidurkis. Minėtoje studijoje bendras ligonių amžiaus vidurkis skirtingose gydymo grupėse svyruoja nuo $63,5 \pm 9,45$ metų iki $67,19 \pm 9,56$ metų [30]. R. Jančiauskienė, analizavusi šešių metų laikotarpį, [31] tiriamųjų bendrą vidutinį amžių diagnozės nustatymo metu įvardija tarp 66,1 ir 66,0 metų. Kitame tyrime [33], vertinant skirtingų gydymo grupių homogeniškumą nustatytas $63,14 \pm 10,1$ ir $65,6 \pm 9,5$ metų bendras amžiaus vidurkis. JAV nustatytas amžiaus vidurkis yra 68 metai vyrams ir 72 metai moterims [34], dažniausiai suserga 60-69 metų amžiaus asmenys ir senstant susirgimo tikimybė didėja [4]. Taip pat, nustatyta, jog vyresnių pacientų grupėse, mažėja ir išgyvenamumo tikimybė [35]. Analizuodami šios studijos rezultatus, taip pat nustatėme, jog amžius daro įtaką išgyvenamui: ligonių iki 65-erių metų 5-ių metų išgyvenamumas siekė 76,9%, gyvenimo trukmės mediana nepasiekta. Tuo tarpu 65-erių metų vyresnių – 60,8%, gyvenimo trukmės mediana 80,9 mėn.

Tiesiosios žarnos vėžiui yra būdingi įvairūs morfologiniai tipai: adenokarcinoma, mucininė karcinoma, žiedinių ląstelių, meduliarinė ir kitokios karcinomos. Įprastai apie 90% atvejų sudaro adenokarcinomos. Mūsų atliktame tyrime pasitaikė didelis skaičius mucininių karcinomų ir adenokarcinomų su mucininiu komponentu – 46,8%, adenokarcinomų buvo šiek tiek daugiau – 53,2

%, kitų tipų – nenustatyta. Tuo tarpu, studijose minima, jog tarp kolorektalinių navikų, mucininių karcinomų pasitaiko apie 10 -12% [36,37]. Mucininės (kai naviką sudaro >50% mucino) morfologinės struktūros navikai pasižymi prastesniais išgyvenamumo rodikliais [38] – lygant mucininėmis ir nemucininėmis karcinomomis sergančiųjų bendrąjį išgyvenamumą - atitinkamai 54.3 % ir 61.4 %.

Atlikdami šį tyrimą, susidūrėme su itin dideliu skaičiumi ligoniams nenustatytų klinikinių stadijų – net 82% jų buvo nežinomos, 17,2% buvo nustatytas III klinikinės stadijos TŽV, kitiems 0,9% pacientų - II stadijos vėžys. Išskaidžius tiriamąjį laikotarpį į 2004 - 2006-uosius ir 2007 - 2009-uosius metus, pastebėjome, jog pirmuoju laikotarpiu nežinomų klinikinių stadijų procentas siekė net 97,9%, kai tuo tarpu antruoju laikotarpiu – tik 60.8%. Toks įdomūs šio rodiklio pokytis siejamas su į klinikinę praktiką įdiegtomis naujomis diagnostinėmis priemonėmis – nuo 2007 metų TŽV diagnostikai pradėta taikyti dubens MRT bei endorektalinis ultragarsas, kas leido atlikti geresnį priešoperacinį ištyrimą ir tiksliau įvertinti klinikinę stadiją. Literatūroje teigiama jog tinkamai parinkta gydymo strategija yra itin svarbus veiksnys [35], mes nustatėme, jog nors bendras 5-erių metų išgyvenamumas šiose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau, 2004-2006 metais diagnozavus ligą pacientai vidutiniškai gyveno 99,9 mėnesius, o 2007 – 2009-ųjų pacientai išgyvenamumo medianos nepasiekė.

