

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 darbs – disertācija – zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurģija

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. asociētais profesors **Andris Gardovskis**,
PSKUS Ķirurģijas klīnika, Latvija

Dr. biol. profesors **Edvīns Miklaševičs**,
RSU Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. profesore **Zanda Daneberga**,
RSU Onkoloģijas un molekulārās ģenētikas institūts, Latvija

Rīga, 2026

Anotācija

Aktualitāte

Taisnās zarnas vēzis ir viens no biežāk sastopamajiem audzēju veidiem Latvijā un Eiropā. Standarta ārstēšana II un III stadijas taisnās zarnas vēža gadījumā ietver neoadjuvanto terapiju (NAT) (staru un ķīmijterapija vai tikai staru terapija), kam seko ķirurģiska ārstēšana – taisnās zarnas rezekcija vai ekstirpācija. Audzēja atbildes reakcija uz NAT variē no pilnas audzēja remisijas līdz pilnīgai rezistencei uz terapiju, kas nosaka turpmāko ārstēšanas taktikas izvēli, pacienta onkoloģisko prognozi un dzīves kvalitāti. Audzēja bioloģiskās agresivitātes prognostisko faktoru izpēte ir būtisks individualizētas ārstēšanas priekšnoteikums.

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 (audzēja patomorfozes) un molekulārbioloģiskajiem parametriem.

Darba metodes

Pētījumā iekļauti pacienti ar II un III stadijas anorektālu adenokarcinomu (C20 un C21 atbilstoši SSK-10), kas saņēmuši NAT P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Onkoloģijas klīnikā un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu PSKUS Ķirurģijas klīnikā laika periodā no 2016. gada 1. janvāra līdz 2022. gada 1. janvārim (6 gadi). Pētījumu veido trīs daļas. Pirmajā daļā analizēti 10 gadījumi, kad sasniegta audzēja pilna klīniska remisija pēc NAT un izmantota novērošanas (*Watch and Wait, W&W*) taktika. Veikta orgānu saudzējošās stratēģijas rezultātu izvērtēšana. Otrajā daļā retrospektīvā analizē iekļauti 82 pacienti, kam pēc NAT veikta radikāla ķirurģiska ārstēšana, un tie iedalīti četrās grupās atkarībā no audzēja pēcterapijas patomorfozes (balstoties uz *Dworak* klasifikāciju). Tika analizēti klīniskie prognostiskie faktori un audzēja pēcterapijas patomorfozes saistība ar dzīvildzes rādītājiem. Trešajā daļā veikta audu paraugu analīze atlasītās pacientu grupās (17 pacienti ar sliktu un 23 pacienti ar labu atbildes reakciju uz NAT). Veikta mikroRNS (miRNS) izdalīšana no audzēja un rezekcijas līnijas audiem un to identifikācija. Atlasītas potenciāli klīniski nozīmīgās miRNS un veikta dzīvildzes analīze atkarībā no to ekspresijas līmeņa.

Darba rezultāti

No slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes rādītāji pacientiem, kam pielietota NAT un pēc tam *W&W* stratēģija, ir pielīdzināmi pasaulē publicētajiem datiem. Pētījuma ietvaros ir ieviesta *W&W* stratēģijas sistematizēta lietošana PSKUS.

Vērtējot pirmsterapijas klīniskos prognostiskos parametrus, konstatēts, ka mazāks taisnās zarnas diametra aptvērums ar audzēju pirmsterapijas iegurnā magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) saistāms ar izteiktāku audzēja redukciju pēcterapijas MRI attēlos. MrTRG

klasifikācija, izvērtējot pēcterapijas iegurņa MRI atradi, ļauj ticami prognozēt audzēja patomorfozi operācijas materiālā atbilstoši *Dworak* klasifikācijai. 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.

Audzēja un rezekcijas līniju audos analizētas 752 miRNS, no kurām 48 bija ar vismaz divas reizes augstāku vai zemāku ekspresijas līmeni, salīdzinot audzēja audus ar rezekcijas līnijas audiem, sasniedzot $p < 0,05$. Kā klīniski nozīmīgas tika identificētas trīs – miR-99a-3p labas atbildes reakcijas grupā un miR-142-5p un miR-182-3p sliktas atbildes reakcijas grupā uz NAT. Novērota tendence attiecībā uz labākiem dzīvildzes rādītājiem ar augstāku miR-142-5p un miR-99a ekspresiju un zemāku miR-182-3p ekspresiju.

Secinājumi

Taisnās zarnas vēža pirmsterapijas radioloģiskajiem parametriem un pēcterapijas patomorfozei ir prognostiska nozīme. Audzēja miRNS kvantitatīvās izmaiņas iespējams lietot kā papildu bioloģisko marķieri taisnās zarnas vēža atbildes reakcijas prognozēšanā uz NAT, kā arī ilgtermiņa onkoloģiskā iznākuma paredzēšanā.

Atslēgvārdi: lokāli izplatīts taisnās zarnas vēzis, neoadjuvantā terapija, pilna klīniska remisija, *Watch and Wait* stratēģija, prognostiskie faktori, *Dworak* patomorfoze, mikroRNS, dzīvildze.

Abstract

Evaluation of Prognostic Factors, New Predictive Biomarkers, and Organ-Sparing Strategy for Rectal Cancer after Combined Neoadjuvant Therapy

Relevance

Colorectal cancer is one of the most common types of tumors in Latvia and Europe. Standard treatment for stage II and III rectal cancer includes neoadjuvant therapy (NAT) (radiotherapy and chemotherapy or radiotherapy alone), followed by surgical treatment – low rectal resection or abdominoperineal excision. The tumor's response to NAT varies from complete tumor remission to resistance to therapy, which determines subsequent treatment strategies, the patient's oncological prognosis, and quality of life. Studying prognostic factors of tumor behavior is essential for personalized treatment planning.

Objective

To identify the clinical and molecular-biological prognostic factors of locally advanced rectal cancer and to evaluate disease-free survival and overall survival rates depending on the tumor's response to NAT (tumor pathomorphosis) and molecular-biological parameters.

Methods

The study included patients with stage II and III anorectal adenocarcinoma (C20 and C21 according to ICD-10) who received NAT at the Oncology Clinic of P. Stradiņš Clinical University Hospital (PSCUH), followed by radical surgical treatment at the Surgery Clinic of PSCUH, from January 1, 2016, to January 1, 2022 (6 years). The study comprises three parts. The first part analyzed 10 cases in which complete clinical remission of the tumor was achieved after NAT, and a "Watch and Wait" ("W&W") strategy was applied. The outcomes of the organ-preserving strategy were evaluated. The second part involved retrospective analysis of 82 patients who underwent radical surgical treatment after NAT, divided into four groups based on tumor post-therapy pathomorphosis (using the Dworak classification). Clinical prognostic factors and the relationship between tumor post-therapy pathomorphosis and survival rates were analyzed. The third part involved tissue sample analysis from selected patient groups (17 patients with poor and 23 with good response to NAT). MicroRNA (miRNA) extraction was performed from tumor and resection margin tissues, and miRNA identification was carried out. Potentially clinically significant miRNAs were selected, and survival rates were analyzed depending on their expression levels.

Results

The disease-free survival and overall survival rates for patients who received NAT and subsequently underwent the “W&W” strategy in this study are comparable to published global data. The systematic application of the “W&W” strategy was implemented at PSCUH during this study.

Evaluation of clinical prognostic parameters before treatment showed that a smaller rectal tumor circumference on pre-treatment pelvic magnetic resonance imaging (MRI) was associated with more significant tumor regression on post-treatment MRI. The mrTRG classification, based on post-treatment pelvic MRI findings, reliably predicts tumor pathomorphosis in surgical specimens according to the Dworak classification. Tumor pathomorphosis according to Dworak, pT stage, and mucinous component of the tumor are prognostic indicators for the risk of local recurrence after surgical treatment, and pT stage is a prognostic indicator of distant metastases.

A total of 752 miRNAs were analyzed in tumor and resection line tissues, with 48 showing expression levels at least twice as high or low as than the established standard when comparing tumor tissue with resection line tissues, and reaching $p < 0.05$. . Three miRNAs were considered clinically significant: miR-99a-3p in the good response group, and miR-142-5p and miR-182-3p in the poor response group to NAT. A statistical trend towards better survival rates was observed with higher expression of miR-142-5p and miR-99a, and lower expression of miR-182-3p.

Conclusions

Pre-treatment radiological parameters and post-treatment tumor pathomorphosis have prognostic significance in rectal cancer. Tumor miRNAs might be used as additional biological markers to predict the response of rectal cancer to NAT and to anticipate long-term oncological outcomes.

Keywords: locally advanced rectal cancer, neoadjuvant therapy, complete clinical response, “Watch and Wait” strategy, prognostic factors, Dworak pathomorphosis, microRNA, survival.

Satura rādītājs

Anotācija	3
Abstract	5
Satura rādītājs	7
Darbā izmantotie saīsinājumi	10
Ievads	18
Problēmas aktualitāte.....	18
Darba mērķis.....	18
Darba uzdevumi.....	19
Darba hipotēzes	19
Darba novitāte.....	19
Sadarbības partneri un materiāli tehniskais nodrošinājums	19
Autores personīgais ieguldījums	20
Ētiskie aspekti.....	20
1. Literatūras apskats	21
1.1. Taisnās zarnas vēža bioloģiskais raksturojums.....	21
1.1.1. Taisnās zarnas vēža tumorogēnēzes ceļi	21
1.1.2. MiRNS nozīme taisnās zarnas vēža patogēnēzē	23
1.2. Taisnās zarnas vēža epidemioloģija	24
1.3. Taisnās zarnas vēža klīniskais raksturojums.....	25
1.4. Nemetastātiska taisnās zarnas vēža no stadijas atkarīgie ārstēšanas veidi.....	26
1.4.1. Taisnās zarnas <i>in situ</i> vēža ārstēšana.....	26
1.4.2. Ļoti agrīna taisnās zarnas vēža ārstēšana	27
1.4.3. Agrīna taisnās zarnas vēža ārstēšana.....	27
1.4.4. Vidējas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēža ārstēšana	27
1.4.5. Augstas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēža ārstēšana	28
1.4.6. Izteiktas invāzijas pakāpes un nerezecējama taisnās zarnas vēža ārstēšana	28
1.5. Taisnās zarnas vēža pirmsterapijas prognostiskie faktori atbildes reakcijai uz NAT	28
1.5.1. Ar pacientu saistītie prognostiskie faktori.....	28
1.5.2. Ar audzēju saistītie prognostiskie faktori.....	30
1.6. Taisnās zarnas vēža ar NAT saistītie prognostiskie faktori	35
1.6.1. Neoadjuvantā staru terapija.....	35
1.6.2. Kombinēta neoadjuvantā staru terapija un ķīmijterapija.....	37
1.6.3. Neoadjuvantā ķīmijterapija	39
1.7. Taisnās zarnas vēža atbildes reakcijas izvērtēšana pēc NAT.....	40
1.7.1. Klīniskās atbildes reakcijas varianti	40
1.7.2. Stadijas atkārtotas izvērtēšanas metodes (ycTNM stadijas noteikšana)	42
1.7.3. Gaidīšanas laika ietekme uz taisnās zarnas vēža atkārtotu stadijas novērtējumu un ķirurģisko ārstēšanu	46
1.8. Taisnās zarnas vēža ārstēšanas taktikas pēc NAT, ar tām saistītais onkoloģiskais iznākums un dzīves kvalitāte	48
1.8.1. Radikāla operācija	48
1.8.2. Orgānu saudzējošās taktikas.....	53
1.9. Lokāla recidīva un attālas metastazēšanās prognostiskie faktori pacientiem pēc taisnās zarnas vēža NAT un radikālas operācijas	56
1.9.1. Taisnās zarnas vēža patohistoloģiskā atbilde pēc NAT un tās prognostiskā nozīme	56

1.9.2. Asinīs nosakāmie marķieri	59
2. Materiāli un metodes	61
2.1. Klīniskais raksturojums un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kam pēc NAT konstatēta audzēja pilna klīniska remisija un nesevoja ķirurģiska ārstēšana	63
2.2. Audzēja prognostisko faktoru un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu	63
2.3. Anorektālas adenokarcinomas miRNS profilēšana un miRNS prognostiskā nozīme pacientiem ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT	68
3. Rezultāti	72
3.1. Klīniskais raksturojums un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kam pēc NAT konstatēta audzēja pilna klīniska remisija un nesevoja ķirurģiska ārstēšana	72
3.1.1. Grupas vispārīgs raksturojums	72
3.1.2. No slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes analīze	74
3.2. Audzēja prognostisko faktoru un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu	78
3.2.1. Grupu vispārīgs raksturojums	78
3.2.2. Prognostisko faktoru analīze	79
3.3. Anorektālas adenokarcinomas miRNS profilēšana un miRNS prognostiskā nozīme pacientiem ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT	90
3.3.1. Skrīninga rezultāti (miRNS profilēšana audos)	90
3.3.2. Mērķa miRNS atlasē rezultāti	91
3.3.3. MiRNS validācijas rezultāti	99
3.3.4. No slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes rādītāji atkarībā no miRNS ekspresijas līmeņa taisnās zarnas vēža audos pēc NAT	99
4. Diskusija	106
4.1. Klīniskais raksturojums un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kam pēc NAT konstatēta audzēja pilna klīniska remisija un nesevoja ķirurģiska ārstēšana	107
4.2. Audzēja prognostisko faktoru un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu	111
4.3. Anorektālas adenokarcinomas miRNS profilēšana un miRNS prognostiskā nozīme pacientiem ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT	120
Secinājumi	126
Priekšlikumi	127
Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu	128
Literatūras un avotu saraksts	130
Pateicības	149
Pielikumi	150
1. pielikums	151
2. pielikums	152
3. pielikums	154
4. pielikums	156
5. pielikums	159

6. pielikums	163
7. pielikums	164
8. pielikums	165
9. pielikums	166
10. pielikums	172
11. pielikums	174
12. pielikums	176
13. pielikums	191

Darbā izmantotie saīsinājumi

5-FU	5-fluoruracils	
A	aorta	<i>aorta</i>
AA	audzēja attālums	
AC	augšupejošā resnā zarna	<i>ascending colon</i>
ADP-ribose	adenozīna difosfāta riboze	<i>Adenosine Diphosphate Ribose</i>
AJCC	Amerikas Apvienotā pretvēža komiteja	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKR1C3	aldo-ketoreduktāzes ģimenes 1 loceklis C3	<i>aldo-keto reductase family 1 member C3</i>
ANN	mākslīgais neironu tīkls	<i>artificial neural network</i>
APAF-1	apoptotiskais proteāzi aktivējošais faktors 1	<i>apoptotic protease-activating factor 1</i>
APC	resnās zarnas adenomatozās polipozes gēns	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
APE	abdomenoperineāla ekscīzija	
App	tārpveida piedēklis	<i>appendix</i>
ASCO	Amerikas Klīniskās onkoloģijas biedrība	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASV	Amerikas Savienotās Valstis	
ATM	ataksijas-teleangiektāzijas mutants	<i>ataxia telangiectasia mutated</i>
Au	audzējs	
Bax	<i>BCL2</i> asociētais X proteīns	<i>BCL2-associated X protein</i>
Bcl2	B-šūnu <i>CLL</i> /limfoma 2	<i>B-cell CLL/lymphoma 2</i>
BIM	<i>Bcl-2</i> interaktīvais mediators šūnas nāves procesos	<i>Bcl-2 interacting mediator of cell death</i>
BRAF	<i>B-Raf</i> protoonkogēns	<i>B-Raf proto-oncogene</i>
C	aklā zarna	<i>caecum</i>
CA 19-9	karbohidrāta antigēns 19-9	<i>Carbohydrate antigen 19-9</i>
cCR	pilna klīniska remisija	<i>complete clinical response</i>
CD3	diferenciācijas klasteris 3	<i>cluster of differentiation 3</i>
CD4	diferenciācijas klasteris 4	<i>cluster of differentiation 4</i>
CD8	diferenciācijas klasteris 8	<i>cluster of differentiation 8</i>
CEA	karcinoembrionālais antigēns	<i>carcinoembryonic antigen</i>
CI	ticamības intervāls	<i>confidence interval</i>
CIN	hromosomāla nestabilitāte	<i>chromosomal instability</i>
CORO2A	koronīns 2A	

COX 2	ciklooksigenāze 2	<i>cyclooxygenase-2</i>
CPT-11	kamptotecīns 11, irinotekāns	<i>camptothecin-11, irinotecan</i>
CR	pilna remisija	<i>complete response</i>
CRL	cirkulārā rezekcijas līnija	<i>circular resection line</i>
CSS	vēža specifiskā dzīvildze	<i>cancer specific survival</i>
CTC	cirkulējošās audzēja šūnas	<i>circulating tumor cells</i>
ctDNS	cirkulējošais audzēja DNS	<i>circulating tumor DNA</i>
ctRNS	cirkulējošais audzēja RNS	<i>circulating tumor RNA</i>
CXCL9	C-X-C motīva kemokīna ligands 9	<i>C-X-C motif chemokine ligand 9</i>
DC	lejupejošā zarna	<i>descending colon</i>
DCC	kolorektālajā karcinomā neesošs (gēns)	<i>Deleted in Colorectal Carcinoma</i>
DFS	no slimības brīvā dzīvildze	<i>disease free survival</i>
DM	attālas metastāzes	<i>distant metastases</i>
DNS	dezoksiribonukleīnskābe	
DP	diferenciācijas pakāpe	
DPYD	dihidropirimidīna dehidrogenāze	<i>Dihydropyrimidine Dehydrogenase</i>
DRI	digitāli rektāla izmeklēšana	
DROSHA	<i>Drosha</i> gēna ribonukleāzes III enzīms	<i>Gene of Drosha ribonuclease III enzym</i>
DSG3	desmogleīns 3	<i>desmoglein 3</i>
DT	datortomogrāfija	
Dw	<i>Dworak</i> grupa	
DWI	difūzijas attēli (MRI)	<i>diffusion-weighted imaging</i>
EBRT	konvencionālā staru terapija	<i>External-beam radiation therapy</i>
ECIS	Eiropas vēža informācijas sistēma	<i>European Cancer Information System</i>
EGFR	epidermālais augšanas faktors	<i>epidermal growth factor receptor</i>
EMP	epitēlija mezenhimālā pāreja	
EMVI	ekstramurāla venoza iesaiste	
EPCAM	epitēlija šūnu adhēzijas molekula	<i>Epithelial Cell Adhesion Molecule</i>
ERUS	endorektālā ultrasonogrāfija	<i>endorectal ultrasound</i>
ESCP	Eiropas Koloproktologu asociācija	<i>European Society of Coloproctology</i>

ESMO	Eiropas Medicīnas onkoloģijas biedrība	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESSO	Eiropas Onkoloģiskās ķirurģijas asociācija	<i>European Society of Surgical Oncology</i>
EURECCA	Eiropas vēža aprūpes reģistrs vai Eiropas vēža audits	<i>European Registry of Cancer Care or EUROPean CanCer Audit</i>
FAK	fokāla adhēzijas kināze	<i>focal adhesion kinase</i>
FDG	fluora-18 2-fluoro-2-deoksi-D-glikoze	<i>Fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose</i>
FFPE	formalinā fiksēts un parafinā ieguldīts	<i>formalin-fixed paraffin-embedded</i>
FGFR4	fibroblastu augšanas faktora receptors 4	<i>fibroblast growth factor receptor 4</i>
FKS	fibrokolonoskopija	
FOLFOX	FOL – folskābe, F – fluoruracils-5, OX – oksaliplatīns	<i>FOL-Folinic Acid, F-fluorouracil-5, OX-oxaliplatin</i>
G	audzēja diferenciācijas pakāpe	<i>grade</i>
g.	gads	
GI	garenizmērs	
GLOBOCAN	Globālā vēža observatorija	<i>Global Cancer Observatory</i>
GOLPH3	goldži fosfoproteīns 3	<i>golgi phosphoprotein 3</i>
Gy	greji	
HADHA	hidroksiācil-CoA dehidrogenāze	<i>hydroxyacyl-CoA dehydrogenase</i>
HAR	augsta taisnās zarnas priekšējā rezekcija	<i>high anterior resection</i>
HDRBT	augstu devu endorektāla brahiterapija	<i>high dose endorectal brachytherapy</i>
HE	hematoksilīns un eozīns	
HF	resnās zarnas aknu leņķis	<i>hepatic flexure</i>
HIF1-	hipoksiju inducējamais faktors 1-	<i>hypoxia-inducible factor 1-</i>
HLA	cilvēka leukocītu antigēns	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLA-DRA	DR ķēde	<i>DR-chain</i>
HMGCS2	3-hidroksi-3-metilglutarila koenzīma A sintāze	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase</i>
HP	Hartmaņa operācija	<i>Hartman's procedure</i>
HR	draudu attiecība	<i>hazard ratio</i>
HSD17B2	17-hidroksisteroīddehidrogenāzes 2. tips	<i>17-hydroxysteroid dehydrogenase type 2</i>

IC	ileokoliskā artērija	<i>ileocolic artery</i>
IDO1	indoleamīna 2,3-dioksigenāze 1	<i>indoleamine 2,3-dioxygenase 1</i>
IL	interleikīns	<i>interleukin</i>
ILM	iegurņa limfmezgli	
IMA	apakšējā mezenterālā artērija	<i>inferior mesenteric artery</i>
IMV	apakšējā apzarna vēna	<i>inferior mesenteric vein</i>
inf.	infūzija	
IQR	starpkvartiļu intervāls	<i>Interquartile Range</i>
IR	apakšējā taisnās zarnas artērija	<i>inferior rectal artery</i>
ISR	intersfinkteriska rezekcija	<i>intersphincteric resection</i>
IWWD	starptautiskā “Novēro un gaidi” stratēģijas datubāze	<i>International Watch and Wait Database</i>
Ki-57	šūnu proliferācijas marķieris	
KNN	k-tuvākais kaimiņš	<i>k-nearest neighbour</i>
KRAS	<i>Kirsten Ras</i> onkogēns	<i>Kirsten Ras oncogene homolog</i>
KRV	kolorektālais vēzis	
ĶT	ķīmijterapija	
LA	labā atbilde	
LAR	zema priekšējā rezekcija	<i>low anterior resection</i>
LARS	pēcrezekcijas sindroms pēc <i>LAR</i>	<i>low anterior resection syndrome</i>
LC	kreisā koliskā artērija	<i>left colic artery</i>
LCRT	ilgstošais staru terapijas kurss	<i>long-course radiotherapy</i>
LR	lokāls recidīvs	
LUMC	Leidenas Universitātes medicīnas centrs	<i>Leiden University Medical Center</i>
LV	limfovaskulāra	
M	marginālā artērija	<i>marginal artery</i>
MAPK-ERK	mitogēnu aktivētā proteīnkināze / ekstracelulāro signālu regulētā kināze	<i>mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase</i>
max	maksimāli	
MC	vidējā koliskā artērija	<i>middle colic artery</i>
MCC	mutēts kolorektālajā vēzī vai malignās resnās zarnas karcinomās	<i>Mutated in Colorectal Cancers or Malignant Colonic Carcinoma</i>
min	minimāli	
miRNS, miR	mikroRNS	<i>microRNA</i>
MLH1	<i>MutL</i> homologs 1	<i>MutL Homolog 1</i>

MLR	multiplā loģistiskā regresija	<i>multiple logistic regression</i>
MMP12	matricas metaloproteināze 12	<i>matrix metalloproteinase-12</i>
MMP-2	matricas metaloproteināze 2	<i>matrix metalloproteinase-2</i>
MMP-9	matricas metaloproteināze 9	<i>matrix metalloproteinase-9</i>
MMR	neatbilstību labošana	<i>mismatch repair</i>
MR	vidējā taisnās zarnas artērija	<i>middle rectal artery</i>
MRE11	meiotiskās rekombinācijas 11 homologs A	<i>meiotic recombination 11 homolog A</i>
MRF	mezorektālā fascija	
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums	<i>magnetic resonance imaging</i>
mRNS	mesendžera RNS	<i>messenger RNS</i>
mrTRG	audzēja regresijas pakāpe MRI	<i>magnetic resonance tumor regression grade</i>
mSEPT9	šūnu brīva metilēta <i>SEPT9</i> DNS	<i>cell-free methylated SEPT9 DNA</i>
MSH2	<i>MutS</i> homologs 2	<i>MutS Homolog 2</i>
MSH6	<i>MutS</i> homologs 6	<i>MutS Homolog 6</i>
MSI	mikrosatelītu nestabils	<i>microsatellite instable</i>
MSS	mikrosatelītu stabils	<i>microsatellite stable</i>
MTHFR	metilēntetrahidrofolātu reduktāze	<i>Methylenetetrahydrofolate Reductase</i>
mTOR	rapamicīna mehāniskais mērķis	<i>mechanistic target of rapamycin</i>
NAT	neoadjuvantā terapija	
NBC	naivais <i>Bayes</i> klasifikators	<i>naïve Bayes Classifier</i>
NCCN	Nacionālais vēža tīkls (ASV)	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Nacionālais vēža institūts (ASV)	<i>National Cancer Institute</i>
NF-B	nukleārais faktors B	<i>nuclear factor-B</i>
NPTX2	neironu pentraksīns II	<i>Neuronal pentraxin II</i>
NRAS	Neirolblastomas <i>Ras</i> virālais onkogēns	<i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i>
NZ	nav zināms	
OS	kopējā dzīvildze	<i>overall survival</i>
p/o	perorāli	
P53	audzēja proteīns <i>P53</i>	<i>Tumor Protein P53</i>
Paf15	<i>PCNA</i> asociētais faktors 15	<i>PCNA-associated factor 15</i>
PARP	Poli (<i>ADP</i> -ribozes) polimerāzes inhibitors	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor</i>

PCNA	<i>c-MYC</i> un proliferējošais šūnu nukleārais antigēns	<i>c-MYC and proliferating cell nuclear antigen</i>
pCR	pilna patoloģiska reakcija	<i>pathological complete response</i>
PCR	polimerāzes ķēdes reakcija	<i>polymerase chain reaction</i>
PD	progresējoša slimība	<i>progressive disease</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>
PIK3CA	fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfātu 3-kināzes katalītiskā apakšvienība <i>alfa</i>	<i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
PLEC1	<i>Plectin-1</i> proteīns	<i>Plectin-1</i>
Plk1	<i>polo</i> līdzīgā kināze 1	<i>polo-like kinase 1</i>
PMS1	<i>PMS1</i> homologs 2	<i>PMS1 Homolog 1</i>
PMS2	<i>PMS1</i> homologs 2	<i>PMS1 Homolog 2</i>
PN	perineirāla	
PR	daļēja atbildes reakcija	<i>partial response</i>
PSCUH	Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca	<i>Pauls Stradiņš Clinical University Hospital</i>
PSKUS	Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca	<i>Pauls Stradiņš Clinical University Hospital</i>
PTEN	fosfatāzes un tenzīna homologs	<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
QoL	dzīves kvalitāte	<i>quality of life</i>
R	taisnā zarna	<i>rectum</i>
RC	labā koliskā artērija	<i>right colic artery</i>
RECIST	Solīdo audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji (klasifikācija)	<i>The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RNS	ribonukleīnskābe	
rs	<i>SNP</i> references ID numurs	<i>reference ID of SNP</i>
RT	reversā transkripcija	<i>reverse transcription</i>
SA	slikta atbilde	
SC	sigmveida zarna	<i>sigmoid colon</i>
SCRT	īsais staru terapijas kurss	<i>short-course radiotherapy</i>
SD	stabila slimība	<i>stable disease</i>
SD	standartdeviācija	
SF	resnās zarnas liesas leņķis	<i>splenic flexure</i>

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>
SMiR-NBI	mazmolekulu-miRNS tīkla balstīta inferenču metode	<i>Small Molecule-miRNA Network- Based Inference</i>
SNP	viena nukleotīda polimorfisms	<i>single nucleotide polymorphisms</i>
SR	augšējā taisnās zarnas artērija	<i>superior rectal artery</i>
SSK-10	Starptautiskais slimības klasifikators, 10. redakcija	
ST	staru terapija	
SVM	atbalsta vektoru mašīna	<i>support vector machine</i>
TAE	transanāla ekscīzija	<i>transanal excision</i>
TAGLN	transgelīns	<i>transgelin</i>
TAMIS	transanāla mazinvasīva ķirurģija	<i>transanal mini-invasive surgery</i>
TaTME	transanāla totāla <i>mesorectum</i> ekscīzija	
TEMS	transanāla endoskopiska mikroķirurģija	<i>transanal endoscopic microsurgery</i>
TGF-β-RII	transformējošā augšanas faktora <i>Beta</i> receptors II	<i>Transforming Growth Factor Beta Receptor II</i>
TI	likumainās zarnas beigu daļa	<i>terminal ileum</i>
TIL	audzēju infiltrējošie limfocīti	<i>tumor-infiltrating lymphocytes</i>
TK1	timidīna kināze 1	
TKT	transketolāze	<i>transketolase</i>
TNF-α	audzēja nekrozes faktors <i>alfa</i>	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TNM	audzējs, limfmezgli, metastāzes (klasifikācija)	<i>Tumor, Node, Metastasis (staging system)</i>
TNT	totāla neoadjuvantā terapija	<i>total neoadjuvant therapy</i>
TPMT	tiopurīna S-metiltransferāze	<i>Thiopurine S-methyltransferase</i>
TRBP	transkripcijas transaktivatora RNS saistīšanas olbaltumviela	<i>a transcriptional trans-activator RNA-binding protein</i>
TRG	audzēja regresijas pakāpe	<i>tumor regression grade</i>
TS	šķērszarna	<i>transverse segment</i>
TSR	audzēja un stromas attiecība	<i>tumor-stroma ratio</i>
TZR	taisnās zarnas rezekcija	
VEGF	vaskulārā endotēlija augšanas faktors	<i>vascular endothelial growth factor</i>

VNN1	vaskulārā neiekaisuma molekula 1	<i>vascular non-inflammatory molecule 1</i>
VRK1	vakcīnu asociētā kināze 1	<i>vaccinia-related kinase-1</i>
VRK2	vakcīnu asociētā kināze 2	<i>vaccinia-related kinase-2</i>
XRCC2	rentgenstaru reparācijas krusteniski komplementārais proteīns 2	<i>X-ray repair cross-complementing protein 2</i>
ZLA	zarnas lūmena aptvērums	
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 (Glynn-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 slimības prognozi no slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes rādītājiem.
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 vēzī 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 izveidos 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.

1. Literatūras apskats

1.1. Taisnās zarnas vēža bioloģiskais raksturojums

1.1.1. Taisnās zarnas vēža tumorogēneses ceļi

Taisnās zarnas vēža etioloģija ir daudzveidīga, tajā ir iesaistīta sarežģīta ģenētisko, vides un dzīvesveida faktoru mijiedarbība. Tā ir heterogēna slimība, kas attīstās, pakāpeniski uzkrājoties labi zināmām ģenētiskām un epigenētiskām izmaiņām (Nguyen et al., 2020).

Vēža attīstība tiek uzskatīta par daudzpakāpju procesu, kas ietver: 1) iniciāciju – sākotnējo mutagēno notikumu, kas izraisa genomiskas mutācijas, kuras noved pie ļaundabīga fenotipa veidošanās; 2) veicināšanu – papildu mutagēnus un/vai epigenētiskus notikumus, kas ietver mutētas šūnas klonu augšanu un audzēja šūnu proliferāciju; 3) progresēšanu – klīniski konstatējama audzēja attīstību (Beck et al., 2019; Testa et al., 2018). Ir zināms, ka kolorektālais vēzis (KRV) ir viena no slimībām ar vislielāko mutāciju slogu (Nguyen et al., 2020).

Trīs galvenās gēnu kategorijas, kas ir saistītas ar KRV attīstību: onkogēni (*KRAS/NRAS*), audzēju supresoru gēni (*APC, DCC, P53, MCC, TGF- β -RII*) un neatbilstību labošanā iesaistītie gēni (*MMR* gēni – *MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6, MSH3*) (Beck et al., 2019).

Lielākā daļa sporādisko kolorektālo audzēju rodas no neoplastiskiem polipiem (uzskatāms par priekšvēža stāvokli), kurus iedala tubulārās adenomās (tubulāra, villoza, tubulāri villoza) un zobainajos polipos. Adenomas attīstās, kad tiek izmainīti normālie mehānismi, kas regulē dezoksiribonukleīnskābes (DNS) reparāciju un šūnu proliferāciju (Nguyen et al., 2020; Church et al., 2004). Adenoma ir epitēlija proliferācija, kas izriet no vienas šūnas. Tās attīstība notiek kā virkne ģenētisku mutāciju. Sākotnējais solis kolorektālās karcinogēneses procesā ir mutācija *APC* gēnā (audzēja supresoru gēns), kas izraisa adenoma veidošanos, vai *BRAF* onkogēnā (gēns, kas kodē proteīnu, ko sauc par *B-Raf*), kas izraisa zobaino polipu veidošanos (Nguyen et al., 2020; Beck et al., 2019). Papildu ģenētiskās izmaiņas (papildu mutāciju parādīšanās *KRAS, P53* un *SMAD4* līmenī) iezīmē progresēšanu no agrīnas neoplāzijas uz vidēji smagu neoplāziju, tad uz polipu ar augstas pakāpes displāziju un vēlāk uz invazīvu audzēju. Turpmākie notikumi atšķiras atkarībā no konkrētā procesa: hromosomu nestabilitātes (*chromosomal instability; CIN*) ceļš, mikrosatelītu nestabilitātes (*microsatellite instability, MSI*) ceļš, zobainās neoplāzijas (*serrated neoplasia pathway*) ceļš un vēl citi retāk raksturīgie (Nguyen et al., 2020; Testa et al., 2018).

CIN ceļu, kas tiek novērots 65–70 % sporādisku KRV gadījumu, raksturo hromosomālas pārmaiņas, kas ietver somatiskas kopiju skaita izmaiņas, ko izraisa aneiploīdija, delēcijas, insercijas, amplifikācijas vai heterozigotitātes zudums (Vogelstein et al., 2013; Grady

et al., 2008; Nguyen et al., 2020). Audzēji, kas attīstās pēc šī ceļa principa, tiek uzskatīti par nehipermutētiem, jo to kodējošajās sekvencēs ir salīdzinoši maz bāzu pāru nomaiņas. Šīs hromosomālās izmaiņas ir saistītas ar mutācijām audzēju supresoru gēnos *APC* un *TP53* un aktivējošām mutācijām *KRAS* un *PIK3CA*. *APC* gēna mutācija, šķiet, ir agrīnākais ģenētiskais notikums KRV attīstībā (Fearon et al., 1990; Powell et al., 1992; Nguyen et al., 2020). *APC* aktivitātes zudums izraisa beta-katenīna translokāciju kodolā un *Wnt* signālceļa aktivizēšanu. *Wnt* ceļš tiek aktivizēts gandrīz visos *CIN* audzējos, un *APC* mutācijas tajos ir identificētas aptuveni 80 % gadījumu (Muzny et al., 2012; Guinney et al., 2015; Nguyen et al., 2020). *KRAS* aktivējošās mutācijas bieži rodas pēc *APC* mutācijām un tiek konstatētas gandrīz 40 % kolorektālo audzēju (Santini et al., 2008; Tsuchida et al., 1982; Nguyen et al., 2020).

Atšķirībā no *CIN* ceļa, kam raksturīgs augsts genoma kopiju skaita izmaiņu biežums, KRV var attīstīties arī hipermutāciju ceļā, kam raksturīgas biežas somatiskas DNS bāzu pāru mutācijas. *MSI* ceļš ir galvenais mehānisms šim hipermutētajam fenotipam. Kopumā mutācijas *MMR* gēnos (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) vai *EPCAM* (kodē proteīnu, kas regulē *MSH2*) ietekmē neatbilstību labošanas procesu pēc DNS replikācijas – reparācijas kompleksi nespēj identificēt neatbilstības vai arī nespēj tās izlabot, un tas skar arī mikrosatelītu reģionus. Labotājsistēmas nefunkcionalitāte ietekmē visu genomu kopumā, ļaujot uzkrāt mutāciju slogu. DNS mikrosatelīti ir atkārtotas tandēma sekvences, kas sastāv no mononukleotīdu, dinukleotīdu vai pat augstākas kārtas nukleotīdu atkārtojumiem. Šajās zonās uzkrājas kļūdas, jo DNS polimerāze nespēj efektīvi saistīties ar šīm atkārtotajām genoma sekvencēm. Audzējos ar *MSI* fenotipu neatbilstību labošanas proteīnu komplekss nespēj pareizi atklāt un labot neatbilstošu DNS, tādējādi šūnas var saglabāt un replicēt savas mutācijas un iegūt papildu mutācijas (hipermutācijas fenotips). *MSI* novēro gandrīz 15 % sporādisko KRV un gandrīz visos kolorektālos audzējos, kas attīstās pacientiem ar Linča sindromu – visbiežāk sastopamo pārmantoto KRV sindromu, ko izraisa pārmantotas mutācijas DNS *MMR* gēnos (Boland et al., 1998; Nguyen et al., 2020).

Adenomas ar intestināla tipa displāziju nav vienīgais KRV priekšstāvoklis. Endoskopijas tehnoloģijas attīstība ir uzlabojusi zobaino polipu atklāšanu (tie ir vizuāli “zāģveidīgi” veidojumi ar dažādu histopatoloģisko raksturojumu). Uzska, ka zobainie polipi izraisa gandrīz 15 % KRV gadījumu, izmantojot “zobaino” (*serrated*) neoplāzijas ceļu (Toyota et al., 1999; Tsuchida et al., 1982). Tiek uzskatīts, ka liela daļa KRV, kas attīstās laika intervālā starp divām skrīninga kolonoskopijām (parasti 3–5 gadus), rodas pēc “zobainā” neoplāzijas ceļa principa (Nishihara et al., 2013; Burgess et al., 2014; Arain et al., 2010). “Zobainais” ceļš ir atšķirīgs kolorektālās karcinogēzes mehānisms. Tā atšķirīgā iezīme ir aktivējošā V600E mutācija *BRAF* gēnā, kas ir mitogēnu aktivētas proteīnu kināzes ceļa

komponents (Davies et al., 2002). Liela daļa hiperplastisko polipu satur *BRAF* mutācijas, tāpēc uzskata, ka šī mutācija rodas “zobainā” neoplāzijas ceļa sākumā, izraisot mitogēnu aktivētās proteīna kināzes / ekstracelulārā signāla regulētas kināzes (*MAPK – ERK*) ceļa konstitutīvu aktivāciju un nekontrolētu šūnu dalīšanos (Nguyen et al., 2020). *BRAF* ir mutēts lielākajā daļā sēdošo zobaino adenomu, bet reti parastajās adenomās, kas atbalsta apgalvojumu, ka “zobainais” ceļš ir alternatīvs KRV attīstības mehānisms (Kambara et al., 2004).

Paplašinoties zināšanām par KRV patogēnēzes mehānismiem un molekulārajām īpašībām, tiek veicināta jaunu diagnostisko un terapeitisko rīku izstrāde.

1.1.2. MiRNS nozīme taisnās zarnas vēža patogēnēzē

MiRNS ir mazas (no 18 līdz 25 nukleotīdiem sastāvošas) vienpavediena nekodējošās ribonukleīnskābes (RNS), kas ietekmē gēnu ekspresiju pēctranskripcijas līmenī, saistoties ar mērķa mRNS un izraisot to degradāciju vai translācijas bloķēšanu (Eriksen, Andersen and Nielsen et al., 2016). Tām ir būtiska loma bioloģisko procesu regulēšanā, piemēram, apoptozē, šūnu diferenciācijā, attīstībā un proliferācijā, un tiek uzskatīts, ka līdz pat 30 % cilvēka gēnu regulē miRNS (Slaby et al., 2009; Agostini et al., 2010; Imedio et al., 2020). Ņemot vērā miRNS ietekmi uz gēnu ekspresiju, nav pārsteidzoši, ka miRNS izmaiņas regulācijā veicina jebkura veida cilvēka audzēju iniciāciju, progresēšanu un izplatīšanos (Pettit et al., 2017; Rossi et al., 2010; Imedio et al., 2020). Tās var darboties kā onkogēnas miRNS (onkomiRNS) vai audzēju supresoru miRNS atkarībā no mērķa mRNS funkcijas (Boland et al., 1998). Gan specifisku onkomiRNS pārmērīga ekspresija, gan audzēju supresoru miRNS noklusējums ir saistīts ar taisnās zarnas vēža tumoroģenēzi, inhibējot galveno signālceļu posmus, kas ir izmainīti šīs slimības gadījumā. MiRNS pārmērīga ekspresija var būt saistīta ar tā kodējošā gēna amplifikāciju vai palielinātu transkripciju, savukārt miRNS regulācijas samazināšanās var būt saistīta ar epiģenētisku noklusējumu, tā kodējošā gēna delēciju vai defektīvu bioģenēzi (Slaby et al., 2009).

MiRNS tiek sekretētas ķermeņa šķidrumos ar minimālu degradāciju, un uzglabāšanas laikā tās ir ļoti stabilas. Abas šīs priekšrocības atvieglo to izmantošanu klīniskajā vidē. MiRNS laika gaitā sevi ir pierādījušas kā stabilus un neinvazīvus biomarkierus audzēja diagnozes un stadijas noteikšanā, kā arī turpmākajā slimības gaitas prognozēšanā (Azizian et al., 2016; Slaby et al., 2009; Imedio et al., 2020). Lai gan pētījumos ir aprakstītas vairākas miRNS kā potenciālie biomarkieri, kas paredz reakciju uz NAT taisnās zarnas vēža pacientiem, tomēr to regulāra lietošana klīniskajā praksē nav ieviesta (Machackova et al., 2019; Crist et al., 2020; Imedio et al., 2020). Neseni pētījumi liecina, ka miRNS veicina arī iepriekš aprakstīto signālceļu regulācijas traucējumus, iedarbojoties uz vairākiem gēniem, tādējādi veidojot sarežģītu

mijiedarbošanās sistēmu (Eriksen, Andersen and Nielsen et al., 2016). MiRNS izpēte ļauj paplašināt zināšanas par taisnās zarnas vēža attīstības mehānismiem, kā arī identificēt jaunus, šai slimībai nozīmīgus terapeitiskos mērķus (Slaby et al., 2009).

1.2. Taisnās zarnas vēža epidemioloģija

Saskaņā ar Globālās vēža observatorijas (*GLOBOCAN*) 2022. gada datiem KRV ir trešais visbiežāk diagnosticētais ļaundabīgais audzējs un otrais galvenais vēža izraisīto nāves gadījumu cēlonis pasaulē, ar aptuveni 1,9 miljoniem jaunu saslimstības gadījumu un 935 000 nāves gadījumu katru gadu. Atkarībā no konkrētās populācijas un reģiona taisnās zarnas vēzis veido aptuveni 10 līdz 30 % no visiem KRV gadījumiem. Mirstības un saslimstības attiecība ir īpaši satraucoša reģionos, kur piekļuve veselības aprūpei un skrīninga programmām ir ierobežota (*GLOBOCAN*).

Taisnās zarnas vēža saslimstība ievērojami atšķiras atkarībā no ģeogrāfiskā reģiona. Augstākie rādītāji ir novēroti valstīs ar augstiem ienākumiem, jo īpaši Ziemeļamerikā, Eiropā un Austrālijā. Piemēram, vecuma standartizētais saslimstības rādītājs Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) ir aptuveni 14,5 uz 100 000 iedzīvotāju, bet daudzās valstīs ar zemiem ienākumiem šie rādītāji ir ievērojami zemāki. Augstākie saslimstības rādītāji ar taisnās zarnas vēzi novēroti Ziemeļamerikā un Eiropas valstīs. Turklāt ASV ir novērots ievērojams saslimstības pieaugums tieši jaunu cilvēku vidū, kas, visticamāk, saistīts ar dzīvesveida faktoriem (diētas īpatnības, mazkustīgs dzīvesveids, liekais svars, smēķēšana un alkohola lietošana). Eiropā pastāv atšķirības starp valstīm saslimstībā ar taisnās zarnas vēzi, novērojot sliktākus rādītājus Ziemeļeiropā, salīdzinot ar Dienvideiropu (*GLOBOCAN*, *ECIS*).

Saskaņā ar Latvijas Vēža reģistra datiem KRV ir viens no biežāk sastopamajiem vēža veidiem Latvijā. Pēc jaunākajiem 2024. gada datiem, tiek lēsts, ka saslimstība ar taisnās zarnas vēzi ir apmēram 8–10 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju gadā (Veselības statistikas datubāze).

Taisnās zarnas vēža risks ievērojami palielinās ar vecumu, īpaši pēc 50 gadu sliekšņa. Vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir 65 gadi. Vīriešiem saslimšanas risks ir augstāks nekā sievietēm, vīriešu un sieviešu saslimstības attiecība ir apmēram 1,5:1. Vairāki ģenētiski sindromi (piemēram, ģimenes adenomatozās polipozes sindroms, Linča sindroms u. c.) ievērojami palielina taisnās zarnas vēža risku, veicinot agrīnu KRV attīstību (*GLOBOCAN*). Tāpat KRV attīstības risku paaugstina arī iekaisīgās zarnu slimības (Krona slimība un čūlainais kolīts) (Nacionālais vēža institūts ASV, NCI).

