

Linda Kokaine

ORCID 0000-0002-2758-3694

Taisnās zarnas vēža prognostisko faktoru,
jaunu prediktīvo biomarkķieru un orgāna
saudzējošās stratēģijas izvērtējums
pēc kombinētas neoadjuvantās terapijas

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurģija

Rīga, 2026

Promocijas darbs izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Ķirurģijas klīnikā un Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas un molekulārās ģenētikas institūtā, Latvijā

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. asociētais profesors **Andris Gardovskis**,
Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Ķirurģijas klīnika, Latvija
Dr. biol. profesors **Edvīns Miklaševičs**,
Rīgas Stradiņa universitātes Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. profesore **Zanda Daneberga**,
Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas un molekulārās ģenētikas institūts, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesors **Arvīds Irmejs**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
Dr. med. docente **Aija Geriņa**,
Latvijas Universitāte
Dr. med. profesore **Sonata Jarmalaite**,
Viļņas Universitāte, Lietuva

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2026. gada 14. janvārī plkst. 13.00 Senāta zālē, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. biol. asociētā profesore **Miki Nakazawa (Miklaševiča)**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	4
Ievads	6
Darba mērķis.....	6
Darba uzdevumi.....	7
Darba hipotēzes	7
Darba novitāte.....	7
Sadarbības partneri un materiāli tehniskais nodrošinājums	7
Autores personīgais ieguldījums	8
Ētiskie aspekti.....	8
Secinājumi	9
Priekšlikumi	10
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu.....	11
Literatūras un avotu saraksts	13
Pateicības	32
Pielikumi.....	33
1. pielikums	34
2. pielikums	35
3. pielikums	37
4. pielikums	39
5. pielikums	42
6. pielikums	46
7. pielikums	47
8. pielikums	48
9. pielikums	49
10. pielikums	55
11. pielikums	57
12. pielikums	59
13. pielikums	74

Darbā izmantotie saīsinājumi

A	aorta	<i>aorta</i>
ADP-ribose	adenozīna difosfāta riboze	<i>Adenosine Diphosphate Ribose</i>
AJCC	Amerikas Apvienotā pretvēža komiteja	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
App	tārpveida piedēklis	<i>appendix</i>
ASCO	Amerikas Klīniskās onkoloģijas biedrība	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASV	Amerikas Savienotās Valstis	
BRAF	<i>B-Raf</i> protoonkogēns	<i>B-Raf proto-oncogene</i>
CA 19-9	karbohidrāta antigēns 19-9	<i>Carbohydrate antigen 19-9</i>
cCR	pilna klīniska remisija	<i>complete clinical response</i>
CEA	karcinoembrionālais antigēns	<i>carcinoembryonic antigen</i>
CI	ticamības intervāls	<i>confidence interval</i>
CR	pilna remisija	<i>complete response</i>
DCC	kolorektālajā karcinomā neesošs (gēns)	<i>Deleted in Colorectal Carcinoma</i>
DFS	no slimības brīvā dzīvildze	<i>disease free survival</i>
DNS	dezoksiribonukleīnskābe	
ECIS	Eiropas vēža informācijas sistēma	<i>European Cancer Information System</i>
ESMO	Eiropas Medicīnas onkoloģijas biedrība	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDG	fluora-18 2-fluoro-2-deoksi-D-glikoze	<i>Fluorine-18</i> <i>2-fluoro-2-deoxy-D-glucose</i>
FFPE	formalīnā fiksēts un parafrīnā ieguldīts	<i>formalin-fixed</i> <i>paraffin-embedded</i>
FOLFOX	FOL – folskābe, F – fluoruracils-5, OX – oksaliplatīns	<i>FOL-Folinic Acid, F-fluorouracil-5, OX-oxaliplatin</i>
IWWD	starptautiskā “Novēro un gaidi” stratēģijas datubāze	<i>International Watch and Wait Database</i>
KRAS	<i>Kirsten Ras</i> onkogēns	<i>Kirsten Ras oncogene homolog</i>
LA	laba atbilde	
LAR	zema priekšējā rezekcija	<i>low anterior resection</i>
LARS	pēcrezekcijas sindroms pēc <i>LAR</i>	<i>low anterior resection syndrome</i>
MCC	mutēts kolorektālajā vēzī vai malignās resnās zarnas karcinomās	<i>Mutated in Colorectal Cancers or Malignant Colonic Carcinoma</i>
miRNS, miR	mikroRNS	<i>microRNA</i>
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums	<i>magnetic resonance imaging</i>
mrTRG	audzēja regresijas pakāpe MRI	<i>magnetic resonance tumor regression grade</i>
NAT	neoadjuvantā terapija	<i>neoadjuvant therapy</i>

NCCN	Nacionālais vēža tīkls (ASV)	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NPTX2	neironu pentraksīns II	<i>Neuronal pentraxin II</i>
PCR	polimerāzes ķēdes reakcija	<i>polymerase chain reaction</i>
PĒK	pētījumu ētikas komiteja	
PET/CT	pozitronu emisijas datortomogrāfija	<i>positron emission tomography / computed tomography</i>
PET/MRI	pozitronu emisijas magnētiskās rezonanses izmeklējums	<i>positron emission tomography / magnetic resonance imaging</i>
PI3K	fosfoinositīda 3-kināzes	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PSKUS	Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca	
RECIST	Solīdo audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji (klasifikācija)	<i>The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RT	reversā transkripcija	<i>reverse transcription</i>
SA	slikta atbilde	
SMA	augšējā mezenterālā artērija	<i>superior mesenteric artery</i>
SMAD3	“Mātes pret” <i>DPP</i> homologu 3 (<i>SMAD3</i> pirmatnējais nosaukums)	<i>Mothers against decapentaplegic homolog 3</i>
SMAD4	“Mātes pret” <i>DPP</i> homologu 4 (<i>SMAD4</i> pirmatnējais nosaukums)	<i>Mothers against decapentaplegic (DPP) homolog 4</i>
TNM	audzējs, limfmezgli, metastāzes (klasifikācija)	<i>Tumor, Node, Metastasis (staging system)</i>
TRG	audzēja regresijas pakāpe	<i>tumor regression grade</i>
TSR	audzēja un stromas attiecība	<i>tumor-stroma ratio</i>
VNN1	vaskulārā neiekaisuma molekula 1	<i>vascular non-inflammatory molecule 1</i>
W&W	“Novēro un gaidi” (terapeitiskā stratēģija)	<i>Watch and Wait</i>

Ievads

Problēmas aktualitāte

Taisnās zarnas vēzis ir viens no biežāk sastopamajiem vēžu veidiem Latvijā un Eiropā. Latvijā ik gadu konstatē ap 500 jaunu saslimšanas gadījumu (SPKC dati, 2024). Standarta ārstēšana II un III stadijas taisnās zarnas vēža gadījumā ietver pirmsoperācijas staru un ķīmijterapiju vai tikai staru terapiju (neoadjuvantā terapija), kam seko ķirurģiska ārstēšana – taisnās zarnas rezekcija vai ekstirpācija (Glynne-Jones et al., 2017). Neoadjuvantajai terapijai (NAT) ir būtiska nozīme audzēja apjoma un izplatības samazināšanā, tādējādi uzlabojot ķirurģiskās ārstēšanas radikālītāti un turpmāko pacienta dzīves prognozi. Turklāt ir novērots, ka apmēram 10–40 % gadījumu NAT rezultātā audzējs izzūd pavisam – tiek sasniegta pilna klīniska remisija (*complete clinical response, cCR*) (Wei et al., 2018). Balstoties uz šobrīd pieņemtajām taisnās zarnas vēža ārstēšanas vadlīnijām (ESMO, 2025; NCCN, 2022; ASCO, 2024), ķirurģiska ārstēšana pēc NAT tiek rekomendēta kā pamatizvēle. Tomēr, ņemot vērā, ka pietiekami lielai pacientu daļai tā saistīta ar būtisku dzīves kvalitātes samazināšanos (pastāvīgi mazā iegurņa orgānu funkcijas traucējumi pēcoperācijas periodā vai neatgriezeniska stomas izveide), pēdējā desmitgadē arvien aktuālākas kļūst orgānu saudzējošās taktikas – audzēja lokāla ekscīzija vai *Watch and Wait (W&W)* jeb novērošanas taktika gadījumos, kad pēc NAT tiek diagnosticēta cCR (Bernier et al., 2018). Šobrīd aktuāls jautājums taisnās zarnas vēža izpētē ir audzēja prognostisko faktoru identifikācija. Tie ļautu ne vien paredzēt audzēja atbildes reakciju uz NAT (identificējot audzējus, kam sagaidāmā NAT lietderība ir minimāla un neatsver ar terapiju saistītās blaknes), bet arī jau sākotnēji atpazīt audzējus, kas būtu piemērotāki orgānu saudzējošās taktikas lietošanai vai kam ir sagaidāma izteiktāka bioloģiskā agresivitāte. Bioloģiskajiem marķieriem patlaban ir vislielākais potenciāls ne tikai audzēja agresivitātes noteikšanā, bet tie var kalpot arī kā rīki audzēja atbildes reakcijas dinamiskai izvērtēšanai terapijas laikā un arī kā audzēja recidīva marķieri pēcārstēšanas periodā. Šobrīd klīniskajā praksē lietoto marķieru klāsts ir ierobežots, turklāt to specifiskums un jutība ir nepilnīga.

Darba mērķis

Noteikt lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža klīniskos un molekulārbioloģiskos prognostiskos faktorus un izvērtēt no slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes rādītājus atkarībā no audzēja atbildes reakcijas uz NAT.

Darba uzdevumi

1. Identificēt gadījumus, kad pēc NAT sasniegta cCR, un izvērtēt novērošanas taktikas jeb *W&W* stratēģijas rezultātus attiecībā uz slimības progresiju un kopējo dzīvildzi.
2. Izvērtēt taisnās zarnas vēža klīniskos prognostiskos faktorus un to saistību ar audzēja pēcterapijas patomorfozi.
3. Izvērtēt audzēja pēcterapijas patomorfozes saistību ar rādītājiem – no slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes.
4. Atlasīt potenciāli klīniski nozīmīgi izmainītās miRNS taisnās zarnas vēža audos, kas būtu lietojamas kā prognostisks molekulārbioloģiskais marķieris.

Darba hipotēzes

W&W stratēģijas rezultāti taisnās zarnas vēža pacientiem pēc NAT P. Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā ir pielīdzināmi citu pētījumu centru publicētajiem rezultātiem.

Pastāv klīniski un radioloģiski audzēju raksturojošie parametri, kas ļauj prognozēt taisnās zarnas vēža atbildes reakciju uz NAT.

Taisnās zarnas vēža vājāka patomorfoze operācijas materiālā pēc NAT ir saistāma ar sliktākiem lokāla recidīva, attālas metastazēšanās un kopējās dzīvildzes rādītājiem.

MikroRNS profils taisnās zarnas vēzim ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT ir atšķirīgs.

MikroRNS kvantitatīvais rādītājs audzēja audos var kalpot kā prediktīvs marķieris taisnās zarnas vēža atbildes reakcijai uz NAT un kā prognostisks lokāla recidīva, attālas metastazēšanās un kopējās dzīvildzes rādītājs pacientiem pēc radikālas ķirurģiskas ārstēšanas.

Darba novitāte

Pētījuma dizainā ir apvienota taisnās zarnas vēža klīnisko, morfoloģisko un molekulārbioloģisko parametru prognostiskā potenciāla izvērtēšana orgāna saudzējošās taktikas (*W&W*) lietojuma kontekstā.

Sadarbības partneri un materiāli tehniskais nodrošinājums

Pētījumā iekļauti pacienti, kas saņēmuši ārstēšanu PSKUS Onkoloģijas klīnikā un Ķirurģijas klīnikā. Pētījumu dati apkopoti pētījuma veicēja izveidotos un tikai pētījumā iesaistītajām personām pieejamos failos. Audu paraugi no parafīna blokiem turpmākai molekulārbioloģiskai analīzei iegūti no PSKUS Patoloģijas institūta. Eksperimentālā daļa izstrādāta uz Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Onkoloģijas un molekulārās ģenētikas institūta bāzes. Pētījuma veikšanai nav piesaistīts papildu finansējums.

Autores personīgais ieguldījums

Promocijas darba autore ir veikusi pacientu klīnisko datu apkopošanu pētījumam, ķirurģisku ārstēšanu un vadījusi turpmāku novērošanu daļai pacientu. Autore organizējusi darba grupu PSKUS *W&W* lokālo vadlīniju izveidei un stratēģijas ieviešanai slimnīcā un iniciējusi sadarbību ar *International Watch and Wait Database (IWWD)*, un nodrošina datu uzkrāšanu lokālā un starptautiskā datubāzē. Autore veikusi visu pacientu pārraudzību, kam izmantota orgānu saudzējoša stratēģija. Darba autore ieguvusi audu paraugus no parafīna blokiem, veikusi visus turpmākos laboratoros etapus audu molekulārbioloģiskai analīzei, kā arī darba rezultātu statistisku apstrādi un analīzi, ir sarakstījusi šo darbu un ar to saistītās publikācijas un tēzes.

Ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai ir saņemtas trīs RSU Ētikas komitejas atļaujas: RSU PĒK lēmums 28.07.2016., 2-PĒK-4/494/2022 2022. gada 21. novembrī un 2-PĒK-4/120/2023 2023. gada 26. janvārī (1., 2. un 3. pielikums) – klīnisko datu apkopošanai pētījumam, audu paraugu molekulārbioloģiskai analīzei dzīviem un mirušiem pacientiem.

Pētījums veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju atbilstoši labas klīniskās prakses nolikumam. Visi pētījumā iesaistītie pacienti vai to piederīgie (ja pacients miris) ir parakstījuši informētās piekrišanas formu (4. un 5. pielikums) divos eksemplāros, no kuriem viens eksemplārs glabājas pie pacienta/piederīgā, bet otrs – PSKUS Ķirurģijas klīnikā.

Secinājumi

1. 11 % no pētījumam atlasītajiem pacientiem sasniedza pilnu klīnisku remisiju pēc NAT. DFS pacientiem, kam lietota *W&W* stratēģija, ir pielīdzināma pasaulē publicētajiem datiem.
2. Mazāks taisnās zarnas diametra aptvērums ar audzēju pirmsterapijas iegurņa MRI izmeklējumā saistāms ar izteiktāku audzēja redukciju pēcterapijas MRI izmeklējumā. MrTRG klasifikācija, izvērtējot pēcterapijas iegurņa MRI atradi, ļauj ticami prognozēt audzēja patomorfozi operācijas materiālā atbilstoši *Dworak* klasifikācijai.
3. Taisnās zarnas vēža patomorfoze pēc *Dworak*, audzēja pT stadija un mucinoza komponente ir prognostisks rādītājs lokāla recidīva riskam pēc ķirurģiskas ārstēšanas, un pT stadija ir prognostisks rādītājs attālām metastāzēm.
4. Izmainītam mikroRNS (miR-99a-3p, miR-142-5p un mirR-182-3p) kvantitatīvajam rādītājam taisnās zarnas vēža audos ir potenciāls tikt lietotam kā bioloģiskam marķierim taisnās zarnas vēža atbildes reakcijas noteikšanā uz NAT un ilgtermiņa onkoloģiskā iznākuma prognozēšanā.

Priekšlikumi

1. *W&W* taktikas izmantošana klīniskajā praksē ir balstāma uz noteikti definētiem iekļaušanas kritērijiem, ņemot vērā individuālos un ar audzēju saistītos riska faktorus. Būtisks šīs stratēģijas sekmīgas lietošanas priekšnosacījums ir stingra pacientu pārraudzība, protokola ievērošana un klīnisko datu sistemātiska uzkrāšana.
2. Papildus esošajiem taisnās zarnas vēža parametriem, kas tiek vērtēti pirmsterapijas MRI izmeklējumā, ieteicams noteikt taisnās zarnas diametra aptvērumu ar audzēju, ņemot vērā, ka šim rādītājam ir prognostiska nozīme attiecībā uz audzēja redukciju pēc NAT.
3. Ieteicams lietot vienotu audzēja pēcterapijas patomorfozes klasifikāciju, kas mazinātu subjektivitāti operācijas materiāla izvērtēšanā, kā arī uzlabotu ar slimības recidīvu saistīto riska faktoru stratifikāciju.
4. Ir apsverama pirmsterapijas un pēcterapijas riska skalu veidošana, kas iekļauj ar pacientu un audzēju saistītos klīniskos, morfoloģiskos un molekulārbioloģiskos parametrus un ko varētu izmantot kā praktisku rīku klīnisko lēmumu pieņemšanā.
5. Audzēja miRNS paneļus iespējams lietot kā papildu bioloģiskos marķierus taisnās zarnas vēža atbildes reakcijas prognozēšanā uz NAT, kā arī ilgtermiņa onkoloģiskā iznākuma paredzēšanā. Nepieciešams veikt pētījumu lielākā pacientu grupā, nosakot validētās miRNS taisnās zarnas vēža pacientu audu paraugos un asinīs.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datu bāzēs:

1. Kokaine, L., Daneberga, Z., Šatcs, M., Zvina, D., Naļivaiko, D., Nazarovs, J., Gardovskis, A., Nakazawa-Miklaševiča, M., Miklaševičs, E. 2025. The prognostic role of microRNAs 142-5p, 182-3p, and 99a-3p in locally advanced rectal cancer patients. *Anticancer research*, 45(9): 3895-3912 (PubMed, SCOPUS).
2. Geubels, B. M., Esschert van den, A., Temmink, S. J. D. *et al.* on behalf of the International and Dutch Watch-and-Wait consortium. 2024. Outcomes of Watch-and-Wait after short-course radiotherapy in an international multicentre Watch-and-Wait registry. *British Journal of Surgery*, 111(10):znae242, (PubMed, SCOPUS).
3. Kokaine, L., Radziņa, M., Liepa, M., Geriņa-Bērziņa, A., Sīviņa, E., Nikolajeva, J., Gardovskis, A., Gardovskis, J., Miklaševičs, E. 2024. "Watch and Wait" strategy in rectal cancer patients with a complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy – a single-centre experience. *Experimental Oncology*, 46(1):53-60 (PubMed, SCOPUS).
4. Kokaine, L., Gardovskis, A., Gardovskis, J. 2021. Evaluation and Predictive Factors of Complete Response in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Medicina*, 57:1044 (PubMed, SCOPUS).

Zinātniski raksti Latvijā izdotos recenzējamās izdevumos:

1. Kokaine, L., Subatniece, S. 2024. "Pārmantotais vēzis"; *Ārsts.lv*, 8:50-57.
2. Kokaine, L. 2023. "Watch and Wait" jeb novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantu terapijas. *Doctus*, 10:25-35.

Projekti:

1. Baltiņa, D., Geriņa-Bērziņa, A., Kokaine-Šapovalova, L., Plaudis, H., Liepa, Z. 2020. Latvijā biežāk sastopamo audzēju primārā un metastāžu terapija. Kolorektālais vēzis (C18-C21). Algoritmi. Eiropas Sociālā fonda līdzfinansētais projekts Nr. 9.2.3.0/15/I/001 "Veselības tīklu attīstības vadlīniju un kvalitātes nodrošināšanas sistēmas izstrāde un ieviešana prioritāro veselības jomu ietvaros". Pieejams: https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/content/Profesionali/Kliniskie%20algoritmi%20un%20pacientu%20celi/Onkologija/Pacientu%20celi/11_kliniskie-celi_zarnas-terapija.pdf

Uzstāšanās starptautiskās konferencēs:

1. Kokaine, L., Zvina, D., Nazarovs, J., Gardovskis, A., Gardovskis, J. 2023. Disease-free survival in rectal cancer patients depends on tumor regression grade after neoadjuvant chemoradiation therapy. Baltic Congress of Oncologists and Surgeons; Tallina, Igaunija 07.–08.09.2023.
2. Kokaine, L. 2023. "Watch and Wait" strategy in rectal cancer – the challenges and opportunities. Baltic Congress of Oncologists and Surgeons; Tallina, Igaunija 07.-08.09.2023.

Uzstāšanās vietējās nozīmes konferencēs:

1. Kokaine, L. 2025. "Watch and Wait" stratēģija – pasaules un Latvijas pieredze. Latvijas Onkologu ķīmijterapiju asociācijas (LOĶA) sēde, 27.03.2025., Rīga, Latvija.
2. Kokaine, L., Nazarovs, J. 2025. The impact of waiting time until surgery on tumour pathomorphosis in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. RSU Research Week 2025, 26.–28.03.2025, Rīga, Latvija.
3. Kokaine, L., Naļivaiko, I. 2025. Pre-treatment predictive radiological parameters of rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiation therapy. RSU Research Week 2025, 26.–28.03.2025.
4. Kokaine, L., Šatcs, M., Daneberga, Z., Miklaševičs, E. 2025. The microRNA profile of rectal cancer. RSU Research Week 2025, 26.–28.03.2025.

5. Kokaine, L., Gardovskis, A., Gardovskis, J. 2023. Clinical characteristics of patients with stage II and III rectal cancer and complete response after neoadjuvant therapy. RSU Research Week 2023; 27.–31.03.2023.
6. Kokaine, L. 2024. “Watch and wait” strategy in rectal cancer. Latvijas Ķirurģu asociācijas (LĶA) Rudens zinātniskā konference 2024; 22.11.–23.11,2024.
7. Kokaine, L. 2020. Gastrointestinālo audzēju agrīna diagnostika. LĀB starpdisciplinārā konferencē “Onkoloģiskās aprūpes organizēšana Latvijā” 17.10,2020.
8. Kokaine, L. 2019. Jaunākās iespējas resnās un taisnās zarnas vēža diagnostikā un ārstēšanā. Latvijas Ģimenes ārstu asociācijas (LĢĀ) sēde 18.10,2019.
9. Bērziņa, D., Danberga, Z., Borošenko, V., Kokaine, L., Gardovskis, A., Miklaševičs, E. 2017. Ģimenes adenomatozās polipozes slimnieku ģenētiskā heterogenitāte Latvijā. RSU Zinātniskā konference 2017. gada 6.–7. aprīlī.
10. Kokaine, L. 2016. Taisnās zarnas vēža agrīna diagnostika un ārstēšana. VC4 konference, 23.09.2016.
11. Kokaine, L. 2016. Taisnās zarnas vēža agrīnas diagnostikas un ārstēšanas iespējas. MedBaltica 2016. 22.09.2016.
12. Kokaine, L., Gardovskis, A., Subatniece, S., Miklaševics, E., Gardovskis, J. 2015. Kolorektālā vēža augsta saslimšanas riska pacientu identifikācija. RSU 14. zinātniskā konference, 26.–27.03.2015.

Literatūras un avotu saraksts

1. Agger, E., Jörgren, F., Jöud, A., Lydrup, M. L., Buchwald, P. 2022. Negative Prognostic Impact of Tumor Deposits in Rectal Cancer: A National Study Cohort. *Annals of Surgery*, 278(3):e526-e533.
2. Agostini, M., Pucciarelli, S., Calore, F., Bedin, C., Enzo, M.V., Nitti, D. 2010. MiRNAs in colon and rectal cancer: A consensus for their true clinical value. *Clinica Chimica Acta*, 411(17–18):1181–1186.
3. Agostini, M., Zangrando, A., Pastrello, C., D'Angelo, E., Romano, G., Giovannoni, R., Giordan, M., Maretto, I., Bedin, C., Zanon, C. et al. 2015. A functional biological network centred on XRCC3: A new possible marker of chemoradiotherapy resistance in rectal cancer patients. *Cancer Biology & Therapy*, 16:1160–1171.
4. Akce, M., El-Rayes, B.F. 2019. Nonsurgical Management of Rectal Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 15:123–131.
5. Allegra, C.J., Yothers, G., O'Connel, M.J., Beart, R.W., Wozniak, T.F., Pitot, H.C., Shields, A.F., Landry, J.C., Ryan, D.P., Arora, A. et al. 2015. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation with or without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomised Clinical Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 107:djv248.
6. Amin, S. A., Patel, M., Lin, C. 2024. Time interval between neoadjuvant radiation therapy and surgery and overall survival of rectal cancer patients. *Colorectal Cancer*, 13(1).
7. Appelt, A. L., Pløen, J., Vogelius, I. R., Bentzen, S. M., Jakobsen, A. 2013. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 85:74–80.
8. Arain, M. A., Sawhney, M., Sheikh, S. et al. 2010. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *American Journal of Gastroenterology*, 105:1189–1195.
9. Aslanov, K., Atici, A. E., Karaman, D., Bozkurtlar, E. Yegen, S. C. 2023. Optimal waiting period to surgical treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectum cancer: a retrospective observational study. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 408:210.
10. Azizian, A., Gruber, J., Ghadimi, B.M., Gaedcke, J. 2016. MicroRNA in rectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 8(5):416–26.
11. Back, E., Häggström, J., Holmgren, K., Haapamäki, M. M., Matthiessen, P., Rutegård, J., Rutegård, M. 2021. Permanent stoma rates after anterior resection for rectal cancer: risk prediction scoring using preoperative variables. *British Journal of Surgery*, 108(11):1388–1395.
12. Bahadoer, R. R. et al. 2023. Risk and location of distant metastases in patients with locally advanced rectal cancer after total neoadjuvant treatment or chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *European Journal of Cancer*, 185:139–149.
13. Beck, D. E. 2019. Benign Neoplasms of the Colon and Rectum. In: Beck, D. E., Wexner, S. D., Rafferty, J. F. Gordon and Nivatvongs' *Principles and Practice of Surgery of the Colon, Rectum and Anus*. Fourth Edition. Thieme, 352–354.
14. Beppu, N., Yanagi, H., Tomita, N. 2017. A review of preoperative chemoradiotherapy for lower rectal cancer. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*, 1:6573.
15. Bernier, L., Balyasnikova, S., Tait, D., Brown, G. 2018. Watch and Wait as a therapeutic strategy in rectal cancer. *Current Colorectal Cancer Reports*, 14(2):3755.
16. Bettegowda, C., Sausen, M., Leary, R. J., Kinde, I., Wang, Y., Agrawal, N., Bartlett, B. R., Wang, H., Lubner, B., Alani, R. M. et al. 2014. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Science Translational Medicine*, 6(224):224ra24.
17. Bettoni, F., Masotti, C., Habr-Gama, A., Correa, B. R., Gama-Rodrigues, J., Vianna, M. R., Vailati, B. B., Julião, G. P. S., Fernandez, L. M., Galante, P. A. et al. 2017. Intratumoral genetic heterogeneity in rectal cancer: Are single biopsies representative of the entirety of the tumor. *Annals of Surgery*, 265:e4–e6.

18. Bharucha, A. et al. 2020. Total Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: A Review of Current Evidence. *Annals of Surgical Oncology*, 241:116145.
19. Bhatti, A. B. H., Zaheer, S., Shafique, K. 2017. Prognostic role of acellular mucin pools in patients with rectal cancer after pathological complete response to preoperative chemoradiation: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 27:714–718.
20. Bhatti, A. B. H., Akbar, A., Hafeez, A., Syed, A. A., Khattak, S., Jamshed, A., Kazmi, A. S. 2015. Impact of lymph node ratio and number on survival in patients with rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation. *International Journal of Surgery*, 13:65–70.
21. Bhoday, J., Smith, F., Siddiqui, M. R., Balyasnikova, S., Swift, R. I., Perez, R., Habr-Gama, A., Brown, G. 2016. Magnetic resonance tumor regression grade and residual mucosal abnormality as predictors for pathological complete response in rectal cancer postneoadjuvant chemoradiotherapy. *Diseases of Colon and Rectum*, 59:925–933.
22. Bitterman, D. S., Salgado, L. R., Moore, H. G., Sanfilippo, N. J., Gu, P., Hatzaras, I., Du, K. L. 2015. Predictors of complete response and disease recurrence following chemoradiation for rectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 5:286.
23. Bogveradze, N., el Khababi, N., Schurink, N. W. et al. 2022. Evolutions in rectal cancer MRI staging and risk stratification in the Netherlands. *Abdominal Radiology*, 47:38–47.
24. Boland, C. R., Thibodeau, S. N., Hamilton, S. R. et al. 1998. 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 Research*, 58:5248–5257.
25. Bosch, S. L., Teerenstra, S., Wilt de, J. H., Cunningham, C., Nagtegaal, I. D. 2013. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: A systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*, 45:827–834.
26. Bozkaya, Y., Özdemir, N. Y., Erdem, G. U., Güner, E. K., Ürün, Y., Demirci, N. S., Yazıcı, O., Köstek, O., Zengin, N. 2018. Clinical predictive factors associated with pathologic complete response in locally advanced rectal cancer. *Journal of Oncological Sciences*, 4:5–10.
27. Braendengen, M., Tveit, K. M., Berglund, A. et al. 2008. Randomised phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26:3687–3694.
28. Buckley, H., Wilson, C., Ajithkumar, T. 2017. High-Dose-Rate Brachytherapy in the Management of Operable Rectal Cancer: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 99:111–127.
29. Bujko, K., Nowacki, M. P., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., Kryi, M. 2006. Long-term results of a randomised trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 93:1215–1223.
30. Burbach, J. P., Harder den, A. M., Intven, M., Vulpen van, M., Verkooijen, H. M., Reerink, O. 2014. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*, 113:1–9.
31. Burgess, N. G., Tuticci, N. J., Pellise, M. et al. 2014. Sessile serrated adenomas/polyps with cytologic dysplasia: a triple threat for interval cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 80:307–310.
32. Bustamante-Lopez, L., Nahas, C. S., Nahas, S. C., Ribeiro, U., Jr, Marques, C. F., Cotti, G., Rocco, A., Cecconello, I. 2017. Understanding the factors associated with reduction in the number of lymph nodes in rectal cancer patients treated by neoadjuvant treatment. *International Journal of Colorectal Disease*, 32:925–927.
33. Cannell, I. G., Kong, Y. W., Bushell, M. 2008. How do microRNAs regulate gene expression? *Biochemical Society Transactions*, 36(6):1224–31.

34. Caputo, D., Caricato, M., Coppola, A., LA Vaccara, V., Fiore, M., Coppola, R. 2016. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio (d-NLR) Predict Non-Responders and Postoperative Complications in Patients Undergoing Radical Surgery After Neo-Adjuvant Radio-Chemotherapy for Rectal Adenocarcinoma. *Cancer Investigation*, 34:440–451.
35. Carter, J. V., Galbraith, N. J., Yang, D., Burton, J. F., Walker, S. P., Galandiuk, S. 2017. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 116(6):762–774.
36. Catalano, O. A., Lee, S. I., Parente, C., Cauley, C., Furtado, F. S., Striar, R., Soricelli, A., Salvatore, M., Li, Y., Umutlu, L. et al. 2021. Improving staging of rectal cancer in the pelvis: The role of PET/MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48:1235–1245.
37. Cerdan-Santacruz, C., São Julião, G. P., Vailati, B. B., Corbi, L., Habr-Gama, A., Perez, R. O. 2023. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8):2873.
38. Cervena, K., Novosadova, V., Pardini, B., Naccarati, A., Opattova, A., Horak, J., Vodenkova, S., Buchler, T., Skrobánek, P., Levy, M., Vodicka, P., Vymetalkova, V. 2021. Analysis of MicroRNA Expression Changes During the Course of Therapy In Rectal Cancer Patients. *Frontiers in Oncology*, 11:702258.
39. Chadi, S., Malcomson, L., Ensor, J., Riley, R. D., Vaccaro, C. A., Rossi, G. L., Daniels, I. R., Smart, N. J., Osborne, M. E., Beets, G. L. et al. 2018. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): An individual participant data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 3:825–836.
40. Chari, R. S., Tyler, D. S., Anscher, M. S., Russell, L., Clary, B. M., Hathorn, J., Seigler, H. F. 1995. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Annals of Surgery*, 221:778–786.
41. Chen, C. C., Lee, R. C., Lin, J. K., Wang, L. W., Yang, S. H. 2005. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Diseases of Colon and Rectum*, 48:722–728.
42. Chen, H. Y., Feng, L. L., Li, M. et al. 2021. College of American Pathologists Tumor Regression Grading System for Long-Term Outcome in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *The Oncologist*, 26(5):e780–e793.
43. Chen, Y., Kincaid, R. P., Bastin, K., Fachko, D. N., Skalsky, R. L. 2024. MicroRNA-focused CRISPR/Cas9 screen identifies miR-142 as a key regulator of Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathog*, 20(6):e1011970.
44. Choi, E., Kim, J. H., Kim, O. B., Kim, M. Y., Oh, Y. K., Baek, S. G. 2016. Predictors of pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy of rectal cancer: A single centre experience. *Radiation Oncology Journal*, 34: 106–112.
45. Church, J. M., Williams, B. R., Casey, G. 2004. *Molecular Genetics and Colorectal Neoplasia: A Primer for the Clinician*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 70.
46. Clifford, R., Govindarajah, N., Parsons, J. L., Gollins, S., West, N. P., Vimalachandran, D. 2018. Systematic review of treatment intensification using novel agents for chemoradiotherapy in rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 105:1553–1572.
47. Coco, C., Rizzo, G., Amodio, L. E., Pafundi, D. P., Marzi, F., Tondolo, V. 2024. Current Management of Locally Recurrent Rectal Cancer. *Cancers*, 16:3906.
48. Collard, K. M., Mineur, L., Nekrouf, C. et al. 2025. Final Results of the GRECCAR-6 Trial on Waiting Period Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: 5 Years of Follow-up. *Diseases of the Colon & Rectum*, 68(2):199–208.
49. Conde-Muiño, R., Cano, C., Sánchez-Martín, V., Herrera-Merchan, A., Comino, A., Medina, P. P., Palma, P., Cuadros, M. 2020. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: The sensitiser role of the association between miR-375 and c-Myc. *Oncotarget*, 11:1202.