Tyrimai rodo [39], jog lokalizuotas, I patologinės stadijos, TŽV aptinkamas 44% atvejų, II-III stadijos 33%, išplitęs į atokiuosius organus – 18%, o stadija lieka nežinoma 6% ligonių. Mūsų atliktoje studijoje rasta, jog daugiausiai ligonių sirgo III-iosios, patologo nustatytos, stadijos vėžiu – 42,2%, 40,7% - II-osios stadijos, o 17,2% – I-osios stadijos vėžiu. Priklausomai nuo stadijos kito ir ligonių 5- ių metų išgyvenamumo tikimybė - III-iosios stadijos ligonių 5 metų išgyvenamumas buvo prasčiausias - 54,5%, II-osios stadijos ir I-osios stadijos didesnis –74,2% ir 76,9%. Vokiečių tyrėjai [40] nurodo šiek tiek geresnius išgyvenamumo rodiklius – I st. - 97.8%, II st. - 90.9%, III st. - 72.0%. Tuo tarpu Amerikos vėžio asociacija [41] nurodo mūsų gautiems rezultatams artimesnius rodiklius: I-ąja TŽV stadijos ligonių 5-ių metų išgyvenamumas - 87%, II-osios stadijos – 80-49%, III-iosios – 84-58%.

Bendras 5-erių metų išgyvenamumas Europoje įvertintas didelėje EURO CARE-5 [42] studijoje, kurioje Lietuvos rezultatai, deja, vieni prastesnių – 43,0% I-IV st. TŽV sergantieji išgyvena penkis metus. J.Mizusava [43] 2015 metais atliktoje meta-analizėje pristatė I-III stadijos TŽV 5-erių metų išgyvenamumą – 67,5%. Į savo tyrimą ketvirtosios stadijos liga sergančiųjų neįtraukėme ir bendras 5- ių metų išgyvenamumas buvo 66,8%, gyvenimo trukmės mediana - 99,9 mėnesnio.

Tiesiosios žarnos vėžys gali būti gydomas pasirenkant įvairias kombinacijas, nors operacinis gydymas – pagrindinis radikalus gydymo metodas. Visi mūsų tiriamieji buvo operuoti, o 45,3% ligonių buvo

skirtas ir papildomas konservatyvus gydymo metodas ar jų derinys. Kadangi tai retrospektyvus tyrimas, manėme, jog nėra tikslinga vertinti gydymo variantų efektyvumo, įtakos išgyvenamumui ir tikimės, jog tai galėsime išsiaiškinti ateityje, atlikdami prospektyvinius, mažesnius apribojimus turinčius tyrimus. Vis dėlto, šis onkologinis susirgimas, jo diagnostika, ypatumai ir gydymo strategijos pasirinkimas išlieka viena opiausių temų onkologijoje, todėl išsamesnės studijos itin reikšmingos.

11. IŠVADOS

1. Per 6 metų laikotarpį (2004-2009 m.) Kauno Klinikose dėl I-III-os stadijos tiesiosios žarnos vėžio buvo operuoti 344 pacientai, kurių amžiaus vidurkis $67,45 \pm 9,9$. 60,8% sirgusiųjų sudarė vyrai. Mucininės ir adenokarcinomos su mucininiu komponentu buvo nustatytos 46,8%, adenokarcinomos – 53,2 %. Klinikinis TNM buvo suklasifikuotas dažniau 2007-2009 m. laikotarpiu palyginti su 2004-2006 m (39,2% palyginti su 2,1%), kai į klinikinę praktiką buvo įdiegti dubens MRT ir EUT. Dažniausiai (67,4% atvejų) nustatyti pT3 navikai, didžioji dalis navikų (57%) buvo mažiausio piktybiškumo laipsnio G1. Patologo patvirtintos stadijos pasiskirstė taip: III stadija - 42,2%, II - 40,7% , I - 17,2%.
2. Operacinis gydymas taikytas visiems pacientams. Papildomais konservatyviais gydymo metodais buvo gydyti 45,3% tiriamųjų, dažniausiai neoadjuvantine terapija (26,7%).
3. Nustatyta, jog I-III st. tiesiosios žarnos vėžiu sergančiųjų 5 metų bendras išgyvenamumas buvo 66,8%, gyvenimo trukmės mediana - 99,9 mėnesio. Vyresnis amžius, didesnis metastazių išplitimas sritiniuose limfmazgiuose ir patologo nustatyta didesnė ligos stadija statistiškai reikšmingai blogino sergančiųjų išgyvenamumą.

12. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Mūsų tyrimas atskleidė, jog priešoperacinė diagnostika yra svarbi ir gali turėti įtakos pacientų vidutinei gyvenimo trukmei. Tinkamai parinktas startinis gydymas, teisingai nustatius klinikinę stadiją, naudojantis visomis reikalingomis ir galimomis diagnostikos priemonėmis turėtų tapti specialisto, gydančio pacientą, sergantį tiesiosios žarnos vėžiu, siekiamybė.

13. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. World cancer report 2014 [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2015 m. gruodžio 10 d.]. Prieiga per internetą: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=76&codcch=31>
2. LR SAM algoritmai: gaubtinės ir tiesiosios žarnos piktybiniai navikai. Lietuvos chirurgija. 2013;12;2:93–103.
3. Smailytė G, Aleknavičienė B. Nacionalinio vėžio instituto vėžio kontrolės ir profilaktikos centras vėžio registras: vėžys Lietuvoje 2012 metais. 2015:8-15.
4. Keyghley M, Williams N. Mechanical bowel preparation. Surgery of the anus, rectum and colon. 1993;1:35-55.
5. Gelman S, Gelman D. Storosios žarnos vėžys ir lėtinio vidurių užkietėjimo įtaka jam išsivystyti. Gastroenterologija ir hepatologija. 2010;1: 46-50.
6. Valuckas K, Didžiapetrienė J, Uleckienė S, Smailytė G. Storosios žarnos vėžys: situacija ir ateities perspektyvos. Medicinos teorija ir praktika. 2009;15:2:100-105.
7. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K. Management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Annals of oncology. 2012;23;10: 2479-2516.
8. Edge S. 7th edition AJCC cancer staging manual. 2010. p.173-206.
9. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow – up. Annals of oncology. 2013;6; 24: vi8-v88.
10. Brasiūnas V, Rudzevičiūtė J. Tiesiosios ir gaubtinės žarnos vėžys: etiopatogenezė, klinika, diagnostika, gydymas. Lietuvos gydytojo žurnalas. 2009;2: 6-11.
11. Gineikienė I. Šiuolaikinė storosios žarnos vėžio radiologinė diagnostika. Lietuvos gydytojo žurnalas. 2009;2:18-20.
12. Valentini V, Coco C, Gambacorta M A, Barba MC, Meldolesi E. Evidence and research perspectives for surgeons in the European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). Acta Chir Iugosl. 2010;57;3:9-16.
13. Stamos MJ, Murrell Z. Management of early rectal T1 and T2 cancers. Clin Cancer Res 2007;13:6885s–9s.
14. Peng LC, Milsom J, Garrett K, Nandakumar G, Coplowitz S, Parashar B, et al. Surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer. Cancer epidemiol. 2014:73-8.
15. Iris D, Quirke P, Nagtega et al. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? Clin Oncol. 2008;26:303-312.

16. Sebag-Montefi D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, 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;373: 811–20.
17. Peeters K, Marijnen C, Nagtegaal I, Kranenbarg E, Putter H, Wiggers T et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:693-701.
18. Jančiauskienė R. Tiesiosios ir gaubtinės žarnos vėžio adjuvantinis gydymas. *Lietuvos gydytojų žurnalas*. 2009;2: 24-26.
19. Van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50:1:1-34.
20. Pettersson D, Lorinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, Martling A. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015;102:8:972-8.
21. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. 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.
22. Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal dis*. 2010;12(11):75-83.
23. Kairevičė L, Petrauskas A, Paužas H, Latkauskas T, Tamelis A, Jančiauskienė R. Veiksniai, galintys įtakoti II-III-ios stadijos tiesiosios žarnos vėžiu sergančiųjų pacientų, gydytų suderinta priešoperacine chemoradioterapija ar spinduline terapija, išėjis. Konferencija „mokslas – sveikatai“ pranešimų tezės. 2015:79-80.
24. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis colon rectum*. 2002;45:895-903.
25. Bazarbashi S, Aljubran A, Alzahrani A. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: time to change the guidelines. *Future Oncol*. 2016. <http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fon-2015-0042>.
26. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane database syst. rev*. 2012;14:3.
27. Rodel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13: 679–87.