Taisnās zarnas vēža izdzīvošanas rādītāji ievērojami atšķiras atkarībā no diagnozes stadijas. Saskaņā ar Amerikas Vēža biedrības (*American Cancer Society*) datiem piecu gadu

izdzīvošanas rādītājs taisnās zarnas vēža gadījumā, kad tas lokalizēts orgāna ietvaros, pārsniedz 90 %, bet metastātiskos gadījumos samazinās līdz aptuveni 14 % (ECIS; Rebecca et al., 2024).

1.3. Taisnās zarnas vēža klīniskais raksturojums

Precīza stadijas noteikšana sniedz svarīgu informāciju par primārā audzēja lokālo izplatību un reģionālo limfmezglu iesaisti, kā arī par metastāžu lielumu, skaitu un to lokalizāciju, ja tādas pastāv. Tā var ietekmēt ārstēšanas stratēģijas izvēli, palīdzot noteikt ķirurģiskās iejaukšanās veidu, kā arī lemt par NAT nepieciešamību, lai pēc iespējas palielinātu ķirurģiskās ārstēšanas radikalitāti (NCI).

Klīniskā novērtēšana un stadijas noteikšana taisnās zarnas vēža gadījumā ietver: 1) digitāli rektālu izmeklēšanu (DRI) un rigido proktoskopiju (lai noteiktu, vai ir iespējama sfinkteri saglabājoša operācija); 2) kolonoskopiju (lai atklātu sinhronus resnās zarnas audzējus); 3) biopsiju (lai morfoloģiski verificētu audzēja veidu); 4) krūškurvja un vēdera dobuma datortomogrāfiju (DT) (lai atklātu metastātisku izplatību); 5) iegurņa MRI (lai novērtētu audzēja invāzijas dziļumu, attālumu no sfinkteru kompleksa, lokoreģionālo limfmezglu vai blakus esošo iegurņa orgānu iesaisti, kā arī iespēju sasniegt negatīvas cirkulārās rezekcijas līnijas ķirurģiskas ārstēšanas gadījumā); 6) karcinoembrionālo antigēnu (CEA) (slimības prognozes, kā arī atbildes reakcijas novērtēšanai uz NAT). Atkarībā no klīniskās situācijas var būt nepieciešama papildu endorektālā ultrasonogrāfija (ERUS) vai pozitronu emisijas tomogrāfija (PET), lai noteiktu audzēja invāzijas dziļumu un atklātu attālas metastāzes (Glynne-Jones et al., 2017).

Amerikas Apvienotā pretvēža komiteja (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) ir noteikusi audzēja, limfmezglu, metastāžu (TNM) klasifikāciju, lai definētu taisnās zarnas vēža izplatību (1.1. un 1.2. tabula). Tā pati klasifikācija tiek izmantota gan klīniskajai (cTNM), gan patoloģiskajai (pTNM) stadijas noteikšanai. Ja stadija tiek atkārtoti izvērtēta NAT laikā vai pēc tās, tad tā tiek apzīmēta kā ycTNM vai ypTNM (Jessup et al., 2017).

1.1. tabula

Taisnās zarnas vēža TNM klasifikācija (8. izdevums) (Jessup et al., 2017)

T – primārais audzējs	
Tx	primāro audzēju nav iespējams vērtēt
T0	nav datu par primāro audzēju
Tis	<i>carcinoma in situ</i> : intraepiteliāls audzējs ar iesaistītu <i>lamina propria</i>
T1	audzējs iesaista submukozu
T2	audzējs iesaista muskuļu slāni
T3	audzējs iesaista subserozu vai iesaista neperitonizētos perikolorektālajos audos
T4	audzējs tieši iesaista citus orgānus vai struktūras un/vai cauraug serozu
	T4a audzējs cauraug serozu
	T4b audzējs tieši iesaista citus orgānus vai struktūras

N – reģionālie limfmezgli	
Nx	reģionālos limfmezglus nav iespējams izvērtēt
N0	nav metastāžu reģionālajos limfmezglos
N1	metastāzes 1–3 reģionālajos limfmezglos
	N1a metastāze vienā reģionālajā limfmezglā
	N1b metastāzes 2–3 reģionālajos limfmezglos
	N1c audzēja depozīti (satelīti) subserozā, mezenterijā vai neperitonizētos perikoliskos vai perirektālos audos bez metastāzēm reģionālos limfmezglos
N2	metastāzes ≥ 4 reģionālajos limfmezglos
	N2a metastāzes 4–6 reģionālajos limfmezglos
	N2b metastāzes ≥ 7 reģionālajos limfmezglos
M – attālas metastāzes	
M0	nav attālu metastāžu
M1	attālas metastāzes
	M1a metastāzes aprobežojas ar vienu orgānu vai lokalizāciju (piem., aknas, plaušas, olnīcas, nereģionāls(i) limfmezgls(i)) bez peritoneālām metastāzēm
	M1b metastāze vairāk nekā vienā orgānā/lokalizācijā
	M1c metastāzes peritonejā ar/bez citu orgānu iesaisti

1.2. tabula

Taisnās zarnas vēža stadijas atbilstoši TNM klasifikācijai (Jessup et al., 2017)

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
II	T3, T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4	N1	M0
IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Jebkurš T	Jebkurš N	M1a
IVB	Jebkurš T	Jebkurš N	M1b
IVC	Jebkurš T	Jebkurš N	M1c

1.4. Nemetastātiska taisnās zarnas vēža no stadijas atkarīgie ārstēšanas veidi**1.4.1. Taisnās zarnas *in situ* vēža ārstēšana**

Nultās stadijas taisnās zarnas vēzis vai karcinoma *in situ* ir virspusējākais no visiem taisnās zarnas audzējiem, jo skar tikai zarnas sienīgas gļotādu, neiesaistot *lamina propria*. Nultās stadijas taisnās zarnas vēža ārstēšanas iespējas ietver endoskopisku vai transanālu

polipektomiju vai radikālu operāciju. Audzējiem, kuriem ir lielāks virsmas izplatības laukums un kurus nevar ekscidēt lokāli, var veikt taisnās zarnas rezekciju (NCI, 2025).

1.4.2. Ļoti agrīna taisnās zarnas vēža ārstēšana

Ļoti agrīnu taisnās zarnas vēzi raksturo cT1N0 ar zemu diferenciācijas pakāpi (G1/G2), nav limfātiskas vai venozas invāzijas. Šādā gadījumā to var ārstēt lokāli, veicot konvencionālu transanālu ekscīziju vai transanālu endoskopisko mikroķirurģiju (TEM) (Junginger et al., 2016). Ja pēc lokālas ekscīzijas ir nelabvēlīga pTNM stadija (invāzija muskulārajā slānī, G3 adenokarcinoma, asinsvadu vai limfātiskā invāzija) vai arī attīstās lokāls recidīvs (LR), tad nākamais solis ietver taisnās zarnas rezekciju ar totālu taisnās zarnas ekscīziju kopā ar apkārtējiem taukaudiem (*mesorectum*) (TME) (Glynne-Jones et al., 2017).

Ļoti agrīna taisnās zarnas vēža gadījumā kā alternatīva ķirurģiskai ārstēšanai ir lokāla staru terapija (ST) (brahiterapija vai kontakta ST – *Papillon* metode) atsevišķi vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (ĶT) (Ge'ard et al., 2008).

1.4.3. Agrīna taisnās zarnas vēža ārstēšana

Agrīnu taisnās zarnas vēzi raksturo vai nu cT1–cT2, vai cT3a/b (invāzijas dziļums muskuļslānī ir ne vairāk kā 5 mm), ja audzējs lokalizēts taisnās zarnas vidējā vai augšējā trešdaļā; N0 (vai arī cN1, ja lokalizēts augšējā trešdaļā), nav mezorektālās fascijas (MRF) iesaistes, nav ekstramurālas venozas iesaistes (EMVI). Šādā gadījumā ārstēšana ietver radikālu operāciju, t. i., taisnās zarnas rezekciju (TZR) vai abdominoperineālu ekscīziju (APE) ar TME, jo pastāv augstāks LR un mezorektālo limfmezglu iesaistes risks (Stornes et al., 2016). TME procedūra ietver pilnīgu taisnās zarnas izņemšanu kopā ar *mesorectum*, kas satur reģionālos limfmezglus un asinsvadus. Augstu lokalizēta taisnās zarnas vēža gadījumā var apsvērt daļēju mezorektālu ekscīziju ar distālās rezekcijas līnijas atkāpi no audzēja vismaz 5 cm. Izvēloties laparoskopisku vai atvērta tipa operāciju, ir jāņem vērā ķirurga pieredze, vēža stadija un lokalizācija, kā arī ar pacientu saistītie faktori, piemēram, aptaukošanās un iepriekš veiktās atvērta tipa vēdera dobuma operācijas. Zemas lokalizācijas taisnās zarnas vēža gadījumā iespējams veikt transanālu TME (*TaTME*), kas var atvieglot iegurņa un distālās mezorektālās disekcijas veikšanu, bet ir nepieciešama pieredze šīs tehnikas izmantošanā, kā arī tā vēl nav pilnībā standartizēta un novērtēta (Penna et al., 2017; Glynne-Jones et al., 2017).

1.4.4. Vidējas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēža ārstēšana

Vidējas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēzi raksturo vai nu cT3a/b, ja lokalizēts taisnās zarnas apakšējā trešdaļā, nav skarts *m. levator ani*, nav MRF iesaistes, vai cT3a/b taisnās zarnas vēzis vidējā vai augšējā trešdaļā, cN1-2 (nav ekstranodālas izplatības), nav EMVI. Šajā

gadījumā pastāv vairākas ārstēšanas iespējas, jo pētījumi par MRI precizitāti (kas veikts sākotnējai audzēja lokālās izplatības izvērtēšanai) limfmezglu iesaistes noteikšanā un pēcoperācijas recidīva riska novērtēšanā ir pretrunīgi. Ārstēšanas varianti vidējas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēža gadījumā ietver neoadjuvanto ilgstošo ST kursu; ilgstošu ST un ĶT kursu; īslaicīgu ST kursu vai tikai operāciju ar nosacījumu, ka iespējams kvalitatīvi veikt TME (Glynne-Jones et al., 2017).

1.4.5. Augstas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēža ārstēšana

Augstas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēzi raksturo vai nu cT3c/d (invāzijas dziļums iesniedzas muskulārajā slānī no 6 līdz vairāk nekā 15 mm), ļoti zema lokalizācija, apdraudēts *m.levator ani*, MRF neskarta vai cT3c/d taisnās zarnas vidējā trešdaļā, cN1–N2 (ekstranodāla izplatība), EMVI pozitīvs vai cT4aN0. Šādos gadījumos ir indicēts īslaicīgs pirmsoperācijas ST kurss vai ilgstošs ST un ĶT kurss, kam seko radikāla operācija ar TME (Glynne-Jones et al., 2017).

1.4.6. Izteiktas invāzijas pakāpes un nerezecējama taisnās zarnas vēža ārstēšana

Izteiktas invāzijas pakāpes taisnās zarnas vēzi raksturo vai nu >cT3b un EMVI pozitīvs, vai cT4 un MRF / cirkulārās rezekcijas līnijas iesaiste. Lai izvairītos no neradikālas ķirurģiskas ārstēšanas vai arī multiorgānu rezekcijas un samazinātu LR risku pēc operācijas, ir indicēta neoadjuvantā ST un ĶT, kam seko radikāla ķirurģiska ārstēšana ar TME vai pirmsoperācijas īslaicīga ST un ĶT un sekojoša radikāla operācija ar TME (Glynne-Jones et al., 2017; Braendengen et al., 2008).

1.5. Taisnās zarnas vēža pirmsterapijas prognostiskie faktori atbildes reakcijai uz NAT

1.5.1. Ar pacientu saistītie prognostiskie faktori

Klīniskie parametri

Pastāv vairāki apstākļi, kas varētu negatīvi ietekmēt NAT rezultātu – hroniska saslimšana, piemēram, iekaisīgas zarnu slimības vai cukura diabēts, kā arī aktīva smēķēšana (Bernier et al., 2018). Ir konstatēts, ka nesmēķēšana ir klīnisks prognostisks rādītājs audzēja pilnas patoloģiskas remisijas (*pathological complete response*, pCR) sasniegšanai pacientiem ar taisnās zarnas vēzi, kurus ārstē ar ilgstošu NAT (pCR definīcija sniegta 1.9.1. sadaļā) (Bozkaya et al., 2018). Arī tādu pastāvīgu medikamentu lietošana, kā, piemēram, imūnsupresanti (ciklosporīns, takrolīms, kā arī kortikosteroīdi) var būt nozīmīgs NAT rezultātu ietekmējošais faktors. Pašlaik nav daudz datu par zāļu mijiedarbību un reakciju uz taisnās zarnas vēža ārstēšanu, bet pētījumos ir atklāts, ka statīnu lietošana palielina audzēja remisijas

iespējamību NAT laikā (Bernier et al., 2018). Tāpat arī jauns vecums ir zināms prognostisks faktors zemākai pCR iespējamībai pēc NAT (Zhang et al., 2020).

Ģenētiskā predispozīcija

Ģenētiskā predispozīcija var ietekmēt to, cik labi taisnās zarnas vēža pacienti reaģē uz NAT.

Pacientiem ar MSI augsta līmeņa (*MSI-high*) audzējiem, ko raksturo *MMR* proteīnu (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* vai *PMS2*) zudums vai disfunkcija, kas izraisa mutāciju uzkrāšanos genomā, tai skaitā mikrosatelītu reģionos, tiek novēroti labāki dzīvildzes rādītāji salīdzinājumā ar mikrosatelītu stabiliem (*microsatellite stable*, *MSS*) audzējiem. MSI augsta līmeņa audzēji producē olbaltumvielas (neoantigēnus), kas paaugstina organisma imūno atbildes reakciju. MSI augsta tipa audzējiem raksturīgs atšķirīgs molekulārbioloģiskais profils, kas saistāms ar zemāku audzēja bioloģisko agresivitāti (Le et al., 2017). Augsta līmeņa MSI raksturīgs Linča sindroma gadījumā (pārmantota nepolipozā KRV forma), kam vērojama agrīnāka KRV attīstība salīdzinājumā ar sporādisko KRV. MSI augsta līmeņa KRV parasti slikti reaģē uz 5-fluorouracila (5-FU) bāzes ĶT (kas ir pamatizvēle sporādiska KRV gadījumā), bet labi reaģē uz imūnterapiju.

Mutācijas *KRAS* gēnā (visbiežāk 12. un 13. kodonā) izraisa *KRAS* proteīna pārveidotu aktivāciju, kas veicina audzēja augšanu neatkarīgi no pienākošajiem kavējošajiem signāliem. *KRAS* mutācijas liecina par audzēju, kam sagaidāma slikta atbildes reakcija uz standarta ĶT ārstēšanas shēmām un ir augsts slimības recidīva risks (Zhu et al., 2021). Turklāt *KRAS* mutācijas ir arī droši prognozes rādītāji par *EGFR* (epidermālā augšanas faktora receptoru) inhibitoru terapijas efektivitāti pacientiem ar KRV, kas ir pierādījusi savu efektivitāti pacientiem, kuri ir rezistenci pret citām terapijām (Jonker et al., 2007). *KRAS* mutācijas ir saistītas ar rezistenci pret *EGFR* terapiju (piem., cetuksimabs, panitumumabs), jo mutācija izraisa signālu pārraides apvedceļu, kas apiet *EGFR* aktivizēšanas nepieciešamību (Zhu et al., 2021).

Mutācijas audzēja supresoru gēnā *TP53* (audzēja proteīns 53) var ietekmēt reakciju uz terapiju. Daži pētījumi liecina, ka *TP53* mutācijas var būt saistītas ar labāku reakciju uz NAT, jo tās izraisa izmaiņas šūnu ceļos, kas ietekmē apoptozi un šūnu cikla regulāciju (Kim et al., 2008).

DCC (*Deleted in Colorectal Carcinoma*) gēns ir saistīts ar audzēja supresiju. *DCC* ekspresijas zudums ir saistīts ar uzlabotu reakciju uz ĶT pacientiem ar taisnās zarnas vēzi (Karam et al., 2004).

Ir identificētas arī vairākas citas specifiskas genomiskas izmaiņas, kas saistītas ar taisnās zarnas vēža ārstēšanas reakciju uz NAT. Konstatēts, ka vairāki viena nukleotīda polimorfismi (*SNP*) ir saistīti ar labāku reakciju uz NAT. Piemēram, koronārs 2A (*CORO2A*) rs1985859 ir saistīts ar pozitīvu histopatoloģisko reakciju uz NAT. Ir konstatēts, ka pacienti ar homozigotu

C/C genotipu *MTHFR* gēnā (rs1801133) ir vairāk predisponēti reaģēt uz NAT. Tāpat arī atklāts, ka *SNP* gēnos, kas saistīti ar miRNS apstrādi un aktīva kompleksa izveidi (*SMAD3* rs744910, rs745103 un rs1722821; *DROSHA* rs10719; *TRBP* rs6088619) ir nozīmīgi saistīti ar atbildes reakciju uz NAT pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi (Wei et al., 2018).

Tāpat arī noteikti polimorfismi zāļu metabolisma gēnos, piemēram, tie, kas kodē fermentus (ir pētīti *TPMT* un *DPYD* gēnu varianti), kuri iesaistīti 5-FU metabolismā, var ietekmēt ārstēšanas rezultātus (Mattia de et al., 2019).

1.5.2. Ar audzēju saistītie prognostiskie faktori

Klīniskie parametri

Taisnās zarnas vēža izmērs (≥ 3 cm), tilpums, taisnās zarnas lūmena aptvēruma ar audzēju ($> 60\%$), augstāka T stadija pirms ārstēšanas ir saistīta ar ļoti agresīvu audzēja uzvedību, kas norāda uz zemāku jutību pret NAT un zemāku audzēja stadijas samazināšanās iespējamību sistēmiskas ārstēšanas rezultātā (Das et al., 2007; Bitterman et al., 2015; Huang and Ma et al., 2020). Audzēja attālums no anālās malas arī ir cieši saistīts ar klīnisko atbildes reakciju. Das et al. retrospektīvā analīzē 2007. gadā ($n = 562$) atklāja, ka attālums no anālās atveres > 5 cm bija saistīts ar ievērojami zemāku stadijas samazināšanās iespējamību (Das et al., 2007).

Klīniski pozitīva reģionālo limfmezglu iesaiste diagnozes noteikšanas brīdī ir neatkarīgs klīniskās atbildes reakcijas rādītājs uz NAT, un tā ir saistīta ar samazinātu iespēju sasniegt cCR (Huang, Huang and Ma et al., 2020). Iespējams, ka reģionālo limfmezglu iesaiste var būt arī agresīvākas slimības gaitas rādītājs, kas liecina par zemāku jutību uz lokālo terapiju (Bitterman et al., 2015; Garland et al., 2014).

Morfoloģiskie un imūnhistoķīmiskie parametri

Morfoloģiskie parametri, kas ir saistīti ar sliktāku atbildes reakciju uz NAT, ir mucinoza komponente, slikta audzēja diferenciācija (G3) un ulcerācija (Huang et al., 2019; Choi et al., 2016; Yu et al., 2014). Citi parametri, kas ietekmē kopējo prognozi, ir audzēja pumpurošanās jeb “satelītu” veidošanās un audzēja un stromas (TSR) attiecība. Audzēja “satelītu” (atsevišķu audzēja šūnu un nelielu audzēja šūnu grupu) veidošanās ir saistīta ar sliktāku atbildes reakciju uz NAT, kā arī kopumā pesimistiskāku slimības prognozi, jo tā tiek asociēta ar epitēlija mezenhimālās pārejas (EMP) procesu. EMP pāreja ir bioloģisks process, kura laikā epitēlija šūnas pārveidojas par mezenhimālajām šūnām, kas ļauj audzējam veiksmīgāk invadēt limfovaskulāro sistēmu un metastazēt. Savukārt TSR prognostiskā nozīme – plašāka stroma starp audzēja šūnu grupām ir saistīta ar sliktāku slimības iznākumu. Vēža stroma ir atbalstoša,

labdabīga audu vide ap audzēja šūnām, kurai ir izšķiroša nozīme audzēja attīstībā un reakcijā uz ārstēšanu (Perez et al., 2012).

2017. gadā Dayde et al. pārskatā veikts plašs audzēja biomarkieru apkopojums un aprakstīta dažādu proteīnu ekspresijas saistība ar taisnās zarnas vēža atbildes reakciju uz NAT: asinsvadu endotēlija augšanas faktors (*VEGF*), *EGFR*, *P21*, B šūnu CLL/limfoma 2 (*Bcl2*), *BCL2* saistītais X proteīns (*Bax*), proliferācijas marķieris Ki-67 (*Ki-67*), *P53*, hipoksijas inducējama faktors 1- (*HIF1-*), ciklooksigenāze-2 (*COX 2*), E-kadherīns, timidilāta sintāze, matriksa metaloproteināze-9 (*MMP-9*) un matriksa metaloproteināze-2 (*MMP-2*). Proteīnu biomarkieri audos ir plaši pētīti; turpmāk uzskaitīti jaunākie identificētie proteīnu biomarkieri, kam ir saistība ar KRV klīnisko uzvedību: ataksijas-teleangiektāzijas mutants (*ATM*), meijotiskās rekombinācijas 11 homologs A (*MRE11*), rentgenstaru reparācijas krustkomplementējošais proteīns 2 (*XRCC2*), polo-līdzīgā kināze 1 (*Plk1*), *PCNA*-asociētais faktors 15 (*Paf15*), *c-MYC* un proliferējošo šūnu kodola antigēns (*PCNA*), vakcīnas asociētā kināze-1 un -2 (*VRK1* un *VRK2*), fokālā adhēzijas kināze (*FAK*), goldži fosfoproteīns 3 (*GOLPH3*), kodola faktors-B (*NF-B*), fibroblastu augšanas faktora receptors 4 (*FGFR4*), apoptozes proteāzes aktivējošais faktors 1 (*APAF-1*) un *COX2*, survivīns, *Plectin-1* (*PLEC1*), *Beclin 1* un desmogleīns 3 (*DSG3*), transgelīns (*TAGLN*), vaskulārā neiekaisuma molekula 1 (*VNN1*), transketolāze (*TKT*) un hidroksiacyl-CoA dehidrogenāze (*HADHA*), 2. tipa 17-hidroksisteroīdu dehidrogenāze (*HSD17B2*), 3-hidroksi-3-metilglutārila koenzīma A sintāze (*HMGS2*) (Dayde et al., 2017). Lai gan ir ierosināti vairāki molekulāri biomarkieri, kas varētu prognozēt taisnās zarnas vēža reakciju uz NAT, tomēr neviens no tiem vēl nav sasniegjis regulāru klīnisku lietojumu (Sissy et al., 2021).

Jāpiebilst, ka arī audzēja mikrovides imūnajam raksturojumam ir prognostiska nozīme attiecībā uz audzēja atbildes reakciju uz NAT. Izvērtējot audzēju infiltrējošos limfocītus (*TIL*), konstatēts, ka zems stromas Foxp3⁺ šūnu blīvums ir nozīmīgi saistīts ar pCR. Līdzīgi, augsts CD8⁺ *TIL* un augsts CD4⁺ *TIL* vai zems mieloīdo izcelsmes supresoru šūnu skaits korelē ar labu reakciju uz NAT (Wei et al., 2018). Vēl viens prognostisks rādītājs ir t. s. imūnais koeficients (*immunoscore*) CD3⁺ un CD8⁺ T-šūnu blīvuma kombinācija audzēja kodolā un tā invazīvajā malā (Huang, Huang and Ma et al., 2020; Sissy et al., 2021). Veicot šī parametra izvērtēšanu diagnostiskajās biopsijās pirms NAT, iespējams izvērtēt sākotnējā imūnā infiltrāta ietekmi uz klīnisko iznākumu pēc NAT. Pētījumi liecina, ka pacientiem ar augstu “imūno koeficientu” ir viszemākais audzēja recidīva risks, bet ar zemu – visaugstākais (Pages et al., 2024; Sissy et al., 2020).

Taisnās zarnas vēža molekulārie marķieri audos

Audzējiem, kas ir makroskopiski līdzīgi, var konstatēt plašu dažādu mutāciju spektru. *Bettoni et al.* 2017. gada pētījumā konstatēts, ka vienā taisnās zarnas vēža audu fragmentā ir sastopamas 60 % fragmentam unikālo mutāciju, savukārt tikai 27 % mutāciju konstatētas visos audzēja audu fragmentos. Vēža šūnu subpopulāciju līdzāspastāvēšana vienā taisnās zarnas vēža audzējā ar atšķirīgām morfoloģiskajām īpašībām un ģenētiskajām mutācijām padara vienā biopsijā iegūtos paraugus nereprezentatīvus attiecībā uz visu primāro audzēju. Diemžēl biopsijas paraugs no vienas primārā audzēja zonas var saturēt vēža šūnas, kas ir rezistentas pret NAT, bet biopsija, kas ņemta no citas zonas, – šūnas, kas ir jutīgas pret NAT (*Bettoni et al.*, 2017).

Lai gan molekulārajiem marķieriem ir dažas nepilnības, tomēr tiem piemīt vislielākais nākotnes potenciāls klīniskās atbildes prognozēšanā (*Yoo et al.*, 2017). *KRAS*, *NRAS* un *BRAF* statusa izvērtējums ir piemērs mēģinājumiem prognozēt audzēja reakciju uz NAT molekulārajā līmenī. Retrospektīvos pētījumos ir konstatēts, ka *KRAS* mutācija, kā arī *KRAS/TP53* mutāciju kombinācija ir saistīta ar zemāku pCR iespējamību (*Akce and El-Rayes*, 2019). *Duldulao et al.* 2013. gadā veica *TP53* un *KRAS* genotipēšanu taisnās zarnas vēža paraugos un demonstrēja, ka audzējiem ar mutācijām *KRAS* gēnā bija zemāka iespēja sasniegt pCR nekā audzējiem ar pirmatnējā tipa (“*wild-type*”) *KRAS*. Kā zināms, šim atklājumam turpmāk ir bijusi liela ietekme uz taisnās zarnas vēža ārstēšanas stratēģijām (*Yamashita et al.*, 2019; *Duldulao et al.*, 2013).

Vairākos pētījumos ir vērtēta DNS metilācijas saistība ar reakciju uz NAT un turpmāko slimības prognozi. Lielākajā daļā pētījumu DNS metilācija analizēta ierobežotā skaitā gēnu, taču *Gaedcke et al.* 2014. gadā izveidoja 11 taisnās zarnas vēža pacientu pilnā genoma metilācijas profilu pirms NAT. Lai gan pētījumā netika novērtēta DNS metilācijas un atbildes reakcijas saistība uz NAT, tomēr šo reģionu DNS metilācijas statuss bija nozīmīgi saistīts ar saslimšanas turpmāko prognozi – no slimības brīvo dzīvildzi (DFS) (*Dayde et al.*, 2017; *Gaedcke et al.*, 2014).

Gēnu ekspresijas profilēšana var palīdzēt audzējam raksturīgo pazīmju identifikācijā, kas saistītas ar reakciju uz NAT. *Agosini et al.* 2015. gadā pētīja gēnu ekspresijas profilus pirms ārstēšanas uzsākšanas veiktajās biopsijās. Konstatēts, ka starp pacientiem, kam ir laba un slikta atbildes reakcija uz NAT, ir atšķirīgi ekspresēti 19 gēni. Šīs profilēšanas rezultātā izveidotais loģistiskās regresijas modelis veiksmīgi ļāva atšķirt pacientus, kuri reaģēja uz ārstēšanu, no tiem, kuri nereaģēja, ar 95 % precizitāti (*Dayde et al.*, 2017; *Agostini et al.*, 2015). Šī pati pētījuma grupa identificēja arī septiņus gēnus (aldo-keto reduktāzes ģimenes 1 loceklis C3 (*AKR1C3*), C-X-C motīva ķīmiskais ligands 9 (*CXCL9*), *CXCL10*, *CXCL11*, matricas metaloproteināze-12 (*MMP12*), indolamīna 2,3-dioksigenāze 1 (*IDO1*), *HLA* II klases histokompatibilitātes antigēns, DR ķēde (*HLA-DRA*)), kas palīdz atšķirt reaģētājus no

nereagētājiem. Kādā citā pētījumā konstatēts, ka samazināts *NPTX2* gēna ekspresijas līmenis ir saistīts ar uzlabotu taisnās zarnas vēža reakciju uz NAT un slimības prognozi (Dayde et al., 2017; Karagkounis et al., 2016).

Pirmie pētījumi par miRNS lomu KRV norisē sākās aptuveni 2005./2006. gadā, un turpmākajos gados tie strauji attīstījās. Līdz šim ir noskaidrots, ka izmainīta miRNS ekspresija ir ar taisnās zarnas vēža prognozi, tostarp arī atbildes reakciju uz NAT. Vairākos pētījumos ir identificēti neskaitāmi miRNS, kuru ekspresija ir paaugstināta vai pazemināta taisnās zarnas vēža gadījumā, salīdzinot ar normālo zarnas gļotādu, tomēr tikai daļai no tiem ir prognostiskais potenciāls attiecībā uz NAT atbildes reakcijas paredzēšanu (1.3. tabula) (Wei et al., 2018; Akce and El-Rayes, 2019; DePalma et al., 2020; Dayde et al., 2017; Ourô et al., 2020; Li et al., 2012; Gaedcke et al., 2012; Wang and Zhang et al., 2012; Wang and Zhou et al., 2009; Svoboda et al., 2012; Della et al., 2012; Drebber et al., 2011; Kheirelseid et al., 2013; Nakao et al., 2015; Conde-Muiño et al., 2020; Lopes-Ramos et al., 2015; Machackova et al., 2020; Meng et al., 2020; Ghafouri-Fard et al., 2021). DePalma et al. 2020. gada pārskatā, kurā izvērtēts 61 raksts, identificēti kopumā 77 miRNS, kam ir prognostiska vērtība, tomēr tikai seši miRNS (let-7f, miR-21, miR-145, miR-622, miR-630 un miR-1183) uzrādīja nozīmīgas atšķirības divos vai vairākos neatkarīgos pētījumos (DePalma et al., 2017).

1.3. tabula

Taisnās zarnas vēža miRNS, kam ir saistība ar atbildes reakciju uz NAT (Azizian et al., 2016)

Paaugstināta miRNS ekspresija			Pazemināta miRNS ekspresija
miR-137	miR-1246	miR-382	miR-720
miR-125	miR-143	miR-19-3p	miR-215
miR-1183	miR-194	miR-923	miR-190b
miR-483-5p	miR-866-3p	miR-486-5p	miR-29b-2
miR-125a-3p	miR-379	miR-34p	miR-590-5p
miR-1224-5p	miR-154	miR-1274b	miR-153
miR-622	miR-1542-5p	miR-450a	miR-519c-3p
miR-196b	miR-363	miR-450b-5p	miR-561
miR-223	miR-1290	miR-99a	miR-30b
miR-494	miR-188-5p	miR-519b-3p	miR-145
miR-513a-5p	miR-1471	miR-1233	miR-148a
miR-513b	miR-1909	miR-650	miR-375
miR-31	miR-21-5p	miR-1243	miR-519b
miR-451	miR-671-5p	miR-125b	miR-1123
miR-335	miR-630	miR-345	miR-7f
miR-144	miR-765	miR-7e	miR-135b
miR-18a	miR-193a-5p		miR-16
miR-487a-3p	miR-1290-3p		miR-21
			miR-200c

Taisnās zarnas vēža marķieri asinīs

Probst et al. 2016. gada pētījumā 18 113 pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi (dati no ASV Nacionālās vēža datu bāzes no 2006. līdz 2011. gadam) izvērtēta saistība starp CEA līmeni pirms NAT un atbildes reakciju uz NAT, kā arī kopējo dzīvildzi (OS). Konstatēts, ka CEA līmenis (tas bija paaugstināts 47 % pacientu pirms NAT) bija neatkarīgi saistīts ar samazinātu audzēja patoloģisko remisiju un pCR rādītāju, samazinātu audzēja stadijas reducēšanos, kā arī OS (Wei et al., 2018; Dayde et al., 2017; Probst et al., 2016). Zhang et al. 2015. gadā novērtēja CEA un ogļhidrātu antigēna 19-9 (CA19-9) līmeni serumā pirms ārstēšanas 303 pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi, kuri saņēma NAT. Konstatēts, ka paaugstināts CA19-9 līmenis serumā bija nozīmīgi saistīts ar sliktāku OS, bet, ja pacientam bija paaugstināti abi marķieri, tad novērota vissliktākā DFS un OS (Dayde et al., 2017; Zhang et al., 2015).

Lai gan CEA ir klīniskajā praksē standartizēts onkomarķieris, kura noteikšana iekļauta visās taisnās zarnas vēža ārstēšanas vadlīnijās, tomēr tā nepilnību dēļ (jutība ir 60–80 % un specifiskums 70–90 %), joprojām ir aktuāla citu mazināzīvu marķieru identifikācija (Glynne-Jones et al., 2017). Kā viena no alternatīvām – cirkulējošo miRNS noteikšana. MiRNS ir daudzsološi neinvazīvi biomarķieri, jo tie atrodami dažādos ķermeņa šķidrums (plazmā, mātes pienā, asarās, bronhu skalojumā, amnija šķidrums, spermā, cerebrospinalajā, peritoneālajā un pleiras šķidrums), tie ir stabili, viegli nosakāmi un cilvēka audos izpaužas specifiski katrai slimībai (DePalma et al., 2020; Weber et al., 2010). Pašlaik tikai nedaudzos pētījumos ir vērtēts cirkulējošo miRNS prognostiskās nozīmes potenciāls pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi (DePalma et al., 2020). D'Angelo et al. 2016. gadā veica miRNS analīzi biopsiju paraugiem, kas iegūti pirms NAT, kā arī asins seruma novērtējumu. No noteiktajiem miRNS vienpadsmit miRNS ievērojami atšķīrās starp pacientiem, kas reaģēja un nereaģēja uz NAT (pacientiem, kas nereaģēja uz NAT, novēroja samazinātu ekspresiju: miR-200a, miR-378, miR-33a, miR-338-3p, miR-30e; paaugstinātu ekspresiju: miR-299-5p, miR-125b, miR-409-3p, miR-127-3p, miR-154, miR-214). MiR-125b līmenis papildus pārbaudīts 34 pacientu serumā. Konstatēts, ka miR-125b līmenis serumā bija ievērojami augstāks pacientiem, kuri nereaģēja uz NAT, nekā tiem, kuri reaģēja (Dayde et al., 2017; D'Angelo et al., 2016). Līdzīgi pētījumi ir veikti, arī izvērtējot citus potenciāli klīniski nozīmīgos miRNS. Pašlaik zināmie cirkulējošie miRNA, kas saistīti ar lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža reakciju uz NAT, ir miR-18b, miR-20a, miR-125b-1, miR-1183, miR-130a, miR-199b-5p, miR-301a-3p (augsta ekspresija); miR-125b, miR-143, miR-100-5p, miR-345, miR-21-5p, miR-1246, miR-1229-5p, miR-96-5p (zema ekspresija) (DePalma et al., 2020; Ourô et al., 2020).

Pēdējo divu desmitgažu laikā ir pētīts un aprakstīts t. s. šķidrās biopsijas lietojums jeb cirkulējošo audzēja šūnu (CTC) noteikšana asinīs. CTC ir uzskatāmas par nozīmīgu biomarkieri, kas sniedz reāllaika informāciju par audzēja dinamiku (gan ārstēšanas laikā, vērtējot atbildes reakciju uz terapiju, gan novērošanas laikā, agrīni konstatējot metastazēšanos). Vairākos pētījumos ir apstiprinājusies CTC lietojuma klīniskā nozīme – izmantojot dažādas metodes audzēja šūnu noteikšanai asinīs un to veicot pacientiem pirms un pēc NAT, ir novērota būtiskas CTC apjoma izmaiņas dinamikā slimniekiem, kas reaģē uz NAT, un otrādi (Dayde et al., 2017; Sun et al., 2013; Magni et al., 2014). Ar līdzīgu nolūku ir pētītas arī cirkulējošo bezšūnu nukleīnskābes jeb t. s. cirkulējošais audzēja DNS (ctDNS) vai RNS (ctRNS), kas rodas no primāriem un metastātiskiem bojājumiem (Sun et al., 2014).

Zinot, ka pastāv saistība starp KRV norisi un iekaisuma rādītājiem, ir pētīta arī citokīnu loma kā dinamiskiem marķieriem. Piemēram, ir konstatēts, ka interleikīns-6 (IL), IL-8 un TNF- α ir ievērojami augstāks pacientiem, kuri nereaģēja uz NAT, salīdzinot ar tiem, kas reaģē (Dayde et al., 2017; Lim et al., 2015; Wei et al., 2018; Tada et al., 2013). Vairākos pētījumos ir novērtēta neitrofilu un limfocītu attiecības saistība ar reakciju uz NAT – augstāka neitrofilu un limfocītu attiecība pēc NAT ir saistāma ar sliktāku atbildes reakciju uz terapiju (Sun et al., 2014; Dayde et al., 2017; Caputo et al., 2016). Tāpat arī augsta C-reaktīvā olbaltuma un albumīna līmeņa attiecība, zema limfocītu un monocītu attiecība, kā arī zema limfocītu un trombocītu attiecība ir saistāma ar sliktu atbildes reakciju uz NAT (Yamashita et al., 2019).

1.6. Taisnās zarnas vēža ar NAT saistītie prognostiskie faktori

1.6.1. Neoadjuvantā staru terapija

Ārējā apstarošana (*EBRT*) ir galvenā ST metode, ko izmanto NAT gadījumā. Tā sniedz iespēju veikt gan taisnās zarnas sienas un primārā audzēja, gan arī *mesorectum* apstarošanu, ietverot reģionālās izplatības zonas (Kosinski et al., 2012). Pastāv divi dažādi *EBRT* pirmsoperācijas režīmi: īslaicīga ST (*SCRT*) un ilgstoša ST (*LCRT*). *SCRT*, kas pazīstama arī kā *5 $\times$ 5Gray* (Gy) režīms, piedāvā 5 ikdienas devas pa 5 Gy (kopā 25 Gy), un parasti tai seko radikāla operācija vienu nedēļu pēc ST pabeigšanas (> 10 dienas no pirmās ST devas) (Gania et al., 2019). Savukārt *LCRT* režīms nodrošina ikdienas ST devas ievērojami mazākās frakcijās (aptuveni 1,8–2 Gy) ilgākā periodā, no 25 līdz 28 dienām. Kopējā ST deva, ko nodrošina šis režīms, ir no 45 līdz 54 Gy (Sauer et al., 2004). Nav iespējams skaidri definēt, kurām cT un cN stadijām ir piemērotāka *SCRT* vai *LCRT* (Gania et al., 2019). Lemjot par to, vai izmantot vienu vai otru, jāņem vērā daudzi faktori, tostarp ilgtermiņa toksicitāte, nepieciešamība samazināt audzēja stadiju pirms operācijas, pacienta līdzestība, blakusslimības, kā arī operācijas plānošanas iespējamais laiks (Glynne-Jones et al., 2017).

Tā kā audzēja stadijas pazemināšanās pakāpi ir grūti novērtēt starp pētījumiem, viens no NAT efektivitātes rādītājiem ir spēja sasniegt cCR (definīcija sīkāk izskaidrota 1.5.1. sadaļā) vai pCR (Wei et al., 2018). Divos randomizētos pētījumos salīdzināta *SCRT* un *LCRT* efektivitāte – pCR rādītājs *SCRT* grupā bija 0,7 % un 1 %, bet *LCRT* grupā 16,1 % un 15 % (n = 155 vs n = 157; n = 163 vs n = 163). Abos pētījumos netika konstatēta atšķirība attiecībā uz LR un OS rādītājiem, kā arī agrīnām un vēlīnām pēcoperācijas komplikācijām, kas liecina par abu režīmu līdzvērtīgu efektivitāti (Bujko et al., 2006; Ngan et al., 2012; Kawai et al., 2017).

Eiropas Medicīnas onkoloģijas biedrības (ESMO) un Nacionālā vēža tīkla (ASV) (NCCN) vadlīnijas paredz, ka lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža ārstēšanai ieteicamā starojuma deva ir 45–54 Gy. Tomēr ir pētījumi, kuros, veicot devas palielināšanu līdz 60 Gy, izdodas sasniegt augstu pCR rādītāju ar pieņemamu agrīnu toksicitāti (Burbach et al., 2014). *Appelt* et al. pierādīja nozīmīgu devas un reakcijas saistību audzēja remisijai pēc NAT devu līmeņos diapazonā no 50,4 līdz 70 Gy (*Appelt* et al., 2013). Šie rezultāti liecina, ka ST virs 50 Gy var būt klīniski nozīmīga ar pieņemamu toksicitāti, tomēr ir nepieciešami papildu pētījumi, lai apstiprinātu devas palielināšanas drošumu un efektivitāti (Kawai et al., 2017).

Kā alternatīva *EBRT* taisnās zarnas vēža gadījumā ir augstas devas endorektālā brahiterapija (*HDRBT*), kuras priekšrocība ir lielākas ST devas pievadīšana tieši taisnās zarnas sienai audzēja lokalizācijā, līdz minimumam samazinot ādas un sfinktera pakļaušanu starojumam (Kawai et al., 2017). Pirmsoperācijas *HDRBT* laikā 26 Gy tiek pievadīti četrās ikdienas devās pa 6,5 Gy, aptverot mērķa zonu (Vuong et al., 2015). *HDRBT* efekts ir ierobežots līdz 2 cm rādiusam no primārā audzēja, tādējādi ierobežojot arī mezorektālo limfmezglu, asinsvadu un limfvadu ārstēšanu (Kawai et al., 2017). Sistemātiskā pārskatā, kurā iekļauti 22 pētījumi, secināts, ka pCR rādītājs pēc preoperatīvās *HDRBT* kombinācijā ar ĶT svārstījās no 18 līdz 31 % (vidējais svērtais rādītājs 22,2 %). Pielietojot tikai *HDRBT* vien, pCR rādītājs svārstījās no 10,4 līdz 27 % (vidējais svērtais rādītājs 23,8 %). *HDRBT* vien vai kombinācijā ar ĶT rūpīgi selektētos gadījumos var nodrošināt labāku klīnisku atbildes reakciju nekā *EBRT* (Buckley et al., 2017).

Kontakta ST jeb *Papillon* metode (pēc autora, 1974. g.) ir vēl viens ST veids, kas tiek nodrošināts, lietojot rigido proktoskopu un staru iekārtu, tādējādi pievadot neliela apjoma staru devu, kas galvenokārt uzkrājas audzēja virsmā un iekļūst tikai dažu milimetru dziļumā audos zem audzēja. Šī iemesla dēļ šai procedūrai ir piemērotāki eksofīti, nevis infiltratīvi augoši audzēji (Kawai et al., 2017; Myint et al., 2017). Stari tiek pievadīti tieši audzējam vizuālā kontrolē, tādējādi mazinot iespēju, ka kāda no audzēja zonām netiek ietverta. Staru devas intensitāte graduēti samazinās atbilstoši audu dziļumam – 100 % deva tiek nodrošināta uz virsmas, un 5 mm dziļumā tā samazinās līdz 60 % (Myint, 2014). Kontakta ST pielieto neliela

tilpuma taisnās zarnas audzējiem, parasti $< 5 \text{ cm}^3$, salīdzinot ar *EBRT*, kas spēj aptvert daudz lielāku audu apjomu, aptuveni $1000\text{--}1500 \text{ cm}^3$, tāpēc katrā kontakta ST ārstēšanas frakcijā var droši lietot ļoti augstas starojuma devas ($\sim 30 \text{ Gy}$), radot nelielu blakusiedarbību uz neizmainītajiem audiem ap audzēju (Kawai et al., 2017; Myint, 2014). Ārstēšana tiek veikta trīs reizes ($30 \text{ Gy} \times 3$) ik pēc divām nedēļām. Šis režīms ļauj veselajiem audiem atjaunoties divu nedēļu pārtraukuma laikā (Myint et al., 2017; Myint, 2014). Tāpat kā *HDRBT*, arī šajā gadījumā toksicitāte ir minimāla, bet aktivitāte *mesorectum* audos ir minimāla vai vispār nav. Šī ārstēšanas stratēģija ir ieteikta agrīnu taisnās zarnas audzēju ārstēšanai, izmantojot ST kā vienīgo lokālo terapiju vai kā NAT, kam seko radikāla operācija (Kawai et al., 2017). Pētījumā, kur visiem pacientiem veikta kombinēta kontakta ST un *EBCRT* terapija, sākotnēja cCR novērota 72 % gadījumu ($n = 200$) (Myint et al., 2017). Kontakta ST priekšrocības apstiprinātas III fāzes randomizētā kontrolētā pētījumā – kad novērtos, ka cCR ievērojami palielinājās pacientiem, kuri saņēma *EBRT* kombinācijā ar kontakta ST, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai *EBRT* (24 % pret 2 %) (Gerard et al., 2004).