50. Conticchio, M., Papagni, V., Notarnicola, M., Delvecchio, A., Riccelli, U., Ammendola, M., Currò, G., Pessaux, P., Silvestris, N., Memeo, R. 2020. Laparoscopic vs. open mesorectal excision for rectal cancer: Are these approaches still comparable? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15(7):e0235887.
51. Crist, I., Rubio, J., Santos, A., Torrej, B., Caram, C., Imedio, L., Luque, M. 2020. MicroRNA-199b downregulation confers and predicts poor outcome and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer patients. *Cancers (Basel)*, 12:e1655.
52. D'Angelo, E., Fassan, M., Maretto, I., Pucciarelli, S., Zanon, C., Digito, M., Rugge, M., Nitti, D., Agostini, M. 2016. Serum miR-125b is a non-invasive predictive biomarker of the pre-operative chemoradiotherapy responsiveness in patients with rectal adenocarcinoma. *Oncotarget*, 7:28647–28657.
53. Das, P., Skibber, J. M., Rodriguez-Bigas, M. A., Feig, B. W., Chang, G. J., Wolff, R. A., Eng, C., Krishnan, S., Janjan, N. A., Crane, C. H. 2007. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*, 109:1750–1755.
54. Dattani, M., Heald, R. J., Goussous, G., Broadhurst, J., Julião, G. P. S., Habr-Gama, A., Perez, R. O., Moran, B. J. 2018. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Annals of Surgery*, 268:955–967.
55. Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C. et al. 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417:949–954.
56. Dayde, D., Tanaka, I., Jain, R., Tai, M. C., Taguchi, A. 2017. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18:573.
57. Deidda, S., Elmore, U., Rosati, R. et al. 2021. Association of Delayed Surgery With Oncologic Long-term Outcomes in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Not Responding to Preoperative Chemoradiation. *JAMA Surgery*, 156(12):1141–1149.
58. Delitto, D., George, T. J. Jr., Loftus, T. J., Qiu, P., Chang, G. J., Allegra, C. J., Hall, W. A., Hughes, S. J., Tan, S. A., Shaw, C. M., Iqbal, A. 2018. Prognostic Value of Clinical vs Pathologic Stage in Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(5):460-466.
59. Della, V., Scarpatti, G., Falcetta, F., Carlomagno, C., Ubezio, P., Marchini, S., Stefano de, A., Singh, V. K., D'Incalci, M., Placido de, S. et al. 2012. A specific miRNA signature correlates with complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83:1113–1119.
60. Deng, Y., Chi, P., Lan, P., Wang, L., Chen, W., Cui, L., Chen, D., Cao, J., Wei, H., Peng, X. et al. 2016. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Initial results of the Chinese FOWARC multicentre, open-label, randomised three-arm phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34:3300–3307.
61. DePalma, F. D. E., Luglio, G., Tropeano, F. P., Pagano, G., D'Armiento, M., Kroemer, G., Maiuri, M. C., Palma de, G. D. 2020. The Role of Micro-RNAs and Circulating Tumor Markers as Predictors of Response to Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21:7040.
62. Dossa, F., Chesney, T. R., Acuna, S. A., Baxter, N. N. 2017. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2(7):501513.

63. Drebber, U., Lay, M., Wedemeyer, I., Vallböhmer, D., Bollschweiler, E., Brabender, J., Mönig, S. P., Hölscher, A. H., Dienes, H. P., Odenthal, M. 2011. Altered levels of the onco-microRNA 21 and the tumor-suppressor microRNAs 143 and 145 in advanced rectal cancer indicate successful neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Oncology*, 39:409–415.
64. Du, D., Su, Z., Wang, D., Liu, W., Wei, Z. 2018. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer*, 17(1):13-24.
65. Duldulao, M. P., Lee, W., Nelson, R. A., Li, W., Chen, Z., Kim, J., Garcia-Aguilar, J. 2013. Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 20:2166–2171.
66. Dulk den, M., Putter, H., Collette, L. et al. 2009. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *European Journal of Cancer*, 45:1175–1183.
67. Duraes, L. C., Kalady, M. F., Liska, D., Gorgun, E., Kessler, H., Otero-Pineiro, A., Steele, S. R., Valente, M. A. 2023. Word of caution: Rectal cancer without response to neoadjuvant treatment – Do not wait for surgery. *The American Journal of Surgery*, 226(4):548–552.
68. Dworak, O., Keilholz, L., Hoffmann, A. 1997. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International Journal of Colorectal Disease*, 12:19–23.
69. ECIS – European Cancer Information System:. Available: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/en> [sk. 25.10.2024.]
70. Edge, S. B., Compton, C. C. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th editions of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17:1471–1474.
71. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartzd, L. H., Sargente, D., Fordf, R., Dancey, J., Arbuckh, S., Gwytheri, S., Mooneyg, M. et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1,1). *European Journal of Cancer*, 45:228–247.
72. Enríquez-Navascués, J. M., Borda, N., Liserazu, A., Placer, C., Elosegui, J. L., Ciria, J. P., Lacasta, A., Bujanda, L. 2011. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World Journal of Gastroenterology*, 17(13):1674–1684.
73. Eriksen, A. H. M., Andersen, R. F., Nielsen, B. S., Sørensen, F. B., Appelt, A. L., Jakobsen, A., Hansen, T. F. 2016. Intratumoral heterogeneity of microRNA expression in rectal cancer. *PLoS ONE*, 11:e0156919.
74. Eriksen, A. H. M., Andersen, R. F., Pallisgaard, N., Sørensen, F. B., Jakobsen A., Hansen, T. F. 2016. MicroRNA expression profiling to identify and validate reference genes for the relative quantification of microRNA in rectal cancer. *PLoS ONE*, 11(3):e0150593.
75. Evans, J., Bhoday, J., Siser, B., Tekkis, P., Swift, R., Perez, R., Tait, D., Brown, G. 2016. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumor downstaging observed on post-treatment MRI if surgery is delayed to 12 weeks versus 6 weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? *Annals of Oncology*, 27(6):149–206.
76. Fadel, M. G., Ahmed, M., Shaw, A., Fehervari, M., Kontovounisios, C., Brown, G. 2024. Oncological outcomes of local excision versus radical surgery for early rectal cancer in the context of staging and surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 128:102753
77. Fan, S., Cui, X., Zheng, L., Ma, W., Zheng, S., Wang, J., Qi, L., Ye, Z. 2022. Prognostic value of desmoplastic stromal reaction, tumor budding, and tumor-stroma ratio in stage II colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 13(6):2903–2921.

78. Fan, W. H., Xiao, J., An, X., Jiang, W., Li, L. R., Gao, Y. H., Chen, G., Kong, L. H., Lin, J. Z., Wang, J. P. et al. 2017. Patterns of recurrence in patients achieving pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143:1461–1467.
79. Fang, Y., Skog, S., Ou, Q., Chen, Z., Liu, S., Hei, A., Li, J., Zhou, J., He, E., Wan, D. 2023. Is serum thymidine kinase 1 a prognostic biomarker in primary tumor location of colorectal carcinomas? *Discover Oncology*, 14(1):21.
80. Fearon, E. R., Vogelstein, B. 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5):759–67.
81. Feeney, G., Sehgal, R., Sheehan, M., Hogan, A., Regan, M., Joyce, M., Kerin, M. 2019. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World Journal of Gastroenterology*, 25:4850–4869.
82. Fernandez, L. M., São Julião, G. P., Figueiredo, N. L., Beets, G. L., Valk van der, M. J. M., Bahadoer, R. R., Hilling, D. E., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Roodvoets, A. G. H., Renehan, A. G., Velde van de, C. J. H., Habr-Gama, A., Perez, R. O. 2021. International Watch & Wait Database Consortium. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *The Lancet Oncology*, 22(1):43–50.
83. Figueiredo, N., Panteleimonitis, S., Popeskou, S., Cunha, J. F., Qureshi, T., Beets, G. L., Heald, R. J., Parvaiz, A. 2018. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence on surgical approach or short-term clinical outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*, 44:484–489.
84. Fokas, E., Liersch, T., Fietkau, R., Hohenberger, W., Beissbarth, T., Hess, C., Becker, H., Ghadimi, M., Mrak, K., Merkel, S. et al. 2014. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: Updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32:1554–1562.
85. Francois, Y., Nemoz, C. J., Balieux, J., Vignal, J., Grandjean, J. P., Partensky, C., Soquet, J. C., Adeleine, P., Gerard, J. P. 1999. 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 randomised trial. *Journal of Clinical Oncology*, 17:2396.
86. Fujii, S., Nougaret, S., Escal, L., Azria, D., Assenat, E., Rouanet, P., Reinhold, C., Guiu, B. 2014. MR imaging of locally advanced low rectal cancer: Relationships between imaging findings and the pathological tumor regression grade. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(2):421–426.
87. Gaál, Z. 2024. Role of microRNAs in Immune Regulation with Translational and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25:1942.
88. Gaedcke, J., Grade, M., Camps, J., Søkilde, R., Kaczkowski, B., Schetter, A. J., Difilippantonio, M. J., Harris, C. C., Ghadimi, B. M., Møller, S., Beissbarth, T., Ried, T., Litman, T. 2012. The rectal cancer microRNAome microRNA expression in rectal cancer and matched normal mucosa. *Clinical Cancer Research*, 18:4919–4930.
89. Gaedcke, J., Leha, A., Claus, R., Weichenhan, D., Jung, K., Kitz, J., Grade, M., Wolff, H. A., Jo, P., Doyen, J. et al. 2014. Identification of a DNA methylation signature to predict disease-free survival in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*, 5:8123–8135.
90. Gania, C., Kirschniak, A., Zipsa, D. 2019. Watchful Waiting after Radiochemotherapy in Rectal Cancer: When Is It Feasible? *Visceral Medicine*, 35:119–123.
91. Garcia-Aguilar, J., Chow, O. S., Smith, D. D., Marcet, J. E., Cataldo, P. A., Varma, M. G., Kumar, A. S., Oommen, S., Coutsoftides, T., Hunt, S. R. et al. 2015. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 16:957–966.

92. Garcia-Aguilar, J., Smith, D. D., Avila, K., Bergsland, E. K., Chu, P., Krieg, R. M. 2011. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: Preliminary results of a multicentre, nonrandomised phase II prospective trial. *Annals of Surgery*, 254:97–102.
93. Garland, M. L., Vather, R., Bunkley, N., Pearse, M., Bissett, I. P. 2014. Clinical tumor size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *International Journal of Colorectal Diseases*, 29:301–307.
94. Ge´rard, J. P., Ortholan, C., Benezery, K. et al. 2008. Contact X-ray therapy for rectal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72: 665–670.
95. Gerard, J. P., Chapet, O., Nemoz, C., Hartweg, J., Romestaing, P., Coquards, R., Barbet, N., Maingon, P., Mahe, M., Baulieux, J. et al. 2004. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96-02 randomised trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22:2404–2409.
96. Ghafouri-Fard, S., Hussen, B. M., Badrlou, E., Abak, A., Taheri, M. 2021. MicroRNAs as important contributors in the pathogenesis of colorectal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140:111759.
97. Giandomenico, F., Gavaruzzi, T., Lotto, L., Del Bianco, P., Barina, A., Perin, A., Pucciarelli, S. 2015. Quality of life after surgery for rectal cancer: a systematic review of comparisons with the general population. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 9(9):1227–1242.
98. Giunta, E. F., Bregni, G., Pretta, A. et al. 2021. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials. *Cancer Treatment Reviews*, 96:102177.
99. Glimelius, B. 2017. On a prolonged interval between rectal cancer (chemo)radiotherapy and surgery. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 122:1–10.
100. Globocan Cancer Observatory. Available: <https://gco.iarc.fr/en> [sk. 25.10.2024.]
101. Glynne-Jones, R., Hughes, R. 2016. Complete Response after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer (Watch-and-Wait): Have we Cracked the Code? *Clinical Oncology*, 28:152–160.
102. Glynne-Jones, R., Wallace, M., Livingstone, J. I., Meyrick-Thomas, J. 2008. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: Is a “wait and see” policy justified? *Diseases of the Colon & Rectum*, 51:10–19.
103. Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., Arnold, D. 2017. ESMO Guidelines. *Annals of Oncology*, 28(4):iv22–iv40.
104. Gollins, S., Sun Myint, A., Haylock, B., Wise, M., Saunders, M. et al. 2011. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent capecitabine and irinotecan in magnetic resonance imaging-defined locally advanced rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 29(8):1042–1049.
105. Gopal, P., Lu, P., Ayers, G. D., Herline, A. J., Washington, M. K. 2014. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. *Modern Pathology*, 27(9):1281–1287.
106. Grady, W. M., Carethers, J. M. 2008. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*, 135:1079–99.
107. Greenberg, J. A., Shibata, D., Herndon, J. E. et al. 2008. Local Excision of Distal Rectal Cancer: An Update of Cancer and Leukemia Group B 8984. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51(8):1185–1194.
108. Grumann, M. M., Noack, E. M., Hoffmann, I. A., Schlag, P. M. 2001. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Annals of Surgery*, 233(2):149–56.

109. Guedj, N., Maggiori, L., Poté, N., Norkowski, E., Cros, J., Bedossa, P., Panis, Y. 2016. Distal intramural and tumor spread in the mesorectum after neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: about 124 consecutive patients. *Human Pathology*, 52:164–72.
110. Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X. et al. 2015. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21:1350–1356.
111. Guzmán, Y., Ríos, J., Paredes, J. et al. 2023. Time Interval Between the End of Neoadjuvant Therapy and Elective Resection of Locally Advanced Rectal Cancer in the CRONOS Study. *JAMA Surgery*, 158(9):910–919.
112. Habr-Gama, A., Julião, G. P. S., Vailati, B. B., Castro, I., Raffaele, D. 2017. Management of the Complete Clinical Response. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 30:387–394.
113. Habr-Gama, A., Perez, R. O., Nadalin, W., Sabbaga, J., Ribeiro, U., Jr., Sousa, A. H. S., Jr., Campos, F. G., Kiss, D. R., Rodrigues, J. G. 2004. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Annals of Surgery*, 240:711–717.
114. Habr-Gama, A., Perez, R. O., Wynn, G., Marks, J., Kessler, H., Gama-Rodrigues, J. 2010. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterisation of clinical and endoscopic findings for standardisation. *Diseases of Colon and Rectum*, 53:1692–1698.
115. Haenisch, S., Werk, A. N., Cascorbi, I. 2014. MicroRNAs and their relevance to ABC transporters. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4):587–596
116. Hayden, D. M., Jakate, S., Pinzon, M. C., Jakate, S., Pinzon, M. C. M., Giusto, D., Francescatti, A. B., Brand, M. I., Saclarides, T. J. 2012. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: Are we dealing with an invisible margin? *Diseases of Colon and Rectum*, 55:1206–1212.
117. Holm, T. 2014. Controversies in abdominoperineal excision. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 23(1):93–111.
118. Huang, C. M., Huang, C. W., Tsai, H. L., Su, W. C., Chang, W. C., Wang, J. Y., Shi, H. Y. 2020. Machine learning for predicting pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Scientific Reports*, 10, 12555.
119. Huang, Q., Qin, H., Xiao, J., He, X., Xie, M., Yao, Q., Lan, P., Lian, L. 2019. Association of tumor differentiation and prognosis in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation therapy. *Gastroenterology Reports*, 7:283–290.
120. Huang, C.M., Huang, C.W., Ma, C.J., Yeh, Y.S., Su, W.C., Chang, T.K., Tsai, H.L., Juo, S.H., Huang, M.Y., Wang, J.Y. 2020. Predictive value of FOLFOX-based regimen, long interval, hemoglobin levels and clinical negative nodal status, and postchemoradiotherapy CEA levels for pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Journal of Oncology*, 9437684.
121. Hupkens, B. J., Martens, M. H., Stoot, J. H., Berbee, M., Melenhorst, J., Beets-Tan, R. G., Beets, G. L., Breukink, S. O. 2017. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection-A Matched-Controlled Study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 60:1032–1040.
122. Imedio, L., Cristóbal, I., Rubio, J., Santos, A., Rojo, F., García-Foncillas, J. 2020. MicroRNAs in Rectal Cancer: Functional Significance and Promising Therapeutic Value. *Cancers (Basel)*, 12(8):2040.
123. Islam, F., Gopalan, V., Vider, J., Lu, C. T., Lam, A. K. 2018. MiR-142-5p act as an oncogenic microRNA in colorectal cancer: Clinicopathological and functional insights. *Experimental and Molecular Pathology*, 104(1): 98–107.
124. IWWD. Available: <https://www.cast-cancer.eu/> [sk. 01,11,2024.]
125. Iyer, K. K., Erp van, N. P., Tauriello, D. V. F., Verheul, H. M. W., Poel, D. 2022. Lost in translation: Revisiting the use of tyrosine kinase inhibitors in colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 110:102466.

126. Jakubowska, K., Kisielewski, W., Kańczuga Koda, L., Koda, M., Famulski, W. 2017. Diagnostic value of inflammatory cell infiltrates, tumor stroma percentage, and disease free survival in patients with colorectal cancer. *Oncology Letters*, 14(3):3869–3877.
127. Jessup, J., Benson, A., Chen, V. 2017. Colon and Rectum. In: Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Springer, 251–274.
128. Jin, W. 2020. Regulation of Src Family Kinases during Colorectal Cancer Development and Its Clinical Implications. *Cancers*, 12:1339.
129. Jo, W. I., Lim, D. R., Kuk, J. C., Shin, E. J. 2021. Comparison of oncologic outcome of abdominoperineal resection versus sphincter saving resection for low lying rectal cancer. *Korean Journal of Clinical Oncology*, 17(2):73–81.
130. Jonker, D. J., O’Callaghan, C. J., Karapetis, C. S., Zalcberg, J. R., Tu, D., Au, H. J. et al. 2007. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 357:2040–2048.
131. Junginger, T., Goenner, U., Hitzler, M. et al. 2016. Long-term oncologic outcome after transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoma. *Diseases of Colon and Rectum*, 59: 8–15.
132. Kalady, M. F., Campos-Lobato de, L. F., Stocchi, L., Geisler, D. P., Dietz, D., Lavery, I. C., Fazio, V. W. 2009. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Annals of Surgery*, 250(4):582-9.
133. Kambara, T., Simms, L. A., Whitehall, V. L. et al. 2004. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut*, 53:1137–1144.
134. Kapiteijn, E., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Putter, H., Steup, W. H., Wiggers, T., Rutten, H. J., Pahlma, L., Glimelius, B., Krieken, J. H. et al. 2001. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 345:638–646.
135. Kapiteijn, E., Putter, H., Velde van de, C. J. 2002. Cooperative Investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. *British Journal of Surgery*, 89(9):1142–1149.
136. Karagkounis, G., Thai, L., Vecchio de, J., Gantt, G. A., Duraes, L., Pai, R. K., Kalady, M. F. 2016. NPTX2 is associated with neoadjuvant therapy response in rectal cancer. *Journal of Surgical Research*, 202:112–117.
137. Karam, J. A. et al. 2004. Loss of DCC expression is associated with a poor response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 10(13), 4347–4352.
138. Karandikar, S., Abbott, S. 2014. Open resection for colorectal cancer. *Surgery (Oxford)*, 32(4):190–196.
139. Kawai, K., Ishihara, S., Nozawa, H., Hata, K., Kiyomatsu, T., Tanaka, T., Nishikawa, T., Otani, K., Yasuda, K., Muro, K. et al. 2017. Recent advances in neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*, 1:39–44.
140. Kawakami, H., Zaan, A., Sinicrope, F. A. 2015. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 16(7):30.
141. Kheir, E. A., Miller, N., Chang, K. H., Curran, C., Hennessey, E., Sheehan, M., Newell, J., Lemetre, C., Balls, G., Kerin, M. J. 2013. MiRNA expressions in rectal cancer as predictors of response to neoadjuvant chemoradiation therapy. *International Journal of Colorectal Diseases*, 28:247–260.
142. Kim, J. H. et al. 2008. Clinical significance of p53 overexpression in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Annals of Surgical Oncology*, 15(11), 3137–3145.
143. Kim, K., An, S., Kim, M. H., Jung, J. H., Kim, Y. 2022. High Versus Low Ligation of the Inferior Mesenteric Artery in Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*, 58(9):1143.

144. Kim, S. H., Chang, H. J, Kim, D. Y. et al. 2016. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy? *Official Journal of Korean Cancer Association*, 48(3):998–1009.
145. Kleiman, A., Al-Khamis, A., Farsi, A., Kezouh, A., Vuong, T., Gordon, P. H., Vasilevsky, C. A., Morin, N., Faria, J., Ghitulescu, G. et al. 2015. Normalisation of CEA levels post-neoadjuvant therapy is a strong predictor of pathologic complete response in rectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 19:1106–1112.
146. Köckerling, F., Reymond, M. A., Altendorf-Hofmann, A., Dworak, O., Hohenberger, W. 1998. Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16(1):324–329.
147. Kong, J. C., Guerra, G. R., Warriar, S. K., Ramsay, R. G., Heriot, A. G. 2017. Outcome and Salvage Surgery Following “Watch and Wait” for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. *Diseases of the Colon & Rectum*, 60(3):335–345.
148. Kosinski, L., Habr-Gama, A., Ludwig, K., Perez, R. 2012. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(3):173202.
149. Krell, M., Llera, B., Brown, Z. J. 2023. Circulating Tumor DNA and Management of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*, 16(1):21.
150. Krook, J. E., Moertel, C. G., Gunderson, L. L., Wieand, H. S., Collins, R. T., Beart, R. W., Kubista, T. P., Poon, M. A., Meyers, W. C., Mailliard, J. A. et al. 1991. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 324:709–715.
151. Kunigenas, L., Stankevicius, V., Dulskas, A., Budginaite, E., Alzbutas, G., Stratilatovas, E., Cordes, N., Suziedelis, K. 2020. 3D Cell Culture-Based Global miRNA Expression Analysis Reveals miR-142-5p as a Theranostic Biomarker of Rectal Cancer Following Neoadjuvant Long-Course Treatment. *Biomolecules*, 10(4), 613.
152. Lakemeyer, L., Sander, S., Wittau, M., Henne-Bruns, D., Kornmann, M., Lemke, J. 2021. Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. *Diseases*, 9(1):21.
153. Lambregts, D. M. J., Boellaard, T., Beets-Tan, R. G. H. 2019. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: A pictorial review. *Insights into Imaging*, 10(1):15.
154. Landmann, R. G., Wong, W. D., Hoepfl, J. et al. 2007. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Diseases of the Colon & Rectum*, 50(10):1520–1525.
155. Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N. et al. 2017. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 348(6230):124–128.
156. Lea, V., Hui-Su Lim, S., Chua, W., Ng, W. L., Wang, B., Wilkinson, K. J., Farzin, M., Habashy, P., Roberts, T., Becker, T., Lee, C. S. 2024. Incidence and potential prognostic implications of fibroblast growth factor receptor gene alterations and coexisting mutations in colorectal cancer. Meeting Abstract: 2024 ASCO Annual Meeting I, May 29, 2024. Available: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e15558 [sk. 12.07.2025.]
157. Levine, E. L., Gollins, S., Susnerwala, S., Haylock, B., Saunders, M., Myint, S., Biswas, A. 2004. Phase II study of radiotherapy plus concurrent irinotecan (CPT-11) and infusional 5-fluorouracil (5FU) in the treatment of T3-T4 locally advanced inoperable rectal cancer. Meeting Abstract: 2004 ASCO Annual Meeting, July 15, 2004. Available: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2004.22.90140,3612> [sk. 12.07.2025.]
158. Lezoche, E., Paganini, A. M., Fabiani, B. et al. 2014. Quality-of-life impairment after endoluminal locoregional resection and laparoscopic total mesorectal excision. *Surgical Endoscopy*, 28(1):227–234.

159. Li Destri, G., Maugeri, A., Ramistella, A., La Greca, G., Conti, P., Trombatore, G., Vecchio, G. M., Magro, G. G., Barchitta, M., Agodi, A. 2020. The prognostic impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on lymph node sampling in patients with locally advanced rectal cancer. *Updates in Surgery*, 72(3):793–800.
160. Li, X., Zhang, X., Zhang, Q., Lin, R. 2020. MiR-182 contributes to cell proliferation, invasion and tumor growth in colorectal cancer by targeting DAB2IP. *Oncology Letters*, 19(6):3923–3930.
161. Li, X., Chen, W., Jin, Y., Xue, R., Su, J., Mu, Z., Li, J., Jiang, S. 2019. MiR-142-5p enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells by targeting multiple anti-apoptotic genes. *Biochemical Pharmacology*, 161:98–112.
162. Li, X., Zhang, G., Luo, F., Ruan, J., Huang, D., Feng, D., Xiao, D., Zeng, Z., Chen, X., Wu, W. 2012. Identification of aberrantly expressed miRNAs in rectal cancer. *Oncology Reports*, 28:77–84.
163. Li, X., Zhang, X., Zhang, Q., Lin, R. 2019. MiR-182 contributes to cell proliferation, invasion and tumor growth in colorectal cancer by targeting DAB2IP. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 111:27–36.
164. Lim, S. H., Chua, W., Henderson, C., Ng, W., Shin, J. S., Chantrill, L., Asghari, R., Lee, C. S., Spring, K. J., Souza de, P. 2015. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 96:67–80.
165. Liu, B., Liu, Y., Zhao, L., Pan, Y., Shan, Y., Li, Y., Jia, L. 2017. Upregulation of microRNA-135b and microRNA-182 promotes chemoresistance of colorectal cancer by targeting ST6GALNAC2 via PI3K/AKT pathway. *Molecular Carcinogenesis*, 56(12):2669–2680.
166. Liu, H., Du, L., Wen, Z., Yang, Y., Li, J., Wang, L., Zhang, X., Liu, Y., Dong, Z., Li, W., Zheng, G., Wang, C. 2013. Up-regulation of miR-182 expression in colorectal cancer tissues and its prognostic value. *International Journal of Colorectal Diseases*, 28(5):697–703.
167. Lopes-Ramos, C., Koyama, F. C., Habr-Gama, A., Salim, A. C. M., Bettoni, F., Asprino, P. F., França, G. S., Gama-Rodrigues, J., Parmigiani, R. B., Perez, R. O. et al. 2015. Comprehensive evaluation of the effectiveness of gene expression signatures to predict complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy and guide surgical intervention in rectal cancer. *Cancer Genetics*, 208:319–326.
168. López-Campos, F., Martín-Martín, M., Fornell-Pérez, R. et al. 2020. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World Journal of Gastroenterology*, 26(29):42184239.
169. Lorimer, P. D., Motz, B. M., Kirks, R. C., Boselli, D. M., Walsh, K. K., Prabhu, R. S., Hill, J. S., Salo, J. C. 2017. Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: An Analysis of the National Cancer Database. *Annals of Surgical Oncology*, 24:2095–2103.
170. Lu, X., Qi, R., Xu, Y., Wang, X., Cai, Y., Wang, C. 2023. Tumor regression grade in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: influencing factors and prognostic significance. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 16(6):124–132.
171. Maas, M., Lambregts, D. M., Nelemans, P. J., Heijnen, L. A., Martens, M. H., Leijten, J. W. A., Sosef, M., Hulsewé, K. W. E., Hoff, C., Breukink, S. O. 2015. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Annals of Surgical Oncology*, 22:3873–3880.
172. Machackova, T., Prochazka, V., Kala, Z., Slaby, O. 2019. Translational potential of microRNAs for preoperative staging and prediction of chemoradiotherapy response in rectal cancer. *Cancers (Basel)*, 11:1545.
173. Machackova, T., Trachtova, K., Prochazka, V., Grolich, T., Farkasova, M., Fiala, L., Seif, R., Kiss, I., Skrovina, M., Dosoudil, M. et al. 2020. Tumor microRNAs Identified by Small RNA Sequencing as Potential Response Predictors in Locally Advanced Rectal Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Cancer Genomics & Proteomics*, 17:249–257.

174. Magni, E., Botteri, E., Ravenda, P. S., Cassatella, M. C., Bertani, E., Chiappa, A., Luca, F., Zorzino, L., Bianchi, P. P., Adamoli, L. et al. 2014. Detection of circulating tumor cells in patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant therapy followed by curative surgery. *Internal Journal of Colorectal Diseases*, 29:1053–1059.
175. Mandard, A. M., Dalibard, F. Mandard, J. C., Marnay, J., Henry-Amar, M., Petiot, J. F. et al. 1994. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*, 73(11):2680–2686.
176. Marr, R., Birbeck, K., Garvican, J. et al. 2005. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Annals of Surgery*, 242:74–82.
177. Mehrgou, A., Ebadollahi, S., Seidi, K., Ayoubi-Joshaghani, M. H., Ahmadi, Y. A., Zare, P., Jaymand, M., Jahanban-Esfahlan, R. 2021. Roles of miRNAs in Colorectal Cancer: Therapeutic Implications and Clinical Opportunities. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(2):233–247.
178. Meillat, H., Weets, V., Saadoun, J. E., Tyran, M., Mitry, E., Illy, M., Chaisemartin de, C., Lelong, B. 2024. Improving the local excision strategy for rectal cancer after chemoradiotherapy: Surgical and oncological results. *European Journal of Surgical Oncology*, 50(11):108639.
179. Meng, W. J., Pathak, S., Zhang, X., Adell, G., Jarlsfelt, I., Holmlund, B., Wang, Z. Q., Zhang, A. S., Zhang, H., Zhou, Z. G. et al. 2020. Expressions of miR-302a, miR-105, and miR-888 Play Critical Roles in Pathogenesis, Radiotherapy, and Prognosis on Rectal Cancer Patients: A Study from Rectal Cancer Patients in a Swedish Rectal Cancer Trial of Preoperative Radiotherapy to Big Database Analyses. *Frontiers in Oncology*, 10:567042.
180. Meyer, V. M., Meuzelaar, R. R., Schoenaker, I. J. H., Groot de, J. B., Reerink, O., Vos Tot Nederveen Cappel de, W. H., Beets, G. L., Westreenen van, H. L. 2023. Delayed TME Surgery in a Watch-and-Wait Strategy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: An Analysis of Hospital Costs and Surgical and Oncological Outcomes. *Diseases of the Colon & Rectum*, 66(5):671–680.
181. Mohiuddin, M., Paulus, R., Mitchell, E., Hanna, N., Yuen, A., Nichols, R., Yalavarthi, S., Hayostek, C., Willett, C. 2013. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomised phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 86(3):523–528.
182. Molina-Pinelo, S., Carnero, A., Rivera, F., Estevez-Garcia, P., Bozada, J. M., Limon, M. L., Benavent, M., Gomez, J., Pastor, M. D., Chaves, M., Suarez, R., Paz-Ares, L., Portilla de la, F., Carranza-Carranza, A., Sevilla, I., Vicioso, L., Garcia-Carbonero, R. 2014. MiR-107 and miR-99a-3p predict chemotherapy response in patients with advanced colorectal cancer. *BMC Cancer*, 14:656.
183. Monson, J. R. R. T., Lee, L., Wexner, S. D. 2019. Colorectal Disorders. Rectal Adenocarcinoma. In: Beck, D. E., Wexner, S. D., Rafferty, J. F. Gordon and Nivatvongs' *Principles and Practice of Surgery of the Colon, Rectum, and Anus*. Fourth Edition. Thieme, 564–579.
184. Morris, E. J. A. et al. 2021. Quality of life in patients with rectal cancer: A systematic review. *Colorectal Diseases*, 23(3):564–572.
185. Muzny, D. M., Bainbridge, M., Chang, K., Thomson, E. et al. 2012. Comprehensive molecular characterisation of human colon and rectal cancer. *Nature*, 487:330–337.
186. Myint, A. S. 2014. Novel radiation techniques for rectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 5:212–217.
187. Myint, A. S., Smith, F. M., Gollins, S. W., Wong, H., Rao, C., Whitmarsh, K., Sripadam, R., Rooney, P., Hershman, M. J., Fekete, Z. et al. 2017. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy (Papillon) for rectal cancer: Does it improve the chance of organ preservation? *British Journal of Radiology*, 90:20170175.