28. Breugom A, Swets M, Bosset J, Collette L, Sainato A, Cionini L et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet oncol.* 2015;16(2):200-7.
29. Changhoon Song, Sanghyuk Song, Jae-Sung Kim, Heung-Kwon OH, Duck-Woo Kim, Keun-Wook lee et al. Impact of postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy alone on recurrence and survival in patients with stage II and III upper rectal cancer: a propensity score-matched analysis. *Plos one.* 2015;22;10-4.
30. Latkauskas T. Sergančiųjų II -III stadijos tiesiosios žarnos vėžiu chirurginio gydymo rezultatų įvertinimas po priešoperacinio spindulinio ir chemospindulinio gydymo: daktaro disertacija. 2010:45-70.
31. Jančiauskienė R. Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio chemoterapijos veiksmingumo įvertinimas: daktaro disertacija. 2006: 44-65.
33. Paužas H. Tiesiosios žarnos vėžio gydymo rezultatų ir genų raiškos pokyčių įvertinimas po priešoperacinės spindulinės ir chemospindulinės terapijos:daktaro disertacija. 2015:36-40.
34. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M et al.. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. National Cancer Institute Publication. 2010: 6-8.
35. Wang S, Fuller C, Emery R, Thomas C. Conditional Survival in Rectal Cancer: A SEER Database Analysis. *Gastrointest Cancer Res.* 2007:84–89
36. Wang MJ, Ping J, Li Y, Holmqvist A, Adell G, Arbman G, Zhang H et al. Prognostic Significance and Molecular Features of Colorectal Mucinous Adenocarcinomas: A Strobe-Compliant Study. *Medicine Baltimore.* 2015: 23-50
37. Langner C, Harbaum L, Pollheimer M, Kornprat P, Lindtner R, Schlemmer A et al. Mucinous differentiation in colorectal cancer-indicator of poor prognosis? *Histopathology.* 2012: 60-72.
38. Tarantino I, Hüttner FJ, Warschkow R, Schmied BM, Diener MK, Ulrich A. Prognostic Relevance of Mucinous Subtype in a Population-based Propensity Score Analysis of 40,083 Rectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2016: 76-86.
39. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics 2014. *Cancer statistics.* 2014:32-34.
40. Tarantino I, Müller SA, Warschkow R, Kulu Y, Schmied BM, Büchler MW, Ulrich A. Baseline mortality-adjusted survival in resected rectal cancer patients. *J Gastrointest Surg.* 2014: 37-44.
41. Colorectal cancer survival rates [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2016 m. Balandžio 2 d.]. Prieiga per internetą: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>.

42. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;23-24.
43. Mizusawa J. Surrogacy of progression-free survival (PFS) for overall survival (OS) in rectal cancer trials with preoperative therapy: Literature-based meta-analysis. 2015 *Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract Book*: 84-85.
44. Henley J, Simple D, Singh M, King J, Wilson R. Invasive Cancer Incidence and Survival — United States, 2011. *MA Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2015:44-58.

14. PRIEDAI

1 priedas. Bioetikos centro leidimas



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

BIOETIKOS CENTRAS

Kodas 302536989, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, tel.: (8 37) 327233, viet. tel.: 5121, www.lsmuni.lt, el. p.: sochumkatedra@lsmuni.lt

Medicinos akademijos (MA)
Vientisųjų studijų programa – MEDICINA
V k. stud. Linai Simaškaitei

2016-04-11

Nr. *BEC-MF-420*

DĖL PRITARIMO TYRIMUI

LSMU Bioetikos centras, įvertinęs (MA) vientisųjų studijų programos – MEDICINA V k. stud. Linos Simaškaitės (mokslinio darbo vadovė: doc. dr. Rasa Jančiauskienė, LSMUL KK Onkologijos ir hematologijos klinika) mokslinio-tiriamąjo darbo temos: „I-III stadijos tiesiosios žarnos vėžiu sergančių pacientų gydymo ypatumų ir veiksmingumo retrospektyvinis tyrimas“ tiriamojo darbo anotaciją, leidžia spręsti, jog planuojamame tyrime neturėtų būti pažeistos tiriamojo teisės, todėl šiam tyrimui pritariama.

Bioetikos centro vadovo pavaduotoja

prof. Z. Liubarskienė