1.6.2. Kombinēta neoadjuvantā staru terapija un ķīmijterapija

Vienlaicīga ĶT neoadjuvantās ST laikā sniedz papildu priekšrocības, uzlabojot audzēja stadijas pazemināšanās iespēju un lokālā stāvokļa kontroli salīdzinājumā ar ST vien (Krook et al., 1991). Vairākos II fāzes pētījumos pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi, kurus ārstēja tikai ar pirmsoperācijas ST, pCR rādītāji bija ievērojami zemāki (4–13 %), salīdzinot ar pētījumiem, kuros pacienti saņēma kombinētu NAT – ST un ĶT (9–31 %). Vairāki randomizēti pētījumi ir pierādījuši vienlaicīgas ĶT pievienošanas priekšrocības *SCRT* un *LCRT*, palielinot lokālo sensibilizāciju un sistēmisku slimības kontroli (Wei et al., 2018; Beppu et al., 2017; Allegra et al., 2015; Smith et al., 2015; Kapiteijn et al., 2001).

ESMO un NCCN vadlīnijās lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža (II un III stadija) ārstēšanā rekomendēta konvencionālā ST (*EBRT*) kopā ar 5-FU bāzes ķīmiskajiem sensibilizatoriem, lai palielinātu jutību pret starojumu (Kawai et al., 2017; Beppu et al., 2017). NAT laikā ieteicams lietot nepārtrauktu intravenozu 5-FU infūziju vai perorālu kapecitabīnu (perorāls līdzeklis, kas audos pārveidojas par 5-FU) (Beck, 2019). Infūzijas 5-FU un kapecitabīna līdzvērtība ir noteikta *NSABP R-04* randomizētā kontrolētā pētījumā, par terapijas efektivitātes parametriem definējot pCR biežumu, audzēja pēcterapijas stadijas samazināšanos un sfinktera saglabāšanas iespēju (Wei et al., 2018; Allegra et al., 2015).

Vairākos pētījumos ir vērtēta papildus ĶT līdzekļu lietderība kopā ar 5-FU preparātiem, lai uzlabotu atbildes reakcijas rādītājus. Lielākajā daļā prospektīvo III fāzes randomizēto pētījumu ir pārbaudītas shēmas, kas ietver oksaliplatīnu, parādot pretrunīgus rezultātus attiecībā

uz pCR rādītāju atšķirībām (nav atšķirību pCR rādītājos *STAR-01*, *NSABP R-04* un *ACCORD 12/0405-Prodige 2* pētījumā; augstāki pCR rādītāji grupā, kas saņēma oksaliplatīnu, 17 % pret 13 % *CAO/ARO/AIO-04* pētījumā) (Wei et al., 2018; Beppu et al., 2017). Lai gan vairumā šo pētījumu konstatēts, ka abu grupu atbildes rādītāji atšķiras minimāli vai vispār neatšķiras, tomēr akūta toksicitāte un blakusparādības bija ievērojami biežākas pacientiem, kuri saņēma arī oksaliplatīnu (Glynne-Jones et al., 2017; Kawai et al., 2017). Šī iemesla dēļ lēmums par oksaliplatīna pievienošanu jāpieņem, izsverot riskus un ņemot vērā paredzamo toksicitāti individuālajā situācijā (Gania et al., 2019).

Vēl viens daudzsološs radiosensibilizators ir irinotekāns (*CPT-11*), kas ir izvērtēts vairākos publicētos II fāzes pētījumos, norādot uz *CPT-11* pievienošanas lietderību NAT efektivitātē un ziņojot par pCR rādītāju 25–34 % (Levine et al., 2004; Choi et al., 2008). Lai gan pretēji tam daži pētījumi atklāja, ka nav nozīmīgas atšķirības starp pCR rādītājiem vai stadijas samazināšanos irinotekāna grupā, toties ziņots par paaugstinātu akūtu toksicitāti (Gollins et al., 2011; Mohiuddin et al., 2013; Beppu et al., 2017; Clifford et al., 2018).

EGFR inhibitori, piemēram, panitumumabs un cetuksimabs, jau ir apstiprināti *NRAS/KRAS* pirmatnējā tipa metastātiska KRV ārstēšanā, bet to loma lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža gadījumā joprojām nav skaidra. Cetuksimaba pievienošanas rezultāti 5-FU bāzes ĶT shēmām bija neapmierinoši – pieejamo pētījumu apkopotā analīze liecina, ka kombinētās terapijas pCR rādītājs ir mazāks par 10 %, salīdzinot ar standarta 5-FU shēmām (pCR ir 15–30 %), kā arī ir vērojama izteikta toksicitāte. Panitumumaba rezultāti ir līdzīgi – publicēti tikai daži II fāzes pētījumi, un autori secināja, ka panitumumaba pievienošana NAT nerasniedza primāro galapunktu – sagaidāmo pCR, tuklāt radīja augstu toksicitāti (Beppu et al., 2017; Clifford et al., 2018). Tādējādi pašlaik *EGFR* mērķterapijas pievienošanai kā radiosensibilizatoram lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža ārstēšanā nav nozīmes (Clifford et al., 2018).

Arī antiangiogēnā terapija ar bevacizumabu un sorafenibu vēl nav sevi pierādījusi. Bevacizumabs kombinācijā ar standarta NAT ir parādījis potenciālu taisnās zarnas vēža ārstēšanā, lai gan tas nav devis gaidīto pCR palielinājumu. Sorafenibs ir devis iedrošinošus rezultātus, tomēr joprojām ir ierobežots mazās kohortās un I fāzes pētījumos (Clifford et al., 2018).

Poli (ADP-ribozes) polimerāzes inhibitori (*PARP*), piemēram, veliparibs, kombinācijā ar kapecitabīnu uzrāda 28 % pCR rādītāju, lai gan šī potenciālo radiosensibilizatoru klase joprojām ir interešu joma un ir nepieciešami turpmāki pētījumi, lai noskaidrotu tās lomu taisnās zarnas vēža ārstēšanā (Clifford et al., 2018).

Koncentrējoties uz NAT optimizēšanu, ir pētīti vairāki citi jauni līdzekļi – imūnterapijas līdzekļi, ciklooksigenāzes 2 inhibitori, prostaglandīna E2 receptoru inhibitori, Ad3/Ad11p ķīmiskie adenovīrusi, nanodaļiņas utt. Neskatoties uz plašajiem pētījumiem un daudzsološajiem

pirmsklīniskajiem rezultātiem, vēl nav atrasts konkrēts līdzeklis, kas papildus fluoropirimidīniem konsekventi uzlabotu NAT atbildes rādītāju (Clifford et al., 2018).

Tā kā medikamentu kombinēšana NAT laikā nav būtiski uzlabojusi pCR rādītājus, ir pētīti dažādi ĶT lietošanas režīmi (Kosinski et al., 2012). Lai uzlabotu primārā audzēja atbildes reakciju un samazinātu attālo metastāžu attīstības risku, kas ir NAT pamatmērķis, divos randomizētos kontrolētos III fāzes pētījumos (*RAPIDO* un *PRODIGE 23*) ierosināta totālā NAT (TNT) (Clifford et al., 2018). Atšķirība starp TNT un tradicionālo NAT taisnās zarnas vēža gadījumā ir saistīta ar ārstēšanas metožu secību, kas tiek izmantotas pirms operācijas. TNT ietver papildus ĶT, ko ievada pirms vai pēc NAT, bet joprojām pirms operācijas. Mērķis ir vēl vairāk samazināt audzēja stadiju, agrīni ārstēt mikrometastāzes un palielināt cCR/pCR iespēju (Bharucha et al., 2020).

Papildus ĶT pirms standarta NAT uzsākšanas ir pazīstama kā “indukcijas ĶT”, tomēr nevienā līdzšinējā randomizētā salīdzinošā klīniskajā pētījumā nav pierādīts, ka indukcijas ĶT ievērojami uzlabotu pCR rādītāju, savukārt palielinātā toksicitāte un pat mirstība, kas saistīta ar šo ārstēšanas stratēģiju, ir ierobežojusi tās plašu ieviešanu un datu ieguvu līdz 2020. gadam, kad parādījās jauni pētījumi (Kosinski et al., 2012; Kawai et al., 2017).

Cita ĶT ievadīšanas modifikācija, kas pazīstama kā “konsolidācijas ĶT”, ietver standarta NAT, kam seko ĶT (FOLFOX vai cita ĶT shēma) t. s. atpūtas periodā starp NAT un operāciju, un tā ir devusi daudzsološākus rezultātus. Ir ziņots par augstiem cCR rādītājiem līdz pat 65 %, salīdzinot ar vēsturiskajiem kontroles rādītājiem (līdz 30 %) tradicionālajās NAT shēmās (Kosinski et al., 2012). Konsolidācijas ĶT mērķis ir uzlabot cCR/pCR rādītāju, ko ietekmē arī gaidīšanas laika pagarināšana līdz operācijai (Kawai et al., 2017). Multicentru prospektīvajā II fāzes pētījumā *TIMING*, kurā izvērtēta 0, 2, 4 vai 6 konsolidācijas FOLFOX ciklu pievienošanas ietekme konsolidācijas terapijā pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi, novērots, ka pCR rādītāji ievērojami palielinājās no 18 % standarta terapijas grupā līdz 38 % grupā, kas saņēma 6 FOLFOX ciklus, bez atšķirībām blakusparādību izpausmēs (Garcia-Aguilar et al., 2011).

1.6.3. Neoadjuvantā ķīmijterapija

Neoadjuvantā ĶT, izmantojot 5-FU ar oksaliplatīnu vai kombinācijā ar mērķterapiju, ir ierosināta kā alternatīva standarta NAT shēmai cT3 audzējiem (tiem, kas neapdraud cirkulāro rezekcijas līniju) un cT4 audzējiem vidējā un augšējā taisnās zarnas trešdaļā, lai savlaicīgi ārstētu potenciālās mikrometastāzes un individualizētu ārstēšanas iespējas (Gania et al., 2019). *FOWARC* III fāzes pētījumā 495 pacienti ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi tika randomizēti trijās grupās: 1. grupa – standarta NAT (5-FU un ST), 2. grupa – standarta NAT un oksaliplatīns

(mFOLFOX6 un ST), 3. grupa – tikai mFOLFOX6. Lai gan audzēja stadijas samazināšanās rādītāji 1. un 3. grupā bija līdzīgi (37,1 un 35,5 %), tomēr pCR rādītājs bija zemāks 3. grupā, salīdzinot ar 1. un 2. grupu (6,6 % vs. 14,0 % un 27,5 %) (Deng et al., 2016). Šī iemesla dēļ šobrīd izolētā neoadjuvantā KĶT netiek ieteikta lokalizētas, nemetastātiskas slimības ārstēšanai (Gania et al., 2019).

1.7. Taisnās zarnas vēža atbildes reakcijas izvērtēšana pēc NAT

1.7.1. Klīniskās atbildes reakcijas varianti

Audzēja reakcija uz NAT galvenokārt tiek aprakstīta ar šādiem terminiem – “stadijas samazināšanās” (*downstaging*), “izmēra samazināšanās” (*downsizing*), “pakāpes samazināšanās” (*downshifting*), “redukcija” (*regression*) un “reakcija” (*response*) (Habr-Gama et al., 2017; Kosinski et al., 2012).

Audzēja stadijas samazināšanās raksturo izmaiņas audzēja stadijas klasifikācijā (0, I, II, III un IV), aprakstot pāreju no augstākas stadijas grupas uz zemāku (piemēram, no III stadijas uz II stadiju).

Audzēja pakāpes samazināšanās raksturo izmaiņas audzēja izplatībā (T1, T2, T3, T4) un limfmezglu iesaistē (N0, N1, N2) vai attālu metastāžu klātbūtnē (M0, M1), aprakstot pāreju no augstākas pakāpes uz zemāku (piemēram, no T3 uz T2).

Audzēja izmēra samazināšanās raksturo audzēja tilpuma samazināšanos, bet ne vienmēr nozīmē vienlaicīgu stadijas pazemināšanos vai pakāpes samazināšanos (piemēram, T3 audzējs var samazināties izmērā, nesamazinoties audzēja invāzijas dziļumam).

Audzēja redukcija attiecas uz patoloģisko attiecību starp atlikušo dzīvotspējīgo audzēju un rētaudiem pēc NAT, kas neko nepasaka par izmaiņām audzēja izmērā, nedz arī par stadijas samazināšanos. Diemžēl audzēja redukcija bieži tiek izmantota, lai apzīmētu visas audzēja reakcijas formas uz ārstēšanu (Kosinski et al., 2012).

Audzēja reakcija var tikt klasificēta kā “pilnīga”, “nepilnīga” vai “nav reakcijas”. *RECIST* vadlīnijās, kas izstrādātas 2000. gadā un vēlāk atjauninātas 2009. gadā (1.4. tabula) pašlaik ir visprecīzākie standartizētie un pieņemtie audzēja atbildes reakcijas kritēriji uz terapiju (Gania et al., 2019; Eisenhauer et al., 2009).

RECIST vadlīnijas (Gania et al., 2019)

Pakāpe	Atbildes reakcijas kritēriji
Pilna atbildes reakcija (CR)	Visu mērķa bojājumu izzušana. Jebkādiem patoloģiskiem limfmezgliem (gan mērķa, gan nemērķa) īsās ass garumam jāsamazinās līdz < 10 mm.
Daļēja atbildes reakcija (PR)	Vismaz 30 % samazinājums mērķa bojājumu diametru summā, ņemot par atskaites punktu sākotnējo diametru summu.
Progresējoša slimība (PD)	Vismaz 20 % palielinājums mērķa bojājumu diametru summā; viena vai vairāku jaunu bojājumu parādīšanās arī tiek uzskatīta par progresēšanu.
Stabila slimība (SD)	Nav pietiekama samazināšanās, lai varētu uzskatīt par daļēju atbildes reakciju, kā arī nav pietiekama palielināšanās, lai varētu uzskatīt par progresējošu slimību.

Dažos gadījumos taisnās zarnas vēzis var pilnībā reaģēt uz NAT – tad novēro cCR. Vispārīgi cCR definē kā primārā audzēja atlieku neesamību klīniskajā izmeklēšanā un endoskopijā vismaz četras nedēļas pēc NAT pabeigšanas (Glynne-Jones et al., 2017). Saskaņā ar Dattani et al. sistemātisko pārskatu (17 pētījumi, kuros iekļauti 692 pacienti) ziņotais cCR rādītājs taisnās zarnas vēža gadījumā pēc NAT bija 22,4 % (Dattani et al., 2018). Jaunākie dati liecina, ka cCR rādītājs dažādos pētījumos ir 10–40 % (Wei et al., 2018). Līdz šim pētījumos, kas veltīti taisnās zarnas vēža neoperatīvai ārstēšanai, ir aprakstītas vairākas cCR definīcijas (Akce and El-Rayes, 2019).

Definīcija, ko izstrādājusi Brazīlijas pētnieku grupa prof. *Angelita Habr-Gama* (taisnās zarnas vēža neoperatīvās stratēģijas pamatlicēja ar visilgāko pieredzi šo pacientu kategorijas pētniecībā) vadībā, ietver vairākus klīniskos parametrus: (1) nav reziduālas čūlas, (2) nav jaunveidojuma vai gļotādas neregularitātes, (3) nav norādījumu par lokālām izmaiņām ārpus taisnās zarnas sienīgas robežām radioloģiskajos izmeklējumos, (4) bāla gļotādas rēta vai teleangiektāzijas ir pieņemama atrade. Ņemot vērā, ka pēc NAT ir iespējama daļēja atbildes reakcija, autori definēja, ka primāri cCR būtu nosakāma pirmajā novērtējumā, kas ir > 8 nedēļas pēc NAT pabeigšanas, un par persistējošu cCR var runāt, ja tā saglabājas no 10 nedēļām līdz vismaz 12 mēnešiem pēc NAT (Habr-Gama et al., 2010).

2017. gada ESMO vadlīnijās cCR definīcija ietver vairākus kritērijus. Minimālie kritēriji: 1) digitālās rektālās izmeklēšanas laikā nav konstatējama neregularitāte vai audzējs; 2) endoskopijas laikā nav redzami bojājumi, izņemot plakanu vai bālu rētu, teleangiektāzijas. Papildu kritēriji: 1) nav nekādu audzēja palieku primārajā lokalizācijā un reģionālajos limfmezglos MRI izmeklējumā vai ERUS; 2) negatīva biopsija no rētas; 3) sākotnēji paaugstināts CEA līmenis, kas atgriežas references robežās (< 5 ng/ml) (Glynne-Jones et al., 2017).

1.7.2. Stadijas atkārtotas izvērtēšanas metodes (ycTNM stadijas noteikšana)

Digitāli rektāla izmeklēšana

Objektīvā izmeklēšana ir viena no svarīgākajām metodēm audzēja atbildes reakcijas izvērtēšanā, un digitāli rektāla izmeklēšana (DRI) šajā ziņā ir neaizstājama. Diezgan bieži pacientiem ar audzēja redukciju simptomi mazinās. Ja audzējs ir pilnībā izzudis, tad klīniski tas raksturojams: 1) DRI laikā nekonstatē virsmas neregularitāti vai “plus” audus; 2) nav čūlas, 3) nav stenozes. Taisnās zarnas sienas virsmai jābūt gludai un regulārai (Seong et al., 2001). Tomēr arī plakana, neliela čūla ar gludām malām bez reziduāliem polipoīdiem audiem var tikt uzskatīta par potenciālu cCR (Habr-Gama et al., 2004).

Proktoskopija/endoskopija

Sākotnējās audzēja lokalizācijas endoskopiska izvērtēšana ir būtiska klīniskās izvērtēšanas sastāvdaļa. Procedūras laikā ir svarīgi vizualizēt jebkuras gļotādas izmaiņas. Iespējamās nepilnīgas atbildes reakcijas pazīmes ir: 1) reziduāla, neregulāra čūla (dziļa vai virspusēja, ar nekrotisku centru vai bez tā); 2) ievērojama zarnas lūmena stenozē. Lai gan endoskopiska izmeklēšana ir informatīvs rīks, tomēr tā pati par sevi nav pietiekama, jo sniedz informāciju tikai par taisnās zarnas intraluminālo stāvokli, bet neko par zarnas dziļākajiem slāņiem un *mesorectum*. Tā kā DRI un endoskopiskas izmeklēšanas laikā izteiktākas fibrotiskās izmaiņas var viegli interpretēt kā reziduālu saslimšanu, tad MRI var sniegt šo papildu informāciju, kas var būt izšķiroša turpmāko lēmumu pieņemšanā (Seong et al., 2001; Habr-Gama et al., 2004; Maas et al., 2015).

Biopsija

Ja pēc NAT ir pārliecinoši palikušas reziduālas slimības pazīmes, nav klīniski pamatota nepieciešamība veikt atkārtotu biopsiju. Ja DRI un proktoskopijā/endoskopijā ir konstatēta cCR, biopsijas rezultāti jāinterpretē ar piesardzību, jo negatīva biopsija neizslēdz mikroskopisku vēža klātbūtni.

Brazīlijas pētnieku grupa (A. Habr-Gama vadībā) 2012. gadā veica retrospektīvu salīdzinošo pētījumu, lai noskaidrotu biopsiju vērtību pēc NAT, un secināja, ka izmeklējuma jutība ir 50 %, ko varētu izskaidrot ar biopsijas ģeogrāfisko neprecizitāti (Bernier et al., 2018). Vairākos pētījumos ir mēģināts noteikt reziduālā audzēja klātbūtni biopsijās pēc NAT, kad novērojama cCR, un izmeklējuma jutība novērtēta no 19,4 līdz 69,4 % (Perez et al., 2014 – 69,4 %; Xiao et al., 2016 – 19,4 %; Kuo et al., 2012 – 34,7 %; Lopez-Lopez et al., 2016 – 65,3 %) (Perez et al., 2012). Hayden et al. 2012. gadā ieviesa jēdzienu “audzēja izkliede” (*tumor scatter*), kas definēts kā: 1) vēža šūnu klātbūtne mikroskopiski tad, kad makroskopiski nav redzama čūla; 2) vēža šūnu klātbūtne ārpus makroskopiski redzamās čūlas robežām. Šajā

pētījumā 49 % gadījumu reziduālais audzējs tika identificēts ārpus redzamās čūlas robežām vai bez redzamas čūlas, un daži paraugi liecināja par reziduālo vēža šūnu klātbūtni līdz pat 4 cm attālumam no primārā audzēja gultnes (Nagtegaal et al., 2020).

Viena no problēmām, kas saistīta ar audzēja stadijas/pakāpes samazināšanos pēc NAT, ir atbildes reakciju nevienmērīgums – pat viena audzēja ietvaros reakcija uz ārstēšanu var būt ļoti atšķirīga. Tas rada ievērojamas grūtības audzēja stadijas noteikšanā pēc NAT – audzējs var saglabāties taisnās zarnas sienas ārējos slāņos, bet izzust iekšējos slāņos (Hayden et al., 2012; Duldulao et al., 2013). *Gosens et al.* 2007. gadā izvirzīja ideju, ka ir vismaz divi veidi, kā taisnās zarnas vēzis var reaģēt uz NAT, – saraušanās vai fragmentācija. Saraušanās (audzēja samazināšanās gļotādas virzienā) ir vēlamākais atbildes reakcijas veids, kas bieži noved pie T stadijas samazināšanās, ļaujot apsvērt orgānu saglabājošu operāciju vai *W&W* stratēģiju. Fragmentācija (galvenās audzēja masas izžušana un mazu, reziduālu audzēja šūnu grupu veidošanās) ir grūtāk risināms stāvoklis – audzēja fragmentu nelielais izmērs ir mazāks par attēlizmeklējumam izšķirtspēju un var novest pie neradikālas ķirurģiskas ārstēšanas vai nepamatotas *W&W* stratēģijas, kas izraisa LR (Perez et al., 2012). Vairākos pētījumos (Perez et al., 2014; Hav et al., 2015; Fernandez-Acenero et al., 2017), kuros kopumā piedalījās 289 pacienti ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi, atklāts, ka fragmentācija kā audzēja atbildes reakcijas veids novērota 40 % gadījumu. Audzēja šūnu fragmentācija jeb izkliede rada arī neatbilstību starp makroskopisko un mikroskopisko ainu. Audzēja fragmentācija ir saistīta ar retāku audzēja stadijas/pakāpes samazināšanos, biežākām reziduālajām limfmezglu metastāzēm, pozitīvām rezekcijas līnijām operācijas gadījumā un kopumā sliktu iznākumu. Ja fragmentācija tiek uzskatīta par vienu no vēža atbildes mehānismiem uz NAT, tas izskaidro ne tikai biopsiju ierobežoto diagnostisko vērtību pēc NAT, bet arī slimības recidīva iemeslu *W&W* stratēģijas laikā (Perez et al., 2012; Nagtegaal et al., 2020). Turklāt ir būtiski pieminēt, ka ne visiem pacientiem, kuriem klīniski tiek novērota cCR pēc NAT, vienlaikus tiek konstatēta arī pilnīga reģionālo limfmezglu metastāžu redukcija. Prognozējams, ka primārā audzēja cCR gadījumā audzējs limfmezglos saglabājas aptuveni 7 % gadījumu, kas norāda uz terapijas atbildes reakcijas variabilitāti (Perez et al., 2012; Bhatti et al., 2017). Šī varbūtība nopietni apdraud onkoloģisko drošību pēc NAT orgānu saudzējošas operācijas vai *W&W* stratēģijas gadījumā. Limfmezglu metastāžu risks ir atkarīgs no vairākiem faktoriem, kas saistīti ar audzēja bioloģiju, tostarp diferenciācijas pakāpi, histoloģisko tipu, audzēja mikrovidi, piemēram, audzēja pumpurošanos un limfovaskulāro invāziju (Nagtegaal et al., 2020).

Iegurņa magnētiskās rezonanses izmeklējums

Taisnās zarnas vēža stadijas noteikšanas precizitāte, izmantojot MRI pēc NAT, ir zemāka salīdzinājumā ar primāro taisnās zarnas vēža stadijas noteikšanu, pielietojot MRI, kas saistīta ar terapijas radītajām izmaiņām audos (Bosch et al., 2013). Lai standartizētu attēlveidošanas metodoloģiju pēc NAT, pēdējo desmit gadu laikā ir ieviesta MR modificētā *Mandard* klasifikācijas sistēma (mrTRG), kas tiek izmantota, lai identificētu terapijas izraisītās izmaiņas (piemēram, fibroze vai reziduāls audzējs) un noteiktu pacientu grupas, pamatojoties uz kvalitatīvām izmaiņām audzējā (Chen et al., 2005).

MrTRG klasifikācija ļauj identificēt gan labu, gan sliktu atbildes reakciju uz NAT, tomēr šī klasifikācija tieši nekorelē ar histopatoloģisko audzēja atbildes reakcijas gradāciju (TRG) (Wei et al., 2018). Saskaņā ar mrTRG klasifikācijas kritērijiem pacienti tiek iedalīti piecās grupās: TRG1 – pilnīga radioloģiska atbildes reakcija, TRG2 – laba atbildes reakcija, TRG3 – mērena atbildes reakcija, TRG4 – neliela atbildes reakcija, TRG5 – nav atbildes reakcijas (1.5. tabula) (Chen et al., 2021; Patel et al., 2012; Siddiqui et al., 2016). Metaanalīzē, kas ietvēra 33 pētījumus, konstatēts, ka MRI jutība un specifiskums, veicot atkārtotu stadijas izvērtēšanu, izmantojot standarta T2 svērtās sekvenses, ir attiecīgi 50 un 91 %. Salīdzinoši zemā jutība ir saistīta ar nespēju atšķirt pēcterapijas fibrozi no reziduālā audzēja MRI izmeklējumā. Daži pētījumi liecina, ka izmeklēšanas jutību var ievērojami uzlabot, pievienojot difūzijas svērto attēlveidošanu (DWI), lai gan tas būtiski neietekmē specifiskumu (Bhoday et al., 2016).

1.5. tabula

MrTRG klasifikācija (Siddiqui et al., 2016)

Pakāpe	Atbildes reakcija	mrTRG (2012)
mrTRG 1	Pilnīga	Audzēju nekonstatē. Plāna fibroze, zema blīvuma signāls uz T2 svērtajiem attēliem bez pierādījumiem par vidējas intensitātes signālu ārstētās slimības vietā.
mrTRG 2	Laba	Blīva fibroze (> 75 %); nav acīmredzama reziduālā audzēja, kas norāda uz minimālu reziduālās slimības klātbūtni vai audzēja neesamību. Blīva fibroze bez makroskopiskiem pierādījumiem par vidēju T2 signāla intensitāti.
mrTRG 3	Vidēja	> 50 % fibroze vai mucīns un redzama vidēja signāla intensitāte. Pārsvārā zema signāla fibroze ar makroskopiski izkliedētu vai lokāli vidēju signāla intensitāti.
mrTRG 4	Neliela	Nelielas fibrozes vai mucīna zonas, bet galvenokārt audzējs. Pārsvārā dominē vidējas intensitātes T2 svērtais signāls ar minimālu fibrozi vai bez tās.
mrTRG 5	Nav	Vidēja signāla intensitāte; tāds pats izskats kā sākotnējam audzējam. Dominējošs vidējs T2 svērtais signāls ar minimālu fibrozi vai bez tās.

Datortomogrāfija

DT netiek izmantota taisnās zarnas vēža lokālās atbildes reakcijas novērtēšanai pēc NAT, jo tai ir salīdzinoši zemāka jutība un specifiskums, salīdzinot ar MRI. Zemās mīksto audu kontrastēšanas spēju dēļ standarta DT precizitāte cCR noteikšanā un prognozēšanā ir novērtēta zem 50 % (Lambregts et al., 2019). DT tiek pielietota tikai pirms ārstēšanas cTNM stadijas noteikšanai, un atkārtota DT izmeklējuma veikšana krūškurvim un vēderam pēc NAT netiek rekomendēta. Tomēr pacientiem ar sākotnēji invazīvākiem vēžiem (cT4, cN2), EMVI pozitīviem un ar potenciāli apdraudētu cirkulāro rezekcijas līniju, ir jāveic atkārtota stadijas izvērtēšana trīs mēnešu laikā no primārās stadijas noteikšanas brīža, lai izslēgtu progresējošu metastātisku slimību (Wei et al., 2018).

Pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/CT)

Ir sagaidāms, ka radioloģiskie izmeklējumi, kas ietver papildus metabolisko informāciju salīdzinājumā ar standarta radioloģiskajiem attēliem, varētu uzlabot cCR noteikšanas precizitāti – standarta strukturālās/anatomiskās iezīmes papildinot ar precīzāku fibrozes un reziduālā audzēja diferenciācijas iespēju (Gania et al., 2019). Fluora-18 2-fluoro-2-deoksi-D-glikozes (FDG) izmantošana ļauj novērtēt audu metabolismu būtiskajos reģionos, savukārt PET un CT skenēšanas apvienotie attēli var daudz precīzāk norādīt uz reziduālajiem vēža audiem (Rjan et al., 2015). Reziduāla audzēja audu noteikšanā PET/CT uzrāda 93 % jutīgumu un 53 % specifiskumu un kopējā izmeklējuma precizitāte ir 85 % (Gania et al., 2019). Lai gan PET/CT lietojums ir vērtēts cCR noteikšanas kontekstā, tomēr šī izmeklējuma loma šādos gadījumos vēl nav skaidri definēta un tas nav ieteicams kā rutīnas izmeklējums pēc NAT.

Pozitronu emisijas tomogrāfija / magnētiskās rezonanses izmeklējums (PET/MRI)

Lai gan ir ierobežots skaits klīnisko pētījumu par PET/MRI lomu taisnās zarnas vēža novērtēšanā pēc NAT, tomēr vairums pētījumu apstiprina, ka PET/MRI var izmantot taisnās zarnas vēža atkārtotai stadijas izvērtēšanai pēc NAT. PET/MRI piemīt augstāka precizitāte nekā atsevišķam PET/CT un MRI izmeklējumam (Paspulati et al., 2015; Rutegård et al., 2019; Catalano et al., 2021).

Endorektālā ultrasonogrāfija

Lai gan ERUS ir pierādīta kā vērtīga metode taisnās zarnas vēža sākotnējā stadijas izvērtēšanā, diemžēl tā nav labākā izvēle audzēja atkārtotai izvērtēšanai pēc NAT (Lambregts et al., 2019). Izmeklējuma diagnostisko precizitāti ierobežo audu pārmaiņas, kas veidojas NAT ietekmē – audzēja fibroze, nekroze un peritumorozā iekaisuma reakcija. Visas šīs pārmaiņas

sonogrāfiski var izskatīties grūti atšķiramas no reziduālā audzēja un var samazināt spēju diferencēt visus taisnās zarnas sienas slāņus, radot risku kļūdainai stadijas noteikšanai (Gania et al., 2019).

1.7.3. Gaidīšanas laika ietekme uz taisnās zarnas vēža atkārtotu stadijas novērtējumu un ķirurģisko ārstēšanu

Optimālais ķirurģiskās ārstēšanas laiks pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi pēc NAT joprojām ir strīdīgs jautājums un tiek vērtēts klīniskajos pētījumos. Tas prasa ievērot līdzsvaru starp pietiekami ilgu, bet ne pārāk ilgu nogaidīšanu (lai nepaaugstinātu audzēja atjaunošanās risku). Gaidīšanas laiks pēc NAT dod iespēju izpausties maksimālajam ST efektam un mazina akūto audu reakciju pēc ST, lai operācija varētu tikt veikta droši (Gania et al., 2019). Audzēja reakcija uz NAT ir atkarīga no laika, un dažkārt, lai sasniegtu maksimālo audzēja redukciju, ir nepieciešami mēneši. Tradicionāli ieteicamais gaidīšanas intervāls starp NAT pabeigšanu un operāciju ir 6–12 nedēļas – tas ir laika periods, kas veicina audu reakciju un atveseļošanos no ST un novērš ar ST saistītas audu fibrozes attīstību (Wei et al., 2018). Praksē operācijas veikšanas laiks ir ļoti atšķirīgs, kas atkarīgs no atveseļošanās pēc ārstēšanas, pacienta/ķirurga izvēles un operācijas plānošanas iespējām (Gania et al., 2019).

Vairāki retrospektīvi pētījumi liecina, ka, atliekot operāciju pēc NAT ilgāk par rekomendēto laiku, pCR rādītājs ir augstāks (Bernier et al., 2018). Gadījumā, ja tiek veikta SCRT rezecējamiem vēžiem, kuriem nav nepieciešama stadijas samazināšana, ieteicams veikt “tūlītēju” operāciju, t. i., 7 dienu laikā pēc NAT pabeigšanas (Gania et al., 2019). Ja mērķis ir orgāna saglabāšana, ieteicams veikt LCRT ar audzēja atkārtotu izvērtēšanu sešas nedēļas pēc NAT pabeigšanas. Ja netiek novērota laba atbildes reakcija, tad operācija jāveic divu nedēļu laikā. Ja tiek sasniegta cCR vai gandrīz cCR, tad jāveic atkārtota stadijas novērtēšana pēc vēl sešām nedēļām, lai pieņemtu lēmumu par to, vai pacients ir piemērots orgānu saglabājošām stratēģijām (Kapiteijn et al., 2001). Pašlaik rekomendētais laika intervāls no NAT pabeigšanas līdz operācijai ir balstīts uz *Lyon R 90-01* pētījumu. Šis pētījums parādīja, ka pirmsoperācijas ST palielināja pCR vai gandrīz pCR rādītāju no 10,3 % divu nedēļu gaidīšanas intervāla grupā pēc NAT līdz 26 % 6–8 nedēļu gaidīšanas intervāla grupā. Līdz šim ir uzskatīts, ka optimālais gaidīšanas intervāls līdz operācijai ir 6–8 nedēļas, kas tiek pamatots ar labāku pCR rādītāju un zemāku pēcoperācijas komplikāciju skaitu (Glimelius et al., 2017; Francois et al., 1999; Yamashita et al., 2019). Tomēr, nepastāvot pilnīgai vienprātībai šajā jautājumā, ir veikti vairāki pētījumi, kuros operācijas gaidīšanas laiks pagarināts ar nolūku izvērtēt pCR rādītājus, onkoloģisko iznākumu, kā arī ķirurģisko drošumu. Tā kā ST izraisīta audu nekroze attīstās tikai laika gaitā, tad pagarināts intervāls starp ST pabeigšanu un operāciju potenciāli palielina pCR iespējamību. Kleiman et al. pētījumā secināts, ka ST un operācijas intervāls > 8 nedēļas ir

saistīts ar augstu pCR rādītāju (Kleiman et al., 2015). Metaanalīzē, kurā iekļauti 3584 pacienti, ziņots par pCR rādītāja pieaugumu no 13, līdz 19,5 %, gaidīšanas intervālam palielinoties no 6–8 nedēļām uz ilgāk nekā astoņām nedēļām (Petrelli et al., 2016).

Sun et al. 2016. gadā publicēja pārskatu, kurā iekļauti 11 760 pacienti ar II–III stadijas taisnās zarnas adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT ar sekojošu ķirurģisku ārstēšanu. Autori konstatēja, ka audzēja stadijas samazināšanās gaidīšanas perioda laikā tikai palielinājās, bet, kad pagāja 56 dienas (8 nedēļas), operācijas atlikšana vairs nedevis papildu labumu (Sun et al., 2016). Gluži pretēji, retrospektīvā pārskatā par vairāk nekā 17 000 taisnās zarnas vēža pacientu no ASV Nacionālās vēža datu bāzes konstatēts, ka optimālais gaidīšanas periods ir 10–11 nedēļas un šajā intervālā pCR varbūtība ir par 27 % lielāka nekā 6–8 nedēļu gaidīšanas intervāla gadījumā (Probst et al., 2015; Yuval et al., 2021). Du D. et al. 2018. gadā veica visaptverošu metaanalīzi un sistemātisku pārskatu, kurā iekļauti 13 pētījumi, kuros iesaistīti 19 652 pacienti. Konstatēts, ka pCR bija ievērojami palielināts pacientiem ar gaidīšanas intervālu ≥ 8 nedēļas salīdzinājumā ar gaidīšanas intervālu < 8 nedēļas. Starp grupām nebija nozīmīgas atšķirības attiecībā uz operācijas ilgumu, OS, DFS un LR, pēcoperācijas komplikācijām vai sfinktera saglabāšanu. Šis pētījums atklāja, ka operācijas veikšana astoņas nedēļas pēc NAT pabeigšanas ir droša un efektīva pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi, ievērojami uzlabojot pCR rādītāju, nepalielinot operācijas ilgumu vai pēcoperācijas komplikāciju sastopamību (Du et al., 2018).

Evans et al. randomizētā kontrolētā pētījumā, kur salīdzinoši izvērtēts 6 un 12 nedēļu gaidīšanas laiks, audzēja stadijas samazināšanās bija augstāka pacientu grupā, kuri gaidīja 12, nevis 6, nedēļas (58 % pret 43 %), tāpat kā pCR rādītāji (20 % pret 9 %) (Evans et al., 2016). Kādā citā multicentru pētījumā konstatēts, ka pacientiem, kuriem operācija veikta 12 nedēļas pēc NAT, pCR rādītājs bija 8,3 %, savukārt tiem, kuriem operācija izdarīta pēc ilgāka laika, – 15,8 %. Abās grupās netika konstatētas nozīmīgas atšķirības saslimstības un mirstības rādītājos (Figueiredo et al., 2018). Savukārt Sloothak et al., apkopojot Nīderlandes kolorektālās ķirurģijas audita rezultātus ($n = 1593$), konstatēja, ka pCR rādītājs bija ievērojami augstāks pacientiem, kuriem starp NAT pabeigšanu un operāciju ir 10–11 nedēļu intervāls (18 %), salīdzinot ar citiem laika intervāliem (10,3 % – ja intervāls mazāks nekā 8 nedēļas, 13,1 % – intervāls ir 8–9 nedēļas, 11,8 % – intervāls ir vairāk nekā 11 nedēļas). Šie dati liecina, ka operācijas atlikšana 10–11 nedēļas pēc NAT pabeigšanas nodrošina vislielāko pCR iespēju pacientiem ar taisnās zarnas vēzi (Sloothaak et al., 2013).

Pētījumā, ko veicis Garcia-Aguilar et al. 2015. gadā (multicentru, randomizēts, II fāzes pētījums), secināts, ka pacientiem, kuriem operācija veikta 12 nedēļas pēc NAT, pēcoperācijas komplikāciju biežums bija līdzīgs, salīdzinot ar standarta 6 nedēļu gaidīšanas intervālu.

Pētījuma gaitā pacientiem gaidīšanas intervāls līdz operācijai tika arvien pagarināts – 18, 20 un 24 nedēļas. Konstatēts, ka operācijas atlikšana līdz 20 nedēļām radīja ievērojami augstāku pCR rādītāju, nepalielinot pēcoperācijas komplikāciju risku. Tomēr būtiski ir uzsvērt, ka pētījums veikts ar nolūku izvērtēt TNT lietderību un visi pētījumā iekļautie pacienti pēc standarta NAT pabeigšanas saņēma papildus konsolidācijas ĶT kursus ar FOLFOX (2–6 kursi) (Garcia-Aguilar and Chow et al., 2015).

Kā liecina pašreizējie pētījumu dati, optimālais gaidīšanas laiks līdz operācijai pēc NAT pabeigšanas ir 10–12 nedēļas, tomēr to var pagarināt ilgāk par 12 nedēļām, ja mērķis ir orgānu saudzējošā taktika ar nosacījumu, ka pacients gaidīšanas laikā turpina saņemt ĶT.

1.8. Taisnās zarnas vēža ārstēšanas taktikas pēc NAT, ar tām saistītais onkoloģiskais iznākums un dzīves kvalitāte

1.8.1. Radikāla operācija

Radikāla taisnās zarnas vēža operācija ir plaša ķirurģiska procedūra, kuras mērķis ir pilnībā izņemt taisnās zarnas vēzi kopā ar apkārtējiem audiem un limfmezgliem, lai nodrošinātu, ka pēc iespējas samazinās LR risks. Ir divas radikālas operācijas iespējas – zema priekšējā rezekcija (LAR) un abdominoperineālā ekscīzija (APE), abas tiek kombinētas ar TME. Operācijas var veikt ar atvērta tipa, laparoskopisku vai robotizētu pieeju (*NCCN Guidelines – Rectal Cancer*).

Taisnās zarnas priekšējā rezekcija ar TME

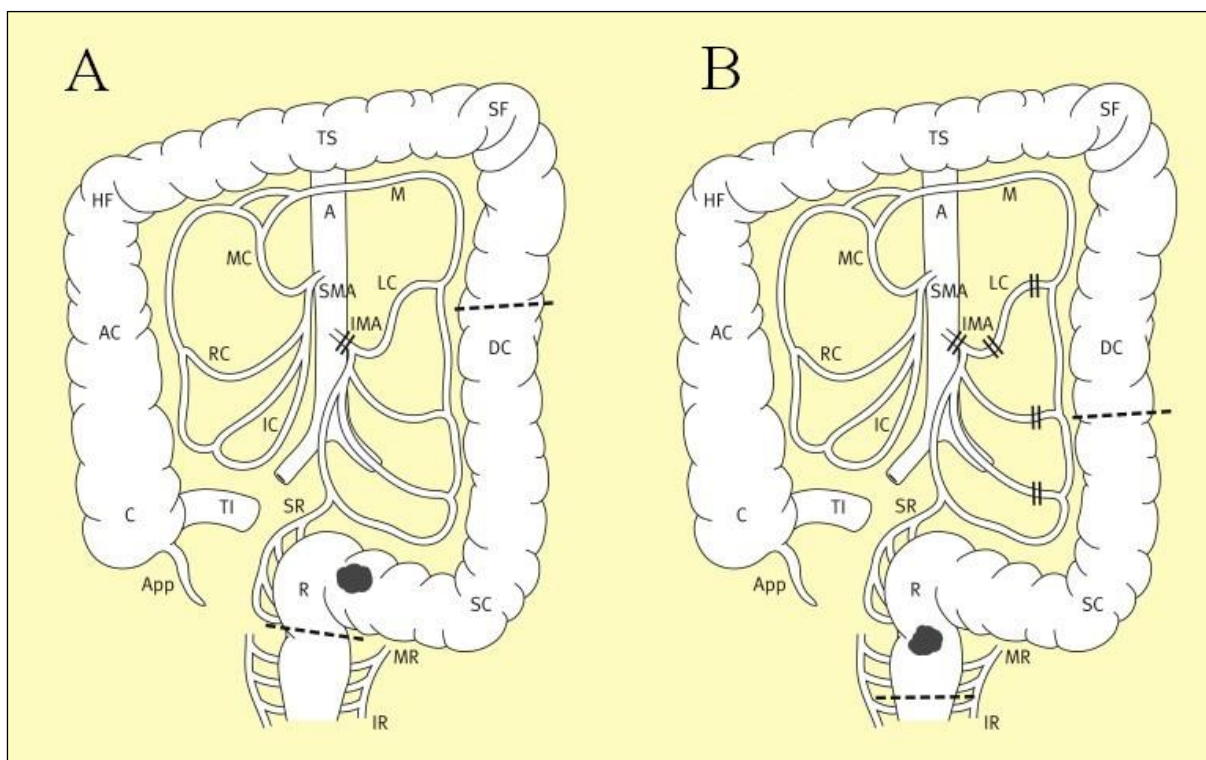
Profesora *R. J. Heald* 20. gadsimta 80. gados ieviestais TME jēdziens revolucionizēja taisnās zarnas vēža ķirurģiju. *Heald* aprakstīja disekciju bezasiņu “svētajā plaknē” starp endopelviskās fascijas viscerālo un parietālo slāni, nodrošinot primārā audzēja, mezentērija, limfvadu, asinsvadu un perineirālo audzēju depozītu *en bloc* izņemšanu, vienlaikus saglabājot *plexus hypogastricus inferior* autonomos nervus un samazinot smagu asiņošanu (Monson et al., 2019). Pirms TME ieviešanas taisnās zarnas mobilizācija tika veikta neasas disekcijas ceļā, kā rezultātā tika saglabāta liela daļa no *mesorecum*, kas vēlāk bija saistīta ar augstiem LR rādītājiem, kuri sasniedza 30–40 % (Wanebo et al., 1994). Daudzi pētījumi liecina par ievērojamu onkoloģisko rezultātu uzlabojumu pēc TME ieviešanas (Köckerling et al., 1998; Kapiteijn et al., 2002). Pašlaik ziņotie LR rādītāji pēc TME svārstās 4–12 % robežās, kas atkarīgs no dažādiem faktoriem (vēža stadijas, izmantotās operācijas tehnikas un tās radikalitātes) (Yun et al., 2016; Enríquez-Navascués et al., 2011). Pētījumi liecina, ka DFS rādītāji pēc LAR un TME taisnās zarnas vēža gadījumā 5 gadu laikā var svārstīties no 60 līdz 80 % atkarībā no dažādiem faktoriem, piemēram, vēža stadijas, augsta riska faktoru klātbūtnes (audzēja patoloģiskā reakcija, rezekcijas līniju stāvoklis, limfmezglu iesaiste un audzēja

depozītu klātbūtne ārpus audzēja zonas) un pacienta vispārējā veselības stāvokļa (Wang et al., 2021; Agger et al., 2022).