188. Nagtegaal, I. D., Glynne-Jones, R. 2020. How to measure tumor response in rectal cancer? An explanation of discrepancies and suggestions for improvement. *Cancer Treatment Reviews*, 84:101964.
189. Nagtegaal, I. D., Quirke, P. 2008. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Journal of Clinical Oncology*, 26(2):303–312.
190. Nakao, T., Iwata, T., Hotchi, M., Yoshikawa, K., Higashijima, J., Nishi, M., Takasu, C., Eto, S., Teraoku, H., Shimada, M. 2015. Prediction of response to preoperative chemoradiotherapy and establishment of individualised therapy in advanced rectal cancer. *Oncology Reports*, 34:1961–1967.
191. NCCN Guidelines Rectal Cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology – Rectal Cancer. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf [sk. 31.10.2024.]
192. NCI – National Cancer Institute. Rectal Cancer Treatment – Health Professional version. Available: https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/rectal-treatment-pdq#_19 [sk. 25.10.2024.]
193. Ngan, S. Y., Burmeister, B., Fisher, R. J., Solomon, M., Goldstein, D., Joseph, D., Ackland, S. P., Schache, D., McClure, B., McLachlan, S. A. et al. 2012. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01,04. *Journal of Clinical Oncology*, 30:3827–3833.
194. Nguyen, L. H., Goel, A., Chung, D. C. 2020. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*, 158(2):291–302.
195. Nishihara, R., Wu, K., Lochhead, P. et al. 2013. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *New England Journal of Medicine*, 369:1095–1105.
196. Novin, K., Saneii, M., Noori, R., Shahin, M., Berahman, M., Hoveidamanesh, S. 2021. Association Between Pathological Complete Response and Tumor Location in Patients with Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy, a Prospective Cohort Study. *International Journal of Cancer Management*, 14(5):e113135.
197. O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., Peng, C. 2018. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 3(9):402.
198. Ourô, S., Mourato, C., Velho, S., Cardador, A., Ferreira, M. P., Albergaria, D., Castro, R. E., Maio, R., Rodrigues, C. M. P. 2020. Potential of miR-21 to Predict Incomplete Response to Chemoradiotherapy in Rectal Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, 10:577653.
199. Pages, F., Sissy, C. E., Kirilovsky, A., Custers, P., Dizdarevic, E., Lagorce, C. et al. 2024. International validation of the Immunoscore-biopsy (ISB) to guide selection and monitoring of patients treated with watch-and-wait (WW) strategy for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 42(1):70–80.
200. Pang, K., Rao, Q., Qin, S., Jin, L., Yao, H., Zhang, Z. 2019. Prognosis comparison between wait and watch and surgical strategy on rectal cancer patients after treatment with neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 12:1756284819892477.
201. Park, I. J., You, Y. N., Agarwal, A., Skibber, J. M., Rodriguez-Bigas, M. A., Eng, C., Feig, B. W., Das, P., Krishnan, S., Crane, C. H. et al. 2012. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30:1770–1776.
202. Park, T. 2021. Crk and CrkL as Therapeutic Targets for Cancer Treatment. *Cells*, 10(4):739.
203. Paspulati, R. M., Partovi, S., Herrmann, K. A., Krishnamurthi, S., Delaney, C. P., Nguyen, N. C. 2015. Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: A pilot study. *Abdominal Imaging*, 40:1415–1425.
204. Patel, S. V., Roxburgh, C. S., Vakiani, E., Shia, J., Smith, J. J., Temple, L. K., Paty, P., Garcia-Aguilar, J., Nash, G., Guillem, J., Wu, A., Reingold, M., Weiser, M. R. 2016. Distance to the anal verge is associated with pathologic complete response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 114(5):637–641.

205. Patel, U. B., Blomqvist, L. K., Taylor, F., George, C., Guthrie, A., Bees, N., Brown, G. 2012. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: How to report tumor response – The MERCURY experience. *AJR. American journal of roentgenology*, 199:486–495.
206. Patel, U. B., Taylor, F., Blomqvist, L. et al. 2011. Magnetic Resonance Imaging–Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *Journal of Clinical Oncology*, 29(28):3753–60.
207. Paty, P. B., Nash, G. M., Baron, P. et al. 2002. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Annals of Surgery*, 236(4):522–529.
208. Penna, M., Hompes, R., Arnold, S. et al. 2017. Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases. *Annals of Surgery*, 266: 111–117.
209. Perez, R. O., Habr-Gama, A., Pereira, G. V., Lynn, P. B., Alves, P. A., Proscurshim, I., Rawet, V., Gama-Rodrigues, J. 2012. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: Can they rule out persisting cancer? *Colorectal Diseases*, 14:714–720.
210. Petrelli, F., Sgroi, G., Sarti, E., Barni, S. 2016. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: A meta-analysis of published studies. *Annals of Surgery*, 263:458–464.
211. Pettit, C., Walston, S., Wald, P., Webb, A., Williams, T. M. 2017. Molecular profiling of locally-advanced rectal adenocarcinoma using microRNA expression (Review). *International Journal of Oncology*, 51:393–404.
212. Pieniowski, E. H. A., Nordenvall, C., Palmer, G., Johar, A., Tumlin Ekelund, S., Lagergren, P., Abraham-Nordling, M. 2020. Prevalence of low anterior resection syndrome and impact on quality of life after rectal cancer surgery: population-based study. *BJS Open*, 4(5):935–942.
213. Powell, S. M., Zilz, N., Beazer-Barclay, Y. et al. 1992. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*, 359:235–237.
214. Probst, C. P., Becerra, A. Z., Aquina, C. T., Tejani, M. A., Wexner, S. D., Garcia-Aguilar, J. et al. 2015. Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation. *Journal of the American College of Surgeons*, 221:430–440.
215. Probst, C. P., Becerra, A. Z., Aquina, C. T., Tejani, M. A., Hensley, B. J., Gonzalez, M. G., Noyes, K., Monson, J. R., Fleming, F. J. 2016. Watch and Wait? – Elevated Pretreatment CEA Is Associated with Decreased Pathological Complete Response in Rectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 20:43–52.
216. Qiagen. Available: <https://www.qiagen.com/us> [sk. 13.07.2025.]
217. Quezada-Diaz, F. F., Smith, J. J., Jimenez-Rodriguez, R. M., Wasserman, I., Pappou, E. P., Patil, S., Wei, I. H., Nash, G. M., Guillem, J. G., Weiser, M. R. et al. 2020. Patient-Reported Bowel Function in Patients With Rectal Cancer Managed by a Watch-and-Wait Strategy After Neoadjuvant Therapy: A Case-Control Study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 63:897–902.
218. Rapti, S. M., Kontos, C. K., Papadopoulos, I. N., Scorilas, A. 2014. Enhanced miR-182 transcription is a predictor of poor overall survival in colorectal adenocarcinoma patients. *Journal of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(8):1217–27.
219. Rebecca, L., Siegel, M. P. H., Angela, N., Giaquinto, M. S. P. H., Ahmedin, J. 2024. Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 74:12–49.
220. Rees van, J. M., Nordkamp, S., Harmsen, P. W., Rutten, H., Burger, J. W. A., Verhoef, C. 2023. Locally recurrent rectal cancer and distant metastases: is there still a chance of cure? *European Journal of Surgical Oncology*, 49(9):106865.
221. Reinert, T., Schøler, L. V., Thomsen, R., Tobiasen, H., Vang, S., Nordentoft, I., Lamy, P., Kannerup, A. S., Mortensen, F. V., Stribolt, K. et al. 2016. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery. *The Gut*, 65:625–634.

222. Renehan, A. G., Malcomson, L., Emsley, R., Gollins, S., Maw, A., Myint, A. S., Rooney, P. S., Susnerwala, S., Blower, A., Saunders, M. P. et al. 2016. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): A propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet Oncology*, 17:174–183.
223. Rjan, J. E., Warrier, S. K., Lunch, A. C., Heriot, A. G. 2015. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: A systematic review. *Colorectal Diseases*, 17:849–861.
224. Rossi, S., Kopetz, S., Davuluri, R., Hamilton, S. R., Calin, G. A. 2010. MicroRNAs, ultraconserved genes and colorectal cancers. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42:1291–1297.
225. Rullier, E., Laurent, C., Bretagnol, F., Rullier, A., Vendrely, V., Zerbib, F. 2005. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Annals of Surgery*, 241(3):465–9.
226. Rutegård, M. K., Båtsman, M., Axelsson, J., Brynolfsson, P., Brännström, F., Rutegård, J., Ljuslinder, I., Blomqvist, L., Palmqvist, R., Rutegård, M. et al. 2019. PET/MRI and PET/CT hybrid imaging of rectal cancer – description and initial observations from the RECTOPET (REctal Cancer trial on PET/MRI/CT) study. *Cancer Imaging*, 19(1):52.
227. Sameti, P., Tohidast, M., Amini, M., Bahojb Mahdavi, S. Z., Najafi, S., Mokhtarzadeh, A. 2023. The emerging role of MicroRNA-182 in tumorigenesis: a promising therapeutic target. *Cancer Cell International*, 23(1):134.
228. Santini, D., Loupakis, F., Vincenzi, B. et al. 2008. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist*, 13:1270–1275.
229. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C. F. et al. 2004. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 351:1731–1740.
230. Schiessel, R., Karner-Hanusch, J., Herbst, F. et al. 1994. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *British Journal of Surgery*, 81:1376–1378.
231. Seong, J., Cho, J. H., Kim, N. K., Min, J. S., Suh, C. O. 2001. Preoperative chemoradiotherapy with oral doxifluridine plus low-dose oral leucovorin in unresectable primary rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 50:435–439.
232. Sevá-Pereira, G., Souza Oliveira de, V., Ribeiro, G. D. A., Tarabay, P. B., Rabello, M. I., Oliveira-Filho de, J. J. 2022. Pattern of Rectal Cancer Recurrence Following Potentially Curative Surgical Treatment. *Journal of Coloproctology*, 42(4):315–321.
233. Shi, D., Zhai, B., Zheng, Y., Ren, R., Han, M., Wang, X. 2015. Transcatheter arterial infusion chemotherapy increases expression level of miR-142-5p in stage III colorectal cancer. *Indian Journal of Cancer*, 52 (2):e47–55.
234. Shihab, O. C., Taylor, F., Salerno, G., Heald, R. J., Quirke, P., Moran, B. M., Brown, G. 2011. MRI Predictive Factors for Long-Term Outcomes of Low Rectal Tumours Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 18(12):3278–84.
235. Siddiqui, M. R. S., Bhoday, J., Battersby, N. J., Chand, M., West, N. P., Abulafi, A., Tekkis, P. P., Brown, G. 2016. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World Journal of Gastroenterology*, 22:8414–8434.
236. Sionov, R. 2013. MicroRNAs and Glucocorticoid-Induced Apoptosis in Lymphoid Malignancies. *ISRN Hematology*, 2013:348212.
237. Sissy, C. E., Kirilovsky, A., Eynde van den, M. et al. 2020. A Diagnostic Biopsy-Adapted Immunoscore Predicts Response to Neoadjuvant Treatment and Selects Patients with Rectal Cancer Eligible for a Watch-and-Wait Strategy. *Clinical Cancer Research*, 26(19):5198–5207.

238. Sissy, C. E., Kirilovsky, A., Zeitoun, G., Marliot, F., Haicheur, N., Lagorce-Pages, C., Galon, J., Pages, F. 2021. Therapeutic Implications of the Immunoscore in Patients with Colorectal Cancer. *Cancers*, 13(6):1281.
239. Slaby, O., Svoboda, M., Michalek, J., Vyzula, R. 2009. MicroRNAs in colorectal cancer: Translation of molecular biology into clinical application. *Molecular Cancer*, 8:1–13.
240. Slipsager, A., Henriksen, S. N., Falkmer, U. G., Dybkær, K., Belting, M., Poulsen, L. Ø. 2023. Predictive biomarkers in radioresistant rectal cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, 186:103991.
241. Sloothak, D. A. M., Geijssen, D. E., Leersum van, N. J., Punt, C. J. A., Buskens, C. J., Bemelman, W. A., Tanis, P. J. 2013. Dutch Surgical Colorectal Audit. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 100:933–939.
242. Smith, J. J., Garcia-Aguilar, J. 2015. Advances and challenges in the treatment of locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33:1797–1808.
243. Song, C., Chung, J. H., Kang, S. B., Kim, D. W. et al. 2018. Impact of Tumor Regression Grade as a Major Prognostic Factor in Locally Advanced Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Proposal for a Modified Staging System. *Cancers (Basel)*, 10(9):319.
244. Song, L., Han, X., Zhang, J., Tang, L. 2020. Body image mediates the effect of stoma status on psychological distress and quality of life in patients with colorectal cancer. *Psychooncology*, 29(4):796–802.
245. Spolverato, G., Pucciarelli, S., Bertorelle, R., Rossi de, A., Nitti, D. 2011. Predictive factors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. *Cancers (Basel)*, 3(2):2176–94.
246. Stornes, T., Wibe, A., Nesbakken, A. et al. 2016. National early rectal cancer treatment revisited. *Diseases of Colon and Rectum*, 59: 623–629.
247. Sugimoto, K., Takanashi, H., Yuki 2nd, Irie, T. et al. 2023. Positive Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Is a Robust Predictor of Poor Long-term Prognosis With Clinicopathological Bias Between Groups Compensated by Propensity-score Matching Analysis. *Anticancer Research*, 43(8):3623–3630.
248. Sun, Q., Liu, T., Liu, P., Luo, J., Zhang, N., Lu, K., Ju, H., Zhu, Y., Wu, W., Zhang, L., Fan, Y., Liu, Y., Li, D., Zhu, Y., Liu, L. 2019. Perineural and lymphovascular invasion predicts for poor prognosis in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Journal of Cancer*, 10(10):2243–2249.
249. Sun, W., Huang, T., Li, G., Shen, W., Zhu, J., Jin, Q., Zhao, J., Jia, C., Zhang, Z. 2013. The advantage of circulating tumor cells over serum carcinoembryonic antigen for predicting treatment responses in rectal cancer. *Future Oncology*, 9:1489–1500.
250. Sun, W., Sun, Y., Zhu, M., Wang, Z., Zhang, H., Xin, Y., Jiang, G., Guo, X., Zhang, Z., Liu, Y. 2014. The role of plasma cell-free DNA detection in predicting preoperative chemoradiotherapy response in rectal cancer patients. *Oncology Reports*, 31:1466–1472.
251. Sun, Z., Adam, M. A., Kim, J., Shenoi, M., Migaly, J., Mantyh, C. R. 2016. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 222:430–440.
252. Suzuki, T., Sadahiro, S., Tanaka, A., Okada, K., Saito, G., Miyakita, H., Akiba, T., Yamamuro, H. 2017. A Modified Classification of Prognostic Factors Based on Pathological Stage and Tumor Regression Grade in Patients with Rectal Cancer Who Receive Preoperative Chemoradiotherapy. *Oncology*, 93(5):287–294.
253. Svoboda, M., Sana, J., Fabian, P., Kocakova, I., Gombosova, J., Nekvindova, J., Radova, L., Vyzula, R., Slaby, O. 2012. MicroRNA expression profile associated with response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer patients. *Radiation Oncology*, 7:195.
254. Tada, N. 2013. Changes in the plasma levels of cytokines/chemokines for predicting the response to chemoradiation therapy in rectal cancer patients. *Oncology Reports*, 31:163–471.

255. Tan, L., Liu, Z. L., Ma, Z., He, Z., Tang, L. H., Liu, Y. L., Xiao, J. W. 2020. Prognostic impact of at least 12 lymph nodes after neoadjuvant therapy in rectal cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(12):1443–1455.
256. Testa, U., Pelosi, E., Castelli, G. 2018. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Medical Sciences (Basel)*, 6(2):31.
257. Thermo Fisher Scientific. Available: <https://www.thermofisher.com/se/en/home.html> [13.07.2025.]
258. Thies, S., Langer, R. 2013. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Frontiers in Oncology*, 3:262.
259. Titu, L. V., Tweedle, E., Rooney, P. S. 2008. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review. *Digestive Surgery*, 25(2):148–157.
260. To, K. K., Tong, C. W., Wu, M., Cho, W. C. 2018. MicroRNAs in the prognosis and therapy of colorectal cancer: From bench to bedside. *World Journal of Gastroenterology*, 24(27):2949–2973.
261. Toyota, M., Ahuja, N., Ohe-Toyota, M. et al. 1999. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96:8681–8686.
262. Trakarnsanga, A., Gönen, M., Shia, J., Nash, G. M., Temple, L. K., Guillem, J. G., Paty, P. B., Goodman, K. A., Wu, A., Gollub, M. et al. 2014. Comparison of Tumor Regression Grade Systems for Locally Advanced Rectal Cancer After Multimodality Treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(10):dju248.
263. Tsuchida, N., Ryder, T., Ohtsubo, E. 1982. Nucleotide sequence of the oncogene encoding the p21 transforming protein of Kirsten murine sarcoma virus. *Science*, 217:937–939.
264. Valk van der, M. J. M., Hilling, D. E., Bastiaannet, E., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Beets, G. L., Figueiredo, N. L., Habr-Gama, A., Perez, R. O., Renehan, A. G., Velde van de, C. J. H. 2018. IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*, 391(10139):2537–2545.
265. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E. et al. 2013. Cancer genome landscapes. *Science*, 339:1546–58.
266. VSD – Veselības statistikas datubāze. Pieejams: https://statistika.spkc.gov.lv/pxweb/lv/Health/Health__Saslimstiba_Slimibu_Izplatiba__Onkologija/?tablelist=true [sk. 25.10.2024.]
267. Vuong, T., Devic, S. 2015. High-dose-rate pre-operative endorectal brachytherapy for patients with rectal cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 7:183–188.
268. Walker, A. S., Zwintscher, N. P., Johnson, E. K., Maykel, J. A., Stojadinovic, A., Nissan, A., Avital, I., Brücher, B. L. D. M., Steele, S. R. 2014. Future directions for monitoring treatment response in colorectal cancer. *Journal of Cancer*, 5:44–57.
269. Wanebo, H. J., Koness, R. J., Vezeridis, M. P., Cohen, S. I., Wroblewski, D. E. 1994. Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Annals of Surgery*, 220(4):586–95.
270. Wang, C. J., Zhou, Z. G., Wang, L., Yang, L., Zhou, B., Gu, J., Chen, H. Y., Sun, X. F. 2009. Clinicopathological significance of microRNA-31, -143, and -145 expression in colorectal cancer. *Disease Markers*, 26:27–34.
271. De Mattia, E., Roncato, R., Dalle Fratte, C., Ecça, F., Toffoli, G., Cecchin, E. 2019. The use of pharmacogenetics to increase the safety of colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Cancer Drug Resistance*, 2(1):116–130.
272. Wang, L., Fan, J., Guo, Y., Shang, S., Gao, H., Xu, J., Gao, P., Liu, E. 2025. The optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for patients with an unfavorable pathological response in locally advanced rectal cancer: a retrospective cohort study. *Frontiers in Oncology*, 15:1534148.

273. Wang, M., Zhang, P., Li, Y., Liu, G., Zhou, B., Zhan, L., Zhou, Z., Sun, X. 2012. The quantitative analysis by stem-loop real-time PCR revealed the microRNA-34a, microRNA-155, and microRNA-200c overexpression in human colorectal cancer. *Medical Oncology*, 29:3113–3118.
274. Wang, X., Zheng, Z., Zhu, H. et al. 2021. Timing to achieve the best recurrence-free survival after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: experience in a large-volume centre in China. *International Journal of Colorectal Diseases*, 36:1007–1016.
275. Weber, J. A., Baxter, D. H., Zhang, S., Huang, D. Y., Huang, K. H., Lee, M. J., Galas, D. J., Wang, K. 2010. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clinical Chemistry*, 56:1733–1741.
276. Wei, I. H., Garcia-Aguilar, J. 2018. Non-operative management of rectal cancer: Understanding tumor biology. *Minerva Chirurgica*, 73: 601–618.
277. Wei, I. H., Garcia-Aguilar, J. 2018. Nonoperative management of rectal cancer: Understanding tumor biology. *Minerva Chirurgica*, 73:601618.
278. Yamashita, K., Matsuda, T., Hasegawa, H., Mukohyama, J., Arimoto, A., Tanaka, T., Yamamoto, M., Matsuda, Y., Kanaji, S., Nakamura, T. et al. 2019. Recent advances of neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: Future treatment perspectives. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 3:24–33.
279. Yang, M. H., Yu, J., Jiang, D. M., Li, W. L., Wang, S., Ding, Y. Q. 2014. MicroRNA-182 targets special AT-rich sequence-binding protein 2 to promote colorectal cancer proliferation and metastasis. *Journal of Translational Medicine*, 12:109.
280. Yang, Y., Wang, G., He, J., Zhang, J., Xi, J., Wang, F. 2018. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 52:20–24.
281. Ye, H., Wang, Y., Yao, S., Liu, Z., Liang, C., Zhu, Y., Cui, Y., Zhao, K. 2023. Necrosis score as a prognostic factor in stage I-III colorectal cancer: a retrospective multicentre study. *Discover Oncology*, 14(1):61.
282. Yeh, C. M., Lai, T. Y., Hu, Y. W., Teng, C. J., Huang, N., Liu, C. J. 2024. The impact of surgical volume on outcomes in newly diagnosed colorectal cancer patients receiving definitive surgeries. *Scientific Reports*, 14:8227.
283. Yeom, S. S., Park, I. J., Jung, S. W., Oh, S. H., Lee, J. L., Yoon, Y. S., Kim, C. W., Lim, S. B., Kim, N., Yu, C. S., Kim, J. C. 2017. Outcomes of patients with abdominoperineal resection (APR) and low anterior resection (LAR) who had very low rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 96(43):e8249.
284. Yildirim, H. C., Gunenc, D., Almuradova, E., Sutcuoglu, O., Yalcin, S. 2025. A Narrative Review of RAS Mutations in Early-Stage Colorectal Cancer: Mechanisms and Clinical Implications. *Medicina*, 61:408.
285. Yoo, B. C., Yeo, S. G. 2017. Clinical utility of pretreatment prediction of chemoradiotherapy response in rectal cancer: A review. *EPMA Journal*, 8:61–67.
286. Yu, A.M., Tian, Y., Tu, M.J., Ho, P.Y., Jilek, J.L. 2016. MicroRNA Pharmacopigenetics: Posttranscriptional Regulation Mechanisms behind Variable Drug Disposition and Strategy to Develop More Effective Therapy. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(3):308–19.
287. Yu, J., Li, N., Wang, X., Ren, H., Wang, W., Wang, S., Song, Y., Liu, Y., Li, Y., Zhou, X., Luo, A., Liu, Z., Jin, J. 2016. Circulating serum microRNA-345 correlates with unfavorable pathological response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*, 7(39):64233–64243.
288. Yu, S. K., Chand, M., Tait, D. M., Brown, G. 2014. Magnetic resonance imaging-defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy. *European Journal of Cancer*, 50:920–927.
289. Yuan, Z., Wang, S., Ni, .K, Zhan, Y., Ma, H., Liu, X., Xin, R., Zhou, X., Liu, Z., Zhao, X., Yin, X., Ping, H., Liu, Y., Wang, W., Yan, S., Han, Q., Cui, W., Zhang, X., Zhang, Q., Zhang, C. 2022. Circulating Methylated SEPT9 DNA Analyses to Predict Recurrence Risk and Adjuvant Chemotherapy Benefit in Stage II to III Colorectal Cancer. *Medical Science Monitor*, 28:e937757.

290. Yuge, K., Miwa, K., Fujita, F., Murotani, K., Shigaki, T., Yoshida, N., Yoshida, T., Koushi, K., Fujiyoshi, K., Nagasu, S., Akagi, Y. 2023. Comparison of long-term quality of life based on surgical procedure in patients with rectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 13:1197131.
291. Yun, J. A., Huh, J. W., Kim, H. C., Park, Y. A., Cho, Y. B., Yun, S. H., Lee, W. Y., Chun, H. K. 2016. Local recurrence after curative resection for rectal carcinoma: The role of surgical resection. *Medicine (Baltimore)*, 95(27):e3942.
292. Yuval, J. B., Garcia-Aguilar, J. 2021. Watch-and-wait Management for Rectal Cancer After Clinical Complete Response to Neoadjuvant Therapy. *Advances in Surgery*, 55:89–107.
293. Zang, W., Liu, S., He, H. 2016. Laparoscopic anterior resection of rectal cancer with lymph node dissection around the inferior mesenteric artery with preservation of the left colic artery (LAR-LND-PLCA). *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 1:20.
294. Zareifar, P., Ahmed, H. M., Ghaderi, P., Farahmand, Y., Rahnema, N., Esbati, R., Moradi, A., Yazdani, O., Sadeghipour, Y. 2024. MiR-142-3p/5p role in cancer: From epigenetic regulation to immunomodulation. *Cell Biochemistry & Function*, 42(2):e3931.
295. Zewude, W. C., Derese, T., Suga, Y., Teklewold, B. 2021. Quality of Life in Patients Living with a Stoma. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 31(5):993–1000.
296. Zhang, L. N., OuYang, P. Y., Xiao, W. W., Yu, X., You, K. Y., Zeng, Z. F., Xu, R. H., Gao, Y. H. 2015. Elevated CA19-9 as the Most Significant Prognostic Factor in Locally Advanced Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine*, 94:e1793.
297. Zhang, Y., Yan, L., Wu, Y., Xu, M., Liu, X., Guan, G. 2020. Worse treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in young patients with locally advanced rectal cancer. *BMC Cancer*, 20: 854.
298. Zheng, K., Jin, L., Shen, F. et al. 2023. The impact of extended waiting time on tumor regression after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi [Chinese journal of surgery]*, 61(9):775–781.
299. Zhu, G., Pei, L., Xia, H. et al. 2021. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Molecular Cancer*, 20(1):143.
300. Zhu, P., Liu, J., Lu, M., Wu, G., Lin, X., Cai, L., Zhang, X. 2019. Influence and mechanism of miR-99a suppressing development of colorectal cancer (CRC) with diabetes mellitus (DM). *OncoTargets and Therapy*, 12:10311–10321.

Pateicības

Paldies manam darba vadītājam profesoram Edvīnam Miklaševičam par pacietību, starpdisciplināro sadraudzību un atbalstu. Jūsu uztveres vieglums un humors izaicinājumu brīžos vienmēr uzturēja pārliecību, ka no jebkura labirinta ir izeja.

Paldies manam darba vadītājam asoc. profesoram Andrim Gardovskim par ticību maniem spēkiem – pateicoties tam, es kļuvu stiprāka.

Paldies profesorei Zandai Danebergai par nenovērtējamo atsaucību, pedantisko pieeju problēmu risināšanā, sirsnību un cilvēcību – Jūs man devāt cerību grūtajos brīžos.

Paldies PSKUS Ķirurģijas klīnikas vadītājam profesoram Jānim Gardovskim par iespēju augt, attīstīties un pieaugt klīnikas kolektīvā – esmu pateicīga par profesionālajām iespējām un izaicinājumiem.

Paldies profesorei Miki Nakazawa-Miklaševičai par padomiem un vērtējumiem.

Paldies radiologei Ingai Naļivaiko par rūpīgo, centīgo darbu un augstajām prasībām pret sevi – tas mūsu medicīnu padara labāku.

Paldies patologam Jurijam Nazarovam par koleģialitāti un sadarbību.

Paldies dakterei Daniellai Zvinai par ieinteresētību un iesaistīšanos.

Paldies Mihailam Šatcam, Annetai Kļujevai un Svetlanai Gebrilai par tehnisko palīdzību.

Paldies pacientiem – par to, ka drīkstam gūt mācību no viņu sāpīgajiem dzīves notikumiem, lai mēģinātu no tiem pasargāt citus.

Paldies visiem maniem dzīves skolotājiem, kas mani ir veidojuši par ārstu un cilvēku, kāds esmu šobrīd.

Un vislielākais paldies manai ģimenei par nebeidzamo mīlestību, atbalstu, sapratni un kopābūšanu mana izaicinājuma ceļā. Paldies vislabākajai mammai Lijai Kokainei, kas līdzpārdzīvoja visas manas veiksmes un neveiksmes. Paldies manam mīlošajam vīram Aigaram Reblim, kas mani motivēja, atbalstīja un iedvesmoja. Un visbeidzot – paldies manam brīnišķīgajam dēlam Āronam Reblim par beznosacījuma mīlestību un jēgas piešķiršanu visam

Pielikumi

RSU Pētījumu ētikas komitejas lēmums (2016. g.)

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīgā, Dzirciema ielā 16, LV-1007
Tel.: 67409089

Komitejas sastāvs:

1. Profesors Olafs Brūvers, EK priekšsēdētājs;
2. Professore Vija Sīle; EK priekšsēdētāja vietniece;
3. Professore Regīna Kleina;
4. Profesors Guntars Pupelis;
5. Asoc. profesore Santa Purviņa;
6. Asoc. profesors Viesturs Liguts;
7. Asoc. profesors Voldemārs Arnis;
8. Docente Iveta Jankovska;
9. Docents Kristaps Circenis.

Pētījuma nosaukums: **Taisnās zarnas vēža molekulārbioloģiskie marķieri pacientiem pirms neaodjuvantu terapijas kā ārstēšanas efektivitātes prognostiskie faktori**

Iesniegšanas datums: **28.07.2016.**

Pieteikuma iesniedzējs: **Dr. Linda Kokaine-Šapovalova, 4. studiju gada rezidente**
RSU struktūrvienība **Tālākizglītības fakultāte**

RSU ētikas komiteja, izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) secina, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot pacientu medicīniskās dokumentācijas (laboratoro, radioloģisko, instrumentālo un morfoloģisko izmeklējumu datu, kā arī bioloģisko materiālu - asins paraugu, audu biopsijas materiālu) izpēti, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst biomedicīnas pētījuma ētikas prasībām. Ētikas komitejas lēmums ir piekrist pētījuma veikšanai. Iebildumu nav.

Ētiskā aspekta ieteikumi: **nav**

Izskaidrošanas formulārs: **nav nepieciešams**

Piekrišana piedalīties pētījumā: **nav nepieciešama**

Citi dokumenti: **saskaņots ar iestādi (iestādēm), kurā veic pētījumu**

Lēmums: piekrist pētījumam

Vārds, uzvārds: **Olafs Brūvers**

Tituls: **Profesors**

RSU ētikas komitejas priekšsēdētājs

Paraksts



Datums: **28.07.2016.**

RSU Pētījumu ētikas komitejas lēmums 2-PĒK-4/494/2022

Veidlapa Nr. E-9(3)
APSTIPRINĀTA
ar Rīgas Stradiņa universitātes rektora
2018. gada 26. septembra rīkojumu Nr. 5-1/238/2018

Rīgas Stradiņa universitātes
Pētījumu ētikas komitejas
LĒMUMS
Rīgā

21.11.2022

2-PĒK-4/494/2022

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1 Prof. Jānis Vētra	Dr.habil. med.	Morfoloģijas katedra
2 Asoc. Prof. Zanda Daneberga	Dr.med.	OI Molekulārās ģenētikas laboratorijas vadītāja
3 Asoc. Prof. Anita Vētra	Dr.med.	Rehabilitācijas katedras vadītāja
4 Prof. Ingrida Čēma	Dr.habil. med.	Mutes medicīnas katedras vadītāja
5 Docente Anna Junga	Dr.med.	Morfoloģijas laboratorijas vadītāja
6 Vadošā pētniece, docente Karina Palkova	Ph.D.	Advokāte, Doktora studiju programmas vadītāja
7 Marina Siņkovska		Datu drošības un pārvaldības nodaļas vadītāja

Pieteikuma iesniedzējs/i:**Linda Kokaine, Doktorantūras nodaļa****Pētījuma / pētnieciskā darba nosaukums:**

Taisnās zarnas vēža ārstēšanas efektivitātes prognostiskie faktori

Pētījumu ētikas komitejas sēdes datums:

27.10.2022.

Pētījuma protokols:

Pētījuma mērķi- noteikt iespējami prognostiskos neoadjuvantu terapijas efektivitātes klīniskos, radioloģiskos, ar ārstēšanu saistītos, morfoloģiskos un molekulārbioloģiskos faktorus pacientiem ar II un III stadijas taisnās zarnas vēzi. Minēto ir paredzēts sasniegt, veicot pētījuma dalībnieku retrospektīvo datu apkopojumu: pacienta personas dati, slimības un citu saslimšanu anamnētiskie dati; laboratoro, endoskopisko un radioloģisko izmeklējumu dati; primārās biopsijas un operācijas materiāla morfoloģiskās izmeklēšanas rezultāti; operācijas materiāla molekulārbioloģiska analizēšana (miRNS sekvenēšana); informācija par turpmāko slimības un ārstēšanas gaitu. Plānotā realizēšanai paredzēts izveidot 3 pētījuma grupas, atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Pētījums tiks veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju, Eiropas Padomes un Eiropas Savienības Tiesību aktu (Regulu), Latvijas un citiem normatīvajiem aktiem. Pacientiem, kuri piedalīsies pētnieciskajā projektā, nav gaidāms nekāds fizisks vai psiholoģisks kaitējums, riski vai apdraudējuma ārstēšanas gaitai nepastāv. Pētījumam nepieciešamā informācija tiks iegūta no jau veikto izmeklējumu rezultātiem un jau esošajiem audu paraugiem. Personu (dalībnieku) informēta brīvprātīga piekrišana piedalīties,

2. pielikuma turpinājums

iegūto personu datu apstrāde un aizsardzība, to pielietošana, glabāšana, anonimitāte un konfidencialitāte ir nodrošināta. Pētījumā izvirzītais mērķis, pielietotās metodes un pētījuma sabiedrības veselības ieguvums ir samērojams. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.

Komitejas lēmums:

Piekrīst pētījuma īstenošanai

Komitejas priekšsēdētājs Jānis Vētra

Tituls: Dr.habil. med., profesors.

ŠIS DOKUMENTS IR ELEKTRONISKI PARAKSTĪTS AR DROŠU ELEKTRONISKO
PARAKSTU UN SATUR LAIKA ZĪMOGU

K. Ķauķe
Tālrunis: 26691306

RSU Pētījumu ētikas komitejas lēmums 2-PĒK-4/120/2023

Veidlapa Nr. E-9(3)
APSTIPRINĀTA
ar Rīgas Stradiņa universitātes rektora
2018. gada 26. septembra rīkojumu Nr. 5-1/238/2018

Rīgas Stradiņa universitātes
Pētījumu ētikas komitejas
LĒMUMS
Rīgā

26.01.2023

2-PĒK-4/120/2023

	Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1	Profesors Jānis Vētra	Dr.habil. med.	Morfoloģijas katedra
2	Asoc. Prof. Zanda Daneberga	Dr.med.	OI Molekulārās ģenētikas laboratorijas vadītāja
3	Asoc. Prof. Anita Vētra	Dr.med.	Rehabilitācijas katedras vadītāja
4	Profesore Ingrida Čēma	Dr.habil. med.	Mutes medicīnas katedras vadītāja
5	Docente Anna Junga	Dr.med.	Morfoloģijas laboratorijas vadītāja
6	Vadošā pētniece, docente Karina Palkova	Ph.D.	Advokāte, Doktora studiju programmas vadītāja
7	Marina Siņkovska		Datu drošības un pārvaldības nodaļas vadītāja

Pieteikuma iesniedzējs/i:**Linda Kokaine, Doktorantūras nodaļa****Pētījuma / pētnieciskā darba
nosaukums:**

Taisnās zarnas vēža ārstēšanas efektivitātes prognostiskie faktori

**Pētījumu ētikas
komitejas sēdes datums:**

15.12.2022.

Pētījuma protokols:

Pētījuma mērķis - noteikt iespējami prognostiskos neoadjuvantu terapijas efektivitātes klīniskos, radioloģiskos, ar ārstēšanu saistītos, morfoloģiskos un molekulārbioloģiskos faktorus pacientiem ar II un III stadijas taisnās zarnas vēzi. Attiecībā uz pētījuma daļu, kurā tiks iesaistīti pacienti, kuru piekrišanu līdzdalībai pētījumā apliecina parakstīta informētās piekrišanas anketa, RSU Pētījumu ētikas komiteja 21.11.2022. ir pieņēmusi Lēmumu 2-PĒK-4/494/2022 – *Piekrīst pētījuma īstenošanai.*

Pētījumā ir paredzēts arī iekļaut datus no pacientiem, kas pētījuma uzsākšanas brīdī ir miruši un ir paiduši piekrišanu savu audu izmantošanai dzīves laikā (dokumentēti rakstiski vai pieejamajās datubāzēs, kurās apkopota iedzīvotāju personas dati un ar veselību saistītie dati; vai pacients paudis savu gribu piederīgajiem dzīves laikā mutiski) vai arī nav aizlieguši savu audu izmantošanu, kas būtu fiksēts kādā no iepriekš minētajiem informācijas avotiem.

Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus, pētījuma mērķi ir paredzēti sasniegt, veicot pacientu medicīniskās dokumentācijas (slimības vēstures un citi dati) izpēti, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī publicējot iegūtos rezultātus. Iegūto personu (pacientu) datu apstrāde un aizsardzība, to pielietošana, glabāšana, anonimitāte un konfidencialitāte ir nodrošināta. Pētījumā izvirzītais mērķis, pielietotās metodes un pētījuma sabiedrības veselības

3. pielikuma turpinājums

ieguvums ir samērojams, personas datu aizsardzība ir nodrošināta, pētījums atbilst pētījuma ētikas prasībām. Pētījuma protokols sastādīts atbilstoši Pacientu tiesību likuma 10. panta 8.¹ daļas prasībām. Medicīniskajā dokumentācijā fiksētos pacienta datus atļauts izmantot pēc atbilstošo ārstniecības iestāžu piekrišanas.

Komitejas lēmums:

Piekrist pētījuma īstenošanai.

Komitejas priekšsēdētājs Jānis Vētra

Tituls: Dr.habil. med., profesors.

ŠIS DOKUMENTS IR ELEKTRONISKI PARAKSTĪTS AR DROŠU ELEKTRONISKO
PARAKSTU UN SATUR LAIKA ZĪMOGU

K. Ķauķe
Tālrunis: 26691306

Informētā piekrišana dalībai pētījumā

Cienītā kundze / Godātais kungs!

Mēs uzaicinām Jūs piedalīties pētījumā *“Taisnās zarnas vēža ārstēšanas efektivitātes prognostiskie faktori”*, ko veic Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Ķirurģijas klīnika sadarbībā ar Patoloģijas institūtu un Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Onkoloģijas institūtu. Vēlamies Jūs iepazīstināt ar pētījuma mērķi, norisi un saturu. Pirms šī dokumenta parakstīšanas rūpīgi izlasiet visu informāciju. Pirms dokumenta parakstīšanas Jums ir tiesības uzdot jautājumus par pētījumu un saņemt uz tiem atbildes.

Problēmas aktualitāte

Taisnās zarnas vēzis ir viens no biežāk sastopamajiem vēžu veidiem Latvijā un Eiropā. Latvijā ik gadu konstatē ap 500 jaunus saslimšanas gadījumus ar taisnās zarnas vēzi. Taisnās zarnas vēža precīzai pirmsoperācijas stadijas noteikšanai ir izšķiroša nozīme turpmākās ārstēšanas izvēlē un pacienta dzīvildzē. Standarta ārstēšanas metode neizplatīta (II un III stadijas) taisnās zarnas vēža gadījumā sevī ietver pirmsoperācijas staru un ķīmijterapiju vai tikai staru terapiju (neoadjuvantā terapija), kam seko ķirurģiska ārstēšana – taisnās zarnas rezekcija/ekstirpācija (izgriešana) ar vai bez stomas izveidošanas (zarnas izvadišana vēdera priekšējā sienā). Līdzšinējā pieredze liecina par to, ka neoadjuvantajai terapijai ir būtiska nozīmē audzēja apjoma un izplatības samazināšanā, tādējādi uzlabojot ķirurģiskās ārstēšanas radikalitāti un turpmāko pacienta dzīves prognozi. Turklāt ir novērots, ka apmēram 10–20 % gadījumu neoadjuvantās terapijas rezultātā audzējs izzūd pavisam. Neskatoties uz to, arī šajos gadījumos, balstoties uz šobrīd Eiropā pieņemtajām vadlīnijām, tiek veikta ķirurģiska ārstēšana. Tomēr pēdējās desmitgades laikā arvien aktuālāka kļūst alternatīva ārstēšanas pieeja – gadījumos, kad pēc neoadjuvantās terapijas novēro pilnīgu audzēja izzušanu, operāciju neveic, bet tā vietā veic regulāru pacienta novērošanu un audzēja zonas kontroli, ņemot vērā, ka apmēram 25 % pacientu tomēr tiek novērota audzēja atjaunošanās pāris mēnešu vai gadu laikā pēc saņemtās ārstēšanas. Šajos gadījumos tiek veikta standarta ķirurģiska ārstēšana. Pēdējo gadu pētījumi ir pierādījuši, ka onkoloģiskās drošības rezultāts pacientiem, kam tiek piemērota novērošanas taktika, ir līdzvērtīgs tiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana. Kopumā, lai gan novērošanas taktikai ir zināms risks, tomēr lielākajā daļā gadījumu (ja audzējs pēc neoadjuvantās terapijas ir izzudis) tā sniedz iespēju izvairīties no liela apjoma, dzīves kvalitāti ietekmējošas operācijas veikšanas. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas par audzēja atšķirīgo “uzvedību” neoadjuvantās terapijas laikā, ir aktuāli pētījumi par taisnās zarnas vēža prognostiskajiem faktoriem, kas ļautu paredzēt iespējamo audzēja atbildes reakciju jau pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Pētījuma mērķis

Izvērtēt II un III stadijas taisnās zarnas vēža īpatnības atkarībā no tā atbildes reakcijas uz pirmsoperācijas staru un ķīmijterapiju.

Pētījuma norise

Pētījumā paredzēts iekļaut pacientus ar II un III stadijas taisnās zarnas vēzi, kas ir saņēmuši pirmsoperācijas staru un ķīmijterapiju vai tikai staru terapiju (neoadjuvantā terapija) laika posmā no 2015. gada 31. oktobra līdz 2021. gada 31. oktobrim un kam ir veikta ķirurģiska ārstēšana VSIA “Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīca” Ķirurģijas klīnikā. Pacienti tiks iedalīti 3 grupās: 1. tie, kam ir bijusi mērena atbildes reakcija uz neoadjuvantu terapiju, 2. tie, kam ir bijusi laba atbildes reakcija uz neoadjuvantu terapiju, 3. tie, kam audzējs neoadjuvantās terapijas ietekmē ir pilnībā izzudis. Veicot minēto grupu salīdzināšanu, tiks apkopota informācija par veiktajiem pirms un pēcoperācijas

izmeklējumiem (endoskopiskie un radioloģiskie), kā arī operāciju materiāla (izoperētais zarnas segments kopā ar audzēju) mikroskopiskās izvērtēšanas rezultātiem. Pētījuma ietvaros tiks apkopoti līdz šim veikto izmeklējumu rezultāti, kā arī tiks veikta operāciju materiāla papildus molekulārbioloģiska izmeklēšana. Pētījums ir retrospektīvs – balstīts uz jau notikušu izmeklējumu rezultātu apkopošanu. Operāciju materiāla padziļinātai molekulārbioloģiskai izmeklēšanai paredzēts izmantot jau līdz šim sagatavoto un izvērtēto materiālu, kas tiek uzglabāts PSKUS Patoloģijas institūtā. Iegūtos rezultātus paredzēts salīdzināt starp iepriekš minētajām grupām.

Ieguvumi

Pētījuma mērķis ir noteikt molekulārbioloģiskas atšķirības audos atkarībā no audzēja atbildes reakcijas uz neoadjuvanto terapiju. Pētījuma gaitā plānots atrast papildu marķierus, kas ļautu prognozēt taisnās zarnas vēža reaktivitāti uz neoadjuvanto terapiju. Piedaloties pētījumā, Jūs atbalstāt medicīnas un zinātnes virzību Latvijā. Ar pacienta slimību un ārstēšanos saistīto faktu un materiāla analīze ir pamats jaunu ārstēšanas metožu atklāšanai un līdzšinējās ārstēšanas efektivitātes uzlabošanai. Piedalīšanās pētījumā nenesīs tūlītēju labumu, bet gan kalpos jaunu zināšanu iegūšanai par minēto slimību nākotnē, kas, iespējams, varēs palīdzēt tiem cilvēkiem, kas slimo ar taisnās zarnas vēzi.

Risks un neērtības

Pētījumam nepieciešamā informācija tiks iegūta no jau veikto izmeklējumu rezultātiem un jau esošajiem audu paraugiem. Piedalīšanās pētījumā Jūsu veselībai nenodarīs nekādu ļaunumu un neietekmēs Jūsu ārstēšanas gaitu.

Personas datu apstrāde

Tiks apkopoti dati par vecumu, dzimumu, audzēja pirmsoperācijas stadiju, radioloģisko izmeklējumu rezultātiem, saņemto pirmsoperācijas terapiju (staru un ķīmijterapija), veiktās operācijas apjomu, operācijas materiāla morfoloģiskās un molekulārbioloģiskās izmeklēšanas rezultātiem un pēcoperācijas terapiju, slimības gaitu.

Konfidencialitāte un datu drošība

Pētījumā iegūto datu uzglabāšanā tiks ievērota pilnīga konfidencialitāte, tie būs pieejami tikai slēgtai pētnieku grupai, kas saistīta ar pētījumu. Pacientam, piekļūstot piedalīties pētījumā, tiks piešķirts identifikācijas kods, ar kuru viņa dati tiks uzglabāti speciāli pētījumam izveidotā datu bāzē. Piekļuve šai datubāzei būs tikai slēgtai pētnieku grupai. Dati tiks uzglabāti bez laika ierobežojuma. Mēs apliecinām, ka projektā tiks ievērota pacientu datu aizsardzība un konfidencialitāte atbilstoši spēkā esošajiem normatīvajiem aktiem vispārējo cilvēktiesību, fizisko personu datu aizsardzības un biomedicīnas jomā.

Brīvprātīga piedalīšanās

Piedalīšanās šajā pētījumā ir brīvprātīga. Jūsu atteikšanās piedalīties pētījumā neradīs nekādu nevēlamu ietekmi uz Jums sniegtās veselības aprūpes kvalitāti.

Ja jums ir jebkādi jautājumi par šo pētījumu, lūdzu, sazinieties ar dr. Lindu Kokaini, zvanot vai sūtot sms darbdienās pl.09:00-18:00 pa tālr. 23273845 vai rakstot uz e-pastu linda.kokaine@stradini.lv.

Šis dokuments ir sastādīts divos eksemplāros, no kuriem viens atrodas pie pētījuma veicēja, bet otrs – pie pētījuma dalībnieka.

Es ar savu parakstu apliecinu, ka: **(atzīmēt savu izvēli ar X)**

- ☐ esmu iepazinies/-usies ar šī dokumenta saturu;
- ☐ PIEKRĪTU piedalīties šajā pētījumā;
- ☐ SAPROTU, ka mana dalība šajā pētījumā ir brīvprātīga un atteikšanās piedalīties pētījumā vai dalības pārtraukšana neizraisīs nekādas nelabvēlīgas sekas vai izmaiņas ārstēšana plānā;
- ☐ PIEKRĪTU, ka pētījuma laikā atbilstoši tiesiskā regulējuma prasībām tiek savākti, uzglabāti un apstrādāti mani personas dati (vecums, dzimums) un medicīnisko izmeklējumu rezultāti, dati no manas slimības vēstures;
- ☐ PIEKRĪTU, ka mans bioloģiskais materiāls, kas iegūts operācijas laikā, pētījuma laikā glabāsies RSU Onkoloģijas institūta laboratorijā un var tikt izmantots šī un/vai citu medicīnisku pētījumu ietvaros, kuri ieguvuši Ētikas komitejas atzinumu par atbilstību bioētikas normām, veicot tā laboratoru, morfoloģisku, imūnhistoķīmisku vai ģenētisku izmeklēšanu Latvijā un ārpus tās;
- ☐ PIEKRĪTU, ka anonīmi dati un rezultāti, kas iegūti pētījumā, var tikt publicēti;
- ☐ VĒLOS tikt informēts/a par pētījuma laikā iegūtiem nejaušiem atklājumiem;
- ☐ NEVĒLOS tikt informēts/a par pētījuma laikā iegūtiem nejaušiem atklājumiem;

Vārds, uzvārds

Paraksts

Datums

Ārsts/klīnicists:

Vārds, uzvārds

Paraksts

Datums

Informētā piekrišana dalībai pētījumā

Informācija mirušās personas piederīgajam

Cienītā kundze / Godātais kungs!

Mēs vēlamies Jūs informēt par pētījumu ***“Taisnās zarnas vēža ārstēšanas efektivitātes prognostiskie faktori”***, ko veic Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Ķirurģijas klīnika sadarbībā ar Patoloģijas institūtu un Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Onkoloģijas institūtu. Vēlamies Jūs iepazīstināt ar pētījuma mērķi, norisi un saturu. Pirms šī dokumenta parakstīšanas rūpīgi izlasiet visu informāciju. Pirms dokumenta parakstīšanas Jums ir tiesības uzdot jautājumus par pētījumu un saņemt uz tiem atbildes.

Problēmas aktualitāte

Taisnās zarnas vēzis ir viens no biežāk sastopamajiem vēžu veidiem Latvijā un Eiropā. Latvijā ik gadu konstatē ap 500 jaunus saslimšanas gadījumus ar taisnās zarnas vēzi. Taisnās zarnas vēža precīzai pirmsoperācijas stadijas noteikšanai ir izšķiroša nozīme turpmākās ārstēšanas izvēlē un pacienta dzīvildzē. Standarta ārstēšanas metode neizplatīta (II un III stadijas) taisnās zarnas vēža gadījumā sevī ietver pirmsoperācijas staru un ķīmijterapiju vai tikai staru terapiju (neoadjuvantā terapija), kam seko ķirurģiska ārstēšana – taisnās zarnas rezekcija/ekstirpācija (izgriešana) ar vai bez stomas izveidošanas (zarnas izvadīšana vēdera priekšējā sienā). Līdzšinējā pieredze liecina par to, ka neoadjuvantajai terapijai ir būtiska nozīmē audzēja apjoma un izplatības samazināšanā, tādējādi uzlabojot ķirurģiskās ārstēšanas radikalitāti un turpmāko pacienta dzīves prognozi. Turklāt ir novērots, ka apmēram 10–20 % gadījumu neoadjuvantās terapijas rezultātā audzējs izzūd pavisam. Neskatoties uz to, arī šajos gadījumos, balstoties uz šobrīd Eiropā pieņemtajām vadlīnijām, tiek veikta ķirurģiska ārstēšana. Tomēr pēdējās desmitgades laikā arvien aktuālāka kļūst alternatīva ārstēšanas pieeja – gadījumos, kad pēc neoadjuvantās terapijas novēro pilnīgu audzēja izzušanu, operāciju neveic, bet tā vietā veic regulāru pacienta novērošanu un audzēja zonas kontroli, ņemot vērā, ka apmēram 25 % pacientu tomēr tiek novērota audzēja atjaunošanās pāris mēnešu vai gadu laikā pēc saņemtās ārstēšanas. Šajos gadījumos tiek veikta standarta ķirurģiska ārstēšana. Pēdējo gadu pētījumi ir pierādījuši, ka onkoloģiskās drošības rezultāts pacientiem, kam tiek piemērota novērošanas taktika, ir līdzvērtīgs tiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana. Kopumā, lai gan novērošanas taktikai ir zināms risks, tomēr lielākajā daļā gadījumu (ja audzējs pēc neoadjuvantās terapijas ir izzudis) tā sniedz iespēju izvairīties no liela apjoma, dzīves kvalitāti ietekmējošas operācijas veikšanas. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas par audzēja atšķirīgo “uzvedību” neoadjuvantās terapijas laikā, ir aktuāli pētījumi par taisnās zarnas vēža prognostiskajiem faktoriem, kas ļautu paredzēt iespējamo audzēja atbildes reakciju jau pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Pētījuma mērķis

Izvērtēt II un III stadijas taisnās zarnas vēža īpatnības atkarībā no tā atbildes reakcijas uz pirmsoperācijas staru un ķīmijterapiju.

Pētījuma norise

Pētījumā paredzēts iekļaut pacientus ar II un III stadijas taisnās zarnas vēzi, kas ir saņēmuši pirmsoperācijas staru un ķīmijterapiju vai tikai staru terapiju (neoadjuvantā terapija) laika posmā no 2015. gada 31. oktobra līdz 2021. gada 31. oktobrim un kam ir veikta ķirurģiska ārstēšana VSIA “Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca” Ķirurģijas klīnikā. Pacienti tiks iedalīti 3 grupās: 1. tie, kam ir bijusi mērena atbildes reakcija uz neoadjuvanto terapiju, 2. tie, kam ir bijusi laba atbildes reakcija uz

neoadjuvanto terapiju, 3. tie, kam audzējs neoadjuvantās terapijas ietekmē ir pilnībā izzudis. Veicot minēto grupu salīdzināšanu, tiks apkopota informācija par veiktajiem pirms un pēcoperācijas izmeklējumiem (endoskopiskie un radioloģiskie), kā arī operāciju materiāla (izoperētais zarnas segments kopā ar audzēju) mikroskopiskās izvērtēšanas rezultātiem. Pētījuma ietvaros tiks apkopoti līdz šim veikto izmeklējumu rezultāti, kā arī tiks veikta operāciju materiāla papildus molekulārbioloģiska izmeklēšana. Pētījums ir retrospektīvs – balstīts uz jau notikušu izmeklējumu rezultātu apkopošanu. Operāciju materiāla padziļinātai molekulārbioloģiskai izmeklēšanai paredzēts izmantot jau līdz šim sagatavoto un izvērtēto materiālu, kas tiek uzglabāts PSKUS Patoloģijas institūtā. Iegūtos rezultātus paredzēts salīdzināt starp iepriekš minētajām grupām.

Ieguvumi

Pētījuma mērķis ir noteikt molekulārbioloģiskas atšķirības audos atkarībā no audzēja atbildes reakcijas uz neoadjuvanto terapiju. Pētījuma gaitā plānots atrast papildu marķierus, kas ļautu prognozēt taisnās zarnas vēža reaktivitāti uz neoadjuvanto terapiju. Piedaloties pētījumā, Jūs atbalstāt medicīnas un zinātnes virzību Latvijā. Ar pacienta slimību un ārstēšanas saistīto faktu un materiāla analīze ir pamats jaunu ārstēšanas metožu atklāšanai un līdzšinējās ārstēšanas efektivitātes uzlabošanai. Piedalīšanās pētījumā nenesīs tūlītēju labumu, bet gan kalpos jaunu zināšanu iegūšanai par minēto slimību nākotnē, kas, iespējams, varēs palīdzēt tiem cilvēkiem, kas slimo ar taisnās zarnas vēzi.

Risks un neērtības

Dalība pētījumā nerada papildu apgrūtinājumus. Pētījumam nepieciešamā informācija tiks iegūta no jau veikto izmeklējumu rezultātiem un jau esošajiem audu paraugiem.

Pētījuma likumiskais pamatojums

Pētījuma ietvaros tiek ņemts vērā Latvijas Republikas likuma “Par miruša cilvēka ķermeņa aizsardzību un cilvēka audu un orgānu izmantošanu medicīnā” 4. pants, kas nosaka:

- Ja veselības informācijas sistēmā nav ziņu par mirušā cilvēka dzīves laikā izteikto gribu aizliegt vai atļaut izmantot savu ķermeni, audus un orgānus pēc nāves, ārstniecības iestādei (audu un orgānu ieguves centram) ir pienākums noskaidrot informāciju par mirušā cilvēka dzīves laikā izteikto gribu aizliegt vai atļaut izmantot savu ķermeni, audus un orgānus pēc nāves, vēršoties pie klātesošā tuvākā piederīgā (laulātā, vecākiem, pilngadīgā bērna, brāļa, māsas vai veselības informācijas sistēmā norādītās mirušā cilvēka kontaktpersonas).
- Tuvākā piederīgā sniegtā informācija tiek fiksēta mirušā cilvēka medicīniskajos dokumentos.
- Ja attiecīgajā valsts informācijas sistēmā nav ziņu par mirušā cilvēka dzīves laikā izteikto gribu aizliegt vai atļaut izmantot savu ķermeni, audus un orgānus pēc nāves un no tuvākajiem piederīgajiem atbilstoši šā panta pirmajai un otrajai daļai nav bijis iespējams noskaidrot viņa dzīves laikā izteikto gribu aizliegt vai atļaut izmantot savu ķermeni, audus un orgānus pēc nāves, ir prezumējama šā mirušā cilvēka dzīves laikā izteikta piekrišana atļaut izmantot savu ķermeni, audus un orgānus pēc nāves.
- Ja tuvāko piederīgo sniegtā informācija par mirušā cilvēka dzīves laikā izteikto gribu aizliegt vai atļaut izmantot savu ķermeni, audus un orgānus pēc nāves ir pretrunīga, viņa ķermeni, audus un orgānus izmantot aizliegts.

Personas datu apstrāde

Tiks apkopoti dati par vecumu, dzimumu, audzēja pirmsoperācijas stadiju, radioloģisko izmeklējumu rezultātiem, saņemto pirmsoperācijas terapiju (staru un ķīmijterapija), veiktās operācijas apjomu, operācijas materiāla morfoloģiskās un molekulārbioloģiskās izmeklēšanas rezultātiem un pēcoperācijas terapiju, slimības gaitu.

Konfidencialitāte un datu drošība

Pētījumā iegūto datu uzglabāšanā tiks ievērota pilnīga konfidencialitāte, tie būs pieejami tikai slēgtai pētnieku grupai, kas saistīta ar pētījumu. Piekrītot piedalīties pētījumā, pētāmajam pacientam tiks piešķirts identifikācijas kods, ar kuru viņa dati tiks uzglabāti speciāli pētījumam izveidotā datu bāzē. Piekļuve šai datubāzei būs tikai slēgtai pētnieku grupai. Dati tiks uzglabāti bez laika ierobežojuma. Mēs apliecinām, ka projektā tiks ievērota pacientu datu aizsardzība un konfidencialitāte atbilstoši spēkā esošajiem normatīvajiem aktiem vispārējo cilvēktiesību, fizisko personu datu aizsardzības un biomedicīnas jomā.

Brīvprātīga piedalīšanās

Piedalīšanās šajā pētījumā ir brīvprātīga. Jūsu atteikšanās piedalīties pētījumā neradīs nekādu nevēlamu ietekmi uz Jums sniegtās veselības aprūpes kvalitāti.

Ja jums ir jebkādi jautājumi par šo pētījumu, lūdzu, sazinieties ar dr. Lindu Kokaini, zvanot vai sūtot sms darbdienās pl.09:00-18:00 pa tālr. 23273845 vai rakstot uz e-pastu linda.kokaine@stradini.lv.

Šis dokuments ir sastādīts divos eksemplāros, no kuriem viens atrodas pie pētījuma veicēja, bet otrs – pie pētījuma dalībnieka.

Mirusī persona, uz kuru attiecināms pētījums:

Vārds, uzvārds, personas kods

Turpmāk uzskaitītais attiecas uz mirušā pacienta datu un bioloģiskā materiāla analīzi, kam savu piekrišanu sniedz pacienta piederīgais (t. i., laulātais vai pirmās / otrās / trešās / ceturtās pakāpes radnieks).

Es ar savu parakstu apliecinu, ka: **(atzīmēt savu izvēli ar X)**

- ☐ esmu iepazinies/-usies ar šī dokumenta saturu;
- ☐ PIEKRĪTU, ka mans mirušais piederīgais tiek iekļauts šajā pētījumā;
- ☐ PIEKRĪTU, ka pētījuma laikā atbilstoši tiesiskā regulējuma prasībām tiek savākti, uzglabāti un apstrādāti mirušās personas dati (vecums, dzimums) un medicīnisko izmeklējumu rezultāti, dati no slimības vēstures;
- ☐ PIEKRĪTU, ka mirušās personas bioloģiskais materiāls, kas iegūts operācijas laikā, pētījuma laikā glabāsies RSU Onkoloģijas institūta laboratorijā un var tikt izmantots šī un/vai citu medicīnisku pētījumu ietvaros, kuri ieguvuši Ētikas komitejas atzinumu par atbilstību bioētikas normām, veicot tā laboratoru, morfoloģisku, imūnhistoķīmisku vai ģenētisku izmeklēšanu Latvijā un ārpus tās;
- ☐ PIEKRĪTU, ka anonīmi dati un rezultāti, kas iegūti pētījumā, var tikt publicēti.