Taisnās zarnas priekšējās rezekcijas un TME operācijas posmi ir šādi: 1) apakšējās mezenterālās artērijas (*IMA*) ligēšana tās atiešanas vietas līmenī; 2) resnās zarnas liesas leņķa pilnīga mobilizācija; 3) kreisās puses resnās zarnas rezekcija tās proksimālajā daļā; 4) *mesorectum* asa disekcija iegurņa avaskulārajā plaknē priekšā presakrālajai (*Waldeyer*) fascijai un ārpus *fascia propria recti*; 5) limfvadu un vidējās taisnās zarnas artērijas pārdalīšana anterolaterāli iegurņa pamatnes līmenī; 6) visu iegurņa tauku un limfātisko audu iekļaušana rezekcijas zonā līdz anorektālā gredzena līmenim (zema rezekcija) vai vismaz 2 cm zem distālās rezekcijas līnijas (augsta rezekcijas gadījumā) (Yun et al., 2016; Zang et al., 2016).

Negatīva cirkulārās rezekcijas līnijas (CRL) iegūšana ir svarīgs lokālā stāvokļa prognostiskais rādītājs. Mikroskopiski pozitīva rezekcijas līnija vai audzējs ≤ 1 mm no CRL paredz sliktus onkoloģiskos rezultātus (Sugimoto et al., 2023). *Nagtegaal* un *Quirke* pārskatā, kurā iekļauti vairāk nekā 17 500 pacientu, ziņots, ka pacientiem ar negatīvu CRL bija mazāks LR un attālu metastāžu (DM) risks un labāka OS (*Nagtegaal and Quirke*, 2008). Tomēr šie apstākļi, visticamāk, ir saistīti arī ar audzēja bioloģiju, jo audzējs, kas nereaģē uz ST, pats par sevi jau ir slikts prognostiskais rādītājs (*Patel et al.*, 2012). Ieteicamā distālā rezekcijas robeža 1–2 cm no audzēja tiek uzskatīta par optimālu, lai izvairītos no LR. Distāla intramurāla audzēja izplatība, kad audzēja šūnas tiek konstatētas tālāk par 1 cm no primārā audzēja, ir sastopama reti un mazāk nekā 10 % gadījumu (*Guedj et al.*, 2016).

Metastātiska limfovaskulārā izplatība notiek pa limfātiskajiem ceļiem gar *IMA* un apakšējo mezenteriālo vēnu (*IMV*). Pastāv divi *IMA* ligēšanas līmeņi – augsts (*IMA* atiešanas vietā no aortas) un zems ligēšanas līmenis (distāli no kreisās koliskās artērijas atiešanas vietas, virs augšējās taisnās zarnas artērijas atiešanas līmeņa) (1.1. attēls). Augsta *IMA* ligēšana var nodrošināt lielāku limfmezglu ieguvu un uzlabot stadijas noteikšanu, tomēr pieejamie dati nav spējuši pierādīt izdzīvošanas priekšrocības augstas *IMA* ligēšanas gadījumā salīdzinājumā ar zemu ligēšanu (*Titu et al.*, 2008; *Yang et al.*, 2018; *Kim et al.*, 2022).



1.1. attēls. Taisnās zarnas (augsta un zema) priekšējā rezekcija ar TME
(Karandikar and Abbott; 2014)

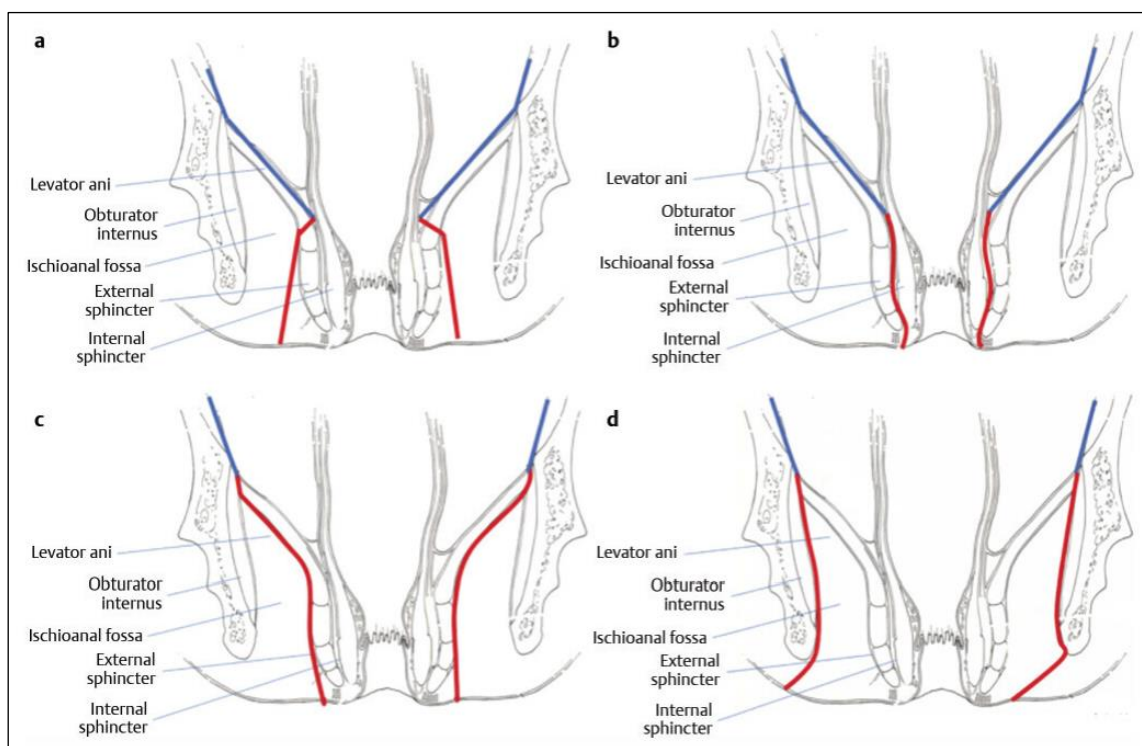
A – augsta priekšējā rezekcija (*HAR*); B – zema priekšējā rezekcija (*LAR*); *TI* – terminālā līkumainās zarnas daļa; *App* – tārpveida piedēklis; *C* – aklā zarna; *AC* – augšupejošā resnā zarna; *HF* – resnās zarnas aknu lenķis; *TS* – šķērszarna; *SF* – resnās zarnas liesas lenķis; *DC* – lejupejošā resnā zarna; *SC* – sigmoidveida zarna; *R* – taisnā zarna; *A* – aorta; *SMA* – augšējā apzarna artērija; *IC* – ileokoliskā artērija; *RC* – labā koliskā artērija; *MC* – vidējā koliskā artērija; *LC* – kreisā koliskā artērija; *M* – marginālā artērija; *IMA* – apakšējā mezenterālā artērija; *SR* – augšējā rektālā artērija; *MR* – vidējā rektālā artērija; *IR* – apakšējā rektālā artērija

Pašreizējie dati liecina, ka laparoskopiskā *LAR* ar TME ir pārāka par atvērta tipa operāciju pēcoperācijas atveseļošanās un perioperatīvo komplikāciju ziņā un starp abām pieejām nav atšķirības, vērtējot onkoloģisko drošību (Conticchio et al., 2020).

Pastāv divas iespējas, kā pabeigt *LAR* ar TME – ar kolorektālas anastomozes vai gala kolostomijas izveidi. Lēmumu veidot gala kolostomiju taisnās zarnas vēža operācijas gadījumā ietekmē slimības raksturlielumi, operācijas apstākļi un ar pacientu saistītie faktori (Back et al., 2021). Nevēlamas *LAR* un TME operācijas sekas ir zema priekšējās rezekcijas sindroma (*LARS*) attīstība. Smagas pakāpes *LARS* izplatība pēc taisnās zarnas vēža operācijas svārstās no 17,8 līdz 56,0 %, un to raksturo fēču nesaturēšana, tenesmi, tūlītējas defekācijas trauksme, gāzu izdalīšanās kopā ar šķidro zarnas saturu un nepilnīgas iztukšošanās sajūta. Urinēšanas traucējumi un seksuālā disfunkcija attīstās attiecīgi līdz 33 % un 50 % gadījumu (Pieniowski et al., 2020). Neatgriezeniskas stomas izveides risks *LAR* un TME gadījumos svārstās no 5 līdz 20 %. Pacienti ar neatgriezeniski izveidotu stomu bieži ziņo par būtisku ietekmi uz dzīves kvalitāti (*QoL*), tostarp fizisku diskomfortu un psiholoģiskām sekām (Zewude et al., 2021).

Abdominoperineāla ekscīzija ar TME

Vēsturiski visiem taisnās zarnas audzējiem, kas atradās zemāk par 5 cm no anālās malas, netika apsvērta sfinktera saglabāšanas iespēja, jo anālā kanāla vidējais garums ir 3–4 cm, kā dēļ pastāv tehniskas grūtības iegūt distālās rezekcijas līnijas atkāpi 2 cm no audzēja (Rullier et al., 2005). Gan tehnisku, gan onkoloģisku iemeslu dēļ standarta ķirurģiskā ārstēšana ļoti zema taisnās zarnas vēža gadījumā ir APE (*NCCN Guidelines – Rectal Cancer*). APE ietver rektosigmoidālās daļas, taisnās zarnas un anālās atveres, kā arī *mesorectum* (TME) un starpenes mīksto audu *en bloc* rezekciju, kā noslēgumā tiek izveidota neatgriezeniska gala kolostoma (Marr et al., 2005). Atkarībā no audzēja īpašībām APE ir četri starpenes etapa modifikāciju veidi – tradicionālais, intersfinkterais, ekstralevatorais un išioanālais (1.2. attēls) (Monson et al., 2019; Holm et al., 2014).



1.2. attēls. Abdominoperineālās ekscīzijas starpenes etapa modifikācijas
(APE abdominālās disekcijas daļa – zilā krāsā; APE starpenes
disekcijas daļa – sarkanā krāsā)

a – tradicionālā APE; b – intersfinkteriskā APE; c – ekstralevatorā APE; d – išioanālā APE.
Levator ani – starpenes cēlējmuskuļi; *obturator internus* – iekšējais obturatorais muskuļi;
ischioanal fossa – išioanālā telpa; *external sphincter* – ārējais anālais sfinkteris;
internal sphincter – iekšējais anālais sfinkteris (Monson et al., 2019)

Indikācijas APE veikšanai:

1. Audzējs, kas neietver levatoru vai sfinktera kompleksu, bet zarnu nepārtrauktības atjaunošana nav vēlama vai nav ieteicama: a) augsta anastomozes insuficiences riska dēļ; b) fekālās nesaturēšanas anamnēzes dēļ; c) pacienta augstas komorbiditātes dēļ, kas apdraudētu pacientu gadījumā, ja attīstītos ar anastomozi saistītas komplikācijas.
2. Audzējs, kas ietver sfinktera kompleksu (T2-T4).
3. Lokāli izplatīts taisnās zarnas vēzis, kas skar levatoru muskuļus, išioanālos taukus vai perianālo ādu vai ir audzēja penetrācija išioanālajā telpā.
4. Zemu lokalizēts audzējs (< 5 cm no anālās atveres), kas apdraud CRL (Monson et al., 2019).

Atsevišķos gadījumos, ja audzējs lokalizēts apakšējā taisnās zarnas trešdaļā un nav skarts sfinkteru komplekss, ir iespējama taisnās zarnas rezekcija ar intersfinkterisku disekciju (*ISR*). Intersfinkteriskā disekcija tiek veikta transanāli, izdarot daļēju vai pilnīgu iekšējā anālā sfinktera rezekciju, tādējādi iegūstot drošu distālās rezekcijas līnijas atkāpi no audzēja, vienlaikus saglabājot ārējo anālo sfinkteru. Zarnu trakta nepārtrauktība tiek atjaunota, izveidojot zemu kolorektālu vai koloanālu anastomozi (Monson et al., 2019; Schiessel et al., 1994).

Pētījumi liecina, ka APE ir saistīta ar palielinātu LR un samazinātu OS salīdzinājumā ar *LAR* (Jo et al., 2021; Schiessel et al., 1994). Šīs atšķirības var būt saistītas ar ķirurģisko procedūru, pacienta un audzēja faktoriem vai šo apstākļu kombināciju. Tomēr *den Dulk* et al. 2009. gadā veiktā pētījuma (tajā iekļauti 3633 pacienti ar T3-4 taisnās zarnas vēzi) rezultāti liecina, ka pastāv saistība starp pašu APE procedūru un paaugstinātu LR un mirstības risku (Dulk den et al., 2009).

Yuge et al. 2023. gadā veiktajā salīdzinošajā pētījumā novērtēta ilgtermiņa *QoL* pacientiem ar taisnās zarnas vēzi pēc šādām ķirurģiskām procedūrām – *HAR*, *LAR*, *ISR* un APE. Pētījums parādīja, ka vislabākā *QoL* starp pacientiem, kuriem veikta anālo kanālu saglabājoša operācija, novērota *HAR* grupā, bet pārējo grupu *QoL* bija līdzīga APE grupai (Yuge et al., 2023). Tomēr ir pētījumi, kas liecina, ka pacientiem, kuriem veikta *LAR*, dzīves kvalitāte ir pat zemāka nekā pacientiem, kuriem veikta APE, kas galvenokārt saistīts ar *LARS* attīstību (Grumann et al., 2001). Savukārt pacientiem, kuriem veikta APE, var būt biežākas ķermeņa tēla problēmas un psiholoģiskais diskomforts saistībā ar operācijas rezultātā izveidoto pastāvīgo stomu, kas var izraisīt vispārējās *QoL* pasliktināšanos (Song et al., 2020).

1.8.2. Orgānu saudzējošās taktikas

Transanāla lokāla ekscīzija

Taisnās zarnas vēža lokāla ekscīzija (LE) pēc NAT ir stratēģija, kuras mērķis ir līdzsvarot efektīvu vēža kontroli ar taisnās zarnas funkcijas saglabāšanu. Lokālas ekscīzijas metodes – konvencionālā transanālā ekscīzija (TAE), transanālā endoskopiskā mikroķirurģija (*TEMS*) un transanālā minimāli invazīvā ķirurģija (*TAMIS*) – selektīvos gadījumos nodrošina alternatīvu ķirurģisko pieeju (Cerdan-Santacruz et al., 2023). NCCN izstrādātie kritēriji LE veikšanai ir audzēji, kuri ir kustīgi izmeklēšanas laikā, atrodas 8 cm attālumā no anālās malas, ir mazāki par 3 cm un aizņem mazāk nekā 30 % no zarnas perimetra; ir labi vai vidēji diferencēti; bez limfovaskulāras vai perineirālas invāzijas un bez limfmezglu iesaistes pirmsoperācijas radioloģiskajos attēlos (*NCCN Guidelines – Rectal Cancer*) (Cerdan-Santacruz et al., 2023).

LE parasti nodrošina labāku zarnas funkciju salīdzinājumā ar invazīvākām ķirurģiskajām metodēm. Pētījumi liecina, ka līdz 70–80 % pacientu pēc procedūras ir apmierinoša zarnas funkcija, tāpat arī *QoL* rādītāji, kas saistīti ar emocionālo un psiholoģisko labklājību, ir augstāki pacientiem, kuriem pēc NAT veikta LE salīdzinājumā ar *LAR* vai *APE* (Giandomenico et al., 2015). Tomēr pacientiem, kuriem tiek veikta LE, jāpaskaidro, ka LE gadījumā pastāv augstāki LR rādītāji salīdzinājumā ar radikālajām operācijas pieejām, kā arī to, ka mezorektālie limfmezgli netiek izņemti, lai noteiktu pN stadiju (Greenberg et al., 2008). *Mesorecum* saglabāšana ir saistīta ar audzēja metastātiskas izplatības saglabāšanos limfmezglos 5,7–25 % gadījumu un LR rādītāju 8–29 %. Salīdzinājumam – LR rādītāji pacientiem pēc T1 audzēja radikālas ķirurģiskas ārstēšanas ir 5–7 % (Paty et al., 2002; Landmann et al., 2007).

Ir pētījumi, kuros atbalstīta LE veikšana pacientiem pēc NAT. Piemēram, Lezoche et al. 2014. gada pētījumā iekļauti 100 pacienti, kam pēc NAT (ST 50,4 Gy un vienlaicīga 5-FU infūzija) sasniegta audzēja stadija cT2N0M0 (iekļauti audzēji, kas mazāki par 3 cm un atrodas 6 cm attālumā no anālās malas). Pacienti randomizēti divās grupās – vienai grupai veikta *TEMS*, bet otrai – *LAR* ar TME. *TEMS* grupā ypT0 stadija konstatēta 28 %, bet *LAR* grupā – 26 %. Nevienam pacientam *LAR* grupā galīgajā patohistoloģiskajā izvērtējumā netika konstatēta audzēja izplatība limfmezglos. Pēc vidējā 9,6 gadu novērošanas perioda LR, DFS un OS bija līdzīga abās grupās (*TEMS* vs. *LAR*) – 12 % vs. 10 %, 89 % vs. 94 % un 72 % vs. 80 % (Lezoche et al., 2014). Šī pētījuma rezultāti liecina par to, ka rūpīgi atlasītos gadījumos LE var pielietot arī pēc NAT kā alternatīvu radikālai operācijai ar vienlīdz drošu onkoloģisko rezultātu.

LR un DFS rādītāji ir būtiskākie LE efektivitātes kritēriji. Fadel et al. 2020. gada metaanalīze sniedz visplašāko sistemātisko pārskatu, kurā salīdzināta LE un radikālas operācijas onkoloģiskie rezultāti agrīna taisnās zarnas vēža gadījumā. Iekļauti divdesmit

pētījumi ar 12 022 pacientiem: 6476 pacientiem veikta LE, bet 5546 pacientiem – radikāla operācija. Salīdzinot LE un radikālās operācijas rezultātus, LE grupā novēroti sliktāki LR un OS rādītāji (Fadel et al., 2024).

Faktori, kas ietekmē LR, DFS un OS rādītājus, ir audzēja raksturlielumi (audzēja lielums, atrašanās vieta, histoloģiskais tips), ķirurģiskā tehnika (operācijas radikalitāte) un pēcoperācijas uzraudzības intensitāte (regulāra endoskopisko un radioloģisko izmeklējumu veikšana ir būtiska recidīva agrīnai atklāšanai). LE var būt izmantojama metode tikai rūpīgi atlasītos gadījumos pacientiem, kuri labi reaģē uz NAT un kuriem nav negatīvu prognostisko faktoru, un ja tā tiek veikta specializētos centros. Audzēja atbildes reakcijas novērtēšanas precizitāte pēc NAT un stingru atlases kritēriju ievērošana ļauj sasniegt labus ķirurģiskās ārstēšanas rezultātus, neietekmējot onkoloģisko drošību (Meillat et al., 2024).

Watch and Wait stratēģija

W&W stratēģija taisnās zarnas vēža gadījumā attiecas uz ārstēšanas pieeju, kurā pacienti ar cCR pēc NAT tiek rūpīgi novēroti, nevis nekavējoties pakļauti ķirurģiskai ārstēšanai. Šīs stratēģijas mērķis ir izvairīties no iespējamām komplikācijām un sekām, kas saistītas ar operāciju, vienlaikus saglabājot onkoloģisko drošību. *Habr-Gama* et al. 2004. gadā pirmie ziņoja par ilgtermiņa rezultātiem pacientu grupā, kuri bija sasnieguši cCR pēc NAT un kuriem pielietota neoperatīva stratēģija, nodrošinot līdzvērtīgu onkoloģisko iznākumu, salīdzinājumā ar ķirurģiskās ārstēšanas grupu (*Habr-Gama* et al., 2004). Kopš tā laika *W&W* taktika guvusi arvien lielāku klīnicistu uzmanību, jo tā sniedz iespēju piemērot orgānu saudzējošu stratēģiju atlasītai pacientu grupai, tādējādi uzlabojot dzīves kvalitāti. Pacientiem ar zemu lokalizētu taisnās zarnas vēzi, kuri sasniedz cCR, izmantojot stingrus klīniskos, endoskopiskos un radioloģiskos kritērijus, var būt izdevīgi izvairīties no radikālas ķirurģiskas ārstēšanas, jo īpaši gadījumos, kad tas nozīmē nepieciešamību veikt *ISR* vai *APE* (*Cerdan-Santacruz* et al., 2023).

Pētījumu rezultāti liecina par būtiski labākiem *QoL* rādītājiem pacientiem, kuriem piemērota *W&W* stratēģija, salīdzinājumā ar tiem, kuriem veikta operācija un patohistoloģiskajā izvērtējumā konstatēta pCR, novērojot zemāku *Wexner* inkontinences punktu skaitu, augstāku trīs gadu no kolostomijas brīvās dzīvildzes un sfinktera saglabāšanas rādītāju un labākus fiziskās un emocionālās funkcijas rādītājus (*Renehan* et al., 2016; *Hupkens* et al., 2017; *Quezada-Diaz* et al., 2020). Tomēr ir pētījumi, kas liecina, ka gandrīz trešdaļai pacientu *W&W* grupā ir novēroti izteiktas pakāpes *LARS* simptomi, kas liecina par iespējamu ST ilgtermiņa kaitīgo ietekmi uz zarnas funkciju (*Hupkens* et al., 2017). Savukārt pētījumi par pacientu emocionālo labbūtību ir pretrunīgi – atsevišķi pētījumi liecina, ka pacienti, kuriem lietots *W&W* protokols, bieži izjūt trauksmi un neskaidrību par savu vēža statusu, bet vairumā

tomēr ziņots par ievērojamu fiziskā un emocionālā diskomforta mazināšanos, kas saistīts ar iespējām izvairīties no ķirurģiskas iejaukšanās (Morris et al., 2021).

Tomēr *W&W* stratēģijā jāievēro piesardzība, jo ir zināms, ka ne visi pacienti ar cCR varēs izvairīties no ķirurģiskas ārstēšanas, jo daļai attīstīsies LR (Chadi et al., 2018; Renehan et al., 2016). Dattani et al. 2018. gadā veiktā 17 prospektīvo un retrospektīvo pētījumu metaanalīze parādīja, ka pacientiem, kam lietota *W&W* stratēģija, LR risks ir 21,6 % un DM risks – 6,8 % (Dattani et al., 2018).

Tā kā par šo pacientu kategoriju trūkst randomizētu klīnisko pētījumu, 2014. gadā izveidota *IWWD*, kurā patlaban apkopots vislielākais *W&W* pacientu skaits. Pašlaik tajā ir iesaistītas 26 valstis (45 pētniecības centri) no visas pasaules. 2022. gada sākumā šajā datu bāzē bija reģistrēti aptuveni 2200 pacientu (*IWWD*). Pirmie *IWWD* rezultāti 2018. gadā parādīja, ka LR un DM rādītājs ir attiecīgi 25,2 % un 8 % ($n = 1009$) (Valk van der et al., 2018). Turpmākie dati no *IWWD* 2021. gadā parādīja, ka varbūtība palikt brīvam no LR attīstības pacientiem ar persistējošu cCR, pirmajā gadā ir 88,1 %, trešajā gadā – 97,3 % un piektajā gadā – 98,6 %. Iespēja palikt brīvam no DM pirmajā gadā ir 93,8 %, trešajā gadā – 97,8 % un piektajā gadā – 96,6 %. Šie rezultāti liecina, ka aktīvās uzraudzības intensitāti pacientiem ar taisnās zarnas vēzi, kuriem tiek piemērota *W&W* stratēģija, varētu samazināt, ja viņi sasniedz un uztur cCR vismaz trīs gadus pēc šīs taktikas uzsākšanas (Perez et al., 2021). Pētījumi liecina, ka LR gadījumā nav atšķirības starp pacientiem, kuriem veikta operācija pieņemtajā laika intervālā pēc NAT, un *W&W* grupas pacientiem, kuriem attīstījies LR un izdarīta “glābjošā” (“*salvage*”) operācija, attiecībā uz DFS un OS (Kong et al., 2017; Meyer et al., 2023). Tomēr, ja salīdzina ar pacientiem, kam veikta radikāla operācija un ir konstatēta pCR, *W&W* grupā ir sliktāki divu gadu LR, trīs un piecu gadu DFS un piecu gadu OS rādītāji (Pang et al., 2019).

Pašlaik nav vienota, universāla *W&W* uzraudzības algoritma; pētījumos ir aprakstītas variācijas attiecībā uz kontroles izmeklējumu biežumu, kas ir pielāgots lokālām iespējām. Tomēr *W&W* vispārīgie principi ietver: DRI (ik pēc 1–3 mēnešiem), proktoskopiju (ik pēc 1–3 mēnešiem), iegurnā MRI (ik pēc 3–6 mēnešiem), CEA noteikšanu (ik pēc 1–3–6 mēnešiem), vēdera un krūškurvja DT (ik pēc 6–12 mēnešiem). Novērošanas periods ir vismaz pieci gadi, un pirmajos 2–3 gados ir visintensīvākā uzraudzība.

1.9. Lokāla recidīva un attālas metastazēšanās prognostiskie faktori pacientiem pēc taisnās zarnas vēža NAT un radikālas operācijas

1.9.1. Taisnās zarnas vēža patohistoloģiskā atbilde pēc NAT un tās prognostiskā nozīme

Taisnās zarnas vēža patoloģiskā reakcija uz NAT ir nozīmīgs faktors slimības prognozes noteikšanā un turpmākās ārstēšanas lēmumu pieņemšanā, nosakot indikācijas adjuvantai ĶT, lai uzlabotu ārstēšanas rezultātus pēc NAT un radikālas operācijas.

Ir vairāki patoloģiski histoloģiski kritēriji, kam ir dažāda prognostiskā vērtība:

1. T stadija – pacientiem ar pT3 vai pT4 var būt lielāks LR un DM risks, un tiem var būt nepieciešama intensīvāka novērošana un ārstēšanas stratēģija (*NCCN Guidelines – Rectal Cancer*).
2. N stadija – limfmezglu pozitīvs taisnās zarnas vēzis ir saistīts ar sliktākiem izdzīvošanas rādītājiem salīdzinājumā ar limfmezglu negatīvu slimību. Pozitīvu limfmezglu klātbūtne norāda uz augstāku LR risku un var būtiski ietekmēt DFS un OS, kā dēļ ir apsverama adjuvanta ĶT (*NCCN Guidelines – Rectal Cancer*).
3. Operācijas laikā izņemto limfmezglu skaits – precīza limfmezglu patoloģiskā novērtēšana ir ļoti svarīga, lai nodrošinātu korektu taisnās zarnas vēža stadijas noteikšanu un turpmāko ārstēšanu, un tas ir viens no būtiskākajiem ilgtermiņa rezultātu prognostiskajiem rādītājiem (Tan et al., 2020). *AJCC* iesaka izņemt vismaz 12 limfmezglus, lai noteiktu pacienta prognozi (Edge et al., 2010). Tomēr parasti izņemto limfmezglu skaits var būt ļoti atšķirīgs, un 30–50 % pacientu tas ir mazāks par 12. Neliels izņemto limfmezglu skaits var būt saistīts ar neradikālu ārstēšanu un tādējādi sliktāku turpmāko prognozi (Li Destri et al., 2020). Tomēr jāņem vērā, ka *mesorectum* limfātiskie audi ir izteikti radiosensitīvi un neoadjuvantā ST var izraisīt limfoīdo šūnu apoptozi, stromas atrofiju un fibrozi, kā rezultātā pat radikāli veiktā operācijā izņemto limfmezglu skaits ir neliels (Bustamante-Lopez et al., 2017; Bhatti et al., 2015).
4. Audzēja diferenciācija – labi diferencēti (zemas diferenciācijas pakāpes) audzēji parasti ir ar labāku prognozi nekā slikti diferencēti (augstas diferenciācijas pakāpes) audzēji. Slikti diferencēti audzēji ir saistīti ar augstāku slimības recidīva risku un zemāku OS rādītāju (*NCCN Guidelines – Rectal Cancer*).
5. Histoloģiskais apakštips – zināms, ka noteiktiem histoloģiskajiem apakštipiem (piemēram, mucinozām vai gredzenveida šūnu karcinomām) ir atšķirīga prognoze un tie var nereaģēt tik labvēlīgi uz standarta terapijas shēmām (*NCCN Guidelines – Rectal Cancer*).

6. Limfovaskulārā (LV) un perineirālā invāzija (PN) – abas saistītas ar sliktāku DFS un OS (*Sun et al.*, 2019).
7. Stromas desmoplāzija – desmoplastiska reakcija attiecas uz pārmērīga ekstracelulārā matricas klātbūtni audzēja invazīvajā robežā un ir saistīta ar nelabvēlīgām patohistoloģiskajām pazīmēm (augsta T stadija un LV invāzija). Augsts desmoplastiskās stromas līmenis pēc NAT var būt saistīts ar sliktāku prognozi un zemāku OS rādītāju (*Fan et al.*, 2022).
8. Nekroze – augsta audzēja nekroze ir saistīta ar sliktāku LR rādītāju un OS (*Ye et al.*, 2023).
9. Peritumorozs iekaisuma infiltrāts – iekaisuma šūnu infiltrāta neesamība vai vāji izteikts iekaisuma infiltrāts saistīts ar sliktāku prognozi (*Jakubowska et al.*, 2017).
10. Audzēja depozīti – nelieli vēža šūnu kopumi, kas var saglabāties *mesorecum* audos pēc NAT un ir saistīti ar augstāku LR un sliktāku OS (*Gopal et al.*, 2014).
11. Audzēja pēcterapijas patomorfoze (TRG) – TRG ir patohistoloģiskais novērtējums, kas ļauj klasificēt primārā audzēja atbildes reakciju uz NAT, izvērtējot reziduālo audzēja šūnu apjomu un to aizvietošanu ar rētaudiem. Tiek izmantotas dažādas TRG klasifikācijas sistēmas, un biežākās ir *Mandard* (1994. g.), *Dworak* (1997. g.; modificētā *Dworak* – 2003. g.), *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)* klasifikācija (2008. g.) un *Ryan/American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 7. izdevums (2010. g.) (*Glynne-Jones et al.*, 2017; *Habr-Gama et al.*, 2010; *DePalma et al.*, 2020; *Trakarnsanga et al.*, 2014; *Dworak et al.*, 1997).

Mandard sistēma sākotnēji ieviesta barības vada plakanšūnu karcinomas izvērtēšanai pēc NAT, kas šobrīd tiek piemērota arī citiem gremošanas trakta ļaundabīgiem audzējiem. *Mandard* sistēmā TRG tiek iedalīts piecās pakāpēs un pCR tiek definēta kā TRG1 – pilnīga audzēja remisija, fibroze, kas skar visus zarnas sienas slāņus, nav dzīvotspējīgu vēža šūnu. Pēc *Dworak* klasifikācijas, TRG tiek iedalīts četrās pakāpēs un pCR tiek definēta kā TRG4 – nav audzēja šūnu, tikai fibroza masa vai bezšūnu mucīna uzkrājumi (1.6. tabula) (*Thies and Langer*, 2013).

1.6. tabula

Visbiežāk lietotās TRG klasifikācijas sistēmas (*Trakarnsanga et al.*, 2014)

TRG	<i>Mandard</i>	<i>Dworak</i>	<i>Ryan/AJCC</i>	<i>MSKCC</i>
0	–	Nav reakcijas	Pilna patoloģiska remisija, nav audzēja šūnu	–
1	Pilnīga audzēja remisija, nav dzīvotspējīgu vēža šūnu, fibroze visos sienas slāņos	Minimāla reakcija (dominē audzēja masa ar acīmredzamu fibrozi, vaskulopātiju); fibroze < 25 % no audzēja masas	Gandrīz pilna patoloģiska remisija, atsevišķas šūnas vai retas, mazas vēža šūnu grupas	100 % audzēja reakcija

TRG	<i>Mandard</i>	<i>Dworak</i>	<i>Ryan/AJCC</i>	<i>MSKCC</i>
2	Retas reziduālās vēža šūnas, kas izkliedētas fibrotiskos audos	Mērena reakcija (dominē fibrotiskās izmaiņas ar dažām viegli atrodamām vēža šūnu grupām); fibroze 25–50 % no audzēja masas	Daļēja reakcija, reziduālās vēža šūnas ar acīmredzamu vēža remisiju, bet skaita ziņā vairāk nekā tikai atsevišķas šūnas vai retas, mazas vēža šūnu grupas	86–99 % audzēja reakcija
3	Palielināts palikušo vēža šūnu skaits, fibroze dominē	Gandrīz pilna patoloģiska remisija (dažas mikroskopiski grūti atrodamas vēža šūnas fibrozēs audos ar mucīnu vai bez tā); fibroze > 50 % no audzēja masas	Slikta atbildes reakcija vai nav atbildes reakcijas, plaša reziduālo vēža šūnu klātbūtne, bez acīmredzamas vēža redukcijas	≤ 85 % audzēja reakcija
4	Reziduālās vēža šūnas dominē pār fibrozi	Pilna klīniska remisija (nav vēža šūnu, tikai fibrozēs masa vai bezšūnu mucīna baseini)	—	—
5	Redukcijas nav	—	—	—

Literatūrā aprakstītas vēl 14 citas klasifikācijas sistēmas ar dažādām TRG modifikācijām: *Ryan/AJCC* (2002. g.), modificētā *Mandard* (2005. g.), *Werner un Hoffer* (2000. g.), *Cologne* (2005. g.), *Bujko/Glynn-Jones* (2010. g.), Amerikas patologu koledžas klasifikācija (2008. g.), *RCPATH* sistēma (1997. g.), *RCRG* sistēma (2002. g.), modificētā *RCRG* sistēma (2009. g.), Japāņu klasifikācija (2012. g.), *Ruo* (2002. g.), *Junker un Müller* (2003. g.), *Rodel* (2005. g.) un *Swelengrebel* sistēma (2014. g.) (Feeney et al., 2019).

Neatkarīgi no klasifikācijas sistēmas patoloģiskās atbildes reakcijas novērtējumā tiek izvērtēti audi, kas aizstāj audzēja šūnas vietās, kur tas ir reducējies, un reziduālās audzēja šūnas. Šie “aizstājēji” audi var būt iekaisīga vai fibrotiska rakstura; tie var sastāvēt no bezšūnu mucīna sakopojumiem vai kalcinātiem un nekrozes (DePalma et al., 2020).

Dzīvotspējīgu audzēja šūnu neesamība pēc pilnīgas patoloģiskās izmeklēšanas izgrieztajā paraugā ir definējama kā pCR (pT0N0M0) (Akce and El-Rayes, 2019). ASV Nacionālās vēža datu bāzes analīze 2017. gadā liecina, ka pCR rādītājs kopējā 27 532 pacientu kohortā sastopams 13 % gadījumu (Lorimer et al., 2017). Pacienti ar pCR pēc NAT ir zemāks LR rādītājs un labāki OS rādītāji salīdzinājumā ar pacientiem, kuri nerasniedz pCR. Piecu gadu DFS pacientiem ar pilnīgu, vidēju un sliktu audzēja atbildes reakciju pēc NAT ir 90,5, 78,7 un 58,5 % (Walker et al., 2014). Turklāt pacientiem ar pCR pēc NAT ir labāks DM

rādītājs salīdzinājumā ar pacientiem, kam novērota slikta atbildes reakcija pēc NAT, – 7–10,5 % vs. 26–31 % (Park et al., 2012; Fan et al., 2017).

Diemžēl, atgriežoties pie cCR jēdziena šajā kontekstā, cCR un pCR ne vienmēr ir atbilstīgi. Vairākos pētījumos ir ziņots, pēc operācijas 33–81 % no preoperatīvi noteiktiem cCR gadījumiem patohistoloģiskajā izmeklējumā tiek konstatētas audzēja šūnas (Siddiqui et al., 2016; Glynne-Jones and Hughes, 2016; Chari et al., 1995; Seong et al., 2001; Gania et al., 2019). Šāda ievērojama atšķirība, iespējams, ir saistīta ar izvēlēto pacientu grupu (cT2–T4 stadija, sākotnēji cN+), terapiju (ST un/vai ĶT veids), izmantotajiem cCR noteikšanas kritērijiem, radioloģisko izmeklējumu jutību, audzēja atbildes reakcijas novērtēšanas laiku, individuālajiem pacienta faktoriem un speciālista interpretāciju. Lai atšķirtu šīs divas novērtējuma grupas gadījumā, ja ir sasniegta CR, tiek ieteikts lietot atbilstošu TNM stadiju, attiecīgi ycT0N0M0 gadījumā, ja ir sasniegta cCR, un ypT0N0M0 gadījumā, ja ir sasniegta pCR (Habr-Gama et al., 2017).

1.9.2. Asinīs nosakāmie marķieri

Asinīs nosakāmie marķieri piedāvā daudzsološas neinvazīvas uzraudzības iespējas pacientiem ar taisnās zarnas vēzi pēc radikālas ārstēšanas. Dažu marķieru lietojums klīniskajā praksē joprojām tiek izvērtēts, un pašlaik notiekošie pētījumi ir vērsti uz visefektīvāko marķieru noteikšanu ikdienas lietošanai. Šobrīd klīniskajā praksē pieejamie un pētītie marķieri:

1. CEA – visbiežāk lietotais seruma audzēju marķieris KRV gadījumā. Paaugstināts līmenis var liecināt par slimības recidīvu vai progresēšanu. CEA jutība taisnās zarnas vēža recidīva noteikšanā ir no aptuveni 60 līdz 80 %, specifiskums – 70–90 % (Glynne-Jones et al., 2008).

2. CA 19-9 – audzēja marķieris ar sliktākām diagnostiskām īpašībām KRV gadījumā nekā CEA, bet var būt noderīgs dažos klīniskajos gadījumos, jo īpaši, ja CEA nav paaugstināts. CA 19-9 jutība taisnās zarnas vēža recidīva noteikšanā ir aptuveni 27–50 %, specifiskums – 80–90 % (Lekemeyer et al., 2021).

3. ctDNA – audzējam specifiski bezšūnu DNS fragmenti, kas tiek izmantoti KRV skrīningam un uzraudzībai. CtDNA ir konstatētas aptuveni 46 % pacientu ar I stadijas slimību, 73 % pacientu ar II–III stadijas slimību un 90 % pacientu ar metastātisku KRV (lai gan ctDNA līmenis var atšķirties atkarībā no metastātiskā audzēja atrašanās vietas) (Bettegowda et al., 2014). Reinert et al. pētījums parādīja, ka pacientiem ar I–III stadijas KRV ctDNA klātbūtne asinīs 30 dienas pēc operācijas bija saistīta ar lielāku recidīva iespējamību nekā pacientiem, kuriem ctDNA nebija nosakāmas (Reinert et al., 2016; Krell et al., 2023).

4. Bezšūnu metilēta *SEPT9* DNS (*mSEPT9*) – *SEPT9* gēna metilēšana ir pētīta kā potenciāls, daudzsološs, neinvazīvs biomarķieris, lai noteiktu recidīvu KRV pacientiem. *Yuan et al.* pētījumā parādīts, ka *mSEPT9* noteikšana pēc radikālas operācijas ļauj identificēt reziduālu slimību un prognozēt augstu recidīva risku pacientiem ar II–III stadijas KRV. *mSEPT9* specifiskums un jutība recidīva noteikšanā – 80,1 un 74,0 %, kas ir labāks rādītājs nekā CEA un CA19-9 (*Yuan et al.*, 2022).

5. Timidīna kināze 1 (TK1) – TK ir enzīms, kas piedalās DNS sintēzes procesā un korelē ar audzēja šūnu proliferatīvo aktivitāti, un tā palielināšanās ir saistīta ar plašāku metastātisku izplatību (*Fang et al.*, 2023).

6. miRNS – izmaiņas miRNS ekspresijas profilos asinīs var korelēt ar slimības stāvokli. *Carter et al.* sistemātiskajā pārskatā un metaanalīzē iekļauti 34 pētījumi, kuros KRV diagnostikā izmantoti plazmas vai seruma miRNS, identificējot 617 miRNS, kuru regulācija ir izmainīta 3454 KRV gadījumos salīdzinājumā ar 2556 veseliem kontroles grupas pacientiem. Kopumā 31 miRNS ekspresija identificēta kā būtiski izmainīta starp KRV gadījumiem un kontroles grupām. Astoņas no būtiski izmainīti ekspresētajām miRNS identificētas un validētas vairāk nekā vienā pētījumā; sešu miRNS ekspresija bija paaugstināta (miR-17-3p, miR-18a, miR-21, miR-29a, miR-92 un miR-106a), bet divu – pazemināta (miR-29b un miR-145). Pārējās 23 būtiski izmainītās miRNS – katra no tām minēta tikai vienā pētījumā. Šo diagnostisko marķieru jutība svārstījās no 46 līdz 92,7 %, bet specifiskums – no 41 līdz 93,2 %. Tiek uzskatīts, ka specifisku miRNS ekspresija palielinās slimības klātbūtnē, pieņemot, ka vēzis ir disregulēto miRNS eksporta avots asinīs. Tomēr, tā kā izmainītās miRNS ekspresijas ierosinātais nav pilnībā zināms, arī miRNS, kuru ekspresija slimības gadījumā ir pazemināta, piemīt biomarķiera potenciāls. Tas, piemēram, attiektos uz miRNA, kura mērķis ir zināms onkogēns (*Carter et al.*, 2017).

Asinīs nosakāmajiem marķieriem piemīt vislielākais potenciāls KRV savlaicīgā diagnosticēšanā, ārstēšanas efektivitātes monitorēšanā, kā arī turpmākās slimības gaitas novērošanā.

2. Materiāli un metodes

Retrospektīvā pētījumā apkopoti 294 pacienti ar SSK-10 diagnozes kodu C20 un C21, II un III stadijas audzēju, kuri saņēmuši ST vai ST un ĶT PSKUS Onkoloģijas klīnikā stacionārā vai ambulatori laika periodā no 2016. gada 1. janvāra līdz 2022. gada 1. janvārim (6 gadi) un par kuriem 2022. gada septembrī bija pieejama informācija, vai pētījuma dalībnieks ir dzīvs vai miris. Pētījuma iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem bija atbilstoši 82 pacienti. Pacientu dati iegūti no PSKUS Statistikas un datu analīzes daļas, PSKUS Onkoloģijas institūta, programmas “Ārsta birojs”. Pirmsterapijas izmeklējumu dati, kā arī informācija par slimības turpmāko gaitu un kontroles izmeklējumu rezultātiem iegūta no ambulatorajām kartēm, programmas “Ārsta birojs”, “AI-RIS PSKUS”, “DiaLab PSKUS” un “DataMed”. Informācija par saņemto ārstēšanu iegūta no pacientu ambulatorajām kartēm, slimību vēsturēm, programmas “Ārsta birojs”. Informācija par pacientu slimības turpmāko gaitu iegūta programmā “Ārsta birojs” un noskaidrota telefonzvanu laikā, personīgi sazinoties ar pacientu. Miršanas datumi pacienta nāves gadījumā iegūti telefonzvanu laikā, vienlaikus informējot pacienta piederīgo par pētījumu.

Iekļaušanas kritēriji

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kas atbilda uzskaitītajiem kritērijiem:

- 1) taisnās zarnas morfoloģiski verificēta adenokarcinoma,
- 2) II vai III stadijas audzējs, pamatojoties uz radioloģisko izmeklējumu atradi,
- 3) pacients ir saņēmis NAT (tikai ST vai ST un ĶT), un ST veikta pilnā apmērā,
- 4) pacients vai tā piederīgais (ja pacients miris) ir piekritis dalībai pētījumā.