Mirušās personas
piederīgais:

Vārds, uzvārds

Paraksts

Datums

Ārsts/klīnicists:

Vārds, uzvārds

Paraksts

Datums

**Kopējā RNS (tajā skaitā miRNS) izdalīšana no FFPE audu paraugiem, lietojot
QIAGEN miRNeasy FFPE Kit protokolu (QIAGEN, ID: 217504)***

Darba protokola gaita:

- 1) ievieto divus 10 µm griezumus 2 ml ependorfā;
- 2) pievieno 320 µl deparafinizācijas šķīduma (*Deparaffinization Solution*, 16 ml, QIAGEN), veic vorteksēšanu (izmantojot *Vortex V-1 Plus*; Biosan) 10 s un centrifugēšanu (izmantojot *Dynamica 15R* centrifūgu) 10 s;
- 3) inkubē 56 °C 3 min., tad atdzesē istabas temperatūrā;
- 4) pievieno *spike-in* (eksogēnā kontrole) UniSp2,4,5;
- 5) pievieno 240 µl *Buffer PKD* šķīdumu un samaisa voreksējot;
- 6) centrifugē 1 min. ar ātrumu 10 000 rpm;
- 7) pievieno 10 µl proteināzi K, lēni samaisa pipetējot;
- 8) inkubē 56 °C 15 min., vienlaikus nodrošinot šķīduma samaisīšanu (izmantojot *Thermo-Shaker TS-100*; Biosan), tad 80 °C 15 min.;
- 9) veic zemākā, bezkrāsainā šķīduma slāņa pārnese uz jaunu 2 ml ependorfu;
- 10) inkubē uz ledu 3 min., tad centrifugē 15 min. ar ātrumu 13 500 rpm;
- 11) veic virsējā, caurspīdīgā slāņa pārnese uz jaunu 10 ml ependorfu (neskarot izveidojušos pārslaino saturu);
- 12) pievieno 25 µl *DNase Booster Buffer*, sajauc šķīdumu, viegli saskalinot, centrifugē 10 s;
- 13) inkubē istabas temperatūrā 15 min.;
- 14) pievieno 500 µl *Buffer RBC* un samaisa pipetējot;
- 15) pievieno 1750 µl 96 % etanolu un samaisa pipetējot;
- 16) pārnese 700 µl no parauga (iekļaujot precipitātu) uz *RNeasy MinElute* kolumnu, kas ievietota 2 ml kolektorā, aizver vāciņu, centrifugē to 15 s ar ātrumu $\geq 10\,000$ rpm, utilizē iegūto filtrātu;
- 17) atkārti iepriekšējo soli vairākas reizes, kamēr viss parauga tilpums ir izfiltrēts caur kolumnu;
- 18) pievieno 500 µl *Buffer RPE* kolumnā, aizver vāciņu, centrifugē 15 s ar ātrumu $\geq 10\,000$ rpm, utilizē filtrātu;
- 19) pievieno 500 µl *Buffer RPE* kolumnā, aizver vāciņu, centrifugē 2 min. ar ātrumu $\geq 10\,000$ rpm, utilizē kolektoru ar visu filtrātu;
- 20) ievieto *RNeasy MinElute* kolumnu jaunā 2 ml kolektorā, atver kolumnas vāciņu un centrifugē ar maksimālo ātrumu 5 min., utilizē kolektoru ar visu filtrātu;
- 21) ievieto *RNeasy MinElute* kolumnu jaunā 1,5 ml kolektorā, pievieno 30 µl no RNāzēm brīvu ūdeni uz kolumnas membrānas, aizver vāciņu un centrifugē 1 min. ar maksimālo ātrumu;
- 22) procesa rezultātā tiek iegūti 24 µl elutāta (kopējais RNS), kas tiek ievietoti un uzglabāti -80 °C (kopā 24 paraugi).

* <https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/rna-purification/mirna/mirneasy-ffpe-kit>

**Kopējā izdalītā RNS koncentrācijas mērīšana paraugos, lietojot
Thermo Fisher Invitrogen Qubit™ RNA BR Assay Kit (ID: Q10210, Q10211) protokolu
(fluorometrijas metode), un koncentrāciju izlīdzināšana visos paraugos****

Darba protokola gaita:

- 1) sagatavo *Qubit™* darba šķīdumu, atšķaidot *Qubit™* RNA BR reaģentu 1:200 ar RNA BR *Buffer* šķīdumu (0,95 µl + 189,05 µl = 190 µl vienā stobriņā);
- 2) sagatavo kalibrācijas šķīduma maisījumu, pievienojot 10 µl *Qubit™* standarta šķīdumu iepriekš sagatavotajam darba šķīdumam (kopējais tilpums katrā paraugā 200 µl), šādā veidā sagatavo divus kalibrācijas šķīdumus;
- 3) veic *Qubit™* 4 *Fluorometer* kalibrāciju;
- 4) sagatavo pārbaudāmo paraugu šķīdumus – katru atsevišķā stobriņā, kurā pievieno 198 µl *Qubit™* darba šķīdumu (sagatavojot iepriekš aprakstītajā veidā) un 2 µl no pārbaudāmā parauga (kopā 24 stobriņi);
- 5) katru paraugu vorteksē 3–5 s, tad inkubē istabas temperatūrā 2 min.;
- 6) veic spektrofotometriju ar *Qubit™* 4 *Fluorometer* un nolasa rezultātus (kopējā RNS koncentrācija, ng/µl);
- 7) normalizē katra parauga RNS koncentrāciju, pievienojot atbilstoši nepieciešamo no RNāzēm brīvā ūdens daudzumu, to iepriekš aprēķinot.

** https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/Qubit_RNA_BR_Assay_UG.pdf

**Reversās transkripcijas (RT) reakcija cDNS sintēzei, lietojot
*QIAGEN miRCURY LNA RT Kit (QIAGEN, ID: 339340)******

Darba protokola gaita:

- 1) sagatavo komplektā esošos šķīdumus – 5× *miRCURY RT Reaction Buffer* (novieto uz ledus), no RNāzēm brīvais ūdens (novieto istabas temperatūrā), 10× *miRCURY RT Enzyme* (izņem no saldētavas –20 °C tikai īsi pirms lietošanas). Visus šķīdumus viegli saskalina un nocentrifugē;
- 2) sagatavo *UniSp6 RNS spike-in* (eksogēnā kontrole), pievienojot 80 µl no nukleāzēm brīvo ūdeni, sajauc vorteksējot; atstāj 20–30 min. uz ledus, tad sajauc vorteksējot; sadala alikvotos un šajā etapā nelietojamu daļu novieto uzglabāšanai –20 °C;
- 3) sagatavo kopējā RNS paraugus;
- 4) sagatavo reversās transkripcijas *MasterMix* (sastāvdaļas turot uz ledus) atbilstoši aprēķinam* (8.1. tabula):

8.1. tabula

Reversās transkripcijas *MasterMix* pagatavošana

<i>MasterMix</i>	Tilpums vienai reakcijai (pēc protokola)	Aktuālajai RNS koncentrācijai adaptētais tilpums (1 reakcijai)	Aktuālajai RNS koncentrācijai adaptētais tilpums (24 reakcijām)
5× <i>miRCURY RT Reaction Buffer</i>	2 µl	8 µl	192 µl
No RNāzēm brīvais ūdens	4,5 µl	18 µl	432 µl
10× <i>miRCURY RT Enzyme Mix</i>	1 µl	4 µl	96 µl
<i>Spike-in</i>	0,5 µl	UniSp6 2 µl + Celms R39 2 µl	48 + 48 µl
RNS (5 ng/µl)	2 µl	8 µl (20 ng/µl)	NA
Reakcijas kopējais tilpums	10 µl	42 µl	NA

* Veicot reakcijas šķīdumu sagatavošanu, tiek ņemti vērā darba procesa laikā iespējamie tilpuma zudumi, kā dēļ šķīdums tiek sagatavots vēl papildus 10 % apjomā no kopējā tilpuma (nav attiecināms uz bioloģiskajiem paraugiem).

- 5) inkubē 60 min + 42 °C, izmantojot *Peqlab PeqSTAR96 X* termocikleri;
- 6) inkubē 5 min + 95 °C, izmantojot *Peqlab PeqSTAR96 X* termocikleri, lai inaktivētu reversās transkriptāzes enzīmu;
- 7) novieto turpmākai uzglabāšanai +4 °C (ja ilgstoši uzglabā, tad –20 °C).

*** <https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/pcr-qpcr-dpcr/qpcr-assays-and-instruments/mirna-qpcr-assay-and-panels/mircury-lna-rt-kit>

**Reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakcija (RT-PCR), veicot
miRNS profilēšanu (kopā 752 miRNA) atlasītajos paraugos, lietojot
miRCURY LNA miRNA miRNome PCR Panels protokolu
(QIAGEN, ID: 339322)******

Darba protokola gaita:

- 1) sagatavo nepieciešamos elementus – iepriekš sagatavoto cDNS, PCR plates ar gatavajiem praimeriem (384 rezervuāru plates, kuros ir “izžāvēti” praimerī – katrs rezervuārs paredzēts vienai noteiktai reakcijai; 8 no tiem – kontroles rezervuāri bez pievienota praimera. MiRNS praimeru saraksts apkopots 9.1. tabulā), no RNāzēm brīvo ūdeni, 2× *miRCURY LNA SYBR Green Master Mix* (satur *QuantiNova*® DNS polimerāzi), ROX references krāsvielu;
- 2) sagatavo ROX references krāsvielu attiecībā 1:200 (zema koncentrācija, ņemot vērā, ka sekojošo PCR plānots veikt ar *ViiA 7* reālā laika PCR sistēmu);
- 3) veic katra cDNS atšķaidīšanu, pievienojot 1580 µl no RNāzēm brīvo ūdeni (atšķaidot iepriekšējo koncentrātu 80×);
- 4) sagatavo reakcijas šķīdumu (istabas temperatūrā) atbilstoši aprēķinam* (9.1. tabula):

1.1. tabula

Reakcijas šķīduma pagatavošana

Sastāvdaļas	Tilpums vienai reakcijai	Tilpums 384 reakcijām
2× <i>miRCURY SYBR Green Master Mix</i>	5 µl	1920
ROX references krāsvielu	0,05 µl	19,2
cDNS (80×)	4 µl	1,536
No RNāzēm brīvais ūdens	1 µl	384
Reakcijas kopējais tilpums	10,05 µl	NA

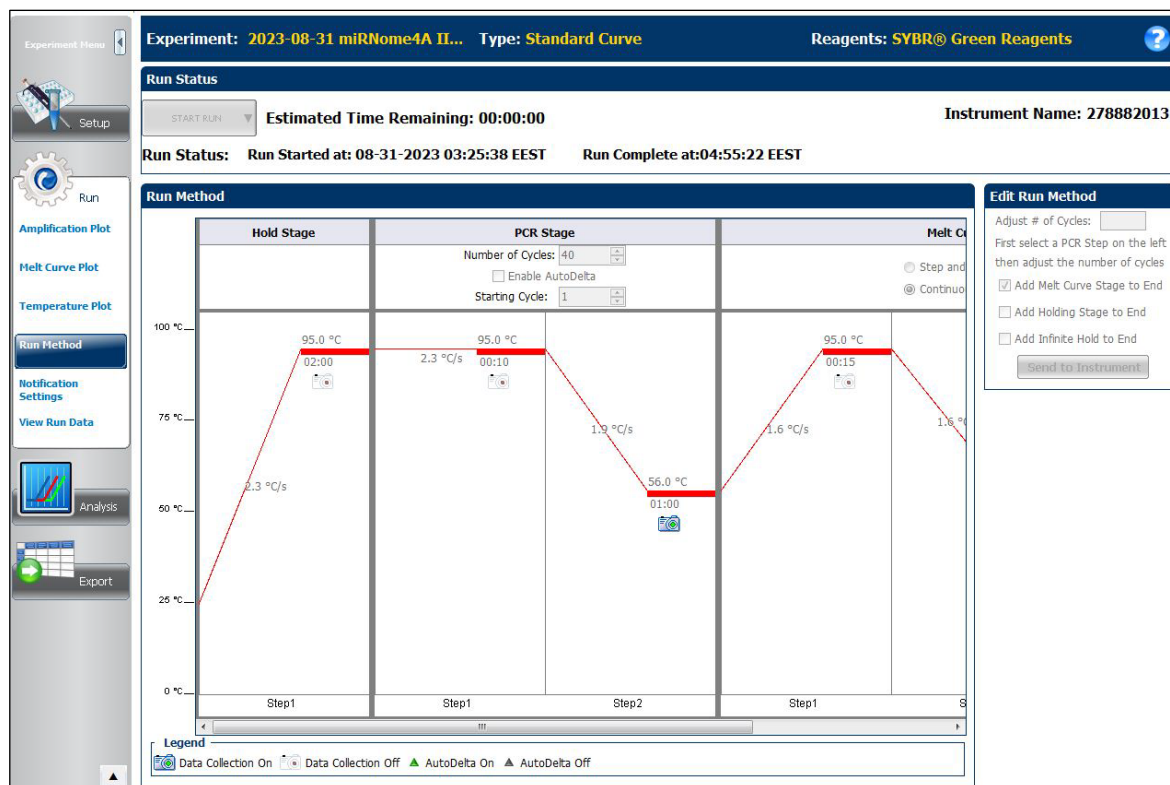
* Veicot reakcijas šķīdumu sagatavošanu, tiek ņemti vērā darba procesa laikā iespējamie tilpuma zudumi, kā dēļ šķīdums tiek sagatavots vēl papildus 10 % apjomā no kopējā tilpuma (nav attiecināms uz bioloģiskajiem paraugiem).

- 5) pipetē reakcijas šķīdumu (tiek atkārtots ar katru cDNS) uz PCR platēm;
- 6) nogaida 5 min. (lai ļautu “izžāvētajiem” praimeriem izšķīst), tad centrifugē 10 s;
- 7) ievieto PCR plati *ViiA 7* reālā laika PCR sistēmā un programmē uz attiecīgo režīmu (9.2. tabula un 9.1. attēls):

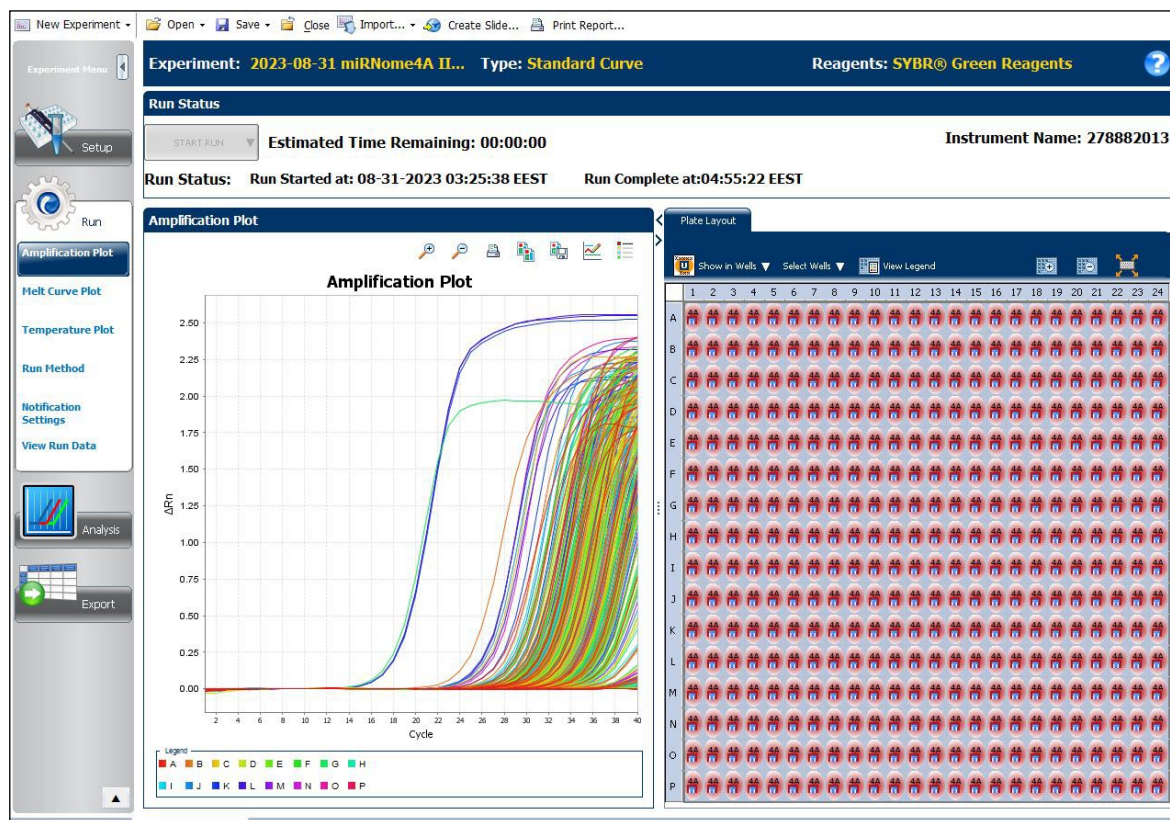
1.2. tabula

PCR režīms *ViiA 7* reālā laika PCR sistēmā

	Laiks	Temperatūra	Ātrums
1. solis – sākotnējā PCR aktivizācija (lai aktivizētu <i>QuantiNova</i> ® DNS polimerāzi)	2 min.	95 °C	Maksimālais
2. solis – denaturācija	10 s	95 °C	Maksimālais
3. solis – kombinētā atdzesēšana	60 s	56 °C	Maksimālais
Ciklu skaits	40		
Kušanas līknes analīze	60–95 °C		

9.1. attēls. PCR režīms *Via 7* reālā laika PCR sistēmā

Via 7 automātiski ģenerē attēlus ar amplifikācijas līknēm (skat. 9.2. attēlu) un automātiski tos konvertē *Excel* faila formātā.

9.2. attēls. Amplifikācijas līknes *Via 7* reālā laika PCR sistēmā

Skrīninga etapā identificētās miRNS

hsa-miR-7-5p	hsa-miR-16-5p	hsa-miR-99b-5p	hsa-miR-654-5p	hsa-miR-631
hsa-miR-217-5p	hsa-miR-98-5p	hsa-miR-431-5p	hsa-miR-545-3p	hsa-miR-34c-5p
hsa-miR-337-5p	hsa-miR-185-5p	hsa-miR-23b-3p	hsa-miR-29b-2-5p	hsa-miR-211-5p
hsa-miR-328-3p	hsa-miR-25-3p	hsa-miR-367-3p	hsa-miR-491-5p	hsa-miR-454-3p
hsa-miR-374b-3p	hsa-miR-765	hsa-miR-505-3p	hsa-miR-92b-3p	hsa-let-7f-5p
hsa-miR-143-3p	hsa-miR-24-3p	hsa-miR-18a-5p	hsa-miR-665	hsa-miR-30e-5p
hsa-miR-623	hsa-miR-369-5p	hsa-miR-92a-3p	hsa-miR-506-3p	hsa-miR-34a-5p
hsa-miR-520c-3p	hsa-miR-425-5p	hsa-miR-500a-5p	hsa-miR-363-3p	hsa-miR-663a
hsa-miR-557	hsa-miR-590-5p	hsa-miR-887-3p	hsa-miR-132-3p	hsa-miR-518e-3p
hsa-miR-218-5p	hsa-miR-760	hsa-miR-491-3p	hsa-miR-651-5p	hsa-miR-29b-3p
hsa-miR-136-5p	hsa-miR-574-3p	hsa-miR-423-3p	hsa-miR-628-3p	hsa-miR-658
hsa-miR-127-5p	hsa-miR-130b-3p	hsa-miR-126-3p	hsa-miR-432-5p	hsa-miR-572
hsa-miR-140-5p	hsa-miR-30c-5p	hsa-miR-421	hsa-miR-154-3p	hsa-miR-802
hsa-miR-31-3p	hsa-miR-133b	hsa-miR-376b-3p	hsa-miR-27a-3p	hsa-miR-521
hsa-miR-20b-3p	hsa-miR-524-5p	hsa-miR-302c-3p	hsa-miR-376c-3p	hsa-miR-433-3p
hsa-miR-325	hsa-miR-23a-3p	hsa-miR-625-3p	hsa-miR-940	hsa-miR-660-5p
hsa-miR-509-3-5p	hsa-miR-193b-3p	hsa-miR-339-5p	hsa-miR-22-5p	hsa-let-7c-5p
hsa-miR-210-3p	hsa-miR-501-5p	hsa-miR-873-5p	hsa-miR-224-5p	hsa-miR-28-5p
hsa-miR-199b-5p	hsa-miR-518c-5p	hsa-miR-323a-3p	hsa-miR-885-5p	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-194-5p	hsa-miR-130a-3p	hsa-miR-181d-5p	hsa-miR-320a-3p	hsa-miR-219a-5p
hsa-let-7g-5p	hsa-miR-933	hsa-miR-125a-5p	hsa-miR-18b-5p	hsa-miR-19b-3p
hsa-miR-203a-3p	hsa-miR-379-5p	hsa-miR-129-5p	hsa-miR-187-3p	hsa-miR-526b-5p
hsa-miR-181a-3p	hsa-miR-452-5p	hsa-miR-492	hsa-miR-516b-5p	hsa-miR-215-5p
hsa-miR-137-3p	hsa-miR-589-5p	hsa-miR-20a-5p	hsa-miR-302c-5p	hsa-miR-30b-5p
hsa-miR-551b-3p	hsa-miR-141-3p	hsa-miR-374b-5p	hsa-miR-548b-3p	hsa-miR-184
hsa-miR-524-3p	hsa-miR-342-3p	hsa-miR-302d-3p	hsa-miR-186-5p	hsa-miR-422a
hsa-miR-486-5p	hsa-miR-668-3p	hsa-miR-346	hsa-miR-199a-5p	hsa-miR-199a-3p
hsa-miR-329-3p	hsa-miR-934	hsa-miR-151a-3p	hsa-miR-155-5p	hsa-miR-335-5p
hsa-miR-487b-3p	hsa-miR-101-3p	hsa-miR-493-3p	hsa-miR-107	hsa-miR-519a-3p
hsa-miR-138-5p	hsa-miR-539-5p	hsa-miR-122-5p	hsa-miR-302b-3p	hsa-miR-21-5p
hsa-miR-191-5p	hsa-miR-331-3p	hsa-miR-99a-3p	hsa-miR-662	hsa-miR-129-2-3p
hsa-miR-378a-3p	hsa-miR-499a-5p	hsa-miR-361-5p	hsa-miR-519d-3p	hsa-miR-26b-5p
hsa-miR-103a-3p	hsa-miR-196a-5p	hsa-miR-202-3p	hsa-miR-485-3p	hsa-miR-214-3p
hsa-miR-890	hsa-miR-888-5p	hsa-miR-125b-5p	hsa-miR-200b-3p	hsa-miR-32-5p
hsa-miR-423-5p	hsa-miR-330-3p	hsa-miR-503-5p	hsa-miR-337-3p	hsa-miR-324-3p
hsa-miR-221-3p	hsa-miR-570-3p	hsa-miR-204-5p	hsa-miR-494-3p	hsa-miR-488-3p
hsa-miR-301b-3p	hsa-miR-518c-3p	hsa-miR-30d-5p	hsa-miR-371a-3p	hsa-miR-371a-5p
hsa-miR-550a-5p	hsa-miR-200a-3p	hsa-miR-301a-3p	hsa-miR-637	hsa-miR-455-5p
hsa-miR-532-5p	hsa-miR-188-5p	hsa-miR-362-5p	hsa-miR-144-3p	hsa-miR-891a-5p
hsa-miR-99a-5p	hsa-miR-26a-5p	hsa-miR-30b-3p	hsa-miR-16-1-3p	hsa-miR-549a-3p
hsa-miR-205-5p	hsa-miR-498-5p	hsa-miR-296-5p	hsa-miR-216a-5p	hsa-miR-148a-3p
hsa-miR-518b	hsa-miR-148b-3p	hsa-miR-20b-5p	hsa-miR-424-5p	hsa-miR-146a-5p
hsa-miR-19a-3p	hsa-miR-127-3p	hsa-miR-147a	hsa-miR-921	hsa-miR-139-5p
hsa-miR-150-5p	hsa-miR-598-3p	hsa-miR-198	hsa-miR-513a-5p	hsa-miR-373-5p
hsa-miR-15a-5p	hsa-miR-96-5p	hsa-miR-375-3p	hsa-miR-140-3p	hsa-miR-149-5p

9. pielikuma turpinājums

9.3 tabulas turpinājums

hsa-let-7d-3p	hsa-let-7d-5p	hsa-miR-517a-3p	hsa-miR-181a-5p	hsa-miR-642a-5p
hsa-miR-608	hsa-miR-135b-5p	hsa-miR-361-3p	hsa-miR-10a-5p	hsa-miR-31-5p
hsa-miR-671-5p	hsa-miR-495-3p	hsa-miR-21-3p	hsa-miR-106a-5p	hsa-miR-451a
hsa-miR-497-5p	hsa-miR-299-5p	hsa-miR-373-3p	hsa-miR-182-5p	hsa-miR-620
hsa-miR-877-5p	hsa-miR-34c-3p	hsa-miR-518f-3p	hsa-miR-370-3p	hsa-miR-27b-3p
hsa-miR-187-5p	hsa-miR-596	hsa-miR-222-3p	hsa-miR-576-5p	hsa-miR-523-3p
hsa-miR-10b-5p	hsa-miR-744-5p	hsa-miR-617	hsa-miR-425-3p	hsa-miR-374a-5p
hsa-let-7i-5p	hsa-miR-145-5p	hsa-miR-154-5p	hsa-miR-450a-5p	hsa-miR-92a-1-5p
hsa-miR-202-5p	hsa-miR-622	hsa-miR-708-5p	hsa-miR-411-5p	hsa-miR-219a-1-3p
hsa-miR-652-3p	hsa-miR-516a-5p	hsa-let-7b-5p	hsa-miR-216b-5p	hsa-miR-1913
hsa-miR-126-5p	hsa-let-7a-5p	hsa-miR-95-3p	hsa-miR-106b-5p	hsa-miR-1245a
hsa-miR-30e-3p	hsa-miR-96-3p	hsa-miR-517c-3p	hsa-miR-22-3p	hsa-miR-522-3p
hsa-miR-181c-5p	hsa-miR-185-3p	hsa-miR-151a-5p	hsa-miR-510-5p	hsa-miR-571
hsa-miR-9-3p	hsa-miR-615-3p	hsa-miR-502-5p	hsa-miR-212-3p	hsa-miR-323a-5p
hsa-miR-548c-3p	hsa-miR-128-3p	hsa-miR-345-5p	hsa-miR-525-5p	hsa-miR-592
hsa-miR-152-3p	hsa-miR-766-3p	hsa-miR-509-3p	hsa-miR-542-5p	hsa-miR-487a-3p
hsa-miR-93-5p	hsa-miR-206	hsa-miR-134-5p	hsa-miR-576-3p	hsa-miR-1249-3p
hsa-miR-365a-3p	hsa-miR-298	hsa-miR-382-5p	hsa-miR-583	hsa-miR-25-5p
hsa-miR-29c-3p	hsa-miR-193a-5p	hsa-miR-490-3p	hsa-miR-483-3p	hsa-miR-922
hsa-miR-372-3p	hsa-miR-449b-5p	hsa-miR-200c-3p	hsa-miR-582-5p	hsa-miR-124-5p
hsa-miR-133a-3p	hsa-miR-520d-5p	hsa-miR-30a-5p	hsa-miR-183-5p	hsa-miR-1264
hsa-miR-124-3p	hsa-miR-192-5p	hsa-miR-181b-5p	hsa-miR-33b-5p	hsa-miR-504-5p
hsa-miR-190a-5p	hsa-miR-29a-3p	hsa-miR-33a-5p	hsa-miR-193a-3p	hsa-miR-138-1-3p
hsa-miR-302a-3p	hsa-miR-18a-3p	hsa-miR-195-5p	hsa-miR-153-3p	hsa-miR-502-3p
hsa-miR-595	hsa-miR-383-5p	hsa-miR-874-3p	hsa-let-7e-5p	hsa-miR-490-5p
hsa-miR-602	hsa-miR-9-5p	hsa-miR-135a-5p	hsa-miR-409-3p	hsa-miR-567
hsa-miR-223-3p	hsa-miR-142-5p	hsa-miR-26a-2-3p	hsa-miR-100-5p	hsa-miR-18b-3p
hsa-miR-627-5p	hsa-miR-363-5p	hsa-miR-146b-5p	hsa-miR-629-5p	hsa-miR-125a-3p
hsa-miR-34b-3p	hsa-miR-147b-3p	hsa-miR-412-3p	hsa-miR-484	hsa-miR-653-5p
hsa-miR-410-3p	hsa-miR-197-3p	hsa-miR-1-3p	hsa-miR-429	hsa-miR-891b
hsa-miR-17-5p	hsa-miR-597-5p	hsa-miR-299-3p	hsa-miR-30c-2-3p	hsa-miR-144-5p
hsa-miR-376a-3p	hsa-miR-326	hsa-miR-142-3p	hsa-miR-518a-3p	hsa-miR-1538
hsa-miR-514a-3p	hsa-miR-15b-5p	hsa-miR-338-3p	hsa-miR-340-5p	hsa-miR-384
hsa-miR-512-5p	hsa-miR-105-5p	hsa-miR-584-5p	hsa-miR-508-3p	hsa-miR-196b-3p
hsa-miR-449a	hsa-miR-196b-5p	hsa-miR-377-3p	hsa-miR-381-3p	hsa-miR-649
hsa-miR-143-5p	hsa-miR-892a	hsa-miR-141-5p	hsa-miR-520h	hsa-miR-518d-3p
hsa-miR-1207-5p	hsa-miR-10b-3p	hsa-miR-1269a	hsa-miR-769-5p	hsa-miR-569
hsa-miR-943	hsa-miR-122-3p	hsa-miR-501-3p	hsa-miR-612	hsa-miR-125b-1-3p
hsa-miR-675-3p	hsa-miR-100-3p	hsa-miR-15b-3p	hsa-miR-1237-3p	hsa-miR-218-2-3p
hsa-miR-200b-5p	hsa-miR-769-3p	hsa-miR-146b-3p	hsa-miR-1908-5p	hsa-miR-519c-3p
hsa-miR-519e-5p	hsa-miR-300	hsa-miR-222-5p	hsa-miR-1260a	hsa-miR-554
hsa-miR-942-5p	hsa-miR-518e-5p	hsa-miR-601	hsa-miR-182-3p	hsa-miR-938
hsa-miR-450b-3p	hsa-miR-489-3p	hsa-miR-924	hsa-miR-365b-5p	hsa-miR-1243
hsa-miR-553	hsa-miR-937-3p	hsa-miR-29a-5p	hsa-miR-508-5p	hsa-miR-708-3p
hsa-miR-605-5p	hsa-miR-381-5p	hsa-let-7a-2-3p	hsa-miR-671-3p	hsa-miR-1185-5p
hsa-miR-24-2-5p	hsa-miR-640	hsa-miR-520f-3p	hsa-miR-941	hsa-miR-512-3p