Izslēgšanas kritēriji

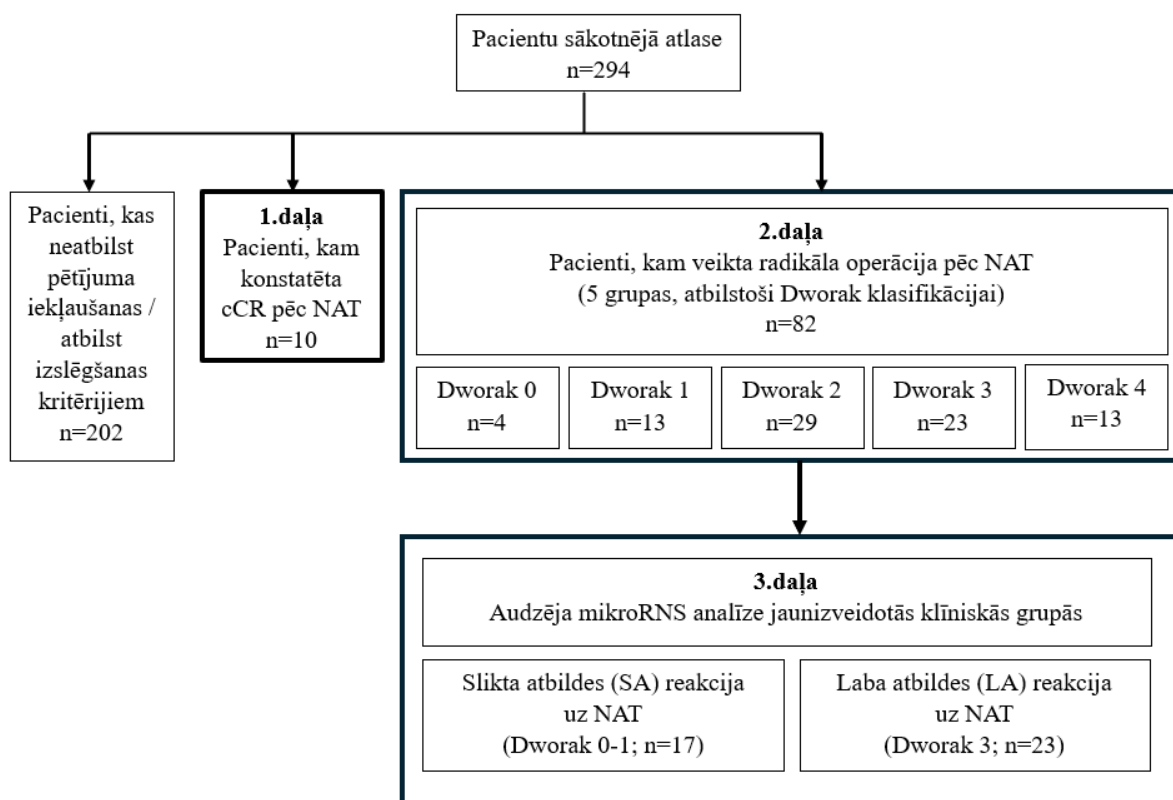
Pētījumā netika iekļauti pacienti, kam tika konstatēts viens vai vairāki no uzskaitītajiem kritērijiem:

- 1) ja zināms, ka pacientam ir iekaisīga zarnu saslimšana (Krona slimība vai čūlainais kolīts);
- 2) ja pacientam ir zināma ģimenes anamnēze, kas liecina par iespējamu pārmantotā vēža iespējamību;
- 3) ja pacientam anamnēzē veikta orgānu transplantācija;
- 4) ja pacientam ir citas lokalizācijas pavadoša onkopatoloģija, kas varētu ietekmēt dzīvildzes prognozi;
- 5) ja pacientam pēc NAT pabeigšanas neseko radikāla ķirurģiska ārstēšana (audzēja progresija NAT laikā, pacients atteicies no operācijas, miris pamatsaslimšanas vai blakusslimību dēļ; nav attiecināms uz gadījumiem, kad pacientam konstatēta cCR pēc NAT), kā dēļ nav pieejams audzēja morfoloģiskais materiāls pēc NAT;

- 6) pacients ir saņēmis NAT PSKUS, bet pēc tam turpinājis ārstēšanos (operācija, adjuvantā terapija) citā stacionārā;
- 7) ja pacients nav ieradies uz adjuvanto terapiju (ja tāda tika nozīmēta) un dinamiskās novērošanas vizītēm;
- 8) ja pacients vai tā piederīgais (gadījumā, ja pacients miris) nav piekritis dalībai pētījumā vai nav bijis atkārtoti sazvānāms.

Pētnieciskais darbs sastāv no 3 daļām (2.1. attēls):

- 1) klīniskais raksturojums un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kam pēc NAT konstatēta audzēja pilna klīniska remisija un ķirurģiska ārstēšana nesekoja;
- 2) audzēja prognostisko faktoru un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu;
- 3) anorektālas adenokarcinomas miRNS profilēšana un miRNS prognostiskā nozīme pacientiem ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT.



2.1. attēls. Pētnieciskā darba uzbūve un pacientu atlases principi

2.1. Klīniskais raksturojums un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kam pēc NAT konstatēta audzēja pilna klīniska remisija un nesevoja ķirurģiska ārstēšana

Pētāmā grupa

Analizēti 10 gadījumi, kad pēc NAT pabeigšanas, veicot audzēja stadijas atkārotu izvērtēšanu, klīniski un radioloģiski konstatēta cCR (atbilstoši ESMO 2017. gada vadlīniju kritērijiem).

Apkopoti demogrāfiskie un klīniskie dati: vecums, dzimums, cTNM, audzēja stadija, audzēja diferenciācijas pakāpe, endoskopiskais raksturojums, audzēja garenizmērs un attālums no anālās malas, taisnās zarnas aptvērums ar audzēju, ST deva, ŪT shēma un ievades veids, onkomarķieru CEA un CA 19-9 līmenis pirms un pēc NAT, laika intervāls līdz mazā iegurņa MRI izmeklējumam pēc NAT pabeigšanas, mrTRG stadija, izmeklējumu rezultāti novērošanas periodā (klīniskie, endoskopiskie un radioloģiskie dati, onkomarķieri).

Novērošanas plāns pēc NAT: digitāli rektāla izmeklēšana un proktoskopija, kolonoskopija, MRI mazajam iegurnim ar i/v KV, DT vēdera dobumam un krūškurvim ar i/v KV, onkomarķieru līmeņa noteikšana asinīs (CEA un CA 19-9).

Novērošanas taktikas stratēģija taisnās zarnas vēža cCR gadījumā pēc NAT PSKUS aizsākta 2018. gadā, tobrīd vēl nepastāvēt noteiktam pacientu dinamiskās novērošanas plānam, tādēļ minēto izmeklējumu veikšanas intervāli nebija definēti un katrā gadījumā atšķīrās.

LR definēts kā audzēja atjaunošanās iepriekšējā lokalizācijā klīniski un morfoloģiski vai radioloģiski. Attāla metastazēšanās (DM) definēta kā jebkuras lokalizācijas metastāzes radioloģiskajā izmeklējumā. No slimības brīvais laiks (DFS) definēts kā laika intervāls no mazā iegurņa MRI veikšanas datuma pēc NAT pabeigšanas līdz pirmajam izmeklējumam, kurā konstatēta jebkāda veida audzēja atjaunošanās (LR vai DM). OS definēts kā laika intervāls no mazā iegurņa MRI veikšanas datuma pēc NAT līdz pēdējam pacientu datu apkopošanas brīdim 2025. gada martā vai arī līdz pacienta nāves iestāšanās brīdim.

2.2. Audzēja prognostisko faktoru un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

Pētāmā grupa

Analizēti 82 pacientu gadījumi, kam pēc NAT pabeigšanas, veicot audzēja stadijas atkārtotu izvērtēšanu, onkokonsīlija ietvaros nozīmēta ķirurģiska ārstēšana.

Apkopoti demogrāfiskie un klīniskie dati: vecums, dzimums, pirmsterapijas klīniskie dati (cTNM, audzēja stadija, audzēja diferenciācijas pakāpe, CEA un CA 19-9 līmenis, audzēja garenizmērs un attālums no anālās malas, taisnās zarnas aptvērums ar audzēju), ar NAT saistītie dati (NAT saņemšanas laiks, ST deva, ŪT shēma un ievades veids), klīniskie dati pēc NAT

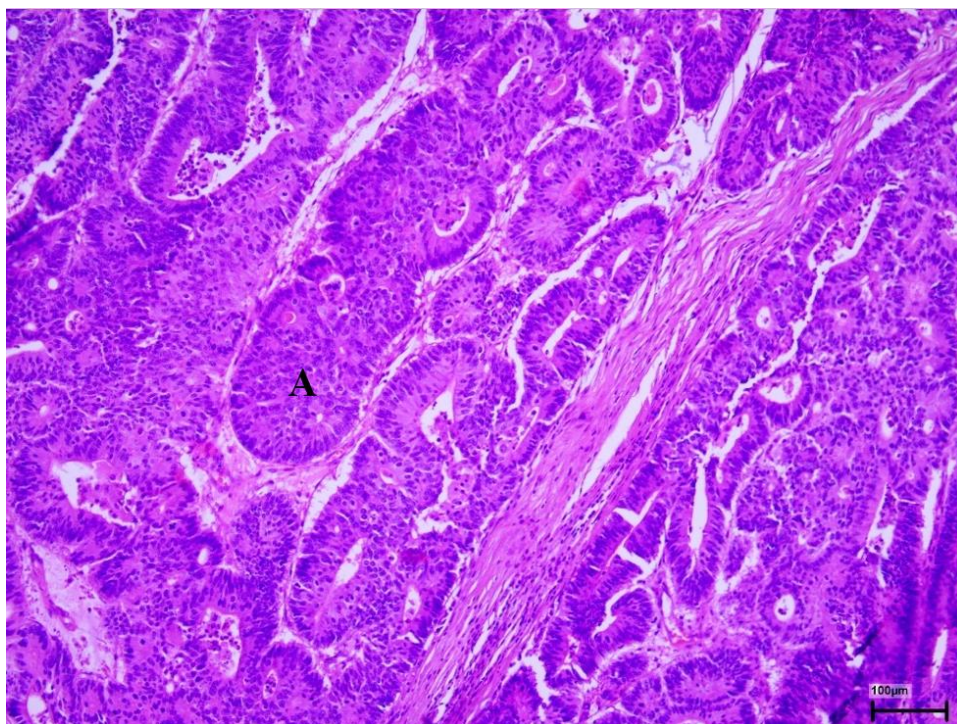
(CEA un CA 19-9 līmenis, laika intervāls līdz mazā iegurņa MRI izmeklējumam pēc NAT pabeigšanas, mrTRG stadija), ar operāciju saistītie dati (operācijas pieeja un veids, laika intervāls no NAT pabeigšanas līdz operācijai), operāciju materiāla patohistoloģiskās izmeklēšanas rezultāti (audzēja attālums no rezekcijas līnijas, audzēja izmērs, nekrozes un mucinozas komponentes klātbūtne, stromas desmoplāzijas un hroniskas iekaisuma infiltrācijas izteiktība, audzēja diferenciācijas pakāpe, pTNM, limfovaskulāras un perineirālas invāzijas esamība, ekstirpēto un pozitīvo limfmezglu skaits, solitāru audzēja mezgliņu klātbūtne, audzēja pēcterapijas patomorfoze pēc *Dworak* klasifikācijas – skat. 2.1. tabulu).

2.1. tabula

***Dworak* klasifikācija** (Trakarnsanga et al., 2014)

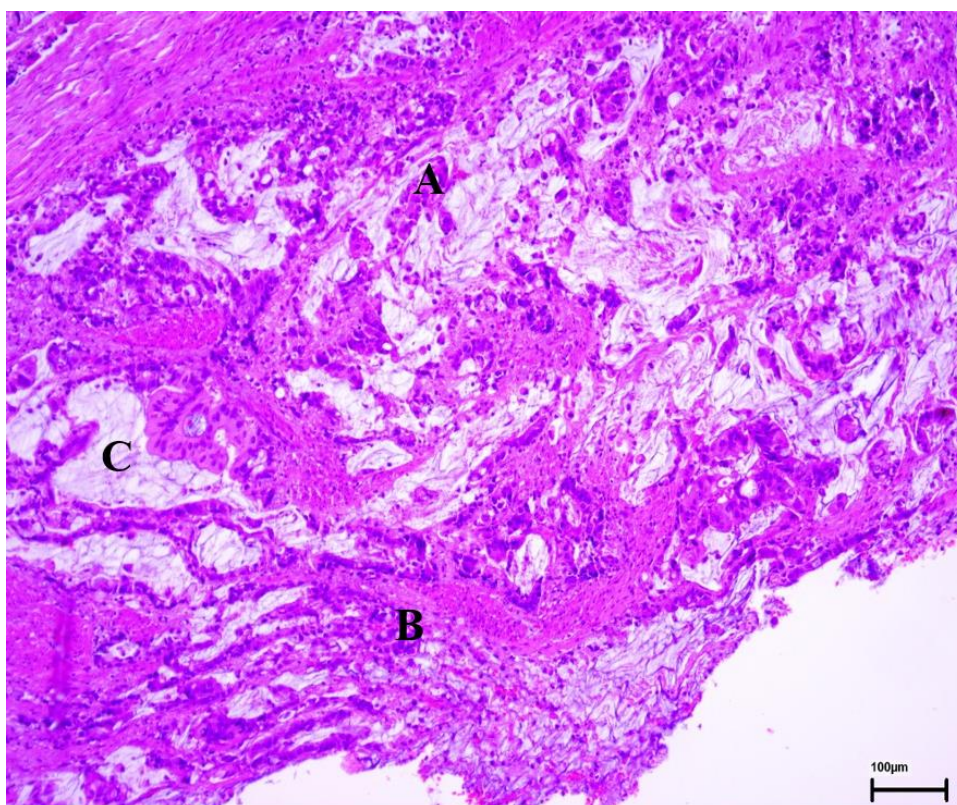
<i>Dworak</i>	Skaidrojums
0	Nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu.
1	Minimāla atbildes reakcija uz ārstēšanu (dominējoši audzēja audi ar mazizteiktu fibrozi, vaskulopātiju; audzēja fibroze < 25 %).
2	Mērena atbildes reakcija uz ārstēšanu (dominējošas fibrotiskas izmaiņas, novērojamas atsevišķas audzēja saliņas; audzēja fibroze 25–50 %).
3	Gandrīz pilna atbildes reakcija uz ārstēšanu (atsevišķas audzēja šūnu grupas fibrotiskos audos ar/bez mucīna klātbūtni; audzēja fibroze > 50 %).
4	Pilna atbildes reakcija uz ārstēšanu (nav audzēja šūnu, tikai fibrotiski audi vai acelulāri mucīna sakopojumi).

Patohistoloģiskā aina, kas raksturīga katrai no patomorfozes grupām, aplūkojama 2.2.–2.6. attēlā.



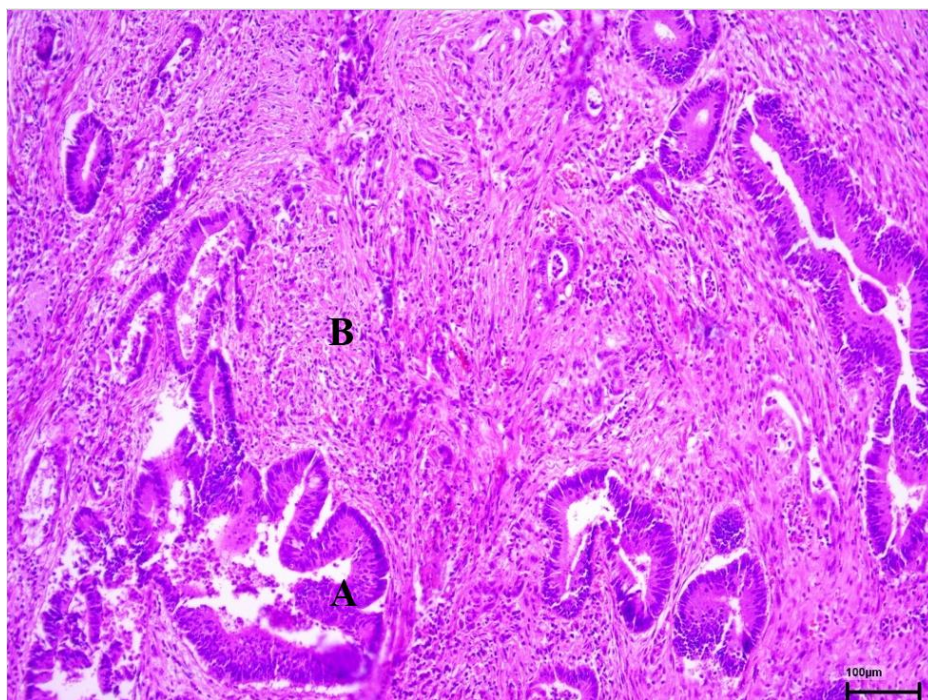
2.2. attēls. **Dworak 0** (hematoksilīns un eozīns (HE), 100× palielinājums)

Foto: *Dr. med. J. Nazarovs*
 Multipli adenokarcinomas kompleksi (A), intestinālās uzbūves,
 bez atbildes reakcijas uz ārstēšanu



2.3. attēls. **Dworak 1** (HE, 100×)

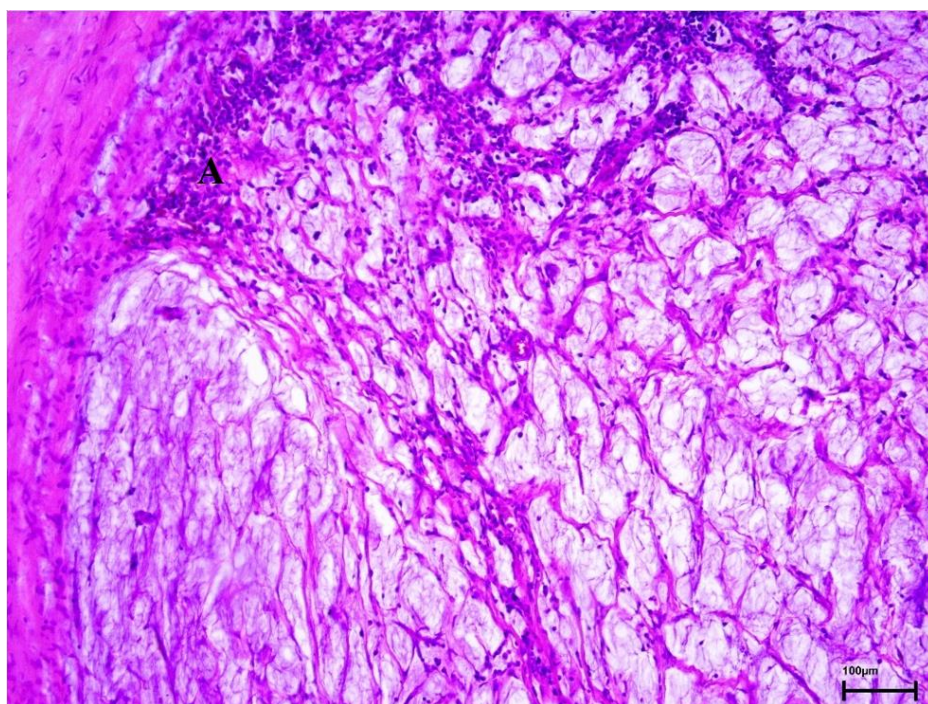
Foto: *Dr. med. J. Nazarovs*
 Multipli adenokarcinomas kompleksi (A) ar sīkperēkļainām nekrozēm (B),
 glotu “ezeriem” (C) un vāji izteiktām fibrotiskām pārmaiņām –
 minimāla atbildes reakcija uz terapiju



2.4. attēls. **Dworak 2 (HE, 100×)**

Foto: *Dr. med. J. Nazarovs*

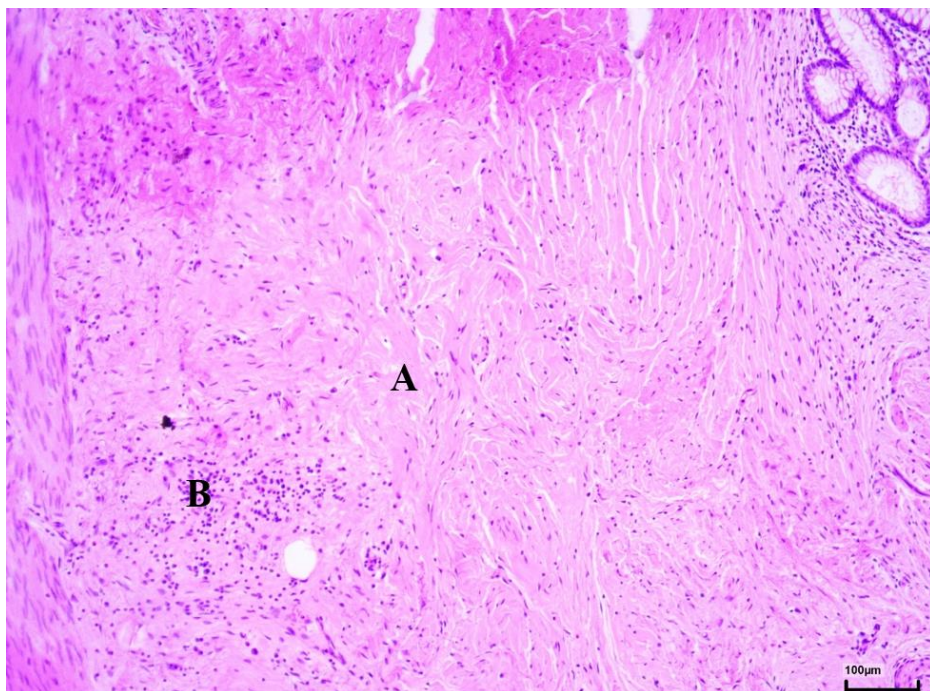
Vairāki adenokarcinomas kompleksi (A), kas vietām veido saliņas, ar vidēji izteiktu stromas desmoplāziju (B) (24–30 %)



2.5. attēls. **Dworak 3 (HE, 100×)**

Foto: *Dr. med. J. Nazarovs*

Atsevišķi neliela izmēra adenokarcinomas kompleksi ar izteiktām nekrobiotiskām un nekrotiskām pārmaiņām (A), kas praktiski neveido struktūras (acelulāras “šūnu ēnu” struktūras) – subtotāla vai gandrīz totāla audzēja patomorfoze



2.6. attēls. **Dworak 4 (HE, 100×)**

Foto: *Dr. med. J. Nazarovs*

Izteikta fibroze (A) zarnas sienā ar fokālu hroniska iekaisuma šūnu infiltrāciju (B), bez audzēja elementiem – totāla audzēja pēcterapijas patomorfoze

Pēc operācijas pacientiem lietota adjuvanta ĶT un turpināta novērošana vai arī veikta tikai turpmāka novērošana.

Novērošanas plāns ietvēra (turpmākos 5 gadus pēc operācijas): DT vēdera dobumam un krūškurvim ar i/v kontrastvielu 1× gadā, MRI mazajam iegurnim ar intravenozo kontrastvielu 1× gadā, onkomarķieri (CEA un CA 19-9) 2× gadā, fibrokolonoskopiju (FKS) 6–12 mēnešus pēc operācijas un turpmāk atkarībā no klīniskajām indikācijām, vizīti pie onkologa ķīmijterapeita vai kontroli pie ģimenes ārsta 1× gadā.

LR definēts kā audzēja atjaunošanās iepriekšējā lokalizācijā klīniski un morfoloģiski vai radioloģiski. DM definēta kā jebkuras lokalizācijas metastāzes radioloģiskajā izmeklējumā. DFS definēts kā laika intervāls no operācijas līdz pirmajam izmeklējumam, kurā konstatēta jebkāda veida audzēja atjaunošanās (LR vai DM). OS definēts kā laika intervāls no operācijas līdz pēdējam pacientu datu apkopošanas brīdim 2024. gada augustā vai arī pacienta nāves iestāšanās brīdim.

Atlasītie pacienti sākotnēji iedalīti piecās grupās atkarībā no audzēja patomorfozes operāciju materiālā: *Dworak 0* (n = 4), *Dworak 1* (n = 13), *Dworak 2* (n = 29), *Dworak 3* (n = 23), *Dworak 4* (n = 13). Ņemot vērā, ka *Dworak 0* grupā (nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu) iekļauti tikai 4 pacienti un gan *Dworak 0*, gan *Dworak 1* grupa reprezentē pacientus ar kopumā sliktu atbildes reakciju uz terapiju, tad turpmākā datu analīzē *Dworak 0* un *Dworak 1* grupa (minimāla atbildes reakcija uz ārstēšanu) tika apvienota (n = 17).

Audzēja patomorfozes izvērtēšanai izmantoti operāciju materiāla audu paraugi, kas apstrādāti, sagatavoti un izvērtēti pacienta ārstēšanas epizodes ietvaros. Formalīnā fiksēti un parafīnā ieguldīti (*FFPE*) audu paraugi, sagriezti ar automātisko mikrotomu 4 µm biezumā un sagatavoti uz priekšmetstikliņiem, krāsoti ar hematoksilīnu-eozīnu. Audzēja patomorfozi sagatavotajos paraugos izvērtējuši divi patologi. Pētījumā vērtēti ar pacientu, audzēju un ārstēšanu saistītie prognostiskie faktori (klīniskie, morfoloģiskie un radioloģiskie dati), kā arī no DFS un OS izveidotajās grupās.

2.3. Anorektālas adenokarcinomas miRNS profilēšana un miRNS prognostiskā nozīme pacientiem ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT

Pētāmā grupa

Pamatojoties uz audzēja patomorfozi operāciju materiālā, izveidotas divas klīniskās grupas: pacienti ar labu atbildes (LA) reakciju uz NAT (kas atbilst *Dworak* 3; n = 24) un pacienti ar sliktu atbildes (SA) reakciju uz NAT (kas atbilst *Dworak* 0 un *Dworak* 1; n = 17).

Pacienti, kuru audzēja patomorfoze bija atbilstoša *Dworak* 4, netika iekļauti, ņemot vērā, ka audu paraugos netika konstatētas audzēja šūnas. Pacienti, kuru audzēja patomorfoze bija atbilstoša *Dworak* 2, netika iekļauti, ņemot vērā, ka šajā grupā vērojama vislielākā fenotipiskā izkliede, kas varētu ietekmēt turpmāko rezultātu interpretāciju.

Darba etapi

Turpmākie pētījuma etapi atspoguļoti 2.7. attēlā.

1. etaps: Audu paraugu atlasīšana un sagatavošana

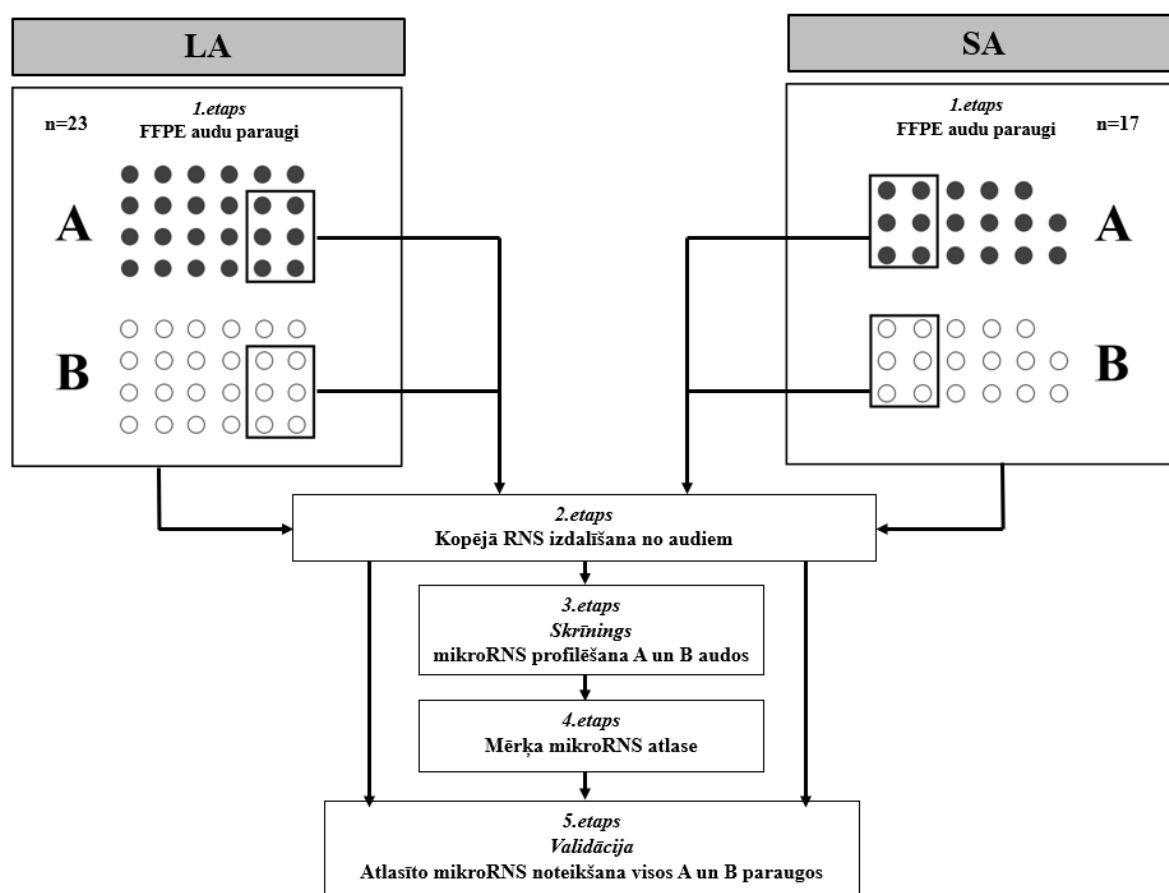
Balstoties uz izveidotajām klīniskajām grupām (LA un SA), atlasīti katra pacienta *FFPE* audu paraugi, kas iegūti ārstēšanas epizodes ietvaros: A – audzēja audi un B – proksimālās rezekcijas līnijas audi (resnās zarnas fragments). No *FFPE* paraugiem sagatavoti griezumī 10 µm biezumā, kas sagriezti ar manuālo mikrotomu un uzglabāti –20 °C līdz nākamajam pētījuma posmam.

2. etaps: Kopējā RNS izolācija no FFPE audu paraugiem

Kopējā RNS (ieskaitot miRNS) ekstrakcija no *FFPE* audu paraugiem (A un B) veikta, izmantojot *miRNeasy FFPE* komplekta protokolu (*miRNeasy FFPE* komplekts miRNS ekstrakcijai, *QIAGEN*, ID: 217504; darba gaitas protokols pievienots pielikumā – 6. pielikums). Kopējās RNS koncentrācijas mērījumi paraugos veikti ar fluorometriju, izmantojot *Qubit™ RNS BR* testēšanas komplekta protokolu (*Invitrogen* no *Thermo Fisher Scientific*; kataloga Nr. Q10210, Q10211; 7. pielikums).

3. etaps: Skrīnings (miRNS profilēšana atlasītos A un B paraugos)

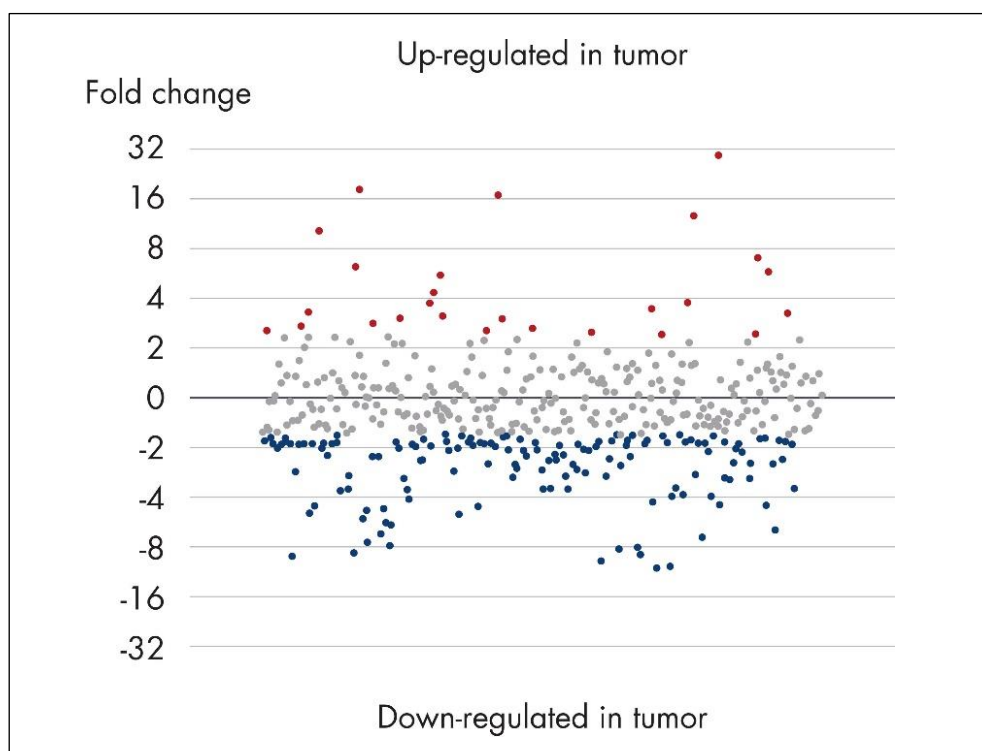
No katras grupas (SA un LA grupa) atlasīti seši gadījumi – kopā 12 audzēja (A) paraugi un 12 proksimālās rezekcijas līnijas (B) audu paraugi.



2.7. attēls. Trešās pētījuma daļas darba etapi

Reversās transkripcijas reakcija, lai ģenerētu komplementāro DNS (cDNS), veikta, izmantojot *miRCURY LNA RT* komplektu (*QIAGEN*, ID: 339340; 8. pielikums).

Reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakcija (*RT-PCR*) miRNS profilēšanai (kopā 752 miRNS) izvēlētajos paraugos veikta, izmantojot *miRCURY LNA miRNA miRNome PCR* paneļus (*QIAGEN*, ID: 339322; 9. pielikums). Visas darbības veiktas saskaņā ar ražotāja protokolu, izmantojot *ViiA™ 7 Real-Time PCR* sistēmu (*Applied Biosystems*). Iegūtie dati analizēti, izmantojot *QIAGEN GeneGlobe* tiešsaistes datu analīzes rīku (<https://geneglobe.qiagen.com/us/analyze>). Aprakstītā etapa noslēgumā noskaidrots katras miRNS ekspresijas līmenis audzējā attiecībā pret rezekcijas līnijām (2.8. attēls).



2.8. attēls. **MiRNS ekspresijas līmenis audzējā attiecībā pret rezekcijas līnijām**
(attēlam ir tikai ilustratīva nozīme, tas neatspoguļo darba rezultātus;
attēls no www.qiagen.com)

Up-regulated in tumor – palielināta ekspresija audzējā;
Down-regulated in tumor – samazināta ekspresija audzējā;
Fold change – reižu skaits, cik ir izmainīts attiecībā pret standartu

4. etaps: Mērķa miRNS atlase:

- primārā atlase – no noteiktajām 752 miRNS atlasītas tās miRNS, kuru ekspresija (*fold regulation*) ir vismaz $2\times$ augstāka vai zemāka audzēja audos, salīdzinot ar rezekcijas līniju (ekspresijas līmeņa normalizācijai izmantotas miRNS, kuru ekspresijas līmenis visos paraugos (audzēja un rezekcijas līnijas paraugos, LA un SA reakcijas grupā) bija ar visstabilāko ekspresijas rezultātu), un $p < 0,05$;
- sekundārā atlase – atlasītas tikai tās miRNS, kuru ekspresija audzējā ir palielināta (*up-regulated*);
- atlasīto miRNS klīniskais nozīmīgums izvērtēts, analizējot to iesaisti noteiktu molekulāro ceļu un gēnu regulācijā, izmantojot miRNS tiešsaistes datubāzē *miRDB* (<https://mirdb.org/>) pieejamo informāciju;
- terciārā atlase – atlasītas trīs miRNS no katras grupas (LA un SA) ar visaugstāko statistisko ticamību (p vērtība $< 0,008$) un veikta to papildu analīze tiešsaistes programmā *miRTargetLink 2.0* (<https://ccb-compute.cs.uni-saarland.de/mirtargetlink2>), izvērtējot saistību ar noteiktu gēnu ekspresijas regulāciju;
- normalizācijai izvēlētas divas miRNS, kam Ct vērtība *RT-PCR* ir > 30 (miR-151-5p un miR-361-3p).

5. etaps: *Atlasīto miRNS validācija (noteikšana visos A un B paraugos).*

cDNS sintēze un RT reakcija veikta ar *TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit* (Thermo Fisher Applied Biosystems, ID: 4366596; 10. pielikums) un praimeriem (Thermo Fisher Applied Biosystems; ID 002681, 002141, 002229, 002248, 002429, 000483, 002642). Pēc tam sekoja izvēlēto miRNS kvantificēšana, izmantojot *TaqMan™ Small MicroRNA Assay* ID: 4427975; 11. pielikums) un *TaqMan™ Fast Advanced Master Mix* (ID: 4444558). Visas darbības veiktas saskaņā ar ražotāja protokolu, izmantojot *ViiA™ 7 Real-Time PCR* sistēmu (Thermo Fischer Applied Biosystems).

Statistiskā analīze

Iegūtie dati ievadīti *Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO 2505* versijas programmā.

Pirmajā darba daļā dzīvildzes rādītāji aprēķināti ar Kaplana-Meijera metodi, lietojot *EasyMedStat 3.41* versiju 3.41 (www.easymedstat.com).

Otrajā darba daļā parametru salīdzināšanai starp grupām lietoti neparametriskie testi – Fišera eksaktais tests, *Kruskall-Wallis* un *Chi-Squared* tests; parametriskais tests *ANOVA*. Lai aprakstītu datu izkliedi noteiktos parametros, aprēķināta standartdeviācija. Iestatītais ticamības intervāls (CI) – 95 %. Datu analīzei lietota *IBM SPSS 29.0.* versija. Dzīvildzes rādītāji aprēķināti ar Kaplana-Meijera metodi, kā arī aprēķināta draudu attiecība (*HR*) nāves, LR un DM attīstībai starp grupām. Statistiskajai analīzei lietota *EasyMedStat 3.41* versija un *IBM SPSS 29.0.* versija.

Trešajā darba daļā paraugu skaits skrīninga etapam aprēķināts, izmantojot R pakotni “*size power*” (Eriksen, Andersen, and Pallisgaard et al., 2016). Saskaņoto divu paraugu aprēķina parametri bija šādi: vidējais nepatieso pozitīvo rezultātu skaits = 1; gaidāmais nediferencēti izteikto gēnu skaits eksperimentā = 752; jaudas līmenis (*power level*) = 0,8; izmaiņas koeficients (*fold change*) = 2; gaidāmā standarta novirze starp saskaņotajiem ārstēšanas un kontroles nosacījumiem logaritmiskajā izteiksmē = 0,5. Aprēķinātais minimālais paraugu skaits bija 5 katrā grupā. Analizējot verificētās miRNS (validācijas etaps), izmantoti t-tests, pāru paraugu t-tests un *Mann-Whitney U* tests. Dzīvildzes rādītāji novērtēti, izmantojot Kaplana-Meijera metodi. *Log-rank* tests izmantots, lai aprēķinātu nozīmīgas atšķirības starp grupām, veicot vienkāršu analīzi. Klīniskais nozīmīgums piešķirts, ja $p < 0,05$. Statistiskajai analīzei izmantota *IBM SPSS 29.0.* versija un *Python 3.11.* versija.

3. Rezultāti

3.1. Klīniskais raksturojums un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kam pēc NAT konstatēta audzēja pilna klīniska remisija un nesevoja ķirurģiska ārstēšana

3.1.1. Grupas vispārīgs raksturojums

Pilnu klīnisku remisiju pēc NAT sasniedza 10 pacienti (kas sastāda 11 % no pētījumā iekļautajiem pacientiem), kam turpmāk lietota *W&W* stratēģija. Vidējais pacientu vecums diagnozes noteikšanas brīdī – 68,2 (min – 48, max – 83). Dzimuma sadalījums – 7 sievietes, 3 vīrieši. Trim pacientiem konstatēta pavadoša onkopatoloģija vai tā ārstēta anamnēzē (1 pacientam – resnās zarnas vēzis, 1 – krūts vēzis, 1 – krūts vēzis un bazālo šūnu karcinoma). Taisnās zarnas vēža stadija diagnozes noteikšanas brīdī: II stadija – 2 pacientiem, III stadija – 8 pacientiem. Limfmezglu iesaiste onkoprocēsā konstatēta 7 pacientiem (visos gadījumos – N1). Audzēja klīniskie raksturlielumi ir apkopoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Audzēja klīniskais raksturojums pirms NAT pacientiem ar pilnu klīnisku remisiju pēc NAT

Pacients	cTNM	DP	AA no anālās malas (cm)	Audzēja GI (cm)	Audzēja ZLA (%)
1	cT3N0M0	G2	2,5	4,7	100
2	cT3N1M0	G1	10,0	4,5	92
3	cT2N1M0	G1	10,0	1,5	25
4	cT2N1M0	nav precizēta	9,4	2,3	44
5	cT3N0M0	G1	2,7	2,5	72
6	cT3N1M0	G2	2,5	4,5	100
7	cT2N1M0	G1	5,5	5,1	100
8	cT4N0M0	G2	3,2	5,0	69
9	cT3N1M0	G1	6,3	4,6	53
10	cT2N1M0	G1	6,4	4,0	50

DP – diferenciacijas pakāpe; AA – audzēja attālums; GI – garenizmērs; ZLA – zarnas lūmena aptvērumš.

Audzēja diferenciacijas pakāpe biopsijas materiālā pirms NAT: G1 adenokarcinoma – 6 pacientiem, G2 – 3 pacientiem, adenokarcinoma bez diferenciacijas pakāpes precizējuma – 1 pacientam. Vidējais audzēja attālums no anālās malas, pamatojoties uz MRI datiem – 5,85 cm (min 2,5 cm, max 10 cm). Audzēja vidējais garenizmērs – 3,87 cm (min 1,5 cm, max 5,1 cm). Audzēja vidējais zarnas lūmena aptvērumš – 71 % (min 25 %, max 100 %). Reģionālo limfmezglu mazākais izmērs – 0,30 cm, lielākais izmērs – 0,70 cm.

Onkomarkķeru CEA un CA19-9 līmenis pirms un pēc NAT atspoguļots 3.2. tabulā. Tikai vienam pacientam pēc terapijas konstatēts paaugstināts CA 19-9 (980 U/mL) pie vienlaicīgi nepaaugstināta CEA (2,65 ng/L).

Onkomarkķieru CEA un CA19-9 līmenis pirms un pēc NAT pacientiem ar pilnu klīnisku remisiju pēc NAT

Pacients	cTNM	CEA pirms NAT (ng/L)*	CEA p�c NAT (ng/L)	CA19-9 pirms NAT (U/mL)**	CA19-9 p�c NAT (U/mL)
1	cT3N0M0	2,95	NZ	4,48	NZ
2	cT3N1M0	NZ	< 0,50	NZ	3,60
3	cT2N1M0	1,38	0,70	16,80	20,90
4	cT2N1M0	NZ	NZ	NZ	NZ
5	cT3N0M0	< 0,50	< 0,50	3,6	2,1
6	cT3N1M0	NZ	NZ	NZ	NZ
7	cT2N1M0	2,47	3,18	7,8	NZ
8	cT4N0M0	NZ	< 1,73	NZ	419,59
9	cT3N1M0	3,94	2,40	13,98	8,40
10	cT2N1M0	NZ	NZ	NZ	NZ

CEA references robeža < 5,0 ng/ml; **CA19-9 references robeža 0–37 U/ml; NZ – nav zināms.

Visi pacienti saņēmuši neoadjuvanto ST taisnās zarnas audzējam 50,4–52,2 Gy apmērā (vienas frakcijas deva 1,8 Gy, kopējais frakciju skaits svārstījās 28–29) un mazā iegurņa limfmezgliem 45–46,8 Gy apmērā (vienas frakcijas deva 1,8 Gy, kopējais frakciju skaits svārstījās 25–26). Visi pacienti, iz ņemot vienu, saņēmuši pavado u  T. Pēcterapijas atkārtota lokālā stāvokļa izv rt  šana, izdarot mazā iegurņa MRI, veikta 6–12 ned   as pēc ST pabeigšanas. Visos gadījumos konstatēta laba atbildes reakcija, kas atbilst mrTRG 1 vai 2. Sa  emt s  rst  šanas raksturojums un lokālās atbildes reakcijas izv rt  jums mazā iegurņa MRI izmeklējumā (atbilstoši mrTRG klasifikācijai) pēc NAT apkopots 3.3. tabulā. Transanāla biopsija pēc NAT veikta tikai vienam pacientam (1. klīniskais gadījums), un tā neapstiprināja audzēja klātbūtni.

Sa  emt s  rst  šanas raksturojums pacientiem ar pilnu klīnisku remisiju pēc NAT

Pacients	cTNM	Staru terapija		��imijterapija un t�s ievades veids	MRI veik�anas laiks p�c NAT (ned���as)	mrTRG
		Au (Gy)	ILM (Gy)			
1	cT3N0M0	50,4	45,0	5-FU, inf.	12	2
2	cT3N1M0	50,4	46,8	5-FU, inf.	6	2
3	cT2N1M0	50,4	46,8	nav sa���mis	8	1
4	cT2N1M0	50,4	46,8	5-FU, inf.	8	2
5	cT3N0M0	52,2	45,0	5-FU, inf.; oxaliplatin (p�c ST beig�m, p/o)	8	2

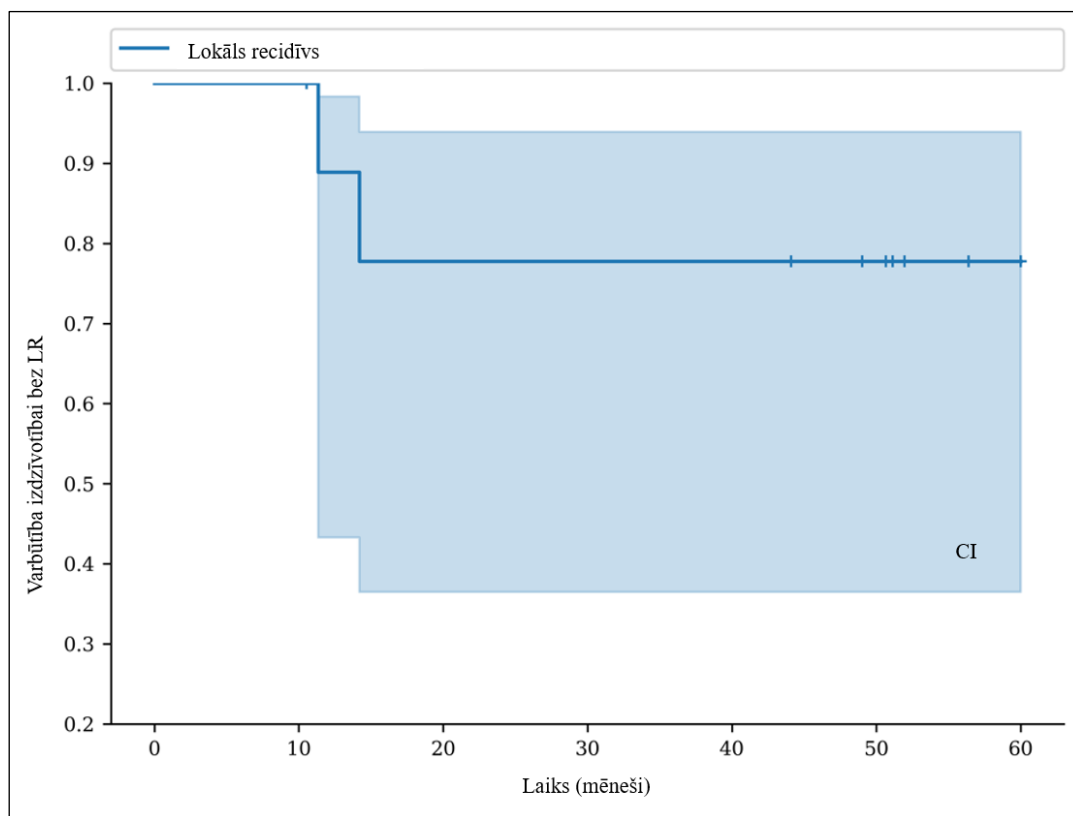
Pacients	cTNM	Staru terapija		Ķīmijterapija un tās ievades veids	MRI veikšanas laiks pēc NAT (nedēļas)	mrTRG
		Au (Gy)	ILM (Gy)			
6	cT3N1M0	52,2	46,8	5-FU, inf.	9	2
7	cT2N1M0	50,4	45,0	ribociclib, anastrozole (pavadoša krūts vēža dēļ), p/o	9	1
8	cT4N0M0	50,4	45,0	5-FU, inf.	8	2
9	cT3N1M0	52,2	45,0	tegafur, p/o	9	2
10	cT2N1M0	50,4	45,0	5-FU, inf.	10	2

* Au – audzējs; ILM – iegurņa limfmezgli; Gy – greji; 5-FU – 5-fluoruracils; inf. – infūzija; p/o – perorāli.

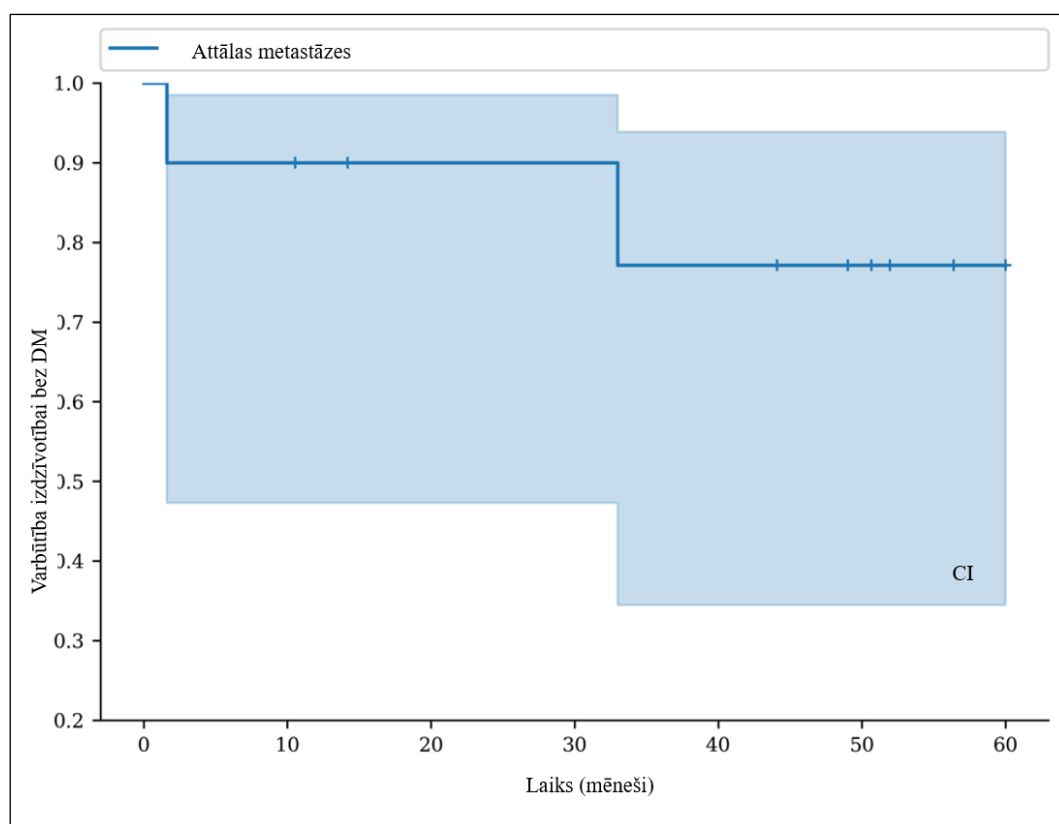
3.1.2. No slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes analīze

Vidējais laiks no mazā iegurņa MRI veikšanas datuma pēc NAT līdz pēdējam pacientu datu apkopošanas brīdim (pēdējais pacienta dzīves mēnesis, ja pacients miris; 2025. gada marts, ja pacients dzīvs) – 48 mēneši (min – 15 mēneši, max – 79 mēneši).

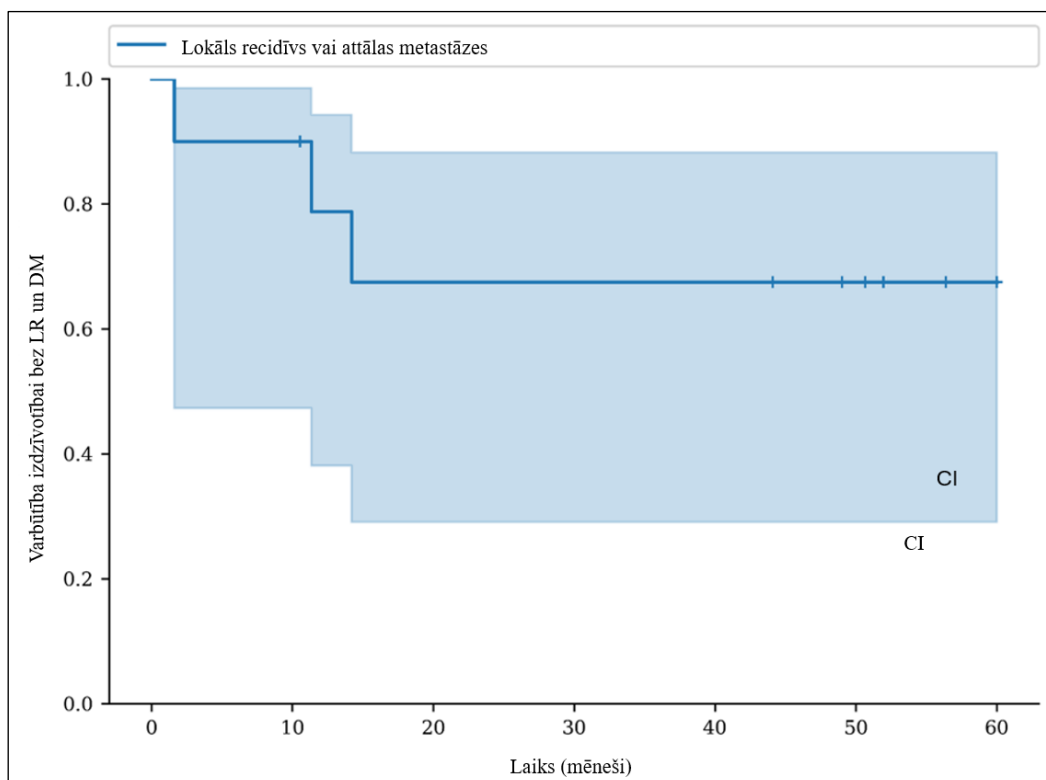
LR attīstījās vienam pacientam (Nr. 6) 14 nedēļas pēc novērošanas uzsākšanas, bet ārstēšana netika veikta, jo pacients mira stacionārā blakusslimību dekompensācijas dēļ. Viens pacients mira 19 nedēļas no novērošanas uzsākšanas ar onkopatoloģiju nesaistīta iemesla dēļ (Nr. 9). Vienam pacientam attīstījās solitāra aknu metastāze divus mēnešus no novērošanas uzsākšanas (Nr. 8, pēc NAT pabeigšanas saglabājās paaugstināts CEA), kas ārstēta ar radiofrekvences ablāciju, un plaušu metastāzes 20 nedēļas (1 gads 8 mēneši) pēc audzēja cCR konstatācijas, kas ārstētas ar ĶT. Vienam pacientam (Nr. 1) attīstījās gan LR (12 mēnešus pēc novērošanas uzsākšanas), gan DM aknās (34 mēnešus, t. i., 2 gadus un 10 mēnešus pēc novērošanas uzsākšanas). LR atrisināts, veicot orgānu saudzējošu operāciju (transanālu eksēciziju), kur operācijas materiāla patohistoloģiskās izmeklēšanas materiālā konstatēta taisnās zarnas adenokarcinoma ypT2N0M0G2R0V-L+P-. Tika turpināta pacienta novērošana, līdz, attīstoties atkārtotam LR un aknu metastāzēm, lietota paliatīva ĶT (atkārtoti kursi). No metastāžu konstatēšanas brīža pacients nodzīvoja vēl 44 mēnešus (3 gadus un 8 mēnešus) līdz mira. *W&W* taktikas rezultāti apkopoti 3.1. attēlā.



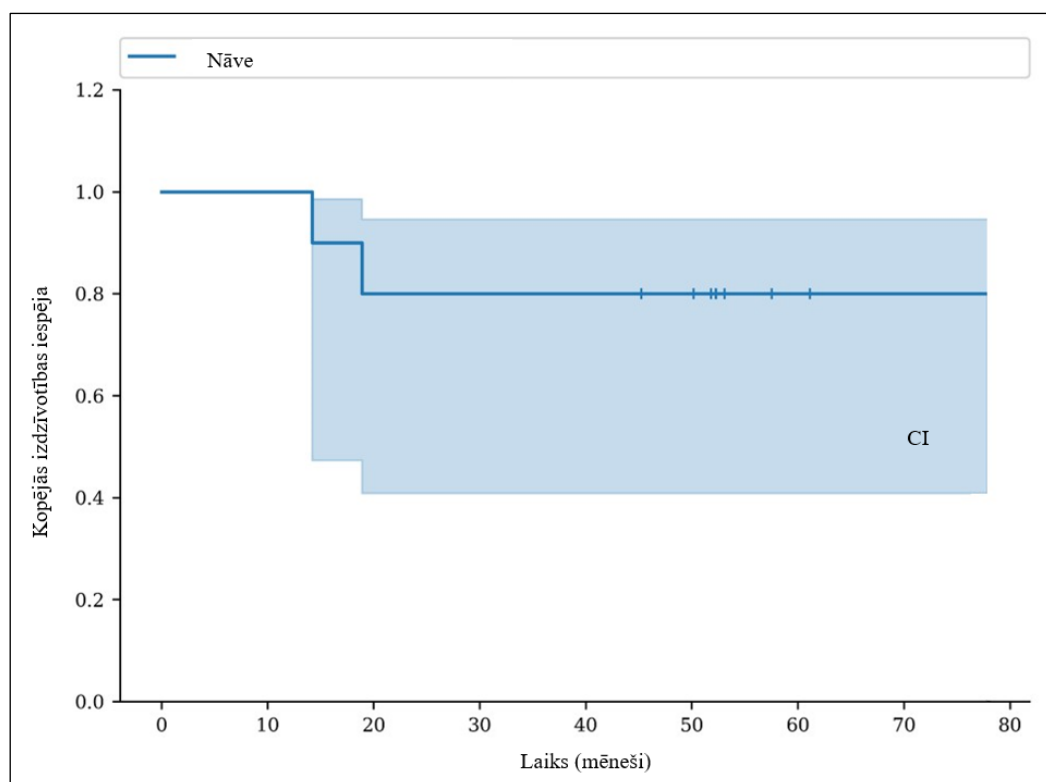
3.2. attēls. No LR brīvā dzīvildze pacientiem ar audzēja cCR pēc NAT, kam nesevoja ķirurģiska ārstēšana



3.3. attēls. No DM brīvā dzīvildze pacientiem ar audzēja cCR pēc NAT, kam nesevoja ķirurģiska ārstēšana



3.4. attēls. DFS pacientiem ar audzēja cCR pēc NAT, kam nesevoja ķirurģiska ārstēšana



3.5. attēls. OS pacientiem ar audzēja cCR pēc NAT, kam nesevoja ķirurģiska ārstēšana

3.2. Audzēja prognostisko faktoru un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

3.2.1. Grupā vispārīgs raksturojums

Dworak 0–1 grupā iekļauti 17 pacienti, *Dworak* 2 grupā – 29, *Dworak* 3 grupā – 23, *Dworak* 4 grupā – 13 pacienti. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām attiecībā uz pacientu dzimumu, vecumu, audzēja stadiju pirms NAT, cT un cN stadiju, audzēja diferenciācijas pakāpi un onkomarkieru līmeni pirms terapijas netika konstatētas. Pastāv statistiski nozīmīga sakarība attiecībā uz onkomarkieru līmeni pēc terapijas (starp Dw2 un Dw4 grupu), tomēr jāņem vērā, ka Dw4 grupā pacientu skaits, kam ir zināms pēcterapijas onkomarkieru līmenis, ir neliels. Grupā klīniskie raksturlielumi atspoguļoti 3.4.tabulā.

3.4. tabula

Pacientu un audzēju klīniskie raksturlielumi *Dworak* grupās, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

Klīniskie raksturlielumi	<i>Dworak</i> grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
Dzimums sievietes vīrieši	7 10	13 16	11 12	6 7	0,875*
Vidējais vecums (min, max)	66,47 (41–83)	67,24 (44–80)	65,52 (55–77)	67,54 (52–82)	0,705**
Stadija pirms NAT II (IIA, IIB) III (IIIA, IIIB, IIIC)	3 14	7 22	1 22	1 12	0,459***
cT cT1 cT2 cT3 cT4	0 2 12 3	0 2 23 4	0 5 13 5	0 2 11 0	0,368***
cN cT0 cT1 cT2	2 9 6	8 11 10	2 16 5	0 7 6	0,278***
Audzēja diferenciācijas pakāpe pirmsterapijas biopsijas materiālā G1 G2 G3 Nav precizēta	6 10 1 0	12 15 0 2	9 11 3 0	3 8 0 2	0,311***
CEA pirms NAT CEA ≤ 5,5 ng/ml CEA > 5,5 ng/ml Nav zināms	13 2 2	15 7 7	17 4 2	5 2 6	0,166***

Klīniskie raksturlielumi	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	p vērtība
CA 19-9 pirms NAT					0,079***
CA19-9 ≤ 33 U/ml	15	20	21	7	
CA19-9 > 33 U/ml	0	1	0	0	
Nav zināms	2	8	2	6	
CEA pēc NAT					< 0,001***
CEA ≤ 5,5 ng/ml	13	19	20	3	
CEA > 5,5 ng/ml	0	7	1	0	
Nav zināms	4	3	2	10	
CA 19-9 pēc NAT					< 0,001***
CA19-9 ≤ 33 U/ml	13	22	20	3	
CA19-9 > 33 U/ml	0	1	1	0	
Nav zināms	4	6	2	10	

* *Chi-Squared* tests; ** *Kruskal-Wallis* tests; *** Fišera eksaktais tests.

3.2.2. Prognostisko faktoru analīze

Audzēja pirmsterapijas radioloģiskie parametri un to saistība ar audzēja atbildes reakciju uz NAT

Pirmsterapijas radioloģiskie parametri un to saistība ar audzēja atbildes reakciju uz NAT vērtēta tikai tiem pacientiem, kam ir veikts mazā iegurnā MRI izmeklējums gan pirms, gan pēc NAT un tas ir pieejams datu koplietošanas sistēmā (*Sectra*, *DataMed*). No 82 pacientiem izmeklējums bija veikts un pieejams 54 gadījumos. Radioloģisko parametru raksturojums atspoguļots 3.5. tabulā. Vidējais audzēja garums visās grupās kopā – 6,38 cm (2,5–18 cm; SD 3,01); vidējais zarnas lūmena aptvērums – 78,74 % (25–100 %; SD 22,89); vidējais audzēja attālums no anālās malas – 6,40 cm (0–15cm; SD 3,47).

3.5. tabula

Pirmsterapijas un pēcterapijas radioloģisko parametru raksturojums *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

Pirmsterapijas radioloģiskie dati (MRI mazajam iegurnim ar i/v KV), n = 54	Dworak grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
Ir veikts MRI pirms un pēc NAT					
Nav veikts MRI pirms/pēc NAT	13	15	15	11	
vai dati nav pieejami	4	14	8	2	
cTNM					0,057*
II (IIA, IIB)	1	4	0	0	
III (IIIA, IIIB, IIIC)	12	11	15	11	
cT					0,513*
cT1	0	0	0	0	
cT2	1	0	2	2	
cT3	10	4	12	9	
cT4	2	11	1	0	

Pirmsterapijas radioloģiskie dati (MRI mazajam iegurnim ar i/v KV), n = 54	Dworak grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
cN					0,222*
cN0	1	4	0	0	
cN1	7	5	10	5	
cN2	5	6	5	6	
Vidējais audzēja garums pa vertikālo asi, cm (min, max)	7,08 (3–11)	7,57 (4–18)	5,33 (3–9)	5,36 (2,5–8,0)	0,143**
Vidējais taisnās zarnas aptvērums ar audzēju, % (min, max)	88,40 (50–100)	87,00 (58–100)	70,40 (25–100)	67,50 (25–100)	0,029**
Audzēja apakšējās robežas attālums no anālās malas, cm (min, max)	7,00 (0–14)	5,20 (0–9)	5,70 (1,5–11)	8,20 (4–15)	0,141***
Pēcterapijas radioloģiskie dati (MRI mazajam iegurnim ar i/v KV), n = 54	Dworak grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
Vidējais izmeklējuma veikšanas laiks (nedēļas pēc ST pabeigšanas); min, max (SD)	8,4; 5–12 (1,80)	8,3; 5–12 (1,88)	7,6; 4–11 (1,92)	8,8; 5–11 (2,14)	0,439***
mrTRG					p < 0,001*
mrTRG1	0	0	1	4	
mrTRG2	0	2	7	7	
mrTRG3	7	11	4	0	
mrTRG4	6	2	3	0	
mrTRG5	0	0	0	0	

* Fišera eksaktais tests; ** *Kruskall-Wallis* tests; *** *ANOVA* tests.

Vērtējot pirmsterapijas radioloģisko parametru saistību ar pēcterapijas mrTRG atbildes reakciju, konstatēta statistiski ticama sakarība starp zarnas aptvērumu ar audzēju un pēcterapijas mrTRG – mazāks zarnas diametra aptvērums ar audzēju saistāms ar labvēlīgāku atbildes reakciju pēcterapijas MRI izmeklējumā ($p = 0,029$). Vērtējot taisnās zarnas diametra aptvērumu korelācijā ar cT stadiju, konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp cT2 un cT3 ($p = 0,009$) un cT2 un cT4 ($p = 0,002$). Pārējo klīnisko parametru statistiski ticama saistība ar audzēja remisijas pakāpi pēcterapijas MRI izmeklējumā netika konstatēta: cTNM stadija ($p = 0,057$), cT stadija ($p = 0,513$), cN stadija ($p = 0,222$), audzēja garenizmērs ($p = 0,143$), audzēja attālums no anālās malas ($p = 0,141$).

Vērtējot vidējo MRI izmeklējuma laiku pēc ST pabeigšanas starp *Dworak* grupām, tas būtiski neatšķīrās: Dw0-1 – 8,4 nedēļas (SD 1,80); Dw2 – 8,3 (1,88); Dw3 – 7,6 (SD 1,92); Dw4 – 8,8 (SD 2,14). Vidējais MRI izmeklējuma laiks pēc ST pabeigšanas starp mrTRG grupām arī būtiski neatšķīrās: mrTRG1 grupā (5 pacienti) – 8,6 nedēļas (SD 2,51); mrTRG2 grupā (16 pacienti) – 8,25 nedēļas (SD 2,21); mrTRG3 grupā (22 pacienti) – 8,41 nedēļa (SD 1,84); mrTRG4 grupā (11 pacienti) – 7,73, nedēļas (SD 1,49); mrTRG5 – kā atbildes

reakcijas variants nevienam netika konstatēts. MRI izmeklējuma vēlāka veikšana neietekmēja varbūtību sasniegt labvēlīgāku atbildes reakciju MRI izmeklējumā atbilstoši mrTRG klasifikācijai ($p = 0,78$).

Vērtējot mrTRG saistību mazā iegurņa MRI izmeklējumā pēc NAT ar pēcooperācijas patohistoloģiskās izmeklēšanas atbildi, atbilstoši *Dworak* klasifikācijai, konstatēts, ka audzēja remisijas pakāpe radioloģiskajā izmeklējumā ir atbilstoša audzēja remisijas pakāpei operācijas materiāla patohistoloģiskajā atradē ($p < 0,001$).

Pēcterapijas MRI jutīgums pilnas patoloģiskas remisijas noteikšanā, pieņemot, ka tikai mrTRG1 atbilst audzēja pilnai patoloģiskai remisijai, ir 36 %, specifiskums – 97 %. Viltus pozitīvo gadījumu skaits – 7 (no 11 pacientiem), viltus negatīvo gadījumu skaits – 1. Pieņemot, ka gan mrTRG1, gan mrTRG2 var raksturot pilnu patoloģisku remisiju, tad pēcterapijas MRI jutīgums ir 72 %, specifiskums 56 %, viltus pozitīvo gadījumu skaits – 4 (no 54 pacientiem), viltus negatīvo gadījumu skaits – 5.

Pielietotās NAT saistība ar audzēja atbildes reakciju

Ņemot vērā, ka ST taisnās zarnas audzējam un mazā iegurņa limfmezgliem kalpoja kā atlases kritērijs (iekļauti tikai tie pacienti, kam ir pielietota neoadjuvanta ST, kas ir veikta pilnā apmērā), līdz ar to starp *Dworak* grupām netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz ST. Visiem pacientiem izmantots garais ST kurss, kur ST deva taisnās zarnas audzējam un mazā iegurņa limfmezgliem variēja no 45 līdz 52,2 Gy (vienas frakcijas deva – 1,8 Gy, lietoto frakciju skaits svārstījās no 25 līdz 29).

Lielākajai daļai pacientu, izņemto trīs gadījumos, izmantota pavadoša ĶT. Ņemot vērā, ka ĶT shēmas izvēli nosaka ne tikai tobrīd pastāvošās taisnās zarnas vēža sistēmiskās terapijas rekomendācijas, bet arī pacienta individuālie faktori, piemēram, vecums, blakusslimības, terapijas toksicitātes riski, pētījuma ietvaros novērota ĶT shēmu variabilitāte. Statistiski nozīmīgas atšķirības *Dworak* grupās atkarībā no ĶT shēmas netika novērotas (3.6. tabula).

3.6. tabula

NAT shēmu veidi Dworak grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

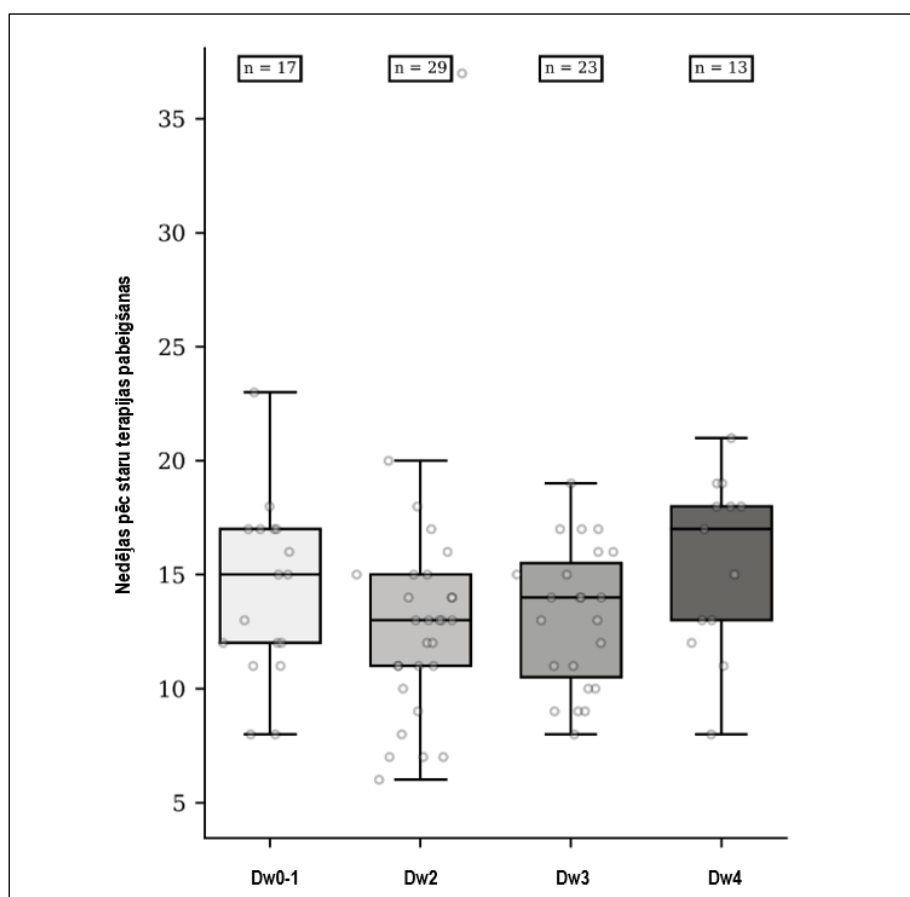
NAT shēmu veidi	Dworak grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
Neoadjuvantā ĶT (shēma, ievades veids):					0,529*
5-FU, i/v	8	14	10	10	
Mayo shēma, i/v	3	3	5	1	
FOLFOX6, i/v	2	0	3	0	
tegafūrs, p/o	3	6	2	2	
kapecitabīns, p/o	1	3	2	0	

NAT shēmu veidi	Dworak grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
oksaliplatīns, i/v nav veikta	0 1	0 2	1 0	0 0	
Neoadjuvantā ST (devas apjoms, Gy):					
audzējam	46,8–52,2	45,0–52,2	45,0–52,2	50,4–52,2	0,622
iegurna limfmezgliem	45,0–48,6	45,0–48,6	45,0–52,2	45,0–46,8	0,692**

* Fišera eksaktais tests; ** *Kruskal-Wallis* tests; 5-FU – 5-fluoruracils; *Mayo* shēma – ietver 5-FU un leukovorīnu; FOLFOX6 – ietver 5-FU, leukovorīnu un oksaliplatīnu.

Gaidīšanas laiks pēc NAT līdz operācijai un tā saistība ar audzēja atbildes reakciju

Gaidīšanas laiks no NAT pabeigšanas brīža līdz operācijai variēja no 6 līdz 37 nedēļām. Vidējais gaidīšanas laiks *Dworak* grupās: Dw0-1 – 15 nedēļas (IQR 5,0); Dw2 – 13 nedēļas (IQR 4,0); Dw3 – 14 nedēļas (IQR 5,0); Dw4 – 17 nedēļas (IQR 5,0); $p = 0,106$; *Kruskal-Wallis* tests) (3.6. attēls).



3.6. attēls. Gaidīšanas laiks līdz operācijai *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

Operācijas apjoms *Dworak* grupās: taisnās zarnas rezekcija (*LAR*) – 54,9 % ($n = 45$); taisnās zarnas ekstirpācija (*APE*) – 19,5 % ($n = 16$); Hartmaņa tipa operācija (*HP*) – 25,6 % ($n = 21$). Pagaidu vai pastāvīgas stomas izveides biežums pētītajā pacientu kopā – 45,1 %.

Operācijas pieejas veids: laparoskopiska – 24,4 % (n = 20); vaļēja tipa operācija – 70,7 % (n = 58); konvertācija no laparoskopiskas uz vaļēja tipa operāciju – 4,9 % (n = 4). Operācijas apjoms pēc NAT *Dworak* grupās atspoguļots 3.7. tabulā.

3.7. tabula

Operācijas apjoms *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

Operācijas veids	<i>Dworak</i> grupa (Dw)			
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)
<i>LAR</i>	11	9	13	9
<i>APE</i>	3	7	5	1
<i>HP</i>	3	11	4	3

Izvērtējot gaidīšanas laika ietekmi uz pēcterapijas audzēja patomorfozi, pacienti kategorizēti četrās grupās atkarībā no gaidīšanas laika līdz operācijai (neņemot vērā piederību noteiktai *Dworak* grupai): 1. grupa (6–8 nedēļas; n = 9); 2. grupa (9–12 nedēļas; n = 23); 3. grupa (13–16 nedēļas; n = 29); 4. grupa (≥ 17 nedēļas; n = 21). Statistiski ticama saistība starp gaidīšanas laiku no NAT pabeigšanas līdz operācijai un audzēja patomorfozi operāciju materiālā netika konstatēta ($p = 0,253$; Fišera tiešais tests).

Audzēja pēcterapijas patomorfozi raksturojošie morfoloģiskie parametri

Statistiski ticama sakarība starp *Dworak* grupām konstatēta attiecībā uz audzēja ypT un ypN stadiju, diferenciācijas pakāpi, limfātisko izplatību, kā arī audzēja nekrozes, stromas desmoplāzijas, iekaisuma reakcijas un mucinozo pārmaiņu izteiktību. Audzēja zemākas (sliktākas) patomorfozes gadījumā novērota augstāka ypT un ypN stadija, izteiktāka audzēja nekroze, stromas desmoplāzija, limfātiska invāzija un mazāk izteikta iekaisuma reakcija.

Visbiežāk novērota audzēja vidēja diferenciācija (*Grade 2*). Lielākajā daļā gadījumu audzējiem nebija raksturīga mucinoza komponente. Perineirālas un limfātiskas izplatības klātbūtne konstatēta visās grupās, izņemot *Dworak* 4. Vaskulāra invāzija konstatēta tikai *Dworak* 0-1 un 2 grupā.

Konstatēta statistiski ticama atšķirība starp grupām attiecībā uz ekstirpēto limfmezglu skaitu – labākas patomorfozes gadījumā operācijas materiālā konstatēts mazāks limfmezglu skaits. Pēcterapijas operācijas materiālā vērtētie morfoloģiskie raksturlielumi atspoguļoti 3.8. tabulā.

**Audzēja pēcterapijas morfoloģiskie raksturlielumi *Dworak* grupās pacientiem,
kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu**

Audzēja pēcterapijas morfoloģiskie raksturlielumi	<i>Dworak</i> grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
Vidējais audzēja attālums no rezekcijas līnijas, cm; min, max (IQR)	1,7; 0,5–8; (IQR 2,0)	2,0; 0,5–6; (IQR 2,5)	1,7; 0,5–6; (IQR 2,75)	2,0; 0,5–6; (IQR 2,0)	0,953*
ypT stadija					p < 0,001**
ypT0	0	0	0	13	
ypT1	1	3	1	0	
ypT2	5	10	9	0	
ypT3	10	15	12	0	
ypT4	1	1	1	0	
ypN stadija					p = 0,019**
ypN0	12	16	15	13	
ypN1	2	10	6	0	
ypN2	3	0	1	0	
ypNx	0	3	1	0	
Audzēja nekroze					p < 0,001**
nav	5	14	19	13	
fokāla	10	13	3	0	
plaša	2	2	1	0	p = 0,01**
Mucinoza komponente					
≥ 50 %	0	2	4	0	
< 50 %	5	4	0	0	
nav	12	23	18	13	p < 0,001**
Stromas desmoplāzija					
nav	0	9	0	13	
neliela	6	2	14	0	
mērena	8	15	4	0	
izteikta	3	3	5	0	p < 0,001**
Iekaisuma reakcija					
nav	0	7	0	3	
neliela	7	8	18	2	
mērena	7	12	5	1	
izteikta	3	2	0	7	p < 0,001**
Diferenciācijas pakāpe					
Grade 1	2	1	4	0	
Grade 2	14	27	13	0	
Grade 3	1	1	6	0	
Nav nosakāma	0	0	0	13	p = 0,095**
Perineirāla invāzija					
Jā	2	9	4	0	
Nē	15	20	19	13	p = 0,586**
Vaskulāra invāzija					
Jā	1	2	0	0	
Nē	16	27	23	13	p = 0,012***
Limfātiska invāzija					
Jā	7	15	7	0	
Nē	10	14	16	13	p = 0,006*
Vidējais ekstirpēto limfmezglu skaits; min, max	7; 5–22	9; 0–19	6; 0–13	3; 0–12	

Audzēja pēcterapijas morfoloģiskie raksturlielumi	Dworak grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
Vidējais pozitīvo ekstirpēto limfmezglu skaits; min, max	1,11; 0–10	0,28; 0–1	0,43; 0–5	0; 0	p = 0,236*
Audzēja mezgliņi					p = 0,175**
Jā	0	4	4	0	
Nē	17	25	19	13	

* *Kruskal-Wallis* tests; ** *Fišera* eksaktais tests; *** *Chi-Squared* tests.

Audzēja atbildes reakcija uz NAT un tās saistība ar DFS un OS

Pacientu vidējais novērošanas laiks no operācijas brīža līdz pēdējai kontrolei 2024. gada augustā – 49 mēneši (4 gadi 1 mēnesis; SD 23,26), īsākais novērošanas laiks – 1 mēnesis, ilgākais – 101 mēnesis (8 gadi 4 mēneši) (95 % CI 43,99; 54,13). LR, DM un nāves biežums *Dworak* grupās atspoguļots 3.9. tabulā.

3.9. tabula

LR, DM un mirstības vispārīgie rādītāji *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

LR, DM un mirstības rādītāji	Dworak grupa (Dw)				p vērtība
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)	
Vidējais novērošanas ilgums (mēneši, SD)	37,11 (25,06)	55,83 (19,89)	52,95 (26,74)	42,71 (15,54)	–
LR					p = 0,03*
Ir (laika intervāls pēc operācijas mēnešos), %	7 (8–42), 41,2 %	5 (15–75), 17,2 %	3 (30–32) 13,0 %	0 – 0 %	
Nav	10	24	20	13	
DM					p = 0,361**
Ir (laika intervāls pēc operācijas mēnešos), %	6 (3–39), 35,3 %	8 (1–52), 27,6 %	7 (5–66), 30,4 %	1 (19), 7,7 %	
Nav	11	21	16	12	
Nāve					p = 0,151**
Jā (laika intervāls pēc operācijas mēnešos), %	9 (3–55), 52,9 %	8 (1–69), 27,6 %	8 (9–55), 34,8 %	2 (6–25), 15,4 %	
Nē	8	21	15	11	

* *Fišera* eksaktais tests; ** *Chi-squared* tests.

Konstatēta statistiski ticama atšķirība starp *Dworak* grupām, vērtējot LR attīstību (p = 0,03). Vērtējot DM attīstību (p = 0,361) un nāves iestāšanos (p = 0,151), netika konstatēta statistiski ticama atšķirība, lai gan ir vērojama tendence sliktākam iznākamam pacientiem Dw0-1 grupā, salīdzinot ar pārējām, un labākam iznākamam – pacientiem Dw4 grupā.

Visaugstākā no LR brīvā divu gadu dzīvildze konstatēta Dw3 un Dw4 grupā (100 %), zemāki rādītāji tika novēroti, samazinoties audzēja patomorfozei – attiecīgi Dw2 grupā 92,2 % un Dw0-1 grupā 64,9 %. No LR brīvā piecu gadu dzīvildze *Dworak* grupās: Dw0-1 – 42,6 %, Dw2 – 84,8 % un Dw3 – 82,9 %, Dw4 – 100 %. HR lokālā recidīva attīstībai pārējās grupās (par references rādītāju izvēloties Dw0-1 grupu) – Dw2 grupā ir 0,241 ($p = 0,0157$), Dw3 grupā ir 0,195 ($p = 0,0182$) un Dw4 grupā – 1,97 ($p = 0,994$). No LR un slimības brīvā 2 un 5 gadu dzīvildze statistiski ticami atšķiras starp *Dworak* grupām ($p = 0,0019$), norādot uz sliktāku prognozi zemākas audzēja patomorfozes gadījumā. No DM brīvās dzīvildzes, DFS un OS rādītāji *Dworak* grupās, kā arī HR rādītāji apkopoti 3.10. tabulā.

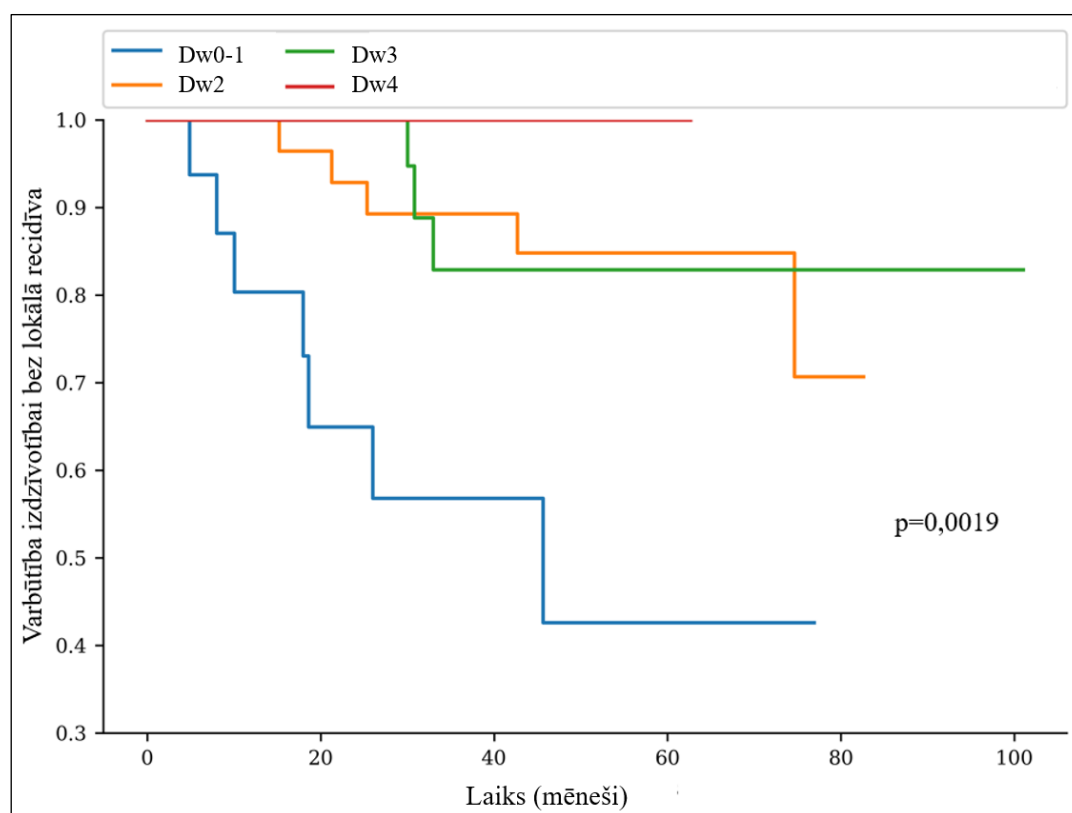
3.10. tabula

**LR, DFS un OS rādītāji *Dworak* grupās pacientiem,
kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu**

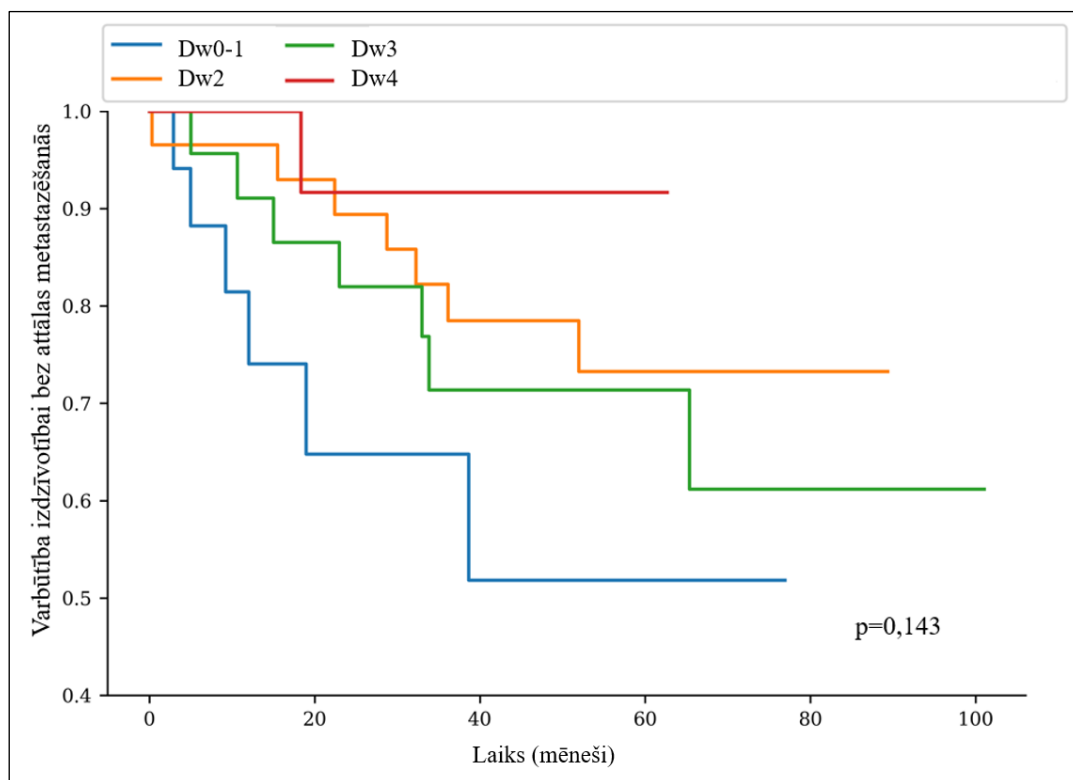
LR, DFS un OS rādītāji	<i>Dworak</i> grupas (Dw)			
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)
No LR brīvā dzīvildze ($p = 0,0019$)				
2 gadu dzīvildze (95 % CI)	64,9 % (34,7–83,9)	92,9 % (74,3–98,2)	100,0 % (100)	100,0 % (100)
5 gadu dzīvildze (95 % CI)	42,6 % (13,3–69,7)	84,8 % (64,2–94,1)	82,9 % (55,7–94,2)	100,0 % (100)
Draudu attiecība (<i>hazard ratio</i>) LR attīstībai pārējās <i>Dworak</i> grupās attiecībā pret Dw0-1 grupu (p vērtība)	1	0,241 (0,0157)	0,195 (0,0182)	1,97 (0,994)
No DM brīvā dzīvildze ($p = 0,143$)				
2 gadu dzīvildze (95 % CI)	64,8 % (33,8–84,1)	89,4 % (70,6–96,5)	82,0 % (58,8–92,8)	91,7 % (53,9–98,8)
5 gadu dzīvildze (95 % CI)	51,8 % (19,8–76,6)	73,3 % (51,4–86,5)	71,4 % (46,7–86,1)	91,7 % (53,9–98,8)
HR attālas metastazēšanās attīstībai pārējās <i>Dworak</i> grupās attiecībā pret Dw0-1 (p vērtība)	1	0,394 (0,0978)	0,539 (0,27)	0,138 (0,0678)
DFS ($p = 0,0019$)				
2 gadu dzīvildze (95 % CI)	47,5 % (21,5–69,8)	85,8 % (66,5–94,4)	82,0 % (58,8–92,8)	91,7 % (53,9–98,8)
5 gadu dzīvildze (95 % CI)	29,7 % (8,5–55,0)	65,7 % (43,9–80,7)	67,1 % (42,9–82,9)	91,7 % (53,9–98,8)
HR slimības recidīvam pārējās <i>Dworak</i> grupās attiecībā pret Dw0-1 grupu (p vērtība)	1	0,295 (0,0074)	0,317 (0,01)	0,073 (0,0129)

LR, DFS un OS rādītāji	<i>Dworak grupas (Dw)</i>			
	Dw0-1 (n = 17)	Dw2 (n = 29)	Dw3 (n = 23)	Dw4 (n = 13)
OS (p = 0,0843) 2 gadu dzīvildze	58,8 % (32,5–77,8)	93,1 % (75,1–98,2)	87,0 % (64,8–95,6)	92,3 % (56,6–98,9)
5 gadu dzīvildze	43,6 % (18,7–66,2)	78,6 % (58,3–89,8)	62,5 % (38,3–79,4)	84,6 % (51,2–95,9)
HR nāvei pārējās <i>Dworak</i> grupās attiecībā pret Dw0-1 (p vērtība)	1	0,363 (0,038)	0,506 (0,162)	0,234 (0,0635)

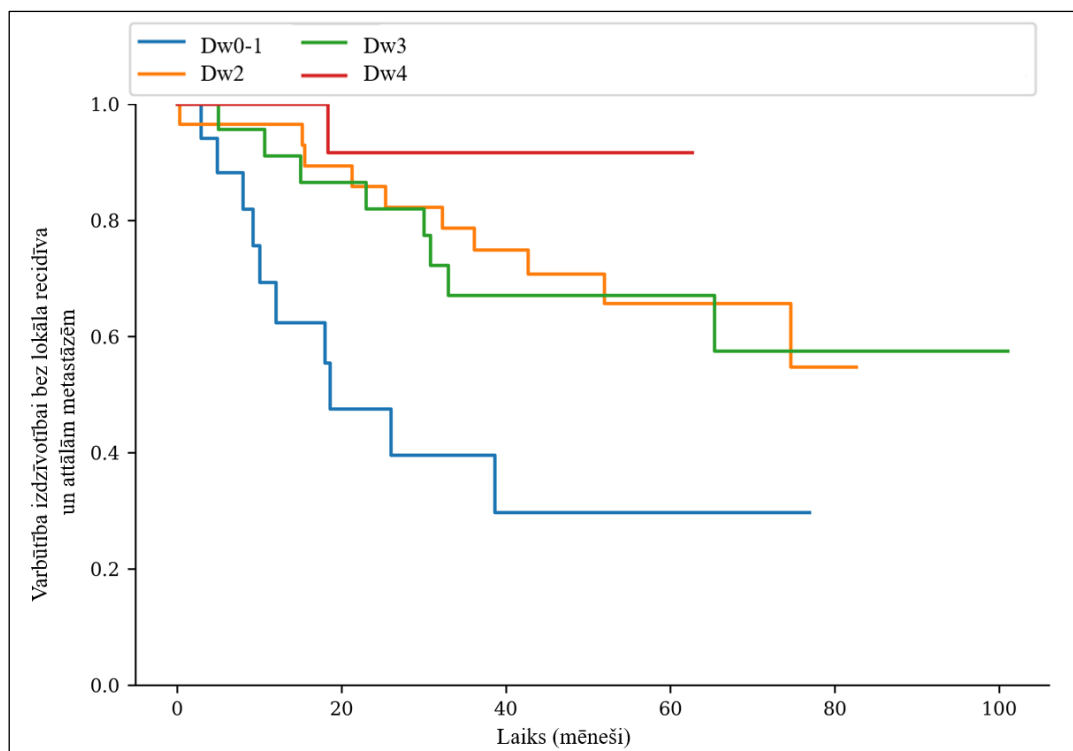
No LR un DM brīvā dzīvildze, DFS un OS *Dworak* grupās, veicot dzīvildzes analīzi pēc Kaplana-Meijera, grafiski attēlota 3.7., 3.8., 3.9. un 3.10. attēlā.