9. pielikuma turpinājums

9.3 tabulas turpinājums

hsa-miR-23a-5p	hsa-miR-148b-5p	hsa-miR-101-5p	hsa-miR-23b-5p	hsa-miR-587
hsa-miR-27b-5p	hsa-miR-29c-5p	hsa-miR-520a-3p	hsa-miR-591	hsa-miR-603
hsa-miR-759	hsa-miR-499a-3p	hsa-miR-548m	hsa-miR-26b-3p	hsa-miR-1184
hsa-miR-770-5p	hsa-let-7f-1-3p	hsa-miR-517-5p	hsa-miR-519b-3p	hsa-miR-20a-3p
hsa-miR-585-3p	hsa-miR-382-3p	hsa-miR-448	hsa-miR-30d-3p	hsa-miR-588
hsa-miR-376a-5p	hsa-miR-609	hsa-miR-1296-5p	hsa-miR-518d-5p	hsa-miR-455-3p
hsa-miR-507	hsa-miR-10a-3p	hsa-miR-1537-3p	hsa-miR-212-5p	hsa-miR-582-3p
hsa-miR-520b-3p	hsa-miR-106a-3p	hsa-miR-920	hsa-miR-520e-3p	hsa-miR-409-5p
hsa-miR-302f	hsa-let-7e-3p	hsa-miR-1247-5p	hsa-miR-646	hsa-miR-452-3p
hsa-miR-28-3p	hsa-miR-580-3p	hsa-miR-19b-2-5p	hsa-miR-519e-3p	hsa-miR-19b-1-5p
hsa-miR-875-5p	hsa-miR-761	hsa-miR-558	hsa-miR-626	hsa-miR-610
hsa-miR-219a-2-3p	hsa-miR-643	hsa-miR-106b-3p	hsa-miR-26a-1-3p	hsa-miR-511-5p
hsa-miR-1183	hsa-miR-618	hsa-miR-1258	hsa-miR-190b	hsa-miR-200c-5p
hsa-miR-758-3p	hsa-miR-221-5p	hsa-miR-619-3p	hsa-miR-1471	hsa-let-7a-3p
hsa-miR-1244	hsa-miR-513b-5p	hsa-miR-208a-3p	hsa-miR-548l	hsa-miR-135a-3p
hsa-miR-566	hsa-miR-411-3p	hsa-miR-17-3p	hsa-miR-586	hsa-miR-520a-5p
hsa-miR-1256	hsa-miR-19a-5p	hsa-miR-136-3p	hsa-miR-103b	hsa-miR-1468-5p
hsa-miR-516a-3p	hsa-miR-338-5p	hsa-miR-877-3p	hsa-miR-488-5p	hsa-miR-628-5p
hsa-miR-548c-5p	hsa-miR-1914-3p	hsa-miR-935	hsa-miR-129-1-3p	hsa-miR-552-3p
hsa-miR-496	hsa-miR-323b-5p	hsa-miR-224-3p	hsa-miR-192-3p	hsa-miR-145-3p
hsa-miR-876-3p	hsa-miR-548i	hsa-miR-624-3p	hsa-miR-632	hsa-miR-378a-5p
hsa-miR-532-3p	hsa-miR-541-3p	hsa-miR-767-5p	hsa-miR-181a-2-3p	hsa-miR-7-1-3p
hsa-miR-654-3p	hsa-miR-1272	hsa-miR-559	hsa-miR-1909-3p	hsa-miR-181c-3p
hsa-miR-659-3p	hsa-miR-1205	hsa-miR-449b-3p	hsa-miR-573	hsa-miR-195-3p
hsa-miR-135b-3p	hsa-miR-544a	hsa-miR-205-3p	hsa-miR-302d-5p	hsa-miR-578
hsa-miR-641	hsa-miR-431-3p	hsa-miR-604	hsa-miR-194-3p	hsa-miR-505-5p
hsa-miR-2113	hsa-miR-621	hsa-miR-130b-5p	hsa-miR-302b-5p	hsa-miR-875-3p
hsa-miR-1254	hsa-miR-556-5p	hsa-miR-149-3p	hsa-miR-551b-5p	hsa-miR-450b-5p
hsa-miR-661	hsa-miR-1267	hsa-miR-1271-5p	hsa-miR-635	hsa-miR-876-5p
hsa-miR-362-3p	hsa-miR-379-3p	hsa-miR-92b-5p	hsa-miR-1911-3p	hsa-miR-1224-3p
hsa-miR-624-5p	hsa-miR-556-3p	hsa-miR-551a	hsa-let-7f-2-3p	hsa-miR-1539
hsa-miR-27a-5p	hsa-miR-614	hsa-miR-146a-3p	hsa-miR-155-3p	hsa-miR-663b
hsa-miR-744-3p	hsa-miR-616-5p	hsa-miR-218-1-3p	hsa-miR-105-3p	hsa-miR-1248
hsa-miR-139-3p	hsa-miR-93-3p	hsa-miR-593-5p	hsa-miR-486-3p	hsa-miR-889-3p
hsa-miR-138-2-3p	hsa-miR-1972	hsa-miR-561-3p	hsa-miR-320b	hsa-miR-1227-3p
hsa-miR-655-3p	hsa-miR-616-3p	hsa-miR-767-3p	hsa-miR-296-3p	hsa-miR-548h-5p
hsa-miR-99b-3p	hsa-miR-369-3p	hsa-miR-526b-3p	hsa-miR-7-2-3p	hsa-miR-1255b-5p
hsa-miR-581	hsa-miR-2110	hsa-miR-24-1-5p	hsa-miR-550a-3p	hsa-miR-330-5p
hsa-miR-191-3p	hsa-miR-548a-3p	hsa-let-7b-3p	hsa-miR-380-3p	hsa-miR-1238-3p
hsa-miR-32-3p	hsa-miR-634	hsa-miR-193b-5p	hsa-miR-593-3p	hsa-miR-188-3p
hsa-miR-1204	hsa-miR-320c	hsa-miR-335-3p	hsa-miR-1912-3p	hsa-miR-589-3p
hsa-miR-548j-5p	hsa-miR-636	hsa-miR-541-5p	hsa-miR-493-5p	hsa-miR-125b-2-3p
hsa-miR-555	hsa-miR-606	hsa-miR-30c-1-3p	hsa-miR-432-3p	hsa-miR-16-2-3p
hsa-miR-515-5p	hsa-miR-208b-3p	hsa-miR-629-3p	hsa-miR-454-5p	hsa-miR-650
hsa-miR-340-3p	hsa-miR-367-5p	hsa-miR-377-5p	hsa-miR-936	hsa-miR-1178-3p
hsa-miR-513a-3p	hsa-miR-520d-3p	hsa-miR-630	hsa-miR-30a-3p	hsa-miR-600

9. pielikuma turpinājums

9.3 tabulas turpinājums

hsa-miR-34a-3p	hsa-miR-1265	hsa-miR-548d-3p	hsa-let-7g-3p	hsa-miR-599
hsa-miR-342-5p	hsa-miR-1203	hsa-miR-885-3p	hsa-miR-214-5p	hsa-miR-520g-3p
hsa-miR-639	hsa-miR-548k	hsa-miR-320d	hsa-miR-183-3p	hsa-miR-564
hsa-let-7i-3p	hsa-miR-548a-5p	hsa-miR-2053	hsa-miR-1179	hsa-miR-132-5p
hsa-miR-543	hsa-miR-1253	hsa-miR-675-5p	hsa-miR-562	hsa-miR-577
hsa-miR-645	hsa-miR-615-5p	hsa-miR-1252-5p	hsa-miR-579-3p	hsa-miR-223-5p
hsa-miR-548d-5p	hsa-miR-607	hsa-miR-548e-3p	hsa-miR-590-3p	hsa-miR-34b-5p
hsa-miR-33a-3p	hsa-miR-1208	hsa-miR-1914-5p	hsa-miR-130a-5p	hsa-miR-888-3p
hsa-miR-664a-3p	hsa-miR-302e	hsa-miR-513c-5p	hsa-miR-563	hsa-miR-424-3p
hsa-miR-1911-5p	hsa-miR-1206	hsa-miR-331-5p	hsa-miR-200a-5p	hsa-miR-339-3p
hsa-miR-33b-3p	hsa-miR-1270	hsa-miR-1182	hsa-miR-483-5p	hsa-miR-380-5p
hsa-miR-638	hsa-miR-525-3p	hsa-miR-611	hsa-miR-15a-3p	hsa-miR-647
hsa-miR-515-3p	hsa-miR-1200	hsa-miR-1181	hsa-miR-944	hsa-miR-518f-5p
hsa-miR-548n	hsa-miR-92a-2-5p			

**** <https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/pcr-qpcr-dpcr/qpcr-assays-and-instruments/mirna-qpcr-assay-and-panels/mircury-lna-mirna-mirnome-pcr-panels>

cDNS sintēze un RT reakcija, lietojot *Thermo Fisher Applied Biosystems TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit* (ID: 4366596) protokolu un praimerus (*Thermo Fisher Applied Biosystems*; ID 002681, 002141, 002229, 002248, 002429, 000483, 002642)*****

Darba gaita:

- 1) sagatavo nepieciešamos reversās transkripcijas elementus, tos novietojot uz ledus, pēc atkausēšanas tos vorteksē un īslaicīgi centrifugē;
- 2) sagatavo reversās transkripcijas reakcijas maisījumu (*RT Reaction Mix*) atbilstoši protokolam un aprēķinam* (10.1. tabula):

10.1. tabula

RT reakcijas maisījuma pagatavošana

Sastāvdaļa	Vienas reakcijas tilpums (pēc protokola)	Aktuālajai RNS koncentrācijai adaptētais tilpums (58 paraugiem, t. i., 464 reakcijām)
100 mM dNTPs	0,15 µl	69,6 µl
<i>MultiScribe</i> reversā transkriptāze, 50 U/µl	1,00 µl	464 µl
10× reversās transkripcijas bufera šķīdums	1,50 µl	696 µl
RNāzes inhibitors, 20 U/µl	0,19 µl	88,2 µl
No RNāzēm brīvais ūdens	4,16 µl	1930,2 µl
Kopējais reakcijas tilpums	7,00 µl	32485 µl

* Veicot reakcijas šķīdumu sagatavošanu, tiek ņemti vērā darba procesa laikā iespējamie tilpuma zudumi, kā dēļ šķīdums tiek sagatavots vēl papildus 10 % apjomā no kopējā tilpuma (nav attiecināms uz bioloģiskajiem paraugiem).

- 3) sagatavo darba plati reversās transkripcijas reakcijai (10.2. tabula) – vienā platē iespējams veikt reakcijas 12 paraugiem;

10.2. tabula

Reversās transkripcijas reakcijas darba plates piemērs

Paraugs \ Praimeris	3A	3B	5A	5B	13A	13B	14A	14B	20A	20B	21A	21B
hsa-miR-665												
hsa-miR-142-5p												
hsa-miR-548c-5p												
hsa-miR-182-3p*												
hsa-miR-99a-3p*												
hsa-miR-127-5p												
hsa-miR-361-3p												
hsa-miR-151-5p												

- 4) sapipetē darba plates katrā rezervuārā pa 7 µl sagatavotā reversās transkripcijas maisījuma (visos rezervuāros, t. i., 96 rezervuāros) un 5 µl kopējo RNS (5 ng/µl) no katra parauga kopējā RNS atšķaidījuma atbilstoši tam paredzētajos rezervuāros (t. i., 8 rezervuāros);
- 5) pievieno 3 µl reversās transkriptāzes praimeru katrā tam paredzētajā rezervuārā (t. i., 12 rezervuāros); kopējais reakcijas tilpums vienā rezervuārā – 15 µl;
- 6) uzklāj hermetizējošu plēvi uz darba plates un centrifugē 10 s;
- 7) novieto uz ledus un pāriet uz nākamo soli;

10. pielikuma turpinājums

- 8) inkubē 30 min. +16 °C, tad 30 min. +42 °C un tad 5 min. +85 °C, izmantojot *Peqlab PeqSTAR96 X* termocikleri;
- 9) pēc tam ievieto plati +4 °C (lai uzglabātu līdz 1 nedēļai, ievieto –20 °C);
- 10) atkārti iepriekš aprakstītos soļus visiem paraugiem.

***** <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4366596>

PCR plates sagatavošana un RT-PCR miRNA kvantificēšanai, lietojot *TaqMan™ Small MicroRNA Assay* (Thermo Fisher Applied Biosystems; ID: 4427975) protokolu un *TaqMan™ Fast Advanced Master Mix* (ID: 4444558), un praimerus (*Thermo Fisher Applied Biosystems*; ID 002681, 002141, 002229, 002248, 002429, 000483, 002642)*****

Darba gaita:

- 1) sagatavo reakcijai nepieciešamos elementus – *TaqMan Small RNA Assay* (20X), *PCR MasterMix*, no RNāzēm brīvo ūdeni;
- 2) sagatavo PCR maisījumu atbilstoši protokolam* (11.1. tabula):

11.1. tabula

PCR maisījuma pagatavošana

	Vienas reakcijas tilpums	Tilpums, kas nepieciešams viena noteikta praimesa šķīduma sagatavošanai (186 reakcijām)	Tilpums, kas nepieciešams visu praimeņu reakcijām (186 × 8)
<i>TaqMan Small RNA Assay</i> (20X)	0,50 µl	93 µl	NA
<i>PCR MasterMix</i>	5,00 µl	930 µl	7440 µl
No RNāzēm brīvais ūdens	3,84 µl	714,24 µl	5713,92 µl
Kopējais tilpums	9,34 µl	1737,24 µl	13153,92 µl

* Veicot reakcijas šķīdumu sagatavošanu, tiek ņemti vērā darba procesa laikā iespējamie tilpuma zudumi, kā dēļ šķīdums tiek sagatavots vēl papildus 10 % apjomā no kopējā tilpuma (nav attiecināms uz bioloģiskajiem paraugiem).

- 3) sagatavo praimeru atšķaidījumus visām reakcijām ar konkrēto praimeru atbilstoši aprēķinam (186 reakcijas) un šajā etapā nelietojamo daļu novieto +4 °C tumsā;
- 4) pipetē sagatavotos praimeru šķīdumus uz PCR plates atbilstošajos rezervuāros (11.2. tabula):

11.2. tabula

PCR darba plates piemērs

Paraugs	hsa-miR-665	hsa-miR-142-5p	hsa-miR-548c-5p	hsa-miR-182-3p*	hsa-miR-99a-3p*	hsa-miR-127-5p	hsa-miR-361-3p	hsa-miR-151-5p
A								
B								
C								
D								
E								
F								
G								
H								
I								
J								
K								
L								
M								
N								
O								
P								

- 5) pievieno 0,51 µl katra parauga cDNS tam atbilstošajos plates rezervuāros (vienu parauga pārnese tiek veikta uz 3 rezervuāriem – katrā pa 0,51 µl) (11.3. tabula):

11.3. tabula

Komplementārā DNS pārnese uz PCR plates (piemērs)

Paraugs \ Praimeris	3A	3B	paraugi	hsa-miR-665	hsa-miR-142-5p
hsa-miR-665			A		
hsa-miR-142-5p			B		
hsa-miR-548c-5p			C		
hsa-miR-182-3p*			D		
hsa-miR-99a-3p*			E		
hsa-miR-127-5p			F		
hsa-miR-361-3p			G		
hsa-miR-151-5p			H		
			I		
			J		
			K		
			L		
			M		
			N		
			O		
			P		

- 6) platei uzliek optisko adhezīvo plēvi, tad centrifugē 10 s;
 7) izveido PCR programmu *Vii* 7 reālā laika PCR sistēmā atbilstoši protokolam (11.4. tabula):

11.4. tabula

PCR programma *Vii* 7 reālā laika PCR sistēmā

Solis	Temperatūra	Laiks	Ciklu skaits
UNG aktivācija*	50 °C	2 min.	1
Enzīma aktivācija	95 °C	20 s	1
Denaturācija	95 °C	1 s	40
Atdzišana	60 °C	20 s	

* UNG jeb uracil-N-glikozilāze (enzīms) ir PCR *MasterMix* sastāvdaļa, kura bioloģiskā funkcija ir atdalīt uracilu no cDNS, radot brīvu uracilu un pret sārmu jutīgas apirimīda vietas DNS. UNG noņem vienpavedienu un divpavedienu DNS iekļauto uracilu, katalizējot hidrolīzi N-glikozila saitē starp uracilu un cukuru. PCR to lieto, lai novērstu kroskontamināciju starp paraugiem.

- 8) atkārti iepriekš minētos soļus ar pārējām platēm.

**Taisnās zarnas vēža miRNS skrīninga rezultāti pacientiem ar LA un SA reakciju uz NAT
(atbilstoši miRCURY LNA miRNA miRNome PCR panelim (QIAGEN, ID: 339322))**

12.1. tabula

Taisnās zarnas vēža miRNS skrīninga rezultāti

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-7-5p	1,09	0,483537	3,11	0,155110
hsa-miR-217-5p	1,90	0,068450	2,17	0,063208
hsa-miR-212-3p	1,86	0,000011	-1,86	0,001053
hsa-miR-99a-5p	2,13	0,000200	1,74	0,002632
hsa-miR-433-3p	2,00	0,000210	-1,66	0,003340
hsa-miR-34a-5p	1,59	0,000242	2,56	0,004262
hsa-miR-665	2,36	0,000280	-2,33	0,004307
hsa-miR-10b-5p	-1,80	0,000604	1,61	0,004346
hsa-miR-19b-1-5p	-1,82	0,000660	-1,45	0,006249
hsa-miR-342-3p	1,33	0,002123	1,63	0,006325
hsa-miR-100-5p	1,90	0,002513	-2,29	0,006477
hsa-miR-127-5p	2,36	0,002621	-2,64	0,007100
hsa-miR-1260a	-1,37	0,002947	1,50	0,007113
hsa-miR-7-1-3p	-1,51	0,003101	1,82	0,007702
hsa-miR-125b-5p	1,61	0,003375	1,96	0,007869
hsa-miR-141-3p	-1,56	0,003720	9,04	0,007937
hsa-miR-337-3p	1,77	0,003995	2,56	0,007944
hsa-miR-147b-3p	-1,86	0,004063	2,88	0,008054
hsa-miR-141-5p	-2,59	0,004384	1,52	0,008718
hsa-miR-95-3p	-1,57	0,004420	1,26	0,009064
hsa-miR-885-3p	1,69	0,004435	-2,36	0,009481
hsa-miR-577	-1,89	0,004589	1,58	0,010218
hsa-miR-184	-1,96	0,006302	1,63	0,011748
hsa-miR-147a	-1,73	0,006441	-1,64	0,013481
hsa-miR-877-5p	1,33	0,006542	2,32	0,013818
hsa-miR-381-3p	1,96	0,007977	2,82	0,014823
hsa-miR-215-5p	-1,48	0,008166	2,48	0,015213
hsa-miR-543	1,91	0,008240	-1,92	0,015225
hsa-miR-99a-3p	2,52	0,008658	2,12	0,015651
hsa-miR-127-3p	1,79	0,008761	1,50	0,016058
hsa-miR-1244	2,21	0,008839	3,10	0,016115
hsa-miR-192-3p	-1,38	0,008877	-1,60	0,016542
hsa-miR-193b-3p	1,24	0,009186	1,55	0,016622
hsa-miR-192-5p	-1,43	0,009468	2,82	0,017131
hsa-miR-194-5p	-1,34	0,009533	1,82	0,017498
hsa-miR-454-3p	-1,28	0,010086	1,53	0,017723
hsa-miR-410-3p	1,42	0,010723	1,28	0,018518
hsa-let-7a-2-3p	3,67	0,010734	1,29	0,019030
hsa-miR-495-3p	1,79	0,010883	-3,11	0,019105
hsa-miR-34a-3p	1,44	0,011435	1,29	0,019228
hsa-miR-370-3p	2,27	0,012701	1,29	0,019349
hsa-miR-411-3p	2,30	0,013664	1,30	0,019943
hsa-miR-382-3p	1,56	0,013752	1,42	0,019998
hsa-miR-154-5p	1,74	0,013852	2,59	0,020626
hsa-miR-26b-3p	-1,22	0,014187	1,80	0,021591
hsa-miR-485-3p	1,77	0,014586	1,41	0,021752
hsa-miR-30a-3p	-1,30	0,014616	1,41	0,022105
hsa-miR-1185-5p	2,07	0,015143	1,32	0,022577
hsa-miR-190a-5p	-1,72	0,016005	2,27	0,022909
hsa-miR-624-5p	-1,70	0,016067	1,25	0,023196

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-203a-3p	-1,56	0,016774	1,32	0,023664
hsa-miR-487b-3p	1,44	0,016966	1,32	0,023789
hsa-miR-132-3p	1,40	0,018624	1,52	0,025154
hsa-miR-103a-3p	-1,08	0,019081	1,56	0,025181
hsa-miR-376a-3p	1,73	0,019127	4,04	0,025515
hsa-miR-504-5p	-1,57	0,019264	1,34	0,026180
hsa-miR-376c-3p	1,65	0,019691	1,34	0,027417
hsa-miR-493-3p	3,43	0,020226	1,65	0,027562
hsa-miR-502-5p	1,31	0,020251	1,60	0,027905
hsa-miR-337-5p	1,72	0,020498	4,00	0,028003
hsa-miR-194-3p	-1,56	0,022224	1,35	0,028032
hsa-miR-520g-3p	-2,37	0,022369	1,42	0,028825
hsa-miR-125b-2-3p	2,21	0,023165	1,41	0,028882
hsa-miR-30d-3p	-1,32	0,023860	3,96	0,028982
hsa-miR-1256	2,02	0,024412	4,00	0,029120
hsa-miR-129-5p	-1,72	0,024751	2,27	0,030003
hsa-miR-200b-5p	-1,48	0,024971	1,46	0,030253
hsa-miR-296-5p	1,19	0,024974	-1,53	0,031037
hsa-miR-200c-5p	-1,82	0,025117	1,75	0,031068
hsa-miR-361-3p	1,13	0,026036	1,40	0,031114
hsa-miR-200c-3p	-1,37	0,026711	1,99	0,031115
hsa-miR-200b-3p	-1,26	0,028358	1,22	0,032104
hsa-miR-20a-5p	-1,30	0,029154	2,29	0,032193
hsa-miR-376b-3p	1,86	0,029312	1,61	0,033827
hsa-miR-24-2-5p	-1,12	0,030495	-2,22	0,034119
hsa-miR-23a-3p	-1,11	0,031680	1,43	0,034403
hsa-miR-132-5p	1,71	0,032215	1,38	0,034695
hsa-miR-340-3p	-1,53	0,032416	1,38	0,034695
hsa-miR-136-5p	1,65	0,032612	1,38	0,034695
hsa-miR-429	-1,21	0,033284	1,38	0,034695
hsa-miR-409-5p	1,94	0,033740	1,38	0,034695
hsa-miR-411-5p	1,55	0,033842	1,38	0,034695
hsa-miR-383-5p	-2,76	0,033981	1,38	0,034695
hsa-miR-1247-5p	2,20	0,034503	1,38	0,034695
hsa-miR-20a-3p	-1,28	0,035418	1,38	0,034695
hsa-miR-379-5p	1,40	0,035757	1,38	0,034695
hsa-miR-125b-1-3p	1,65	0,035813	1,38	0,034695
hsa-miR-199b-5p	1,76	0,035999	1,38	0,034695
hsa-miR-191-5p	-1,12	0,036644	1,38	0,034695
hsa-miR-107	-1,12	0,036805	1,38	0,034695
hsa-miR-152-3p	1,15	0,036867	1,38	0,034695
hsa-miR-1248	1,69	0,037260	1,38	0,034695
hsa-miR-940	1,86	0,037710	1,38	0,034695
hsa-miR-199a-5p	1,56	0,038832	1,38	0,034695
hsa-miR-372-3p	-1,41	0,039636	1,38	0,034695
hsa-miR-214-3p	1,38	0,039638	1,38	0,034695
hsa-miR-423-5p	1,29	0,040093	1,38	0,034695
hsa-miR-566	1,68	0,040930	1,38	0,034695
hsa-miR-151a-5p	-1,13	0,041023	1,38	0,034695
hsa-miR-34b-3p	1,51	0,041297	1,38	0,034695
hsa-miR-136-3p	1,69	0,041733	1,38	0,034695
hsa-miR-494-3p	1,81	0,041890	1,38	0,034695
hsa-miR-377-3p	1,79	0,042696	1,38	0,034695
hsa-miR-139-3p	-1,25	0,043272	1,38	0,034695

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-221-3p	1,42	0,044022	1,38	0,034695
hsa-miR-378a-3p	-1,40	0,045188	1,38	0,034695
hsa-miR-1271-5p	-1,14	0,045382	1,38	0,034695
hsa-miR-299-5p	1,61	0,046381	1,38	0,034695
hsa-miR-638	1,69	0,046902	1,38	0,034695
hsa-miR-431-5p	2,56	0,049219	1,38	0,034695
hsa-miR-1913	-1,40	0,049275	1,38	0,034695
hsa-miR-200a-3p	-1,09	0,049451	1,38	0,034695
hsa-miR-431-3p	2,64	0,052336	1,38	0,034695
hsa-miR-654-3p	1,44	0,052838	1,38	0,034695
hsa-miR-539-5p	2,01	0,053585	1,38	0,034695
hsa-miR-92b-5p	1,46	0,055369	1,38	0,034695
hsa-miR-92b-3p	1,42	0,055726	1,38	0,034695
hsa-let-7d-5p	-1,14	0,057293	1,38	0,034695
hsa-miR-300	1,88	0,057539	1,38	0,034695
hsa-miR-374a-5p	-1,25	0,057904	1,38	0,034695
hsa-miR-556-5p	-1,33	0,059204	1,38	0,034695
hsa-miR-590-5p	-1,30	0,061189	1,38	0,034695
hsa-miR-134-5p	1,72	0,061714	1,38	0,034695
hsa-miR-148a-3p	1,33	0,062083	1,38	0,034695
hsa-miR-873-5p	3,33	0,062303	1,38	0,034695
hsa-miR-432-3p	2,32	0,062326	1,38	0,034695
hsa-miR-196a-5p	-2,31	0,064682	1,38	0,034695
hsa-miR-374b-5p	-1,25	0,065574	1,38	0,034695
hsa-miR-181a-2-3p	-1,17	0,066800	1,38	0,034695
hsa-miR-211-5p	2,90	0,068332	1,38	0,034695
hsa-miR-378a-5p	-1,30	0,071049	1,38	0,034695
hsa-miR-34b-5p	1,71	0,071897	1,38	0,034695
hsa-miR-506-3p	2,28	0,072015	1,38	0,034695
hsa-miR-137-3p	-1,75	0,073062	1,38	0,034695
hsa-miR-139-5p	-1,39	0,075009	1,38	0,034695
hsa-miR-744-3p	-1,35	0,075172	1,38	0,034695
hsa-miR-519d-3p	-1,64	0,077841	1,38	0,034695
hsa-miR-26a-2-3p	-1,28	0,078746	1,38	0,034695
hsa-miR-100-3p	1,99	0,078889	1,38	0,034695
hsa-miR-876-5p	2,79	0,079140	1,38	0,034695
hsa-miR-589-5p	1,52	0,080125	1,38	0,034695
hsa-miR-493-5p	2,72	0,080370	1,38	0,034695
hsa-miR-515-3p	1,50	0,082778	1,38	0,034695
hsa-miR-432-5p	1,58	0,082922	1,38	0,034695
hsa-miR-514a-3p	-2,51	0,085900	1,38	0,034695
hsa-miR-196b-3p	-1,19	0,086964	1,38	0,034695
hsa-miR-570-3p	-1,41	0,087735	1,38	0,034695
hsa-miR-663a	2,40	0,088005	1,38	0,034695
hsa-miR-877-3p	-1,18	0,088224	1,38	0,034695
hsa-miR-222-3p	1,31	0,090338	1,38	0,034695
hsa-miR-30c-5p	-1,24	0,091135	1,38	0,034695
hsa-miR-382-5p	1,72	0,094180	1,38	0,034695
hsa-miR-548i	1,84	0,095112	1,38	0,034695
hsa-miR-188-5p	1,39	0,098644	1,38	0,034695
hsa-miR-551a	-1,41	0,099052	1,38	0,034695
hsa-miR-30c-3p	-1,25	0,099471	1,38	0,035150
hsa-let-7a-5p	-1,16	0,099487	1,63	0,035744
hsa-miR-135a-5p	1,28	0,099568	-1,63	0,036602

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-2113	1,97	0,101188	1,51	0,036984
hsa-miR-339-3p	-1,07	0,102555	-1,66	0,037443
hsa-miR-552-3p	-1,42	0,103690	1,62	0,037484
hsa-miR-501-3p	1,21	0,105368	1,37	0,037866
hsa-miR-17-5p	-1,22	0,106216	1,22	0,037952
hsa-miR-484	-1,14	0,107821	3,12	0,038175
hsa-miR-518d-5p	-1,26	0,109251	1,36	0,038630
hsa-miR-19b-3p	-1,21	0,109332	1,78	0,039083
hsa-miR-30d-5p	-1,18	0,110030	-1,76	0,039394
hsa-miR-424-5p	1,71	0,111845	1,98	0,039583
hsa-miR-548j-5p	1,25	0,112057	2,01	0,039682
hsa-miR-339-5p	1,12	0,113164	1,34	0,040126
hsa-miR-369-5p	1,38	0,115987	-2,09	0,040908
hsa-miR-326	1,16	0,118636	1,36	0,041206
hsa-miR-22-3p	1,16	0,119021	2,80	0,041530
hsa-miR-409-3p	1,56	0,121077	1,46	0,041622
hsa-miR-106a-5p	-1,19	0,122674	2,16	0,041853
hsa-miR-196b-5p	-1,11	0,122715	-1,62	0,042565
hsa-miR-19a-3p	-1,21	0,123436	-1,46	0,042834
hsa-miR-556-3p	-1,88	0,123537	1,76	0,044661
hsa-miR-424-3p	1,68	0,124076	1,33	0,045056
hsa-miR-199a-3p	1,37	0,124084	1,47	0,045457
hsa-let-7g-5p	-1,20	0,126045	2,23	0,045817
hsa-miR-34c-5p	1,14	0,131162	2,17	0,046501
hsa-miR-154-3p	1,68	0,134508	-1,48	0,047243
hsa-miR-106b-5p	-1,18	0,134922	-1,51	0,047675
hsa-miR-30b-5p	-1,18	0,134953	1,64	0,048050
hsa-miR-515-5p	-1,52	0,135940	2,49	0,048194
hsa-miR-124-3p	-1,23	0,136562	1,41	0,049058
hsa-let-7f-5p	-1,25	0,137697	1,69	0,049065
hsa-miR-1203	1,31	0,138064	1,96	0,049254
hsa-miR-522-3p	-1,27	0,138343	1,43	0,049352
hsa-miR-193b-5p	1,32	0,139381	1,49	0,050276
hsa-miR-661	1,65	0,139503	-1,42	0,050299
hsa-miR-664a-3p	1,21	0,141054	1,57	0,051192
hsa-miR-595	-1,16	0,143440	-1,56	0,051446
hsa-miR-106a-3p	-1,80	0,144418	1,47	0,051755
hsa-miR-34c-3p	1,24	0,145411	1,88	0,052105
hsa-miR-200a-5p	-1,53	0,145577	1,43	0,052758
hsa-miR-15a-3p	1,15	0,146359	3,17	0,053330
hsa-miR-371a-5p	-1,17	0,147943	2,14	0,053451
hsa-miR-92a-1-5p	-1,78	0,148936	1,56	0,053620
hsa-miR-489-3p	1,34	0,151187	-1,36	0,054184
hsa-miR-361-5p	-1,09	0,152678	1,29	0,054321
hsa-miR-425-5p	-1,16	0,155277	-1,48	0,055068
hsa-miR-487a-3p	1,89	0,155364	-5,37	0,055131
hsa-miR-518e-5p	-1,18	0,155390	-1,57	0,056185
hsa-miR-93-5p	-1,19	0,157995	1,72	0,057353
hsa-miR-18b-5p	-1,23	0,158688	1,86	0,059244
hsa-miR-518f-5p	-1,32	0,160173	3,21	0,060612
hsa-let-7b-5p	1,11	0,162161	2,04	0,061626
hsa-miR-503-5p	1,87	0,162304	-1,43	0,061925
hsa-miR-518b	-1,17	0,164295	2,45	0,063617
hsa-miR-186-5p	-1,11	0,168001	3,38	0,063818