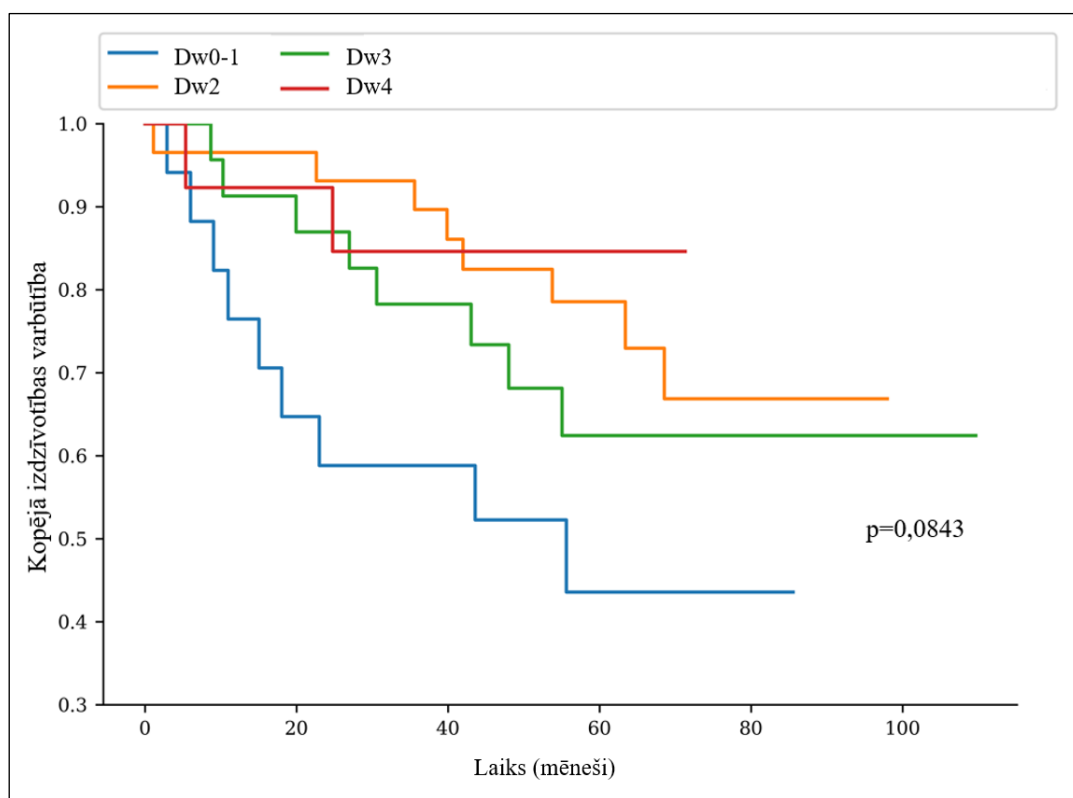
3.7. attēls. No LR brīvās dzīvildzes rādītāji *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu



3.8. attēls. No DM brīvās dzīvildzes rādītāji *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu



3.9. attēls. DFS rādītāji *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu



3.10. attēls. OS rādītāji *Dworak* grupās pacientiem, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

Vērtējot atsevišķu patohistoloģisko parametru saistību ar LR un DM risku, konstatēta statistiski ticama sakarība starp LR risku un audzēja mucinozu komponenti un pT stadiju, kā arī sakarība starp DM risku un audzēja pT stadiju (3.11. tabula).

3.11. tabula

Atsevišķu patohistoloģisko parametru saistība ar LR un DM risku

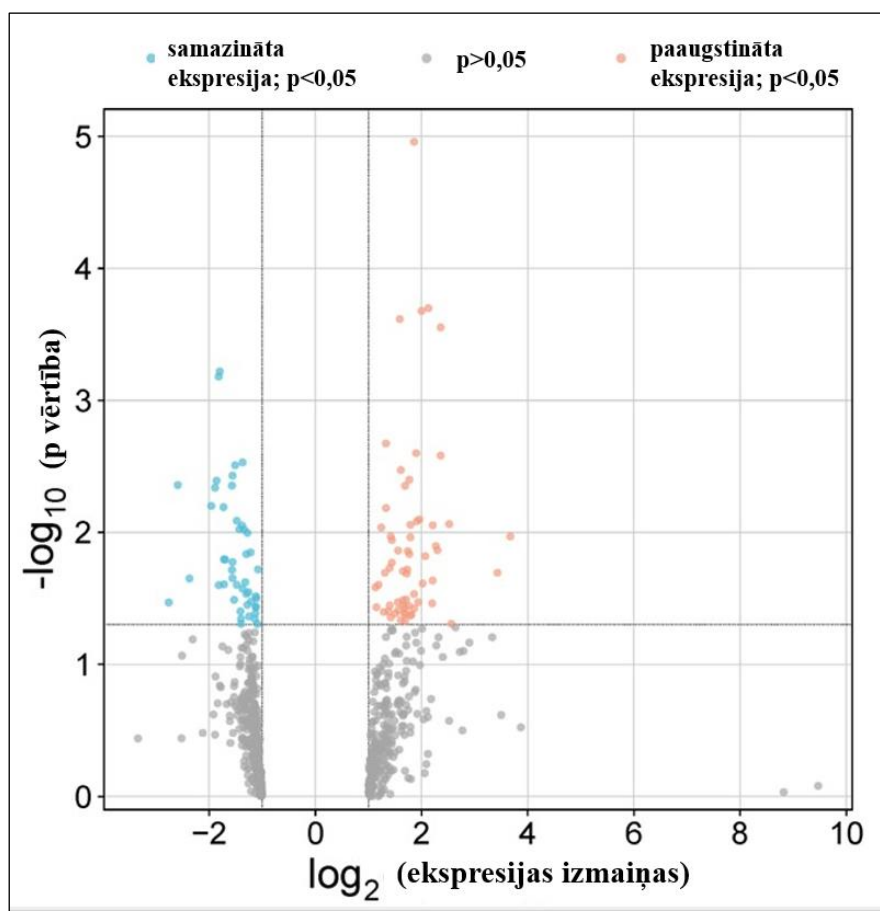
Patohistoloģiskais raksturlielums	LR risks (p vērtība)	DM risks (p vērtība)
Audzēja attālums no RL	p = 0,894*	p = 0,186*
Nekroze	p = 0,396**	p = 0,916**
Mucinoza komponente	p = 0,021**	p = 0,578**
Stromas desmoplāzija	p = 0,271**	p = 0,336***
Hroniska iekaisuma infiltrācija	p = 0,352**	p = 0,618**
Diferenciācijas pakāpe	p = 0,121**	p = 0,312**
ypT	p = 0,020**	p = 0,014**
ypN	p = 0,345**	p = 0,176**
R	p = 0,183**	p > 0,999**
L	p = 0,375**	p = 0,301**
V	p = 0,459**	p = 0,174**
Pn	p = 0,459**	p = 0,333**
Ekstirpēto limfmezglu skaits	p = 0,736*	p = 0,737*
Pozitīvo limfmezglu skaits	p = 0,537*	p = 0,265*
Audzēja mezgliņu klātbūtne	p > 0,999**	p = 0,437**

* Mann-Whitney tests; ** Fišera eksaktais tests; *** Chi-squared tests.

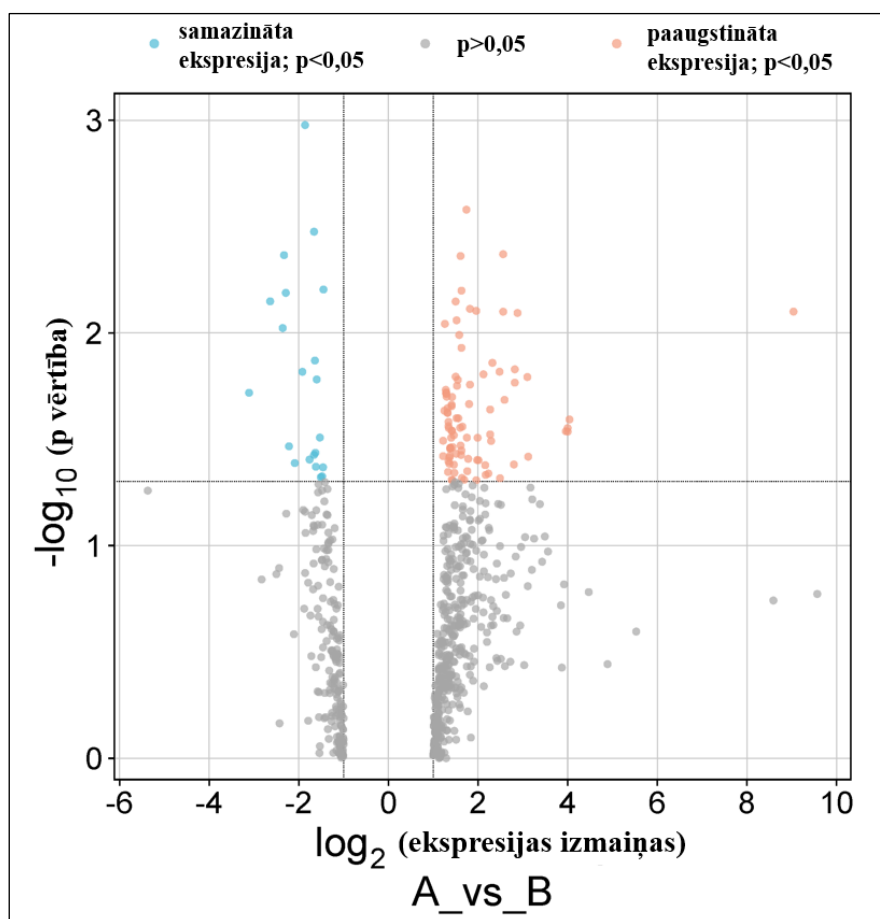
3.3. Anorektālas adenokarcinomas miRNS profilēšana un miRNS prognostiskā nozīme pacientiem ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT

3.3.1. Skrīninga rezultāti (miRNS profilēšana audos)

Skrīninga etapa ietvaros analizētas 752 miRNS audzēja un rezekcijas līnijas audos (seši A un seši B audu paraugi no LA reakcijas grupas; seši A un seši B audu paraugi no SA reakcijas grupas) pacientiem ar LA un SA atbildes reakciju uz NAT (atbilstoši *miRCURY LNA miRNA miRNome PCR* panelim (*QIAGEN*, ID: 339322; 11. pielikums). Skrīninga rezultāti apkopoti 3.11. un 3.12. attēlā un 12. pielikumā.



3.11. attēls. Skrīninga etapa rezultāti pacientiem ar LA reakciju uz NAT



3.12. attēls. Skrīninga etapa rezultāti pacientiem ar SA reakciju uz NAT

3.3.2. Mērķa miRNS atlasē rezultāti

Primārās atlasē rezultātā abās grupās kopā atlasītas 48 miRNS, kas atspoguļots 3.12. tabulā. Ekspresijas izmaiņas, kuru vērtība ir < -2 , atspoguļo miRNS ekspresijas vismaz divkārtu samazinājumu audzēja audos. Ekspresijas izmaiņas, kuru vērtība ir > 2 , atspoguļo miRNS ekspresijas vismaz divkārtu palielinājumu audzēja audos.

3.12. tabula

Primārās mērķa miRNS atlasē rezultāti taisnās zarnas vēža audos pacientiem ar LA un SA reakciju uz NAT

Nr.	SA grupa			LA grupa		
	MiRNS	Ekspresijas izmaiņas (log2FC)	p vērtība	MiRNS	Ekspresijas izmaiņas (log2FC)	p vērtība
1	hsa-miR-142-5p	2,56	0,004262	hsa-miR-665	2,36	0,000280
2	hsa-miR-378a-3p	-2,33	0,004307	hsa-miR-127-5p	2,36	0,002621
3	hsa-miR-574-3p	-2,29	0,006477	hsa-miR-141-5p	-2,59	0,004384
4	hsa-miR-504-5p	-2,64	0,007100	hsa-miR-99a-3p	2,52	0,008658
5	hsa-miR-182-3p	9,04	0,007937	hsa-miR-1244	2,21	0,008839
6	hsa-miR-548c-5p	2,56	0,007944	hsa-let-7a-2-3p	3,67	0,010734
7	hsa-miR-142-3p	2,88	0,008054	hsa-miR-370-3p	2,27	0,012701
8	hsa-miR-139-5p	-2,36	0,009481	hsa-miR-411-3p	2,30	0,013664

Nr.	SA grupa			LA grupa		
	MiRNS	Ekspresijas izmaiņas (log2FC)	p vērtība	MiRNS	Ekspresijas izmaiņas (log2FC)	p vērtība
9	hsa-miR-21-3p	2,32	0,013818	hsa-miR-1185-5p	2,07	0,015143
10	hsa-miR-224-5p	2,82	0,014823	hsa-miR-493-3p	3,43	0,020226
11	hsa-miR-876-5p	2,48	0,015213	hsa-miR-520g-3p	-2,37	0,022369
12	hsa-miR-663b	2,12	0,015651	hsa-miR-125b-2-3p	2,21	0,023165
13	hsa-miR-431-5p	3,10	0,016115	hsa-miR-1256	2,02	0,024412
14	hsa-miR-21-5p	2,82	0,017131	hsa-miR-383-5p	-2,76	0,033981
15	hsa-miR-138-5p	-3,11	0,019105	hsa-miR-1247-5p	2,20	0,034503
16	hsa-miR-548d-5p	2,59	0,020626	hsa-miR-431-5p	2,56	0,049219
17	hsa-miR-188-5p	2,27	0,022909			
18	hsa-miR-618	4,04	0,025515			
19	hsa-miR-503-5p	4,00	0,028003			
20	hsa-miR-550a-5p	3,96	0,028982			
21	hsa-miR-1247-5p	4,00	0,029120			
22	hsa-miR-525-5p	2,27	0,030003			
23	hsa-miR-493-3p	2,29	0,032193			
24	hsa-miR-9-3p	-2,22	0,034119			
25	hsa-miR-935	3,12	0,038175			
26	hsa-miR-25-3p	2,01	0,039682			
27	hsa-miR-149-5p	-2,09	0,040908			
28	hsa-miR-675-5p	2,80	0,041530			
29	hsa-miR-614	2,16	0,041853			
30	hsa-miR-493-5p	2,23	0,045817			
31	hsa-miR-32-3p	2,17	0,046501			
32	hsa-miR-519e-3p	2,49	0,048194			

LA reakcijas grupā atlases kritērijiem bija atbilstoši 16 miRNS – trīs no tiem ar pazeminātu ekspresijas līmeni, 13 – ar paaugstinātu. SA reakcijas grupā atlases kritērijiem bija atbilstošas 32 miRNS – septiņas no tiem ar pazeminātu ekspresijas līmeni, 25 – ar paaugstinātu. Jāpiebilst, ka trīs no atlasītajām miRNS abās grupās pārklājās – miR-493-3p, miR-1247-5p un miR-431-5p.

Pieņemot, ka paaugstinātai miRNS ekspresijai ir augstāka bioloģiskā nozīme nekā samazinātai, sekundārās atlases laikā iekļautas tās miRNS, kuru ekspresija audzējā ir paaugstināta, izvērtējot to saistību ar onkogēniem ar miRNS tiešsaistes datubāzi *miRDB* (<https://mirdb.org/>), kas apkopots 3.13. un 3.14. tabulā.

**Sekundārās mērķa miRNS atlasē rezultāti taisnās zarnas vēža audos
pacientiem ar LA reakciju uz NAT un to saistība ar onkogēniem**

Atlasītās miRNS LA grupā	Paaugstinātā ekspresija	p vērtība	MiRNS saistība ar onkogēniem
hsa-miR-665	2,36	0,000280	<i>RAB29, RAP2A, RAB37, RAB5A, RAB39B, RAB7B, RAB3B</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>MET</i> proto-onkogēns; <i>HCK</i> proto-onkogēns (<i>Src</i> kināžu saime); <i>RAS</i> līdzīgais proto-onkogēns A; <i>Pim-2</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-127-5p	2,36	0,002621	<i>SKI</i> līdzīgais proto-onkogēns; <i>DEK</i> proto-onkogēns; <i>RAB6A, RAB21, RAB31</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime).
hsa-miR-99a-3p	2,52	0,008658	<i>RAB2A</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime).
hsa-miR-1244	2,21	0,008839	<i>MYB</i> proto-onkogēnam līdzīgais gēns 1; <i>FGFR1</i> partnera onkogēns 2; <i>Fos</i> proto-onkogēns (<i>AP-1</i> transkripcijas faktora apakšvienība); <i>CBL</i> proto-onkogēns.
hsa-let-7a-2-3p	3,67	0,010734	<i>RAB5C, RAB14, RAB10, RAB40B, RAB7A, RAB35, RAB3A</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>Fli-1</i> proto-onkogēns (<i>ETS</i> transkripcijas faktors); <i>SKI</i> līdzīgais proto-onkogēns; <i>FGFR1</i> partnera onkogēns; <i>FYN</i> proto-onkogēns (<i>Src</i> kināžu saime); <i>Pim-1</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-370-3p	2,27	0,012701	<i>RAB3B, RAB6B, RAB11A, RAB15, RAB7A</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); muskulu <i>RAS</i> onkogēna homologs.
hsa-miR-411-3p	2,30	0,013664	<i>RAB12, RAB21, RAP1B, RAB23, RAB33B</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>LYN</i> proto-onkogēns (<i>Src</i> kināžu saime); <i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 2; <i>Fli-1</i> proto-onkogēns (<i>ETS</i> transkripcijas faktors).
hsa-miR-1185-5p	2,07	0,015143	<i>RAB, RAB14, RAB3C</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime).
hsa-miR-493-3p	3,43	0,020226	<i>RAB22A, RAB1A, RAB30</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>ETS</i> proto-onkogēns 1; <i>SET</i> nukleārais proto-onkogēns; <i>Cbl</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-125b-2-3p	2,21	0,023165	<i>YES</i> proto-onkogēns 1 (<i>Src</i> kināzes saime); <i>CBL1</i> (<i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1); <i>RAB6B, RAB18</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>CRKL</i> (<i>CRK</i> līdzīgais proto-onkogēns); <i>FOSB</i> (<i>FosB</i> proto-onkogēns); <i>AP-1</i> transkripcijas faktora apakšvienība.

Atlasītās miRNS LA grupā	Paaugstinātā ekspresija	p vērtība	MiRNS saistība ar onkogēniem
hsa-miR-1256	2,02	0,024412	RAB25, RAP1B, RAP2C, RAB2A, RAB31, RAB3C, RAB40B (RAS onkogēnu saime); SKIL (SKI līdzīgais proto-onkogēns); SET nukleārais proto-onkogēns; BMI1 proto-onkogēns; KRAS proto-onkogēns.
hsa-miR-1247-5p	2,20	0,034503	Nav saistības ar onkogēniem.
hsa-miR-431-5p	2,56	0,049219	RAB27B, RAB3C, RAB12 (RAS onkogēnu saime).

**Sekundārās mērķa miRNS atlasē rezultāti taisnās zarnas vēža audos
pacientiem ar SA reakciju uz NAT un to saistība ar onkogēniem**

Atlasītie miRNS SA grupā	Paaugstinātā ekspresija (reižu skaits attiecībā pret referenci)	p vērtība	MiRNS saistība ar onkogēniem
hsa-miR-142-5p	2,56	0,004262	<i>RAP1A, RAB10, RAB21, RAB6B, RAB27B, RAB11B, RAB4A, RAB9B</i> (RAS onkogēnu saime); <i>MYCN</i> proto-onkogēns (<i>bHLH</i> transkripcijas faktors); <i>BM11</i> proto-onkogēns; <i>KRAS</i> proto-onkogēns; <i>FGFR1</i> partnera onkogēns 2; <i>FGFR1</i> partnera onkogēns.
hsa-miR-182-3p	9,04	0,007937	<i>RAB3D, RAB9B, RAB5A, RAB11A, RAB22A</i> (RAS onkogēnu saime) <i>Fli-1</i> proto-onkogēns (<i>ETS</i> transkripcijas faktors).
hsa-miR-548c-5p	2,56	0,007944	<i>RAS</i> līdzīgais proto-onkogēns A, <i>RAB8B, RAP2A, RAB27B, RAP1A, RAB31, RAP1B, RAB11A, RAB39A, RAB6B, RAB1A, RAB21, RAB30, AB9B</i> (RAS onkogēnu saime); <i>MYCN</i> proto-onkogēns (<i>bHLH</i> transkripcijas faktors); <i>BM11</i> proto-onkogēns; <i>FGFR1</i> onkogēna partneris 2; JunD proto-onkogēns (<i>AP-1</i> transkripcijas faktora apakšvienība); <i>KRAS</i> proto-onkogēns; <i>MNI</i> proto-onkogēns; <i>SKI</i> līdzīgais proto-onkogēns.
hsa-miR-142-3p	2,88	0,008054	<i>RAB2A, RAB12, RAB3A, RAB3D, RAB39A, RAB23, RAB3B, RAB1A</i> (RAS onkogēnu saime); <i>CRK</i> proto-onkogēns.

Atlasītie miRNS SA grupā	Paaugstinātā ekspresija (reižu skaits attiecībā pret referenci)	p vērtība	MiRNS saistība ar onkogēniem
hsa-miR-21-3p	2,32	0,013818	<i>RAB</i> , <i>RAB18</i> , <i>RAB3C</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>MYCL</i> proto-onkogēns (<i>bHLH</i> transkripcijas faktors); <i>MYB</i> proto-onkogēns (transkripcijas faktors); <i>Cbl</i> proto-onkogēns B; <i>Cbl</i> proto-onkogēns; <i>DEK</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-224-5p	2,82	0,014823	<i>MDM2</i> proto-onkogēns; <i>SET</i> nukleārais proto-onkogēns; <i>RAB31</i> , <i>RAP2C</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>ETS</i> proto-onkogēns 1 (transkripcijas faktors); <i>NRAS</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-876-5p	2,48	0,015213	<i>MET</i> proto-onkogēns; <i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1.
hsa-miR-663b	2,12	0,015651	<i>MNI</i> proto-onkogēns; <i>OSMR</i> (onkostatīna M receptors).
hsa-miR-431-5p	3,10	0,016115	<i>RAB27B</i> , <i>RAB3C</i> , <i>RAB12</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime).
hsa-miR-21-5p	2,82	0,017131	<i>RAB6D</i> , <i>RAB8B</i> , <i>RAP2A</i> , <i>RAP1A</i> , <i>RAB27B</i> , <i>RAB31</i> , <i>RAP1B</i> , <i>RAB39A</i> , <i>RAB11A</i> , <i>RAB6B</i> , <i>RAB1A</i> , <i>RAB21</i> , <i>RAB30</i> , <i>RAB9B</i> , <i>RAB11A</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>SKI</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-548d-5p	2,59	0,020626	<i>RAS</i> līdzīgais proto-onkogēns A; <i>MYCN</i> proto-onkogēns (<i>bHLH</i> transkripcijas faktors); <i>FGFR1</i> onkogēna partneris 2; <i>BM11</i> proto-onkogēns; <i>JunD</i> proto-onkogēns (<i>AP-1</i> transkripcijas faktora apakšvienība); <i>KRAS</i> proto-onkogēns; <i>MNI</i> proto-onkogēns (transkripcijas regulators); <i>SKI</i> līdzīgais proto-onkogēns.
hsa-miR-188-5p	2,27	0,022909	<i>CRK</i> līdzīgais proto-onkogēns; <i>FGFR1</i> onkogēna partneris 2; <i>Pim-2</i> proto-onkogēns; <i>RAP2C</i> , <i>RAB2A</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>ETS</i> proto-onkogēns 2; <i>BOC</i> ar šūnu adhēziju saistītais.
hsa-miR-618	4,04	0,025515	<i>RAB1A</i> , <i>RAB27B</i> , <i>RAP2C</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1; <i>CRK</i> līdzīgais proto-onkogēns; <i>ABL</i> proto-onkogēns 2.

Atlasītie miRNS SA grupā	Paaugstinātā ekspresija (reižu skaits attiecībā pret referenci)	p vērtība	MiRNS saistība ar onkogēniem
hsa-miR-503-5p	4,00	0,028003	<i>MYB</i> proto-onkogēns; <i>SKI</i> proto-onkogēns; <i>RAB35</i> , <i>RAB6B</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>MYB</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1.
hsa-miR-550a-5p	3,96	0,028982	<i>RAB43</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime).
hsa-miR-1247-5p	4,00	0,029120	Nav saistības ar onkogēniem.
hsa-miR-525-5p	2,27	0,030003	<i>RAB39A</i> , <i>RAB44</i> , <i>RAB21</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>ARAF</i> (<i>A-Raf</i> proto-onkogēns); <i>RELA</i> proto-onkogēns; <i>CBL</i> (<i>Cbl</i> proto-onkogēns); <i>MRAS</i> (muskulu <i>RAS</i> onkogēna homologs); <i>MYCL</i> proto-onkogēns (<i>bHLH</i> transkripcijas factors); <i>MNI</i> proto-onkogēns; <i>ABL1</i> (<i>ABL</i> proto-onkogēns 1).
hsa-miR-493-3p	2,29	0,032193	<i>RAB22A</i> , <i>RAB1A</i> , <i>RAB30</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>ETS</i> proto-onkogēns 1; <i>SET</i> kodola proto-onkogēns; <i>Cbl</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-935	3,12	0,038175	<i>RAB39B</i> , <i>RAP2A</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime).
hsa-miR-25-3p	2,01	0,039682	<i>AB23</i> , <i>RAB3C</i> , <i>RAB14</i> , <i>RAB8B</i> , <i>RAP1B</i> , <i>RAP1A</i> , <i>RAP2C</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>SKI</i> proto-onkogēns.
hsa-miR-675-5p	2,80	0,041530	Nav saistības ar onkogēniem.
hsa-miR-614	2,16	0,041853	Nav saistības ar onkogēniem.
hsa-miR-493-5p	2,23	0,045817	<i>RAB27B</i> , <i>RAB5C</i> , <i>RAB10</i> , <i>RAB3C</i> , <i>RAB2A</i> , <i>RAB40B</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); Jun proto-onkogēns (<i>AP-1</i> transkripcijas faktora apakšvienība); <i>MET</i> proto-onkogēns; <i>FGFR1</i> onkogēna partneris 2; <i>SKIL</i> (<i>SKI</i> līdzīgais proto-onkogēns); <i>ABL2</i> (<i>ABL</i> proto-onkogēns 2).

Atlasītie miRNS SA grupā	Paaugstinātā ekspresija (reižu skaits attiecībā pret referenci)	p vērtība	MiRNS saistība ar onkogēniem
hsa-miR-32-3p	2,17	0,046501	<i>KRAS</i> proto-onkogēns; <i>LYN</i> proto-onkogēns; <i>MYB</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1; <i>RAB21</i> , <i>RAB3C</i> , <i>RAB7A</i> , <i>RAB31</i> , <i>RAB22A</i> , <i>RAP2A</i> (<i>RAS</i> onkogēnu saime); <i>NRAS</i> proto-onkogēns; <i>SKI</i> līdzīgais proto-onkogēns; <i>MYB</i> proto-onkogēns; <i>OIT3</i> (onkoproteīna inducētais transkripts 3); <i>CBLL1</i> (<i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1); <i>MRAS</i> (muskulu <i>RAS</i> onkogēna homologs); <i>MYCN</i> proto-onkogēns (<i>bHLH</i> transkripcijas faktors); <i>Fli-1</i> proto-onkogēns; <i>Raf-1</i> proto-onkogēns; <i>RALA</i> , <i>RAS</i> līdzīgais proto-onkogēns A. <i>CBLL1</i> (<i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1).
hsa-miR-519e-3p	2,49	0,048194	<i>CBLL1</i> (<i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1).

Trijām no atlasītajām miRNS nav konstatēta saistība ar onkogēniem, tās ir miR-614, miR-675-5p un miR-1247-5p. Vērtējot atlasīto miRNS saistību ar mērķa onkogēniem, konstatēta atšķirīgu miRNS saistība ar vienu un to pašu onkogēnu. miRNS mērķa onkogēni LA un SA atbildes reakcijas grupā ir apkopoti 3.15. tabulā.

3.15. tabula

**MiRNS mērķa onkogēni LA un SA reakcijas grupā un mērķa onkogēni,
kas ir kopīgi abās grupās**

miRNS mērķa gēni LA reakcijas grupā	
<i>RAS</i> onkogēnu saime: <i>RAB11B</i> <i>RAB15</i> <i>RAB25</i> <i>RAB29</i> <i>RAB33B</i> <i>RAB37</i> <i>RAB6A</i>	Pārējās: • <i>AP-1</i> saime: <i>AP-1</i> transkripcijas faktora apakšvienība, <i>Fos</i> proto-onkogēns, <i>FosB</i> proto-onkogēns; • <i>Cbl</i> saime: <i>CBLL2</i> (<i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 2); • <i>Src</i> tirozīna kināzes saime: <i>FYN</i> proto-onkogēns, <i>HCK</i> proto-onkogēns, <i>YES</i> proto-onkogēns 1; • <i>Pim</i> kināzes saime: <i>Pim-1</i> proto-onkogēns.

miRNS mērķa gēni, kas ir kopīgi abās (LA un SA reakcijas) grupās	
<i>RAS</i> onkogēnu saime: <i>RAB</i> <i>RAB10</i> <i>RAB11A</i> <i>RAB12</i> <i>RAB14</i> <i>RAB18</i> <i>RAB1A</i> <i>RAB21</i> <i>RAB22A</i> <i>RAB23</i> <i>RAB27B</i> <i>RAB2A</i> <i>RAB30</i> <i>RAB31</i> <i>RAB35</i> <i>RAB39B</i> <i>RAB3A</i> <i>RAB3B</i> <i>RAB3C</i> <i>RAB40B</i> <i>RAB5A</i> <i>RAB5C</i> <i>RAB6B</i> <i>RAB6B</i> <i>KRAS</i> proto-onkogēns muskulu <i>RAS</i> onkogēna homologs <i>RAS</i> līdzīgais proto-onkogēns A	Pārējās: • <i>Polycomb</i> grupa: <i>BM11</i> proto-onkogēns; • <i>Cbl</i> saime: <i>Cbl</i> proto-onkogēns; • <i>CBLL1</i> (<i>Cbl</i> proto-onkogēnam līdzīgais 1); • <i>Crk</i> saime: <i>CRK</i> līdzīgais proto-onkogēns; • <i>DEK</i> saime: <i>DEK</i> proto-onkogēns; • <i>ETS</i> saime: <i>ETS</i> proto-onkogēns 1, <i>Fli-1</i> proto-onkogēns; • Tirozīna kināzes receptora saime: <i>FGFR1</i> onkogēna partneris 2, <i>MET</i> proto-onkogēns; • <i>MNI</i> saime: <i>MNI</i> proto-onkogēns; • <i>MYB</i> saime: <i>MYB</i> proto-onkogēnams līdzīgais 1; • <i>MYC</i> saime: <i>MYCL</i> proto-onkogēns; • <i>Pim</i> kināzes saime: <i>Pim-2</i> proto-onkogēns.
miRNS mērķa gēni SA reakcijas grupā	
<i>RAS</i> onkogēnu saime: <i>AB23</i> <i>AB9B</i> <i>RAB39A</i> <i>RAB3D</i> <i>RAB43</i> <i>RAB44</i> <i>RAB4A</i> <i>RAB6D</i> <i>RAB7A</i> <i>RAB8B</i> <i>RAB9B</i> <i>RAP1A</i> <i>RAP1B</i> <i>RAP2A</i> <i>RAP2C</i> <i>NRAS</i> proto-onkogēns	Pārējās: • <i>Abl</i> saime: <i>ABL</i> proto-onkogēns 1, <i>ABL</i> proto-onkogēns 2; • <i>Raf</i> saime: <i>A-Raf</i> proto-onkogēns, <i>Raf-1</i> proto-onkogēns; • <i>BOC</i> saime: <i>BOC</i> šūnu adhēzijas asociētais; • <i>Cbl</i> saime: <i>Cbl</i> proto-onkogēns B; • <i>Crk</i> saime: <i>CRK</i> proto-onkogēns • <i>ETS</i> saime: <i>ETS</i> proto-onkogēns 2; • <i>FGFR</i> saime: <i>FGFR1</i> partnera onkogēns; • <i>AP-1 (Jun/Fos)</i> saime: <i>Jun</i> proto-onkogēns, <i>JunD</i> proto-onkogēns; • <i>Src</i> saime: <i>LYN</i> proto-onkogēns; • <i>MDM2</i> saime: <i>MDM2</i> proto-onkogēns; • <i>MYB</i> saime: <i>MYB</i> proto-onkogēns; • Citokīnu receptoru saime: onkostatīna M receptors; • <i>NF-κB</i> saime: <i>RELA</i> proto-onkogēns; • <i>Ski</i> saime: <i>SKI</i> proto-onkogēns; • Nav klasificēta piederība: <i>OIT3</i> (onkoproteīna inducētais transkripts 3).

Terciārās atlasē laikā atlasītas trīs miRNS no katras grupas (LA un SA) ar visaugstāko p vērtību no katras grupas – miR665, miR-99a-3p un miR127-5p LA grupā un miR-142-5p, miR-548c-5p un miR-182-3p SA grupā – un veikta to validācija pārējos audu paraugos.

3.3.3. MiRNS validācijas rezultāti

Validācijas etapā statistisku ticamību apliecināja tikai miR-99a-3p LA grupā miR-142-5p un miR-182-3p SA grupā (3.16. tabula).

3.16. tabula

Validācijas etapa statistiskie rezultāti

SA reakcijas grupa						
MiRNS ar paaugstinātu ekspresiju	t-tests		pāru t-tests		Mann-Whitney tests	
	T statistiskais	p vērtība	T statistiskais	p vērtība	U1	p vērtība
miR-142-5p	2,47826	0,022241	3,069753	0,011846	102	0,007097
miR-548c-5p	1,700644	0,104508	2,27164	0,046441	82	0,167905
miR-182-3p	2,537534	0,019594	3,368208	0,007143	93	0,035616
miR-151-5p	0,101803	0,919927	0,134902	0,895366	58	0,895514
miR-361-3p	1	1	1	1	1	1
LA reakcijas grupa						
MiRNS ar paaugstinātu ekspresiju	t-tests		pāru t-tests		Mann-Whitney tests	
	T statistiskais	p vērtība	T statistiskais	p vērtība	U1	p vērtība
miR-665	-0,30221	0,76433	-0,36101	0,722538	207	0,763745
miR-99a-3p	2,353468	0,024521	2,224232	0,039969	180	0,027886
miR-127-5p	0,578669	0,566627	0,615609	0,546307	162	0,579801
miR-151-5p	0,879873	0,385105	0,890777	0,385482	207	0,303799
miR-361-3p	1	1	1	1	1	1

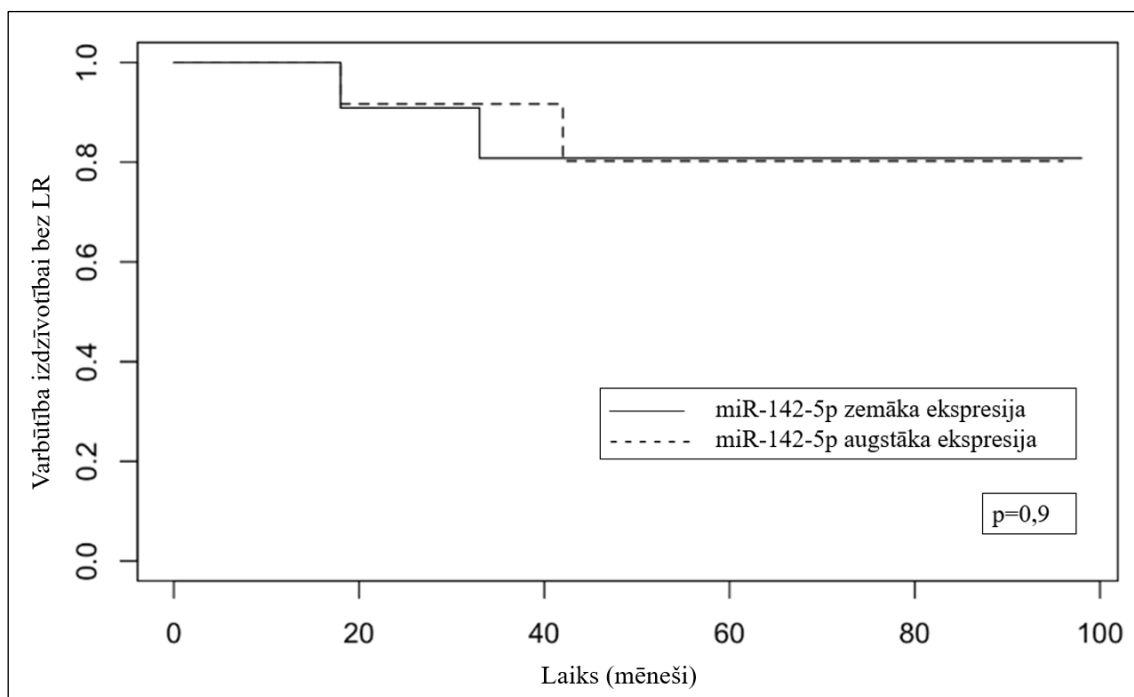
MiRNS, kas uzrādīja statistisku ticamību visos testos, ir izceltā drukā.

3.3.4. No slimības brīvās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes rādītāji atkarībā no miRNS ekspresijas līmeņa taisnās zarnas vēža audos pēc NAT

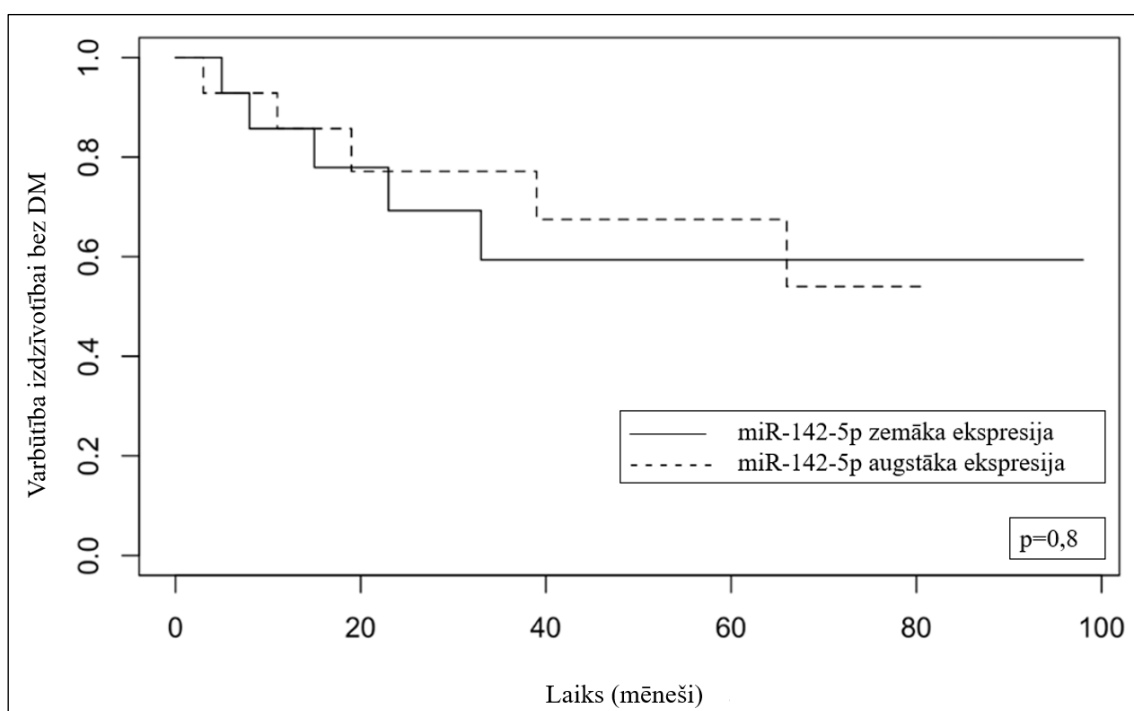
DFS un OS rādītāju saistības noteikšanai ar miRNS ekspresijas līmeni vērtētas tikai tās miRNS, kas apliecināja statistisku ticamību visos paraugos – miR-142-5p, miR-182-3p un miR-99a-3p. Abas pētījuma grupas (LA un SA) tika apvienotas un turpmāk dzīvildzes rādītāji (no LR un DM brīvā dzīvildze un OS) izvērtēti atkarībā no konkrētā miRNS ekspresijas līmeņa (augstāks vai zemāks).