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-9-3p	-1,35	0,168180	2,51	0,064282
hsa-miR-761	-1,25	0,169064	1,48	0,064563
hsa-miR-658	-1,17	0,171075	1,66	0,065324
hsa-miR-496	1,76	0,175353	1,66	0,067689
hsa-miR-30c-1-3p	-1,27	0,175462	-1,90	0,067983
hsa-miR-512-3p	-1,53	0,176246	-1,61	0,068202
hsa-miR-1-3p	-1,37	0,178263	1,83	0,068828
hsa-miR-624-3p	-1,39	0,180668	-1,86	0,069303
hsa-miR-1181	2,18	0,182966	-2,28	0,070723
hsa-miR-576-5p	-1,22	0,184044	-1,38	0,071343
hsa-miR-92a-2-5p	-1,26	0,184931	2,16	0,071434
hsa-miR-298	-1,26	0,185264	-1,36	0,071882
hsa-miR-146a-5p	1,35	0,185703	-1,71	0,071883
hsa-miR-643	1,58	0,186840	1,66	0,072922
hsa-miR-584-5p	1,33	0,187939	2,04	0,074817
hsa-miR-592	-1,41	0,189114	1,82	0,075468
hsa-miR-380-3p	1,62	0,190991	2,01	0,076153
hsa-miR-423-3p	1,08	0,191345	1,82	0,076216
hsa-miR-542-5p	1,56	0,191509	1,47	0,078741
hsa-miR-605-5p	-1,59	0,193349	-1,48	0,079813
hsa-miR-517-5p	-1,39	0,193525	-1,58	0,079886
hsa-miR-376a-5p	1,34	0,194171	-1,67	0,080278
hsa-miR-9-5p	-1,49	0,195614	1,37	0,080358
hsa-miR-371a-3p	-1,15	0,195889	1,46	0,080897
hsa-miR-138-5p	-1,33	0,196167	-1,66	0,081374
hsa-miR-144-5p	-1,84	0,197148	1,28	0,081821
hsa-miR-579-3p	-1,15	0,197503	1,46	0,082115
hsa-miR-30c-2-3p	-1,33	0,197561	1,30	0,082274
hsa-miR-766-3p	-1,33	0,199671	1,42	0,082446
hsa-miR-340-5p	-1,27	0,200031	2,24	0,082451
hsa-miR-1911-3p	-1,67	0,200144	-1,20	0,082766
hsa-miR-483-3p	1,54	0,200273	1,47	0,084210
hsa-miR-219a-2-3p	-1,35	0,202538	1,86	0,084298
hsa-miR-612	1,71	0,202713	2,25	0,084613
hsa-miR-379-3p	1,58	0,202736	23,63	0,084724
hsa-miR-541-3p	1,30	0,202876	1,55	0,084830
hsa-miR-491-5p	-1,14	0,203061	-1,68	0,085313
hsa-miR-1972	1,30	0,203976	-1,34	0,086844
hsa-miR-758-3p	1,38	0,204434	-1,85	0,087189
hsa-miR-345-5p	1,22	0,206224	1,33	0,088266
hsa-miR-618	1,17	0,206739	1,23	0,089755
hsa-miR-580-3p	-1,51	0,206976	3,49	0,090579
hsa-miR-302c-5p	-1,15	0,207496	1,73	0,090665
hsa-miR-363-5p	1,31	0,208174	3,05	0,091230
hsa-miR-92a-3p	-1,13	0,212928	1,76	0,092069
hsa-miR-554	1,30	0,215840	1,66	0,092365
hsa-miR-647	-1,14	0,215843	3,25	0,092724
hsa-miR-891b	-1,41	0,215926	-1,25	0,093450
hsa-miR-26b-5p	-1,19	0,216834	2,10	0,094350
hsa-let-7f-1-3p	-1,09	0,219843	-1,30	0,094425
hsa-miR-590-3p	-1,46	0,220755	1,23	0,094934
hsa-miR-564	-1,27	0,220796	2,08	0,094995
hsa-miR-802	-1,27	0,220826	-1,34	0,096617
hsa-miR-548h-5p	-1,14	0,220917	1,68	0,097347

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-640	-1,34	0,221344	-1,34	0,097958
hsa-miR-212-5p	1,75	0,221613	1,83	0,098277
hsa-miR-499a-5p	2,09	0,225649	1,62	0,098584
hsa-miR-450a-5p	1,33	0,225934	1,88	0,098961
hsa-miR-10b-3p	-1,39	0,228046	2,49	0,100505
hsa-miR-130a-3p	1,11	0,229003	1,57	0,101065
hsa-miR-381-5p	1,60	0,229331	2,96	0,101445
hsa-miR-145-5p	-1,19	0,232376	1,50	0,101547
hsa-miR-1296-5p	-1,18	0,234470	-1,44	0,103092
hsa-miR-541-5p	-1,13	0,234748	1,32	0,103661
hsa-miR-224-5p	1,65	0,236448	-1,61	0,104051
hsa-miR-943	1,35	0,236667	1,65	0,104417
hsa-miR-216a-5p	1,92	0,237060	-1,34	0,104878
hsa-miR-138-1-3p	1,44	0,238120	-1,38	0,105279
hsa-miR-23a-5p	1,67	0,238149	1,96	0,105572
hsa-miR-600	-1,92	0,239523	1,27	0,106194
hsa-miR-129-2-3p	-1,08	0,239629	3,56	0,106639
hsa-let-7e-5p	-1,14	0,239857	1,75	0,107763
hsa-miR-449a	3,50	0,241882	1,73	0,108690
hsa-miR-15b-5p	-1,15	0,242071	1,40	0,109779
SNORD49A (hsa)	1,20	0,242839	2,13	0,110259
hsa-miR-330-5p	1,29	0,243838	2,84	0,112541
hsa-miR-519b-3p	1,40	0,243953	1,62	0,114587
hsa-miR-518f-3p	-1,47	0,244042	1,35	0,115014
hsa-miR-499a-3p	1,65	0,244818	-1,39	0,115570
hsa-miR-144-3p	-1,61	0,244825	1,44	0,115663
hsa-miR-933	-1,13	0,247076	-1,48	0,116516
hsa-miR-616-3p	-1,18	0,247718	1,37	0,116999
hsa-miR-1224-3p	2,12	0,251049	-1,49	0,117179
hsa-miR-129-1-3p	-1,24	0,252307	1,75	0,117282
hsa-miR-942-5p	-1,32	0,253398	1,39	0,118172
hsa-miR-29b-2-5p	-1,13	0,255120	1,83	0,118554
hsa-miR-16-5p	-1,17	0,258190	3,43	0,119061
hsa-miR-105-5p	2,04	0,260558	-1,34	0,119804
hsa-miR-15b-3p	-1,22	0,261916	-1,67	0,121424
hsa-miR-151a-3p	-1,06	0,262845	2,42	0,121476
hsa-miR-550a-3p	-1,17	0,263213	39,20	0,121479
hsa-miR-593-3p	-1,37	0,263820	1,37	0,122651
hsa-miR-505-5p	-1,28	0,264761	1,51	0,123085
hsa-miR-320d	1,14	0,265595	1,31	0,124443
hsa-miR-562	-1,35	0,265834	1,60	0,124921
hsa-miR-567	-1,12	0,266379	-1,42	0,125193
hsa-miR-224-3p	1,49	0,267236	1,56	0,125295
hsa-miR-296-3p	-1,15	0,267405	-2,44	0,127496
hsa-miR-509-3p	2,52	0,267601	1,52	0,128605
hsa-miR-451a	-1,40	0,267876	-1,22	0,128814
hsa-miR-149-5p	-1,05	0,268081	1,90	0,128855
hsa-miR-548k	-1,61	0,269437	3,20	0,130018
hsa-miR-421	1,09	0,270404	1,40	0,130197
hsa-miR-98-5p	1,07	0,274393	2,13	0,131989
hsa-miR-105-3p	1,36	0,277805	-1,86	0,134506
hsa-miR-32-5p	-1,28	0,278829	2,73	0,135138
hsa-miR-30a-5p	-1,12	0,281089	-2,50	0,136081
hsa-miR-18b-3p	-1,25	0,281470	1,24	0,137281

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-558	-1,12	0,287641	1,33	0,137668
hsa-miR-377-5p	1,29	0,287643	1,65	0,137905
hsa-miR-653-5p	-1,29	0,290840	1,68	0,137940
hsa-miR-7-2-3p	1,66	0,292057	38,22	0,138214
hsa-miR-589-3p	-1,22	0,292117	2,04	0,139839
hsa-miR-21-3p	1,63	0,293710	1,28	0,140100
hsa-miR-1912-3p	-1,08	0,295052	2,22	0,140731
hsa-miR-145-3p	-1,19	0,295309	2,58	0,141807
hsa-let-7e-3p	-1,19	0,296352	1,31	0,142269
hsa-miR-135b-5p	1,79	0,297367	1,51	0,143187
U6 snRNA	1,36	0,299057	1,23	0,143547
hsa-miR-650	3,87	0,299563	2,40	0,143809
hsa-miR-126-5p	-1,35	0,300824	-2,83	0,144258
hsa-miR-505-3p	1,06	0,302366	1,33	0,145302
hsa-miR-454-5p	1,33	0,303289	1,28	0,147319
hsa-miR-1908-5p	1,47	0,303503	-1,30	0,148362
hsa-miR-133a-3p	-1,07	0,304948	1,32	0,149388
hsa-miR-133b	-1,07	0,306339	1,61	0,149481
hsa-miR-1265	-1,14	0,306463	-1,79	0,149524
hsa-miR-520d-3p	-1,11	0,308003	72,21	0,150234
hsa-miR-1255b-5p	-1,14	0,308103	3,92	0,152125
hsa-miR-187-3p	-1,43	0,308816	-1,57	0,154345
hsa-miR-222-5p	1,43	0,310012	-1,11	0,156024
hsa-miR-33a-3p	-1,29	0,312696	-1,68	0,160552
hsa-miR-130b-5p	-1,19	0,312841	1,29	0,162001
hsa-miR-671-5p	1,39	0,315313	1,61	0,162798
hsa-miR-1207-5p	2,77	0,316437	1,32	0,165084
hsa-miR-143-5p	-1,16	0,316489	4,47	0,165329
hsa-miR-663b	1,62	0,322145	9,57	0,168811
hsa-miR-548c-5p	-1,15	0,326038	2,62	0,170463
hsa-miR-597-5p	1,79	0,328575	2,00	0,171206
hsa-miR-519a-3p	-1,55	0,330486	1,93	0,171957
hsa-miR-122-5p	-2,12	0,330532	1,38	0,173326
hsa-miR-523-3p	-1,15	0,330549	1,41	0,173336
hsa-miR-639	-1,11	0,332381	1,88	0,174679
hsa-miR-130b-3p	-1,12	0,333867	2,11	0,175587
hsa-miR-544a	-1,10	0,335714	-1,46	0,176646
hsa-miR-181c-5p	1,27	0,335813	1,61	0,179380
hsa-miR-193a-3p	1,07	0,337013	1,65	0,179704
hsa-miR-1249-3p	1,13	0,337062	-1,23	0,179965
hsa-miR-208b-3p	-1,12	0,339714	1,75	0,179977
hsa-miR-769-5p	1,04	0,339935	2,29	0,180394
hsa-miR-219a-1-3p	1,37	0,340780	8,59	0,181079
hsa-miR-206	-1,89	0,340960	-1,29	0,183442
hsa-miR-449b-5p	1,68	0,341890	1,84	0,183450
hsa-miR-204-5p	1,26	0,343763	1,24	0,187136
hsa-miR-299-3p	1,32	0,343940	1,69	0,187617
hsa-miR-452-5p	1,50	0,345712	-1,20	0,188232
hsa-miR-18a-5p	-1,17	0,355260	1,17	0,189424
hsa-miR-149-3p	-1,38	0,356469	1,48	0,189519
hsa-miR-532-5p	1,05	0,359464	-1,13	0,190620
hsa-miR-1914-3p	-1,10	0,361447	3,85	0,190824

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-205-3p	-2,52	0,362814	1,64	0,191443
hsa-miR-126-3p	-1,22	0,363066	2,34	0,192858
hsa-miR-623	-1,10	0,363491	1,33	0,193954
hsa-miR-557	-1,10	0,363491	1,49	0,195299
hsa-miR-325	-1,10	0,363491	1,23	0,195542
hsa-miR-181a-3p	-1,10	0,363491	1,55	0,197651
hsa-miR-367-3p	-1,10	0,363491	-1,16	0,197880
hsa-miR-302c-3p	-1,10	0,363491	-1,88	0,198002
hsa-miR-302d-3p	-1,10	0,363491	-1,58	0,198165
hsa-miR-302b-3p	-1,10	0,363491	1,95	0,198489
hsa-miR-662	-1,10	0,363491	1,21	0,201001
hsa-miR-637	-1,10	0,363491	1,36	0,201669
hsa-miR-521	-1,10	0,363491	2,42	0,202769
hsa-miR-422a	-1,10	0,363491	1,28	0,205610
hsa-miR-608	-1,10	0,363491	2,12	0,205982
hsa-miR-548c-3p	-1,10	0,363491	1,61	0,210124
hsa-miR-302a-3p	-1,10	0,363491	1,25	0,212290
hsa-miR-512-5p	-1,10	0,363491	-1,74	0,213165
hsa-miR-498-5p	-1,10	0,363491	-1,56	0,215581
hsa-miR-96-3p	-1,10	0,363491	2,32	0,216206
hsa-miR-520d-5p	-1,10	0,363491	1,55	0,216729
hsa-miR-617	-1,10	0,363491	2,57	0,218908
hsa-miR-412-3p	-1,10	0,363491	2,65	0,219471
hsa-miR-921	-1,10	0,363491	1,60	0,219828
hsa-miR-513a-5p	-1,10	0,363491	1,90	0,220658
hsa-miR-583	-1,10	0,363491	1,32	0,221132
hsa-miR-620	-1,10	0,363491	1,53	0,223143
hsa-miR-922	-1,10	0,363491	-1,22	0,223246
hsa-miR-384	-1,10	0,363491	1,38	0,223461
hsa-miR-553	-1,10	0,363491	1,66	0,226208
hsa-miR-759	-1,10	0,363491	-1,46	0,228174
hsa-miR-520b-3p	-1,10	0,363491	1,60	0,229243
hsa-miR-302f	-1,10	0,363491	1,60	0,230562
hsa-miR-1183	-1,10	0,363491	1,75	0,232364
hsa-miR-516a-3p	-1,10	0,363491	1,61	0,234085
hsa-miR-122-3p	-1,10	0,363491	1,69	0,235007
hsa-miR-323b-5p	-1,10	0,363491	-1,36	0,235886
hsa-miR-1267	-1,10	0,363491	1,41	0,236037
hsa-miR-601	-1,10	0,363491	2,34	0,236181
hsa-miR-924	-1,10	0,363491	1,49	0,237039
hsa-miR-548m	-1,10	0,363491	2,94	0,237353
hsa-miR-448	-1,10	0,363491	2,29	0,237726
hsa-miR-920	-1,10	0,363491	1,58	0,238064
hsa-miR-1258	-1,10	0,363491	-1,30	0,238083
hsa-miR-619-3p	-1,10	0,363491	1,45	0,239820
hsa-miR-208a-3p	-1,10	0,363491	2,07	0,241207
hsa-miR-559	-1,10	0,363491	1,51	0,242077
hsa-miR-591	-1,10	0,363491	1,60	0,242636
hsa-miR-586	-1,10	0,363491	1,25	0,243845
hsa-miR-103b	-1,10	0,363491	1,30	0,244036
hsa-miR-573	-1,10	0,363491	-1,49	0,247110
hsa-miR-302d-5p	-1,10	0,363491	-1,27	0,247404
hsa-miR-302b-5p	-1,10	0,363491	1,35	0,249116
hsa-miR-635	-1,10	0,363491	-1,22	0,252869

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-518d-3p	-1,10	0,363491	1,36	0,253283
hsa-miR-519c-3p	-1,10	0,363491	5,53	0,253584
hsa-miR-938	-1,10	0,363491	2,86	0,253708
hsa-miR-587	-1,10	0,363491	-1,22	0,253916
hsa-miR-603	-1,10	0,363491	2,20	0,256117
hsa-miR-1184	-1,10	0,363491	1,22	0,259567
hsa-miR-588	-1,10	0,363491	1,09	0,259638
hsa-miR-452-3p	-1,10	0,363491	1,41	0,260161
hsa-miR-610	-1,10	0,363491	-2,11	0,260992
hsa-miR-578	-1,10	0,363491	1,48	0,261852
hsa-miR-875-3p	-1,10	0,363491	-1,08	0,263860
hsa-miR-581	-1,10	0,363491	-1,25	0,265600
hsa-miR-1204	-1,10	0,363491	1,46	0,266665
hsa-miR-555	-1,10	0,363491	1,44	0,267304
hsa-miR-513a-3p	-1,10	0,363491	-1,11	0,270545
hsa-miR-614	-1,10	0,363491	-1,15	0,274076
hsa-miR-606	-1,10	0,363491	-1,10	0,279234
hsa-miR-367-5p	-1,10	0,363491	1,17	0,279714
hsa-miR-607	-1,10	0,363491	1,20	0,280439
hsa-miR-1208	-1,10	0,363491	-1,38	0,281022
hsa-miR-302e	-1,10	0,363491	1,16	0,281445
hsa-miR-1206	-1,10	0,363491	2,20	0,283923
hsa-miR-888-3p	-1,10	0,363491	1,26	0,284266
hsa-miR-593-5p	-1,10	0,363491	1,34	0,285259
hsa-miR-561-3p	-1,10	0,363491	1,21	0,287167
hsa-miR-630	-1,10	0,363491	1,42	0,290989
hsa-miR-2053	-1,10	0,363491	1,10	0,291293
hsa-miR-1252-5p	-1,10	0,363491	1,14	0,292885
hsa-miR-1182	-1,10	0,363491	1,24	0,296583
hsa-miR-611	-1,10	0,363491	1,63	0,300633
hsa-miR-599	-1,10	0,363491	-1,46	0,301019
hsa-miR-155-3p	-1,10	0,363491	1,18	0,302739
hsa-miR-130a-5p	-1,10	0,363491	1,59	0,303360
hsa-miR-563	-1,10	0,363491	1,51	0,304310
hsa-miR-944	-1,10	0,363491	1,91	0,305213
hsa-miR-548n	-1,10	0,363491	-1,15	0,307760
hsa-miR-205-5p	-3,34	0,364004	-1,25	0,310772
hsa-miR-486-3p	-1,35	0,365224	-1,28	0,310985
hsa-miR-642a-5p	-1,04	0,367061	1,62	0,313016
hsa-miR-29b-3p	-1,06	0,367742	-1,26	0,314025
hsa-miR-548d-3p	-1,09	0,368285	1,50	0,316430
hsa-miR-486-5p	-1,23	0,369272	1,13	0,319075
hsa-miR-138-2-3p	-1,38	0,369497	1,69	0,320173
hsa-miR-29c-5p	-1,12	0,369875	-1,13	0,322624
hsa-miR-548d-5p	-1,33	0,370240	-1,13	0,323677
hsa-miR-1254	1,37	0,372753	1,72	0,324849
hsa-miR-329-3p	1,27	0,373390	-1,23	0,325519
hsa-miR-22-5p	1,13	0,376789	1,59	0,326210
hsa-miR-876-3p	1,36	0,381419	1,30	0,326276
hsa-miR-654-5p	1,44	0,381592	1,36	0,326541
hsa-miR-518e-3p	-1,32	0,382051	1,12	0,327024
hsa-miR-1468-5p	1,30	0,385057	1,23	0,328523
hsa-miR-604	1,13	0,386756	-1,17	0,330457
hsa-miR-93-3p	-1,16	0,388090	1,81	0,330521

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-33b-3p	-1,60	0,393527	-1,72	0,330842
hsa-miR-525-3p	-1,14	0,393573	1,37	0,330867
hsa-miR-488-3p	-1,27	0,394365	-1,22	0,332117
hsa-miR-183-3p	1,16	0,395467	1,19	0,332377
hsa-miR-760	1,38	0,396144	1,36	0,332719
hsa-miR-143-3p	-1,13	0,396936	-1,09	0,333784
hsa-miR-301b-3p	1,24	0,399022	-1,18	0,334248
hsa-miR-346	-1,12	0,400411	-1,50	0,334480
hsa-miR-569	-1,09	0,400475	-1,15	0,335737
hsa-miR-320a-3p	1,11	0,400753	2,41	0,338122
hsa-let-7a-3p	-1,19	0,400880	2,51	0,340940
hsa-miR-518a-3p	1,20	0,401302	1,32	0,342266
hsa-miR-622	1,15	0,401666	-1,18	0,343148
hsa-miR-655-3p	1,44	0,402139	1,29	0,343195
hsa-miR-1471	-1,07	0,405179	2,43	0,348091
hsa-miR-1264	-1,09	0,406326	1,30	0,348579
hsa-miR-33a-5p	-1,24	0,408302	1,45	0,349886
hsa-miR-19a-5p	-1,38	0,410265	1,91	0,351086
hsa-miR-548e-3p	-1,21	0,411373	2,72	0,351527
hsa-miR-675-3p	-1,26	0,413487	-1,16	0,352115
hsa-miR-509-3-5p	1,33	0,414987	1,47	0,352299
hsa-miR-218-2-3p	-1,09	0,415657	-1,09	0,356119
hsa-miR-331-3p	1,10	0,419076	4,89	0,360629
hsa-miR-183-5p	1,15	0,419181	1,35	0,363034
hsa-miR-520a-3p	-1,07	0,420949	3,03	0,364710
hsa-miR-188-3p	1,25	0,423571	1,33	0,365219
hsa-miR-146a-3p	-1,31	0,423670	1,17	0,366429
hsa-miR-520e-3p	1,13	0,424289	1,27	0,367629
hsa-miR-602	-1,21	0,424538	1,22	0,367728
hsa-miR-517c-3p	-1,19	0,424710	2,60	0,368802
hsa-miR-10a-5p	1,07	0,428124	1,84	0,369759
hsa-miR-1237-3p	1,26	0,431147	1,75	0,370139
hsa-let-7b-3p	-1,08	0,437720	2,26	0,373098
hsa-miR-1205	1,22	0,439843	-1,62	0,373113
hsa-miR-182-3p	1,58	0,442210	3,87	0,374533
hsa-miR-301a-3p	-1,09	0,447334	1,18	0,376573
hsa-miR-365b-5p	1,37	0,451495	1,12	0,376593
hsa-miR-500a-5p	-1,08	0,452134	1,24	0,380641
hsa-miR-320c	-1,07	0,457863	1,12	0,381329
hsa-miR-551b-3p	1,22	0,458054	1,31	0,383080
hsa-miR-1227-3p	1,10	0,458578	1,12	0,386204
hsa-miR-596	-1,05	0,459222	-1,32	0,386830
hsa-miR-492	1,15	0,459515	1,39	0,389984
hsa-miR-328-3p	1,12	0,459593	1,23	0,395199
hsa-miR-889-3p	1,29	0,460533	-1,08	0,396292
hsa-miR-185-5p	-1,09	0,460919	-1,10	0,402701
hsa-miR-615-5p	1,50	0,463707	1,19	0,403136
hsa-miR-874-3p	1,40	0,464103	1,42	0,404968
hsa-miR-26a-1-3p	1,06	0,466145	1,82	0,405043
hsa-miR-25-3p	-1,10	0,467614	1,36	0,406443
hsa-miR-1911-5p	1,21	0,468341	1,28	0,406511
hsa-miR-511-5p	1,38	0,468726	1,38	0,406832
hsa-miR-26a-5p	-1,07	0,469783	1,36	0,408929
hsa-miR-29a-5p	-1,15	0,472712	1,39	0,409151

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-125a-5p	-1,08	0,475652	1,39	0,409196
hsa-miR-202-5p	2,12	0,476287	1,51	0,412138
hsa-miR-520f-3p	-1,19	0,477724	-1,25	0,414746
hsa-miR-1243	-1,06	0,483169	-1,19	0,416237
hsa-miR-769-3p	-1,18	0,489339	1,14	0,416602
hsa-miR-335-3p	-1,30	0,489573	1,13	0,418479
hsa-miR-373-3p	-1,11	0,491171	1,18	0,418859
hsa-miR-510-5p	1,08	0,491409	1,35	0,419955
hsa-miR-221-5p	1,38	0,492649	-1,21	0,426971
hsa-miR-517a-3p	1,47	0,502251	1,27	0,427860
hsa-miR-15a-5p	-1,09	0,502726	1,28	0,428463
hsa-miR-491-3p	-1,18	0,506451	1,15	0,429946
hsa-miR-330-3p	-1,13	0,507324	1,89	0,432257
hsa-miR-338-5p	-1,13	0,508679	1,18	0,432285
hsa-miR-148b-5p	-1,16	0,509337	1,12	0,433534
hsa-miR-490-5p	1,26	0,510190	1,55	0,436824
hsa-miR-210-3p	-1,16	0,510355	1,34	0,437407
hsa-miR-526b-3p	-1,07	0,511102	-1,16	0,438390
hsa-miR-1178-3p	1,16	0,513617	-1,30	0,441649
hsa-miR-17-3p	-1,10	0,519569	-1,21	0,442528
hsa-miR-96-5p	-1,13	0,524567	1,39	0,445487
hsa-miR-483-5p	1,03	0,524902	-1,26	0,445728
hsa-miR-490-3p	1,29	0,529763	1,37	0,449021
hsa-miR-671-3p	1,18	0,531441	1,24	0,449125
hsa-miR-23b-3p	-1,07	0,532715	1,06	0,451183
hsa-miR-1200	1,08	0,533073	-1,01	0,452272
hsa-miR-29a-3p	1,04	0,533662	1,25	0,454282
hsa-miR-628-5p	-1,24	0,534515	1,05	0,455992
hsa-miR-153-3p	-1,34	0,540914	2,13	0,458228
hsa-miR-223-5p	-1,11	0,544626	1,35	0,460244
hsa-miR-628-3p	1,04	0,546057	1,21	0,463101
hsa-miR-935	1,06	0,546404	1,63	0,463828
hsa-miR-30e-5p	-1,11	0,547736	1,50	0,464724
hsa-miR-373-5p	-1,17	0,548375	1,40	0,466106
hsa-miR-520h	-1,14	0,549474	1,28	0,467544
hsa-miR-214-5p	1,18	0,556605	-1,21	0,469188
hsa-miR-508-3p	1,17	0,559842	1,20	0,469202
hsa-miR-323a-5p	1,05	0,563026	1,48	0,469682
hsa-miR-615-3p	2,09	0,568928	-1,10	0,472442
hsa-miR-572	1,11	0,571080	1,15	0,473848
hsa-miR-1914-5p	-1,14	0,571288	1,60	0,475640
hsa-miR-124-5p	-1,06	0,571429	-1,17	0,475784
hsa-miR-1272	-1,06	0,572846	-1,31	0,477120
hsa-miR-323a-3p	1,08	0,575759	-1,09	0,480333
hsa-miR-548b-3p	1,34	0,575976	1,14	0,480566
hsa-miR-571	1,11	0,583272	1,33	0,480655
hsa-miR-21-5p	1,29	0,583962	1,24	0,483546
hsa-miR-106b-3p	-1,04	0,585574	-1,11	0,483857
hsa-miR-10a-3p	1,01	0,585989	-1,58	0,485083
hsa-miR-18a-3p	1,09	0,591963	-1,12	0,486649
hsa-miR-576-3p	-1,34	0,593311	-1,55	0,489058
hsa-miR-155-5p	1,39	0,599144	1,68	0,491837
hsa-miR-770-5p	-1,13	0,603979	-1,42	0,493379
hsa-miR-937-3p	1,12	0,604235	-1,31	0,493830

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-20b-5p	-1,11	0,604922	1,52	0,494879
hsa-miR-675-5p	-1,13	0,605664	1,10	0,496304
hsa-miR-649	1,05	0,606704	1,10	0,496995
hsa-miR-190b	-1,24	0,606998	-1,16	0,500278
hsa-miR-33b-5p	1,04	0,609121	1,04	0,502453
hsa-miR-585-3p	1,18	0,620036	1,11	0,502502
hsa-miR-627-5p	-1,13	0,621719	1,20	0,514952
hsa-miR-659-3p	1,09	0,622119	1,54	0,515182
hsa-miR-1245a	-1,28	0,622291	1,03	0,519671
hsa-miR-182-5p	1,01	0,622720	-1,14	0,520268
hsa-miR-652-3p	1,04	0,627185	1,11	0,522552
hsa-miR-181d-5p	-1,05	0,628748	1,06	0,525653
hsa-let-7i-5p	1,22	0,628782	1,25	0,530443
hsa-let-7i-3p	1,47	0,629116	1,17	0,531787
hsa-miR-629-5p	1,05	0,629767	-1,07	0,540363
hsa-miR-128-3p	-1,05	0,631775	1,05	0,542101
hsa-miR-135a-3p	-1,07	0,636541	1,07	0,555151
hsa-miR-27a-5p	1,69	0,639959	1,30	0,556239
hsa-miR-150-5p	1,43	0,640216	-1,06	0,557205
hsa-miR-342-5p	1,33	0,640796	1,58	0,558464
hsa-miR-616-5p	1,23	0,641849	1,43	0,558615
hsa-miR-187-5p	-1,03	0,642323	1,07	0,561725
hsa-miR-142-3p	-1,02	0,645105	1,12	0,564157
hsa-miR-27a-3p	-1,06	0,645938	1,12	0,564304
hsa-miR-28-3p	-1,08	0,646881	-1,01	0,570636
hsa-miR-450b-5p	1,11	0,648633	-1,17	0,571054
hsa-miR-501-5p	1,12	0,650045	1,60	0,578939
hsa-miR-450b-3p	-1,05	0,652389	-1,05	0,581669
hsa-miR-1269a	1,04	0,652779	1,05	0,582296
hsa-miR-532-3p	-1,07	0,654104	-1,16	0,587145
hsa-miR-885-5p	1,19	0,655932	1,10	0,587818
hsa-miR-19b-2-5p	-1,03	0,659140	1,20	0,592136
hsa-miR-449b-3p	1,07	0,660467	1,34	0,594463
hsa-miR-362-3p	-1,08	0,660769	-1,10	0,596100
hsa-miR-2110	1,09	0,661336	1,77	0,602058
hsa-miR-198	-1,02	0,662059	-1,26	0,610900
hsa-miR-28-5p	-1,05	0,664155	1,11	0,615278
hsa-miR-892a	-1,02	0,665888	-1,05	0,616722
hsa-miR-375-3p	2,06	0,665902	1,13	0,616732
hsa-let-7f-2-3p	-1,09	0,666631	-1,11	0,617403
hsa-miR-195-5p	-1,09	0,667728	-1,04	0,629336
hsa-miR-516b-5p	1,06	0,671254	-1,17	0,631204
hsa-miR-331-5p	-1,06	0,671641	-1,26	0,632766
hsa-miR-219a-5p	-1,07	0,679844	1,05	0,634127
hsa-miR-146b-5p	1,37	0,688374	1,09	0,634659
hsa-miR-524-3p	-1,04	0,688555	-1,08	0,639817
hsa-miR-744-5p	1,05	0,688761	-1,40	0,639900
hsa-miR-101-3p	-1,14	0,689738	1,01	0,640711
hsa-miR-335-5p	-1,27	0,693481	-1,55	0,640806
hsa-miR-193a-5p	1,06	0,694743	1,08	0,642998
hsa-miR-875-5p	-1,06	0,695704	1,03	0,643749
hsa-miR-1909-3p	-1,04	0,699004	-1,00	0,648302
hsa-miR-362-5p	-1,03	0,705264	-1,43	0,648332
hsa-miR-29c-3p	-1,04	0,705691	1,08	0,653862

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-519c-3p	-1,11	0,708644	1,31	0,654789
hsa-miR-181b-5p	-1,02	0,713704	1,07	0,658153
hsa-miR-641	1,32	0,714565	1,11	0,658199
hsa-miR-548l	1,12	0,720878	-1,09	0,659153
hsa-miR-1539	1,04	0,722273	1,15	0,661756
hsa-miR-455-3p	-1,03	0,723650	1,37	0,664085
hsa-miR-708-5p	1,75	0,726292	-1,79	0,666318
hsa-miR-518c-3p	-1,03	0,728404	-1,27	0,670338
hsa-miR-99b-5p	-1,05	0,728854	1,04	0,670757
hsa-miR-887-3p	1,05	0,729189	1,03	0,672680
hsa-miR-936	1,10	0,729632	1,10	0,674962
hsa-miR-934	-1,05	0,729644	-2,43	0,685215
hsa-miR-668-3p	-1,09	0,729845	1,03	0,686119
hsa-miR-582-3p	-1,18	0,730152	1,07	0,692275
hsa-miR-516a-5p	1,04	0,733758	1,07	0,695091
hsa-miR-621	1,21	0,733864	-1,06	0,698665
hsa-miR-609	-1,04	0,736258	1,18	0,699824
hsa-miR-101-5p	-1,09	0,737502	1,01	0,702613
hsa-miR-135b-3p	1,80	0,738174	-1,05	0,704046
hsa-miR-363-3p	-1,06	0,738485	1,22	0,704841
hsa-miR-651-5p	-1,20	0,739155	1,01	0,706762
hsa-miR-202-3p	-1,04	0,740749	-1,19	0,707259
hsa-miR-30b-3p	1,04	0,741120	1,18	0,716257
hsa-miR-185-3p	1,32	0,742384	1,15	0,720424
hsa-miR-140-5p	-1,06	0,744370	1,05	0,723692
hsa-miR-520c-3p	1,04	0,746786	1,10	0,727629
hsa-miR-625-3p	-1,05	0,752367	-1,02	0,727945
hsa-miR-548a-5p	-1,04	0,753862	-1,35	0,729579
hsa-miR-32-3p	1,01	0,755118	-1,01	0,733003
hsa-miR-324-3p	1,04	0,758354	1,05	0,738387
hsa-miR-24-1-5p	-1,06	0,764561	1,31	0,738390
hsa-let-7g-3p	1,06	0,770378	1,20	0,739330
hsa-miR-524-5p	1,04	0,771436	1,13	0,741270
hsa-miR-765	1,05	0,775273	1,30	0,741438
SNORD38B (hsa)	1,05	0,776131	1,47	0,742740
hsa-miR-24-3p	-1,03	0,776668	1,04	0,749043
hsa-miR-518c-5p	-1,01	0,778935	1,07	0,752677
hsa-miR-195-3p	-1,07	0,779069	1,05	0,754293
hsa-miR-320b	1,04	0,780123	1,04	0,758281
hsa-miR-191-3p	-1,15	0,783185	1,04	0,760946
hsa-miR-1238-3p	-1,07	0,784610	1,08	0,780781
hsa-miR-526b-5p	-1,05	0,785323	-1,09	0,784094
hsa-miR-513b-5p	-1,04	0,792766	1,11	0,788176
hsa-miR-631	-1,12	0,795489	-1,09	0,792817
hsa-miR-488-5p	1,03	0,796065	-1,15	0,793104
hsa-miR-218-1-3p	-1,26	0,796882	1,17	0,793574
hsa-miR-425-3p	1,01	0,802167	1,84	0,799169
hsa-miR-20b-3p	1,27	0,803293	-1,01	0,799599
hsa-miR-27b-3p	-1,05	0,804940	1,17	0,803260
hsa-miR-513c-5p	1,03	0,807762	-1,33	0,810523
hsa-miR-507	-1,02	0,810295	-1,00	0,816547
hsa-let-7c-5p	1,00	0,815440	1,06	0,816837
hsa-miR-629-3p	-1,04	0,819495	1,51	0,817886
hsa-miR-324-5p	-1,01	0,821039	1,35	0,818176

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-374b-3p	-1,05	0,829988	1,03	0,821722
hsa-miR-27b-5p	-1,02	0,833154	-1,05	0,827043
hsa-miR-31-5p	9,47	0,833208	-1,06	0,829340
hsa-miR-369-3p	1,09	0,834463	1,02	0,831828
hsa-miR-888-5p	-1,01	0,835456	-1,03	0,832777
hsa-miR-550a-5p	1,20	0,835526	1,24	0,834581
hsa-miR-520a-5p	-1,02	0,837131	-1,12	0,836899
hsa-miR-548a-3p	1,03	0,838626	-1,11	0,837906
hsa-miR-891a-5p	-1,03	0,839367	-1,08	0,838250
hsa-miR-125a-3p	1,09	0,839994	-1,01	0,840412
hsa-miR-941	1,05	0,841229	1,10	0,842156
hsa-miR-632	-1,04	0,844515	-1,15	0,844235
hsa-miR-646	1,03	0,845643	-1,04	0,845681
hsa-miR-598-3p	-1,10	0,848480	1,02	0,851658
hsa-miR-545-3p	1,01	0,850030	1,06	0,860319
hsa-miR-338-3p	-1,08	0,850945	-1,00	0,860673
hsa-miR-380-5p	1,02	0,856338	1,02	0,860870
hsa-miR-365a-3p	1,04	0,862582	-1,07	0,863144
hsa-miR-636	1,01	0,869760	1,01	0,867585
hsa-miR-16-1-3p	-1,02	0,872787	-1,09	0,875163
hsa-miR-890	-1,04	0,875474	-1,53	0,877216
hsa-miR-767-5p	-1,05	0,875894	-1,09	0,878077
hsa-miR-197-3p	-1,01	0,882727	1,10	0,882934
hsa-miR-502-3p	1,02	0,884450	1,10	0,884764
hsa-miR-574-3p	1,01	0,888463	-1,02	0,910288
hsa-miR-142-5p	1,30	0,889447	1,02	0,910619
hsa-miR-551b-5p	1,06	0,891922	1,10	0,915339
hsa-miR-148b-3p	-1,03	0,892464	1,08	0,919231
hsa-miR-519c-5p	-1,03	0,900086	-1,16	0,919267
hsa-miR-1537-3p	1,25	0,901938	1,01	0,927891
hsa-miR-626	-1,00	0,905564	1,03	0,927921
hsa-miR-582-5p	1,07	0,908696	1,11	0,928251
hsa-miR-1179	-1,21	0,913781	-1,06	0,928705
hsa-miR-140-3p	1,01	0,915235	1,01	0,931341
hsa-miR-634	-1,04	0,917552	-1,02	0,932121
hsa-miR-455-5p	-1,04	0,919402	1,18	0,933190
hsa-miR-31-3p	8,82	0,929271	-1,11	0,939987
hsa-miR-16-2-3p	1,00	0,932880	1,14	0,942177
hsa-miR-25-5p	1,02	0,938977	1,25	0,942517
hsa-miR-767-3p	1,03	0,939731	-1,23	0,942839
hsa-miR-645	-1,00	0,941333	-1,54	0,945735
hsa-miR-216b-5p	1,24	0,946140	1,18	0,946932
hsa-miR-1270	-1,13	0,946965	-1,10	0,948963
hsa-miR-525-5p	-1,04	0,952528	1,02	0,952877
hsa-miR-508-5p	-1,01	0,954212	1,00	0,954966
hsa-miR-146b-3p	1,41	0,959618	-1,05	0,958546
hsa-miR-218-5p	-1,06	0,959786	-1,07	0,961454
hsa-miR-1253	1,01	0,963512	1,17	0,963838
hsa-miR-708-3p	1,21	0,966526	1,00	0,965959
hsa-miR-1538	1,04	0,971545	-1,02	0,966907
hsa-miR-549a-3p	-1,02	0,971576	-1,01	0,967273
hsa-miR-99b-3p	-1,00	0,974653	1,00	0,969101
hsa-miR-660-5p	-1,01	0,985794	-1,06	0,978276
hsa-miR-497-5p	-1,03	0,986859	-1,01	0,982992

12. pielikuma turpinājums

12.1. tabulas turpinājums

MiRNS	LA grupa		SA grupa	
	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība	Ekspresijas izmaiņas	p vērtība
hsa-miR-181c-3p	-1,04	0,989256	1,14	0,988229
hsa-let-7d-3p	-1,01	0,991244	1,15	0,991796
hsa-miR-181a-5p	1,03	0,995215	-1,05	0,993681
hsa-miR-223-3p	1,19	0,995775	1,13	0,997961
hsa-miR-23b-5p	1,07	0,996984	1,29	0,999012

PSKUS algoritms P-NMS-40/Alg

	P-NMS-40/Alg Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas		
	Izstrādāja: Ķirurgi L.Kokaine, A.Gardovskis, M.Pavārs, Onkologi E.Sīviņa, J.Nikolajeva, Radiologs M.Radziņa, Pacientu drošības sistēmas vadītāja A.Jaunzeme	Saskaņoja: galvenā ārsta p.i. J.Vilmanis, Ķirurgijas klīnikas vadītājs J.Gardovskis, Onkoloģijas klīnikas vadītāja A.Geriņa, Diagnostiskās radioloģijas institūta vadītājs K.Kupčs	versija 01 APSTIPRINĀTS ar 07.01.2025 rīkojumu Nr. 1-6/1

Mērķis

Noteikt VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" vienotu taktiku, kas ievērojama gadījumā, ja pacientam pēc neoadjuvantās terapijas tiek konstatēta gandrīz pilna vai pilna audzēja klīniska remisija

Procesa turētājs

Onkoloģijas klīnikas vadītājs, Ķirurgijas klīnikas vadītājs

Iesaistītās struktūrvienības

Ķirurgijas klīnika, Onkoloģijas klīnika, Diagnostiskās radioloģijas institūts

Saistošie dokumenti

V-Onko-20 "Pacienta informētā piekrišana W&W"

V-Onko-21 "Pacienta piekrišana savu datu anonīmai ievadei IWWD"

Pielikumi:

1. pielikums - "Watch and Wait" jeb novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas vēža pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas.

Definīcijas un saīsinājumi

CA 19-9 – cancer antigen 19-9 (latv. – audzēja antigēns 19-9)

cCR – complete clinical response (latv. – pilna klīniska remisija)

CD – cukura diabēts

CEA – carcinoembryonic antigen (latv. – karcinoembrionālais antigēns)

CT – computed tomography (latv. – datortomogrāfija)

DRI – digitāli rektāla izmeklēšana

ERUS – endorectal ultrasound (latv. – endorektālā ultrasonogrāfija)

ESMO – European Society for Medical Oncology (latv. – Eiropas Onkologu asociācija)

FKS – fibrokolonoskopija

IWWD – International Watch and Wait Database (latv. – starptautiskā taisnās zarnas vēža pacientu novērošanas taktikas datubāze)

MRI – magnetic resonance imaging (latv. – magnētiskā rezonanse)

mr-TRG – magnetic resonance tumour regression grade (latv. – audzēja regresijas pakāpe magnētiskās rezonanses izmeklējumā)

NAT – neoadjuvantā terapija (staru un ķīmijterapija vai tikai staru terapija)

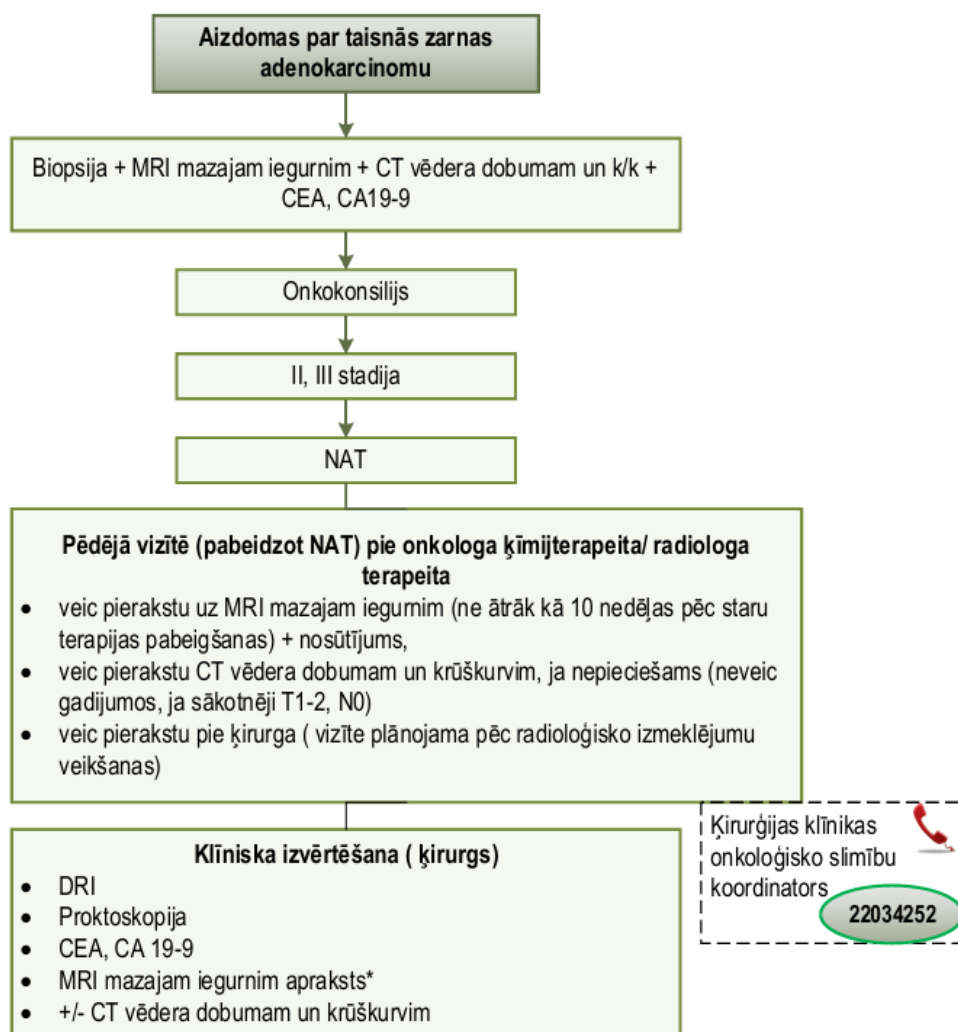
TRG – tumour regression grade (latv. – audzēja regresijas pakāpe)

W&W – "Watch and Wait" (latv. – novērošanas taktika)

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 1 no 8
----------------------------	--	-------------

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" īpašums. Tālāka izplatīšana atļauta tikai saskaņojot ar Slimnīcas vadību.

I. Pacienta primārās un pēcterapijas izvērtēšanas vadīšana taisnās zarnas adenokarcinomas gadījumā



* Radioloģiskajos slēdzienos audzēja atbildes reakcijas aprakstīšanai tiek pielietota mrTRG klasifikācija (mrTRG1-mrTRG5)

TRG1	Pilna radioloģiska atbildes reakcija	nav norādījumu par ārstēto tumoru
TRG2	Laba atbildes reakcija	blīva fibroze (>75%); nav redzams reziduāls tumors
TRG3	Vidēja atbildes reakcija	>50% fibrozes vai mucīna un redzama vidēja T2 signāla intensitāte
TRG4	Vāja atbildes reakcija	nelieli fibrozes vai mucīna apvidi, bet prevalē tumorozī audi
TRG5	Nav atbildes reakcijas	vidēja T2 signāla intensitāte; atrade atbilst sākotnējam tumorozam procesam

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 2 no 8
-------------------------	--	-------------

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" īpašums. Tālāka izplatīšana atļauta tikai saskaņojot ar Slimnīcas vadību.

Pilna klīniska remisija

Definīcija	Par pilnu klīnisku remisiju pēc NAT ir uzskatāma atrade, ja audzējs nav nosakāms endoskopiski un klīniskās izmeklēšanas laikā, vismaz 4 nedēļas pēc NAT pabeigšanas
ESMO (2017.g.) kritēriji pilnai klīniskai remisijai	<u>Minimālie kritēriji:</u> ✓ DRI laikā nav konstatējams veidojums vai zarnas sienas neregularitāte ✓ endoskopiskas izmeklēšanas laikā nav vizualizējams veidojums, bet var būt plakana rēta, teleangiektāzijas vai gļotādas bālāks apvidus <u>Papildus kritēriji:</u> ✓ nav norādījumu par reziduālu audzēju tā primārajā lokalizācijā un reģionālajos limfmezglos MRI vai ERUS ✓ biopsijā no rētas – nav malignitātes ✓ CEA ir normas robežās (5 ng/mL), ja pirms NAT tas bijis paaugstināts
Slimnīcas noteiktie kritēriji pilnas klīniskas remisijas apstiprināšanai	1. DRI laikā nav konstatējams veidojums vai zarnas sienas neregularitāte 2. endoskopiskas izmeklēšanas laikā nav vizualizējams veidojums, bet var būt plakana rēta, teleangiektāzijas vai gļotādas bālāks apvidus 3. nav norādījumu par reziduālu audzēju tā primārajā lokalizācijā un reģionālajos limfmezglos MRI 4. CEA un CA 19-9 ir normas robežās, ja pirms NAT marķieri bijuši paaugstināti (CEA norma 0-5 ng/mL; CA 19-9 norma (0-37 U/ml))

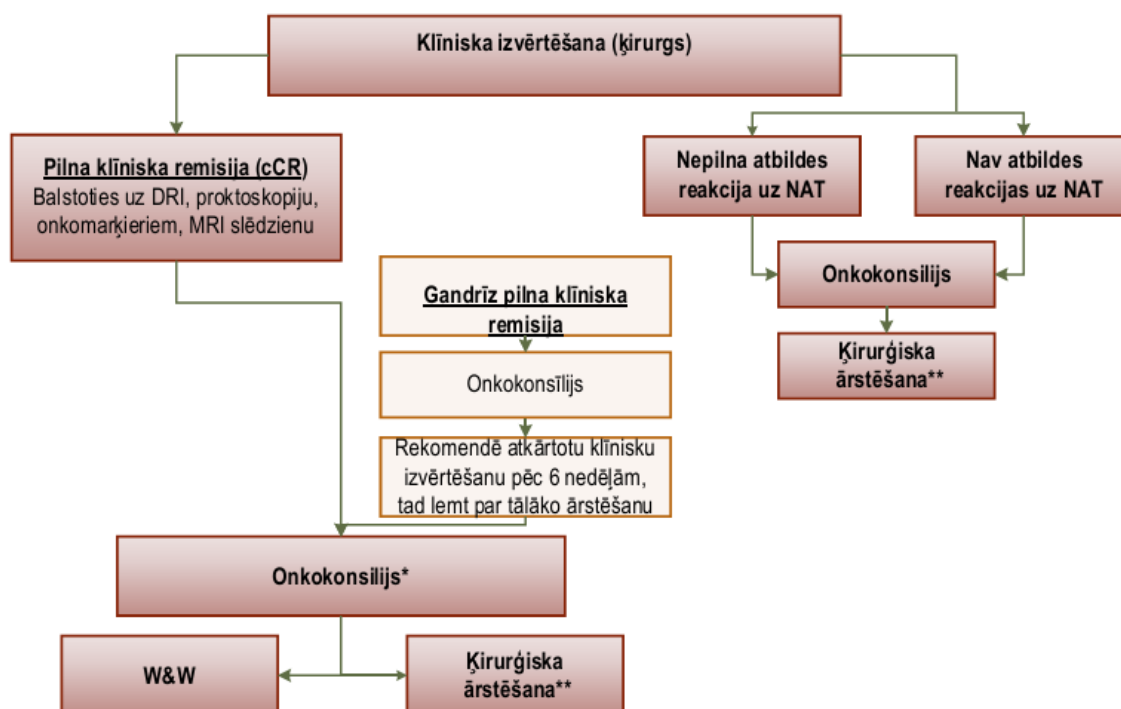
Gandrīz pilna klīniska remisija

Definīcija	Par gandrīz pilnu klīnisku remisiju ir uzskatāma atrade, ja DRI un endoskopiskas izmeklēšanas laikā konstatē indurāciju vai čūlu, kas ir mazāka par 1 cm, un MRI nav norādījumu par izplatību reģionālajos limfmezglos, un atrade atbilst mr-TRG1 vai mr-TRG2
-------------------	---

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 3 no 8
----------------------------	--	-------------

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" īpašums. Tālāka izplatīšana atļauta tikai saskaņojot ar Slimnīcas vadību.

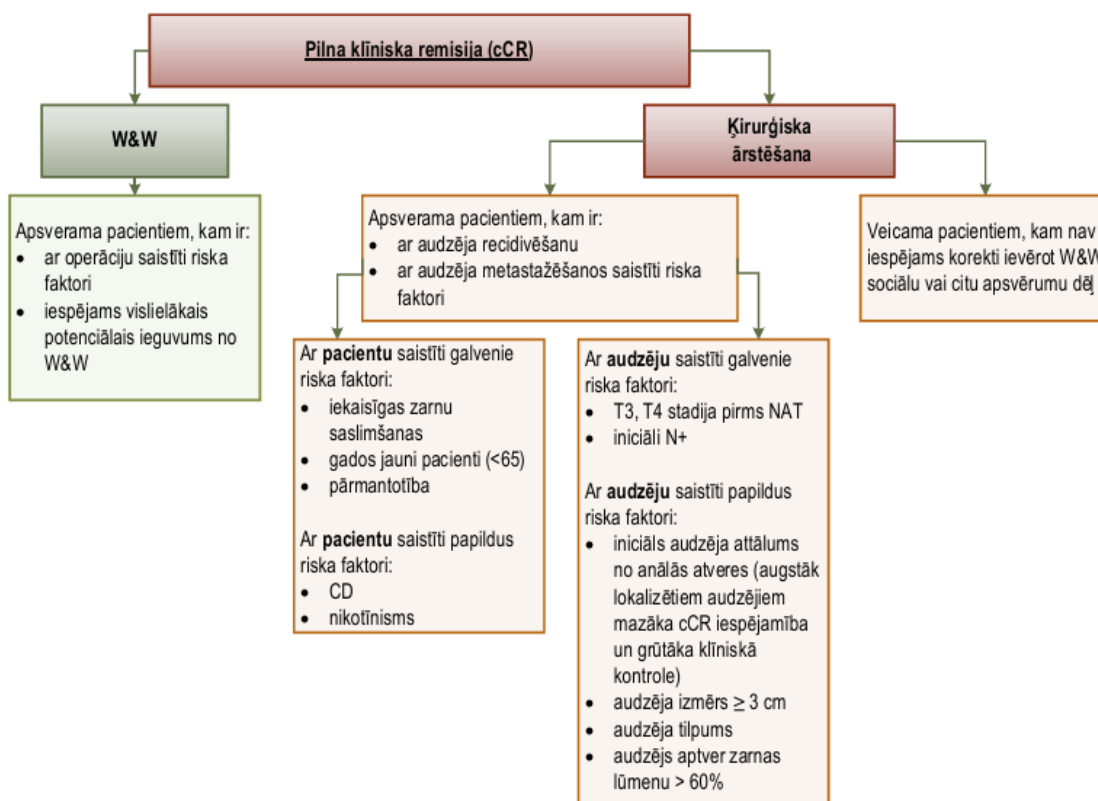
II. Taktika gadījumā, ja tiek konstatēta taisnās zarnas adenokarcinomas pilna klīniska remisija vai gandrīz pilna klīniska remisija pēc NAT



*Pacienta gadījums izskatāms onkokonsīlijā ne vēlāk kā 12 nedēļas pēc NAT pabeigšanas.

**Par ķirurģiskās ārstēšanas termiņu visos gadījumos (neatkarīgi no audzēja atbildes reakcijas uz NAT) tiek lemts onkokonsīlija ietvaros.

III. Taktika riska grupas pacientiem (ar pacientu vai audzēju saistīti riski) gadījumā, ja tiek konstatēta taisnās zarnas adenokarcinomas pilna klīniska remisija pēc NAT



IV. Novērošanas taktikas principi gadījumā, ja tiek konstatēta taisnās zarnas adenokarcinomas pilna klīniska remisija pēc NAT

- Kopējais novērošanas laiks: 5 gadi
- Intensīvās novērošanas laiks: 2 gadi
- Intensīvās novērošanas perioda kontroles vizīšu biežums: ik 3 mēnešus

W&W					
Laika periods	Izmeklējums	Laiks	Laika periods	Izmeklējums	Laiks
1., 2.gads	DRI	Ik 3 mēneši	3.-5.gads	DRI	Ik 6 mēneši
	Proktoskopija	Ik 3 mēneši		Proktoskopija	Ik 6 mēneši
	CEA, CA 19-9	Ik 3 mēneši		CEA, CA 19-9	Ik 6 mēneši
	MRI mazajam iegurnim	Ik 3 mēneši (4x/gadā)		MRI mazajam iegurnim	Ik 12 mēneši (1x/gadā)
	CT vēdera dobumam un krūškurvim	Ik 6 mēneši (2x/gadā)		CT vēdera dobumam un krūškurvim	Ik 12 mēneši (1x/gadā)
	FKS	Ik 12 mēneši		FKS	Ik 12 mēneši (1x/gadā)
Vizīte pie onkologa – 2x/gadā Vizīte pie ķirurga – 4x/gadā			Vizīte pie onkologa – 1x/gadā Vizīte pie ķirurga – 2x/gadā		

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 5 no 8
-------------------------	--	-------------

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" īpašums. Tālāka izplatīšana atļauta tikai saskaņojot ar Slimnīcas vadību.

V. Vizītes un to laikā veicamie nozīmējumi novērošanas taktikas protokola ietvaros

0. vizīte	Vizīte pie ķirurga pēc neoadjuvantās terapijas, kuras laikā, ja tiek konstatēta audzēja pilna klīniska remisija, pacientam tiek sniegta informācija par novērošanas taktiku, turpmākajiem izmeklējumiem un vizītēm, tiek iedoti nepieciešamie dokumenti. Tiek iedots nosūtījums MRI veikšanai mazajam iegurnim, nozīmējums onkomarķieru veikšanai. Pēc vizītes pacienta gadījums tiek izskatīts onkokonsīlijā, un novērošanas taktikas izvēle tiek dokumentēta onkokonsīlija slēdzienā.	
1. un 2.gads		
1.vizīte – pēc 3 mēnešiem	Ķirurgs	✓ izvērtē lokālo stāvokli – veic taisnās zarnas digitālu izmeklēšanu, proktoskopiju; ✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē onkomarķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu CT vēdera dobumam un krūškurvim; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu MRI mazajam iegurnim; ✓ iedod nosūtījumu onkomarķieru noteikšanai; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
2.vizīte – pēc 6 mēnešiem	Ķirurgs	✓ izvērtē lokālo stāvokli – veic taisnās zarnas digitālu izmeklēšanu, proktoskopiju; ✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē onkomarķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu MRI mazajam iegurnim; ✓ iedod nosūtījumu onkomarķieru noteikšanai; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
	Onkologs	✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē onkomarķieru rādītājus; ✓ sniedz informāciju par nākamo vizīti
3.vizīte – pēc 9 mēnešiem	Ķirurgs	✓ izvērtē lokālo stāvokli – veic taisnās zarnas digitālu izmeklēšanu, proktoskopiju; ✓ izvērtē MRI atbildi mazajam iegurnim; ✓ izvērtē onkomarķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu CT vēdera dobumam un krūškurvim; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu MRI mazajam iegurnim; ✓ iedod nosūtījumu onkomarķieru noteikšanai; ✓ iedod nosūtījumu FKS veikšanai; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
4.vizīte – pēc 12 mēnešiem	Ķirurgs	✓ izvērtē lokālo stāvokli – veic taisnās zarnas digitālu izmeklēšanu, proktoskopiju; ✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē FKS atbildi; ✓ izvērtē onkomarķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu CT vēdera dobumam un krūškurvim (tikai 1.gadā);

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 6 no 8
----------------------------	--	-------------

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" īpašums. Tālāka izplatīšana atļauta tikai saskaņojot ar Slimnīcas vadību.

	Ķirurgs	✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu MRI mazajam iegurnim (tikai 1.gadā); ✓ iedod nosūtījumu onkomaķieru noteikšanai; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
	Onkologs	✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē FKS atbildi; ✓ izvērtē onkomaķieru rādītājus; ✓ sniedz informāciju par nākamo vizīti.
5., 6., 7. un 8. vizīte otrajā novērošanas gadā notiek pēc 1.-4.vizītes plāna		
3.-5.gads		
9.vizīte – pēc 6 mēnešiem	Ķirurgs	✓ izvērtē lokālo stāvokli – veic taisnās zarnas digitālu izmeklēšanu, proktoskopiju; ✓ izvērtē onkomaķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu CT vēdera dobumam un krūškurvim; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu MRI mazajam iegurnim; ✓ iedod nosūtījumu onkomaķieru noteikšanai; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu FKS; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
10.vizīte – pēc 12 mēnešiem	Ķirurgs	✓ izvērtē lokālo stāvokli – veic taisnās zarnas digitālu izmeklēšanu, proktoskopiju; ✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē FKS atbildi; ✓ izvērtē onkomaķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu onkomaķieru noteikšanai; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
	Onkologs	✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē FKS atbildi; ✓ izvērtē onkomaķieru rādītājus; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
11., 12., 13. un 14. vizīte ceturtajā un piektajā novērošanas gadā notiek pēc 9.un 10. vizītes plāna		

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 7 no 8
----------------------------	---	-------------

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" īpašums. Tālāka izplatīšana atļauta tikai saskaņojot ar Slimnīcas vadību.

VI. Atbildības sadalījums starp speciālistiem attiecībā uz nosūtījumu sagatavošanu pacientam novērošanas taktikas ietvaros

1. Nosūtījumus visiem nepieciešamajiem izmeklējumiem (onkomarķieri, MRI mazajam iegurnim, CT vēdera dobumam un plaušām, FKS) sagatavo un pacientam izsniedz ķirurgs.
2. Nosūtījumos obligāti norādāmā informācija:
 - 2.1. primārā diagnoze un cTNM stadija;
 - 2.2. saņemtā ārstēšana un ārstēšanas periods;
 - 2.3. norāde par pilnu klīnisku remisiju un tās noteikšanas datums;
 - 2.4. atzīme par to, ka tiek veikta «novērošanas taktika», nosūtījumā ietverot apzīmējumu «W&W».
3. Ikvienā no vizītēm, ja pastāv klīniski norādījumi par lokālu vai sistēmisku recidīvu:
 - 3.1. novērošanas taktika tiek pārtraukta, pacients par to tiek informēts;
 - 3.2. tiek paņemta biopsija no taisnās zarnas iepriekšējās tumora ložas vai aizdomīgajiem audiem;
 - 3.3. pacients tiek nosūtīts uz radioloģiskajiem izmeklējumiem (izņemot tos, kuri ir jau veikti pēdējā mēneša laikā) – MRI mazajam iegurnim, CT vēdera dobumam un krūškurvim – vai uz citiem izmeklējumiem pēc indikācijām;
 - 3.4. pacienta gadījums tiek apspriests onkokonsilijā, lai lemtu par tālāko ārstēšanas taktiku.
4. Informācijas dokumentēšana:
 - 4.1. pacientam tiek iedota informētas piekrišanas forma (V-Onko-20), kurā izskaidrots par novērošanas taktikas būtību. Piekrišanas forma tiek parakstīta divos eksemplāros – viens eksemplārs pacientam, otrs ārstam;
 - 4.2. pacientam tiek sniegta rakstiska informācija, kurā atspoguļots veicamo izmeklējumu un kontroles vizīšu plāns (1. pielikums);
 - 4.3. informācija par pacienta slimības gaitu un turpmāko novērošanas plānu anonīmā veidā tiek ievadīta starptautiskā datubāzē – IWWD (International Watch and Wait Database), <https://cast-cancer.eu/>. Ja pacients piekrīt savu datu anonīmai ievadei IWWD, tad paraksta atsevišķu piekrišanas formu (V-Onko-21). Piekrišanas forma tiek parakstīta divos eksemplāros – viens eksemplārs pacientam, otrs ārstam;
 - 4.4. katras vizītes izvērtēšanas rezultāts tiek fiksēts pacienta elektroniskajā ambulatorajā kartiņā “Ārsta Birojā”, norādot, kura izvērtēšanas vizīte tā ir, atbilstoši protokolam;
 - 4.5. pacienta ģimenes ārstam jābūt informētam, kādēļ pacients netiek operēts (tas jāatspoguļo onkokonsilija slēdzienā).

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 8 no 8
----------------------------	--	-------------

VSIA “Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca” īpašums. Tālāka izplatīšana atļauta tikai saskaņojot ar Slimnīcas vadību.

P-NMS-40/Alg Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas versija 01	1. pielikums
--	--------------

“Watch and Wait” jeb novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas vēža pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas.
Informācija pacientam

1.GADS

	1.vizīte	2.vizīte	3.vizīte	4.vizīte
Vizīte, kurā tiek konstatēta audzēja pilna klīniska remisija	3 mēneši	6 mēneši	9 mēneši	12 mēneši
	•MRI mazajam iegurnim •onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa	•MRI mazajam iegurnim •onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomarķieri •kolonoskopija •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa

2.GADS

	5.vizīte	6.vizīte	7.vizīte	8.vizīte
	1 gads un 3 mēneši	1 gads un 6 mēneši	1 gads un 9 mēneši	2 gadi
	•MRI mazajam iegurnim •onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa	•MRI mazajam iegurnim •onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomarķieri •kolonoskopija •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa

Lpp. 1 no 2

P-NMS-40/Alg Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas versija 01	1. pielikums
--	--------------

3.GADS

	9.vizīte	10.vizīte
	2 gadi un 6 mēneši	3 gadi
	•onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomarķieri •kolonoskopija •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa

4.GADS

	11.vizīte	12.vizīte
	3 gadi un 6 mēneši	4 gadi
	•onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomarķieri •kolonoskopija •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa

5.GADS

	13.vizīte	14.vizīte
	4 gadi un 6 mēneši	5 gadi
	•onkomarķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomarķieri •kolonoskopija •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa

Lpp. 2 no 2