Dzīvildzes rādītāji atkarībā no miR-142-5p ekspresijas līmeņa

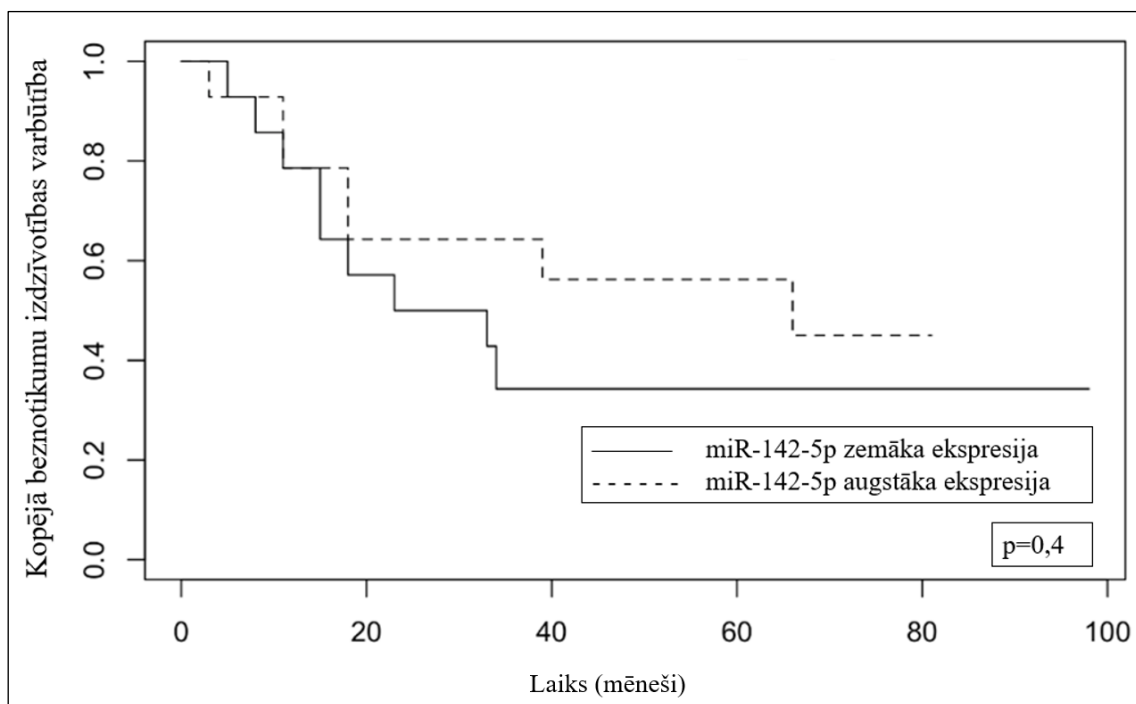
DFS, no LR un DM brīvā dzīvildze un OS rādītāji atkarībā no miR-142-5p ekspresijas atspoguļoti 3.13.–3.16. attēlā.



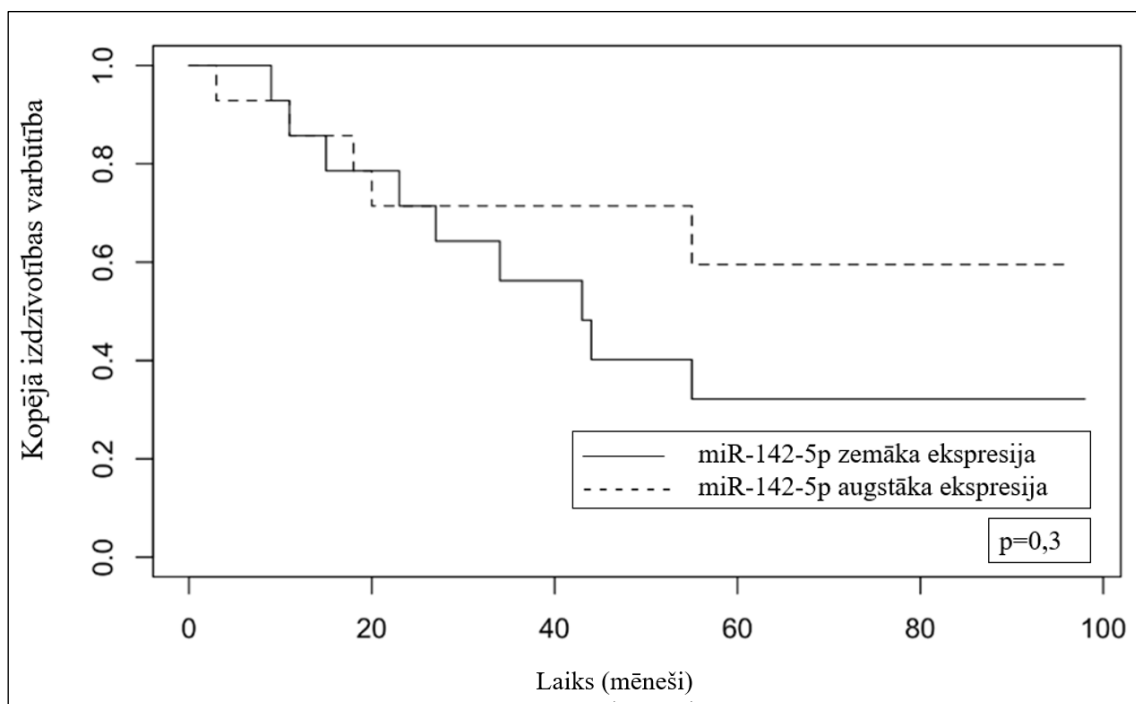
3.13. attēls. No LR brīvā dzīvildze atkarībā no miR-142-5p ekspresijas līmeņa



3.14. attēls. No DM brīvā dzīvildze atkarībā no miR-142-5p ekspresijas līmeņa



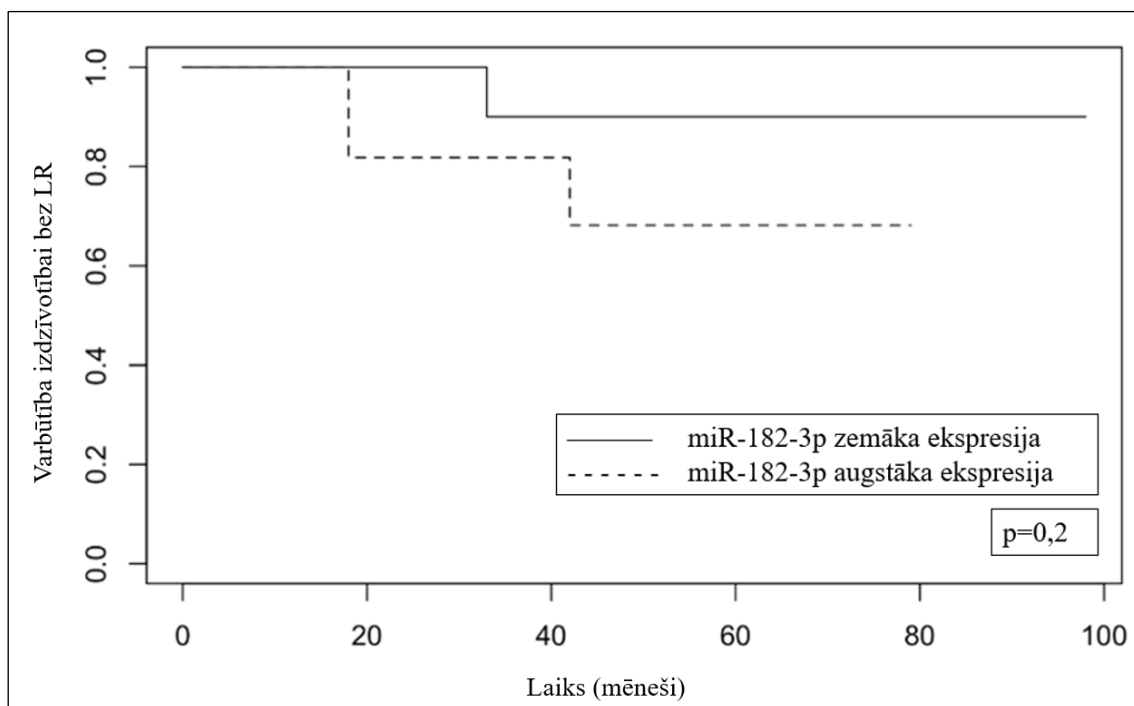
3.15. attēls. DFS atkarībā no miR-142-5p ekspresijas līmeņa



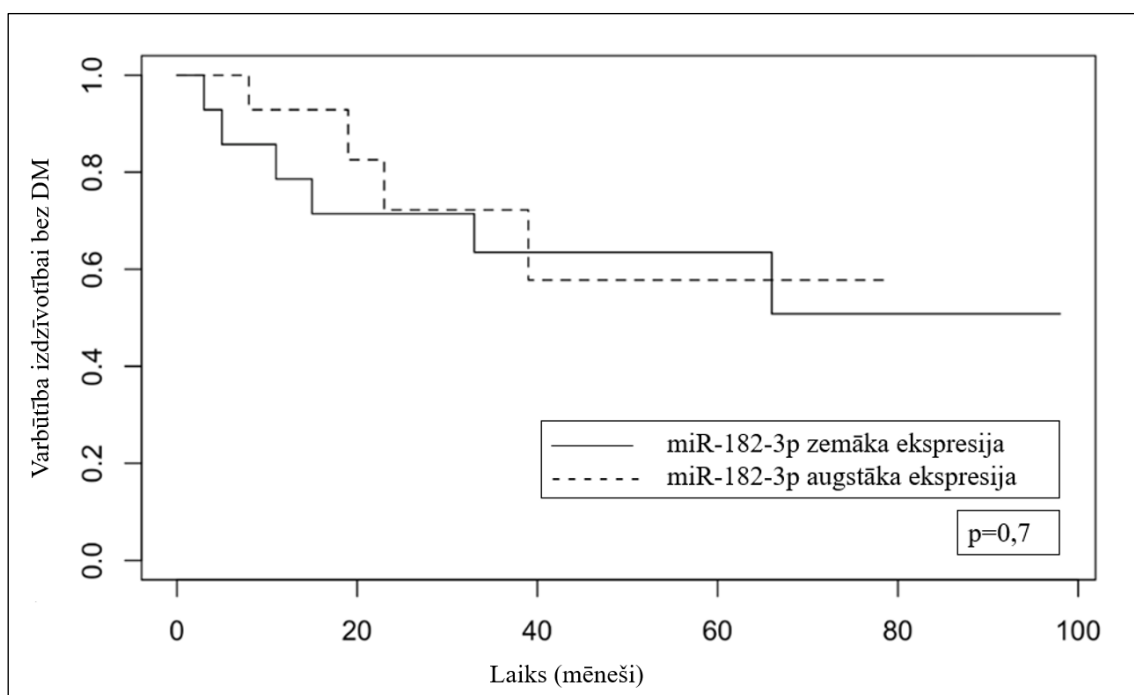
3.16. attēls. OS atkarībā no miR-142-5p ekspresijas līmeņa

Dzīvildzes rādītāji atkarībā no miR-182-3p ekspresijas līmeņa

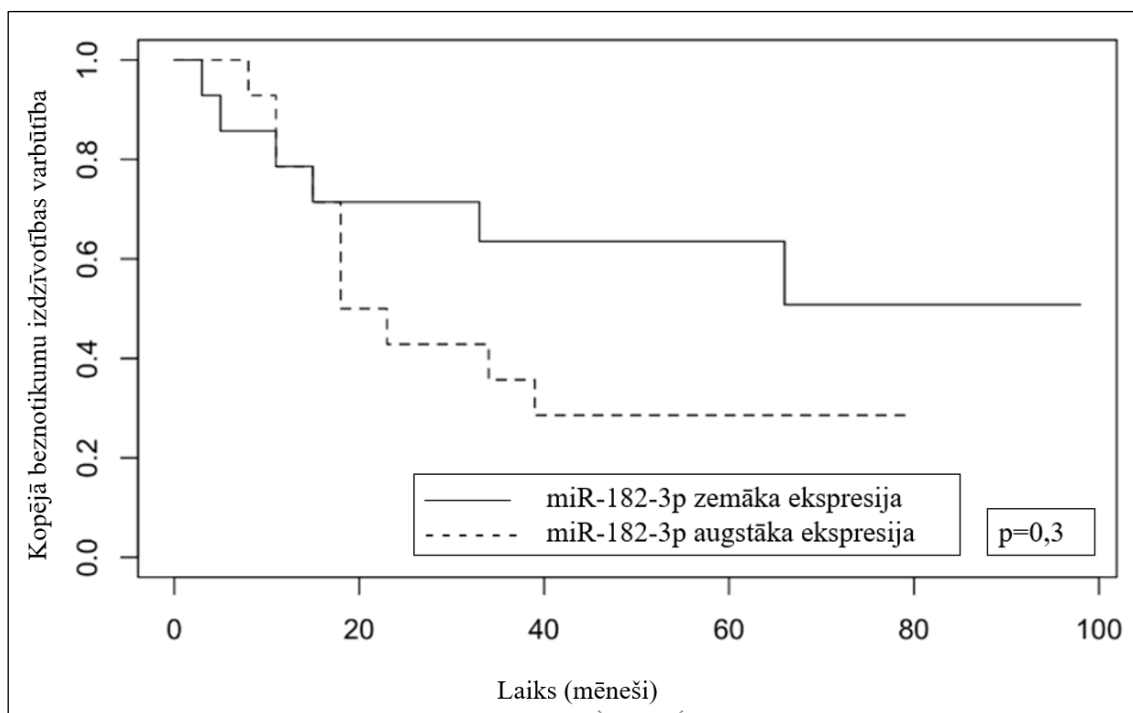
DFS, no LR un DM brīvā dzīvildze un OS rādītāji atkarībā no miR-182-3p ekspresijas atspoguļoti 3.17.–3.20. attēlā.



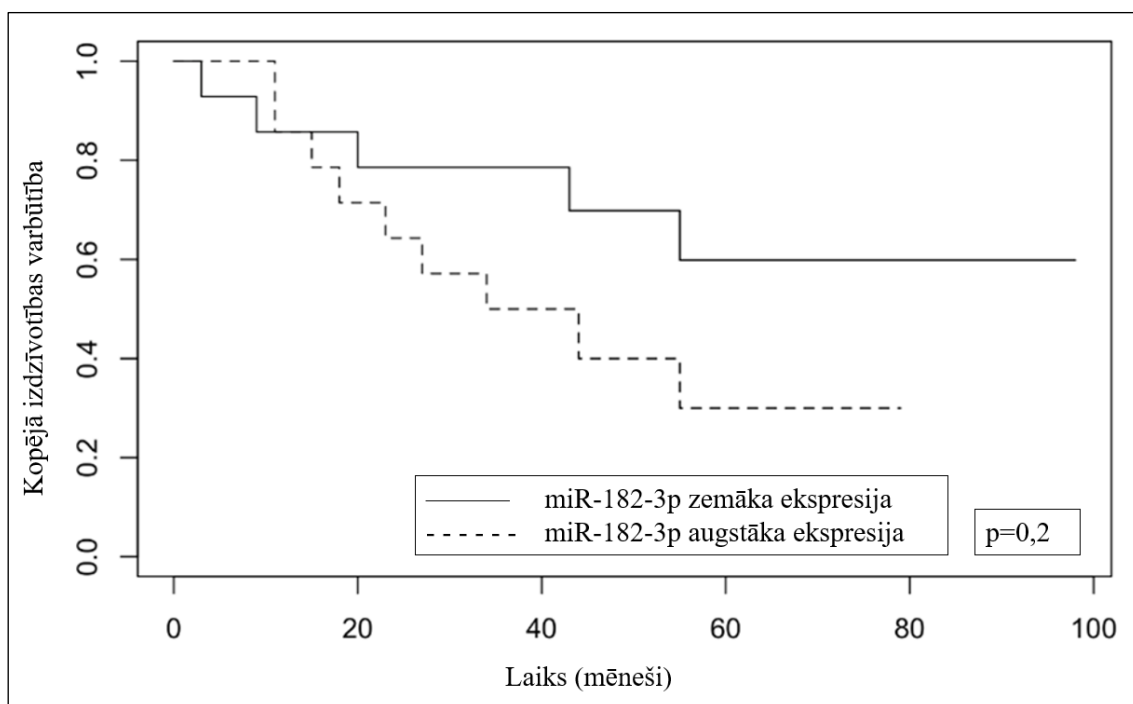
3.17. attēls. No LR brīvā dzīvildze atkarībā no miR-182-3p ekspresijas līmeņa



3.18. attēls. No DM brīvā dzīvildze atkarībā no miR-182-3p ekspresijas līmeņa



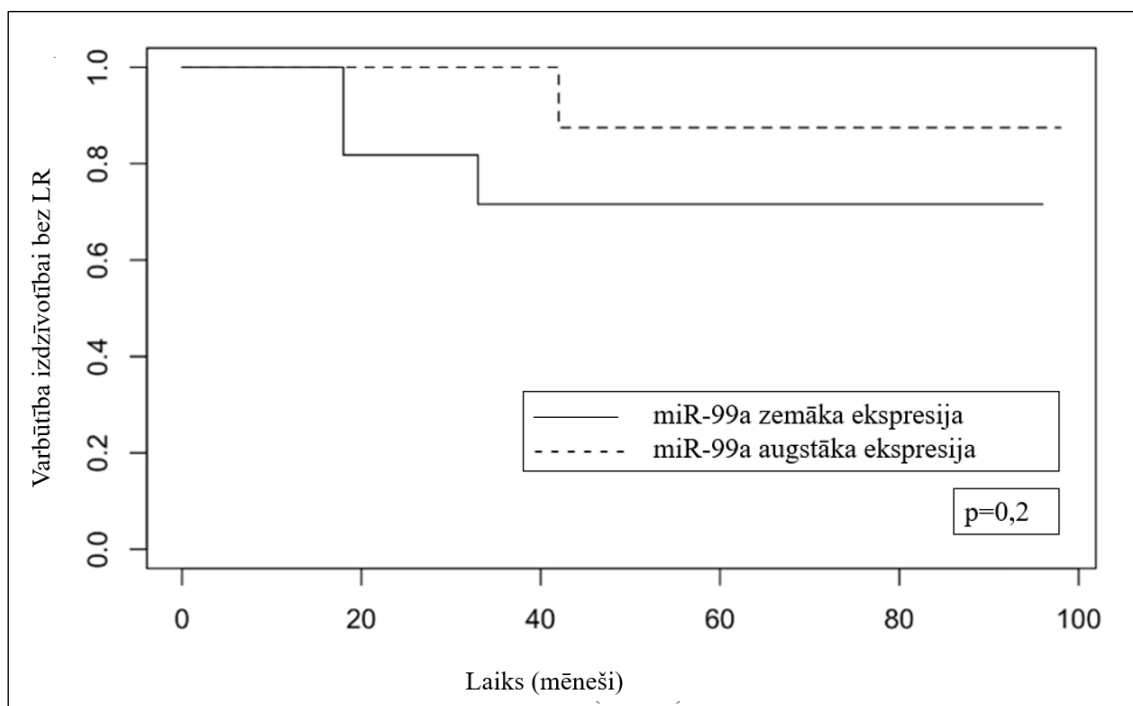
3.19. attēls. DFS atkarībā no miR-182-3p ekspresijas līmeņa



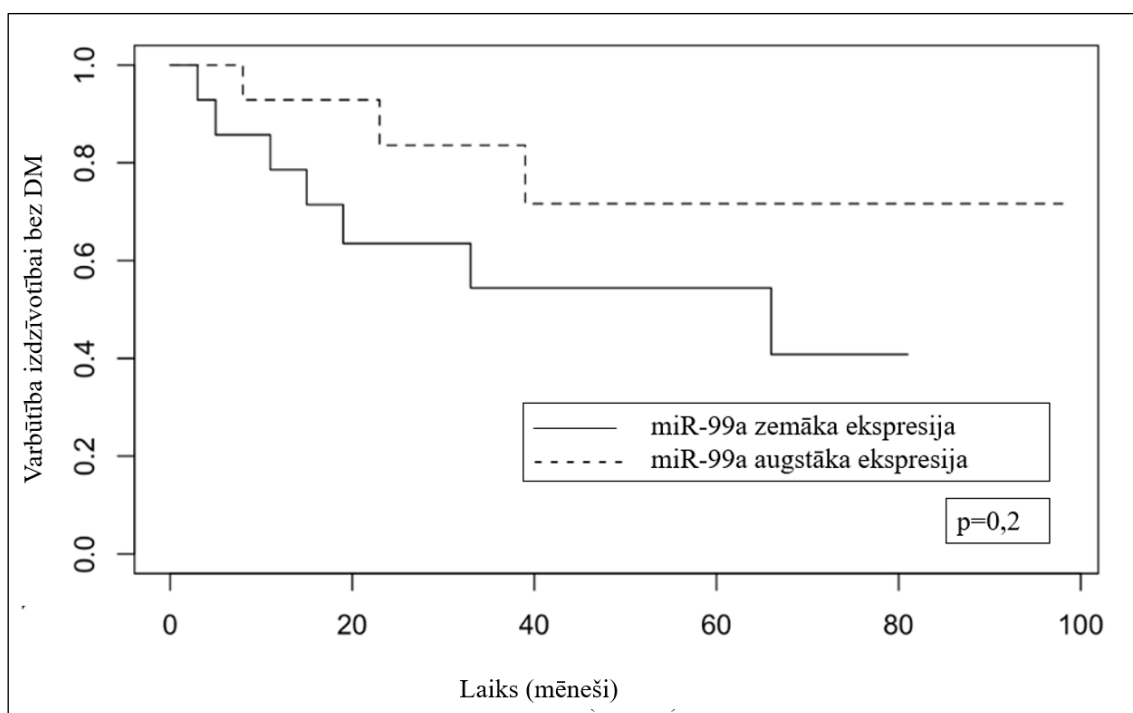
3.20. attēls. OS atkarībā no miR-182-3p ekspresijas līmeņa

Dzīvildzes rādītāji atkarībā no miR-99a-3p ekspresijas līmeņa

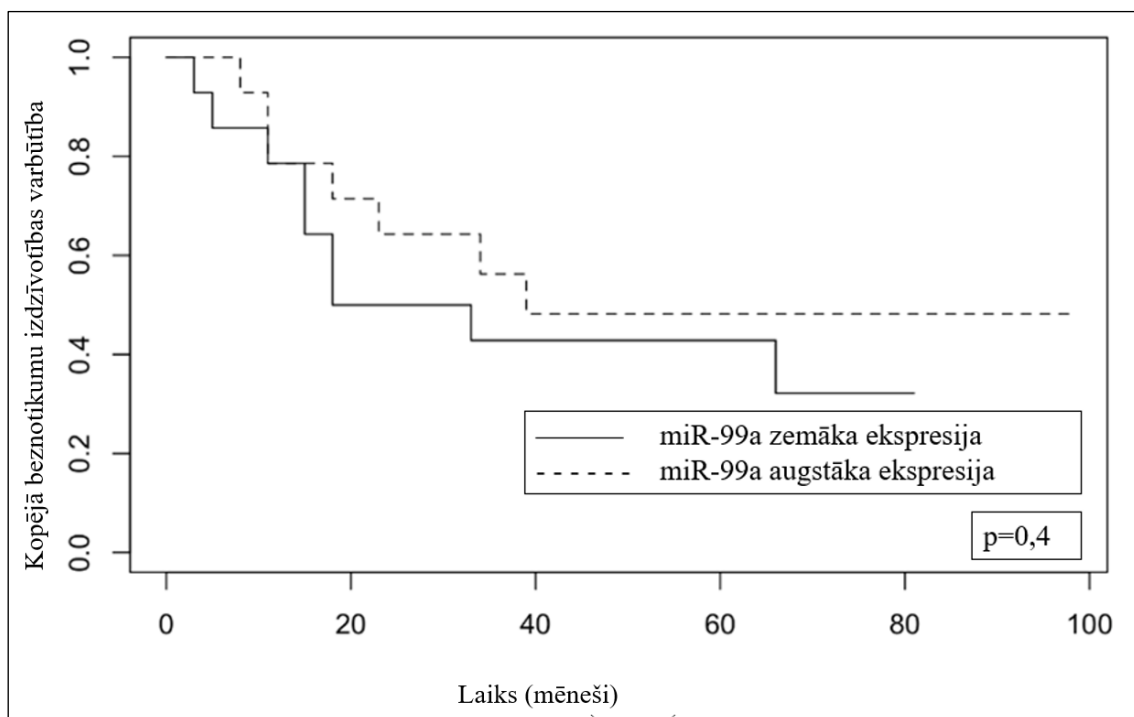
DFS, no LR un DM brīvā dzīvildze un OS rādītāji atkarībā no miR-99a-3p ekspresijas atspoguļoti 3.21.–3.24. attēlā.



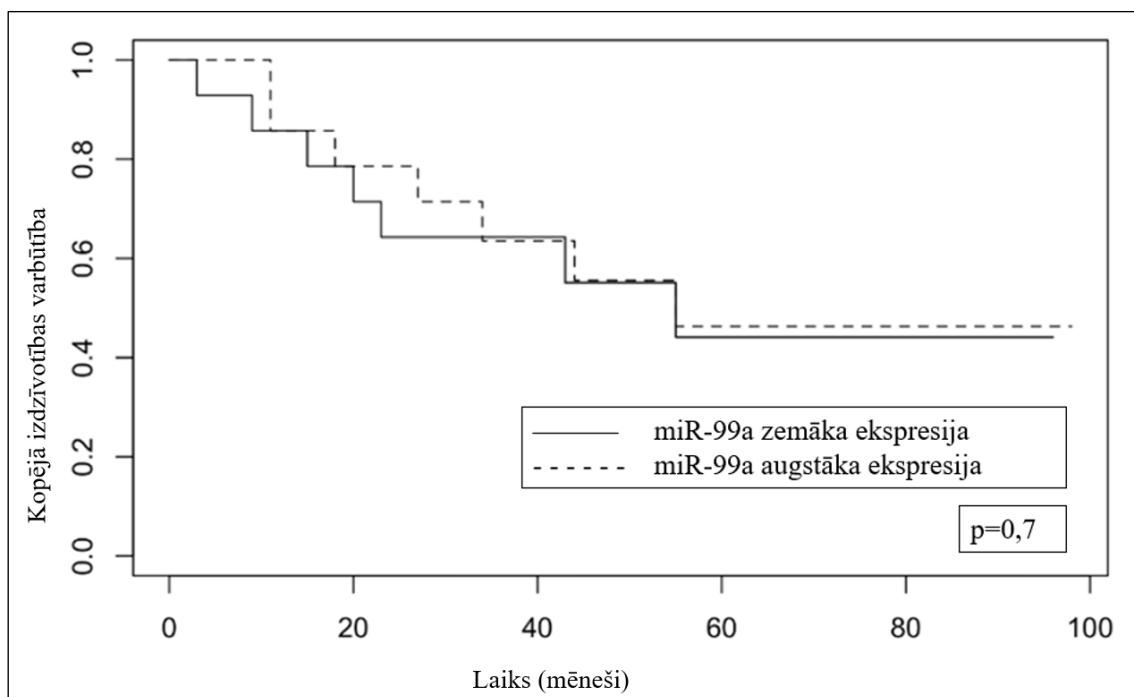
3.21. attēls. No LR brīvā dzīvildze atkarībā no miR-99a ekspresijas līmeņa



3.22. attēls. No DM brīvā dzīvildze atkarībā no miR-99a ekspresijas līmeņa



3.23. attēls. DFS atkarībā no miR-99a ekspresijas līmeņa



3.24. attēls. OS atkarībā no miR-99a ekspresijas līmeņa

4. Diskusija

Promocijas darbs ir veidots no trim daļām, kuras caurvij nemetastātiska un lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža tēma, lai vērstu uzmanību uz taisnās zarnas vēža klīniskā raksturojuma daudzveidību, dažādu faktoru nozīmi ārstēšanas efektivitātes, slimības recidīva un kopējās dzīvildzes prognozēšanā, kā arī ārstēšanas scenāriju variabilitāti, kam ir ietekme uz pacienta dzīves kvalitāti un onkoloģisko iznākumu. Taisnās zarnas vēzis savas anatomiskās lokalizācijas dēļ (ar to domājot gan par audzēja anatomisko līmeni taisnajā zarnā, gan arī par blakus esošajiem orgāniem un struktūrām) jebkādas ārstēšanas, kā arī neārstēšanas gadījumā ir saistīts ar būtisku ietekmi uz dzīves kvalitāti. Urīna un anāla inkontinence, defekācijas un urinācijas ieradumu maiņa, hronisks iegurņa sāpju sindroms, seksuāla disfunkcija, kā arī emocionāls diskomforts, kas saistīts ar visu iepriekš minēto vai pastāvīgas stomas izveides dēļ, – tie ir hroniski stāvokļi, kas ir sastopami pacientiem gan pēc mazā iegurņa apstarošanas, gan ķirurģiskas ārstēšanas. Zinot un paredzot šīs taisnās zarnas vēža īpatnības attiecībā uz cilvēka ķermeņa funkcionalitāti un dzīves kvalitāti, mūsdienās, runājot par taisnās zarnas vēža ārstēšanu, vienlīdz svarīgi ir panākt ne tikai vislabāko onkoloģisko rezultātu, bet arī funkcionālo iznākumu. Meklējot informāciju dažādās zinātnisko publikāciju datu bāzēs, kā arī apmeklējot starptautiska mēroga tālākizglītības pasākumus, ir vērojama zināma tendence mūsdienu aktuālajos taisnās zarnas vēža pētniecības jautājumos, un šobrīd tie ir:

1. Taisnās zarnas vēža raksturlielumi (molekulārie, attēldiagnostiskie un histopatoloģiskie), kas ļauj prognozēt audzēja atbildes reakciju uz NAT un vispārējo prognozi, kā arī izmantot personalizētāku ārstēšanas pieeju.
2. Totālas NAT pielietojums un NAT optimizēšana – personalizēta pieeja, kas ietver terapijas ilguma, intensitātes un shēmu kombināciju variācijas, lai panāktu pēc iespējas labāko audzēja atbildes reakciju un mazinātu ar ārstēšanu saistītās blaknes.
3. Orgānu saudzējošo taktiku, tostarp *W&W* stratēģijas, drošība, efektivitāte un ilgtermiņa iznākumi.
4. Mazinvazīvu un precīzu rīku (audu vai asins paraugu testu) radīšana agrīnai ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanai.
5. Mazinvazīvās ķirurģiskās ārstēšanas tehnikas (transanāla mazinvazīvā ķirurģija, laparoskopiskā un robotu ķirurģija) ārstēšanas iznākuma uzlabošanai.
6. Imūnterapijas loma *MSI-high* un uz ārstēšanu refraktāru audzēju gadījumā.
7. Taisnās zarnas vēža ģenētiskā un molekulārā profilēšana augsta riska pacientu identifikācijai un mērķterapijas lietošanai.
8. LR un DM pamatmehānismi un pasākumi to prevencijai.

9. Dzīves kvalitātes jautājumi – mazā iegurnā orgānu funkcijas saglabāšana un pacientu subjektīvais dzīves kvalitātes novērtējums.

Kā redzams, visi iepriekš uzskaitītie temati ir vērsti uz savlaicīgāku, precīzāku un mazāk invazīvu diagnostiku (ne tikai primāras saslimšanas, bet jo īpaši aktīvi noritošas slimības gadījumā), efektīvāku sistēmisko terapiju un mazāk invazīvu un dzīves kvalitāti ietekmējošu ķirurģisko ārstēšanu. Šī iemesla dēļ darbs ir veltīts taisnās zarnas vēža prognostisko faktoru izpētei. Retrospektīvajā analīzē veikta pacientu klīnisko datu apkopošana un sistematizēšana atkarībā no audzēja atbildes reakcijas uz NAT. Balstoties uz radioloģisko un patohistoloģisko izvērtējumu, taisnās zarnas vēža atbildes reakcijas uz NAT veido spektru – sākot no pilnas audzēja remisijas, beidzot ar audzēja pilnīgu areaktivitāti uz terapiju. Pētnieciskā darba pirmajā daļā apkopoti gadījumi, kad ir sasniegta audzēja cCR un pielietota *W&W* stratēģija. Pirmo reizi Latvijā veikta šo gadījumu analīze un rezultātu publicēšana. Otrajā darba daļā ir analizēti līdz šim ikdienas praksē zināmie faktori (pirmsterapijas un pēcterapijas radioloģiskie raksturlielumi, patohistoloģiskie parametri, gaidīšanas laiks no NAT pabeigšanas līdz operācijai) un to ietekme uz onkoloģisko iznākumu. Trešā darba daļa ir veltīta ierosmei par jauniem, patlaban pētniecībā aktuāliem taisnās zarnas vēža biomarkšiem – miRNS kā taisnās zarnas vēzi raksturojošais un prognostiskais faktors –, ņemot vērā, ka šobrīd klīniskajā praksē lietoto markšieru jutīgums un specifiskums ir ierobežots.

4.1. Klīniskais raksturojums un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kam pēc NAT konstatēta audzēja pilna klīniska remisija un nesevoja ķirurģiska ārstēšana

Pētījumu dati liecina, ka cCR pēc NAT tiek konstatēta 10–40 % gadījumu, ko ietekmē multipli faktori (Glynne-Jones et al., 2017; Wei et al., 2018). Pamatojoties uz pašreizējiem datiem, var secināt, ka šajā pētījumā cCR incidence ir salīdzinoši zema – tā konstatēta 10 gadījumos, kas sastāda 11 % no pētījumā iekļautajiem pacientiem. Jāņem vērā, ka šī rādītāja variabilitāti ietekmē pacientu atlases kritēriji (šajā pētījumā netika iekļauti pacienti, kuri turpinājuši ārstēšanu citā stacionārā, kas ierobežo ārstēšanas rezultāta izsekojamību). Turklāt 13 pacientiem (*Dworak* 4 grupa) tika konstatēta pCR, kam potenciāli varēja tikt piemērota *W&W* stratēģija. Turklāt, veicot pēcterapijas atkārtotu izvērtēšanu (*re-staging*), pastāv relatīva subjektivitāte, jo pašreizējās klīniskās un radioloģiskās metodes cCR noteikšanā nav absolūtas. Līdz ar to situācijās, kad ir šaubas, lēmums tiek pieņemts par labu ķirurģiskai ārstēšanai, kas kopumā var ietekmēt cCR incidenci pētāmajā grupā.

Lai gan ir zināms, ka potenciāli labāka atbildes reakcija uz NAT ir sagaidāma pacientiem ar zemāku audzēja T stadiju (augstāka audzēja T stadija vai lokoreģionālo limfmezglu iesaiste samazina cCR sasniegšanas varbūtību), tomēr šī pētījuma ietvaros lielākajai

daļai pacientu pirms NAT konstatēta III stadija un reģionāla specifiska limfadenopātija (Huang, Huang and Ma et al., 2020). Līdzīgs pacientu klīniskais raksturojums ir atrodams arī citos pētījumos, kas norāda uz to, ka audzēja stadija pirms NAT ne vienmēr ir noteicošais faktors pēcterapijas iznākumam (Dossa et al., 2017; Renehan et al., 2016).

Neskaitot audzēja invāzijas pakāpi, pastāv vairāki citi audzēja raksturojoši klīniskie un morfoloģiskie parametri, kas prognozē iespējami sliktāku reakciju uz NAT, piemēram, audzēja izmērs ≥ 3 cm, tilpums, audzēja apkārtmērs > 60 %, augstāka audzēja lokalizācija virs anālās malas, makroskopiska ulcerācija, zemāka audzēja diferencēšanās pakāpe, mucinozā komponente (Das et al., 2007; Bitterman et al., 2015; Huang, Huang and Ma et al., 2020; Huang et al., 2019; Choi et al., 2016; Yu et al., 2014; Dayde et al., 2017). Šajā pētījumā diviem pacientiem audzējs bija lokalizēts taisnās zarnas proksimālajā daļā, diviem – vidējā trešdaļā, pārējiem sešiem – distālajā daļā. Pacienti ar taisnās zarnas vēzi jebkurā anatomiskajā līmenī tiek uzskatīti par potenciāliem *W&W* kandidātiem, ja vien tiek panākta cCR, tomēr zemu lokalizēta audzēja gadījumā ir sagaidāms vislielākais ieguvums, ņemot vērā, ka distālu audzēju gadījumā nepieciešams veikt zemu taisnās zarnas rezekciju vai abdominoperineālu ekscīziju, kas ievērojami ietekmē dzīves kvalitāti. Zemāk lokalizētiem audzējiem ir ne tikai augstāka iespēja sasniegt cCR, bet, ja tas notiek, distālo taisnās zarnas segmentu ir daudz vieglāk kontrolēt turpmākās *W&W* aktīvās uzraudzības ietvaros (Huang, Huang and Ma et al., 2020). Šajā pētījuma grupā audzēja izmērs tā lielākajā dimensijā nepārsniedza 5,1 cm, tomēr 7 gadījumos no 10 tā lielums bija ≥ 3 cm. Vidējais zarnas aptvērums ar audzēju – 71 %, un 6 gadījumos no 10 tas bija > 60 %. Kā redzams šajā pētījuma grupā, ir vērojama klīnisko parametru variabilitāte, taču jāņem vērā, ka grupu veido neliels pacientu skaits, tādēļ nav iespējams runāt par statistiski ticamām tendencēm. Tomēr attiecībā uz audzēja diferencēšanās pakāpi lielākajai daļai pacientu konstatēts augstu diferencēta (*Grade 1*) adenokarcinoma, bet nevienam pacientam netika konstatēta zemu diferencēta (*Grade 3*) adenokarcinoma, apstiprinot sakarību starp zemāku audzēja diferencēšanās pakāpi un mazāku iespēju sasniegt cCR.

Visiem pacientiem tika noteikts onkomarķieru CEA un CA 19-9 līmenis pirms un pēc NAT. Deviņos no desmit gadījumiem pirms ārstēšanas CEA un CA 19-9 nebija paaugstināts, kas ir viens no prognostiskiem rādītājiem labai atbildes reakcijai uz NAT un norāda uz lielāku iespējamību sasniegt cCR (Wei et al., 2018; Kosinski et al., 2012).

PSKUS Onkoloģijas klīnikā pacienti saņem NAT atbilstoši standartizētām ārstēšanas shēmām un netika lietotas īpašas ārstēšanas shēmas vai algoritmi, kas varētu ietekmēt cCR incidenci, lai gan ir vairāki pētījumi, kuros izvērtēta papildu ĶT līdzekļu, piemēram, oksaliplatīna, *EGFR* un *VEGFR* inhibitoru, lietderība kombinācijā ar fluoropirimidīniem, lai uzlabotu audzēja reakciju uz NAT (Beppu et al., 2017; Clifford et al., 2018; Bernier et al., 2018).

Šajā pacientu grupā pēcterapijas izvērtēšana tikai veikta 6–12 nedēļas pēc NAT pabeigšanas. Rekomendētais laika intervāls no NAT pabeigšanas līdz atkārtotai stadijas noteikšanai ir 6–8 nedēļas – tas ir laika posms, kurā tiek sasniegta audu atbildes reakcija uz ST, notiek atjaunošanās pēc ST ietekmes, kā arī vēl nav attīstījusies ST iniciēta audu fibroze (Wei et al., 2018). Audzēja atbildes reakcija uz NAT ir laika atkarīga – dažkārt paiet pat vairāki mēneši, līdz tiek sasniegta maksimālā audzēja redukcija. Galvenais izaicinājums ir izvēlēties optimālo atkārtotās izvērtēšanas laika punktu, kad audzējs ir sasniedzis maksimālo redukciju, tādējādi palielinot pacienta piemērotību *W&W* stratēģijai, vienlaikus nekompromitējot ķirurģiskās ārstēšanas iznākumu gadījumos, kad tā ir neizbēgama. Vairākos pētījumos ir konstatēts, ka, pagarinot gaidīšanas laiku līdz atkārtotai izvērtēšanai pēc NAT, ir iespējams sasniegt augstāku cCR incidenci (Valk van der et al., 2018).

Vidējais pacientu novērošanas ilgums šajā pētījumā *W&W* pacientu grupā – 48 mēneši (4 gadi). Visbiežāk LR un DM, ja attīstās, tiek konstatēts pirmo divu gadu laikā pēc novērošanas taktikas uzsākšanas, līdz ar to šajā laika periodā tiek rekomendēta visrūpīgākā novērošana (Valk van der et al., 2018). Līdz šim publicētajos pētījumos konstatētais LR risks ir 15–30 % un DM risks ir 4–14 % (López-Campos et al., 2020; Habr-Gama et al., 2017). Šāda statistiska attiecība ir novērojama arī šī pētījuma grupā – LR attīstījās diviem no 10 pacientiem, bet DM vienam no 10 pacientiem.

Ņemot vērā pastāvošo LR un DM risku, *W&W* taktika ir uzskatāma par stratēģiju, kas lietojama tikai stingri selektētos gadījumos. Tomēr jāievēro, ka pat šajā rūpīgi atlasītajā pacientu grupā pastāv dažādas atšķirības starp pētījumu centriem, kas nosaka *W&W* taktikas rezultātu variabilitāti. *W&W* stratēģija šķiet pievilcīga gan klīnicistiem, gan pacientiem, ņemot vērā, ka individualizēta ārstēšanas pieeja ir pašreizējā tendence. Neapstrīdami, *W&W* taktika ir sniegusi labumu vairumam pacientu ar cCR, tādēļ tā ir vērtīgs stratēģiskais modelis, kas būtiski uzlabo pacienta dzīves kvalitāti. Tomēr līdz šim iegūtie rezultāti liecina, ka mēs vēl pilnībā neizprotam, kuri gadījumi ir vispiemērotākie *W&W* taktikai, ņemot vērā, ka daļai pacientu attīstās lokāls recidīvs. Rūpīga pacientu atlase, ievērojot noteiktus kritērijus, varētu uzlabot šīs stratēģijas onkoloģiskos rezultātus. Skaidra prognostisko faktoru definēšana, kas ietekmē audzēja atbildi, vai arī riska skalas izveide, kas iekļauj pozitīvus un negatīvus prognostiskos faktorus, sniegtu iespēju labāk atlasīt pacientus *W&W* stratēģijai.

Neskaitāmi pētījumi ir veltīti klīnisko parametru izvērtēšanai, balstoties uz taisnās zarnas vēža molekulārbioloģiskajām īpašībām, lai prognozētu un precīzi izvērtētu audzēja atbildes reakciju uz NAT. Diemžēl nevienā no šiem pētījumiem nav atrasts marķieris ar tādu klīnisko vērtību, kas ikdienas praksē būtu nekomplīcēts un piemērojams visiem pacientiem (Fokas et al., 2014). Jāņem vērā arī tas, ka pašlaik nav absolūtu radioloģisku kritēriju cCR

diagnosticēšanai, jo pēcterapijas fibrotiskās izmaiņas nereti ir grūti diferencējamas no reziduālajiem audzēja audiem. Ja pēcterapijas izmeklējumā ir šaubas par atradi, tad lēmums vienmēr tiek pieņemts par labu onkoloģiski drošākai izvēlei – ķirurģiskai ārstēšanai.

W&W stratēģija ir piemērota pacientiem, kuri ir gatavi orgānu saglabājošai taktikai, ir labi informēti par šīs stratēģijas ierobežojumiem, ir motivēti stingrai uzraudzībai, kuriem ir pieejamas labas veselības aprūpes iespējas un kuri spēj pieņemt relatīvo neziņu par slimības norisi.

Rūpīgāka recidīva gadījumu analīze varētu sniegt papildu informāciju par potenciālajiem recidīva riska faktoriem. Diemžēl šādus pētījumus ierobežo nelielais cCR pacientu skaits izolētos centros un vēl mazāks pacientu skaits, kam pēc cCR konstatēšanas attīstās LR. Lielākā daļa publicēto pētījumu ir retrospektīvi un sākas ar pilnas klīniskas remisijas kohortu, nevis ar pacientu kopu, kas uzsākusi NAT. Turklāt onkoloģiskos rezultātus nereti ietekmē pētījumu populācijas heterogenitāte – dažādas pacientu vecuma kategorijas, pavadošās blakusslimības un medikamentozā terapija, audzēja stadijas, ārstēšanas režīmi un pēcterapijas izvērtēšanas intervāli, kā arī dažādi *W&W* uzraudzības protokoli. Ņemot vērā, ka *W&W* stratēģija kļūst arvien pieņemamāka, balstoties uz pētījumu rezultātiem, kas veikti specializētos onkoloģijas centros, cCR gadījumā tā būtu jāapsver kā alternatīva ķirurģiskai ārstēšanai pēc NAT, izvirzot par mērķi taisnās zarnas saglabāšanu.

Pastāvot plašu klīnisko pētījumu trūkumam par *W&W* taktikas rezultātiem, 2014. gadā tika izveidota *IWWD*. Tas ir starptautisks projekts, ko iniciējis Šampalimaudas biomedicīnas pētījumu fonds (Lisabona), vadošie pētnieki (no Leidenas universitātes Medicīnas centra un Nīderlandes Vēža institūta, *Angelita & Joaquim Gama* institūta Sanpaulu) ar *ESSO* (*European Society of Surgical Oncology*) un *EURECCA* (*European Registry of Cancer Care or EUropEan CanCer Audit*) atbalstu. *IWWD* mērķis – apkopot pieejamos datus par orgānus saudzējošās stratēģijas izmantošanu, tās ieguvumiem, riskiem un onkoloģisko drošumu. Šobrīd tajā ir iesaistījušās 26 valstis (43 pētniecības centri) no visas pasaules. 2022. gada sākumā šajā datubāzē bija reģistrēti apmēram 2200 pacientu. Patlaban šajā datubāzē ir apkopots lielākais *W&W* pacientu skaits (<https://www.cast-cancer.eu/>).

W&W taktika PSKUS pirmo reizi izmantota 2018. gadā. Jāpiebilst, ka tobrīd nepastāvēja noteiktas pacientu novērošanas vadlīnijas, kā arī atbildības jomu sadalījums starp speciālistiem attiecībā uz novērošanu, kas varēja būtiski ietekmēt onkoloģisko drošību. Konstatējot šīs nepilnības, promocijas darba tēmas izstrādes ietvaros iniciēta darba grupa ar ķirurgu, onkologu ķīmijterapiju, onkologu staru terapiju un radiologu piedalīšanos, kā rezultātā izstrādātas lokālās PSKUS vadlīnijas šādu pacientu vadīšanai (“Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas” – apstiprinātas 2025. g. (13. pielikums)). Tika iniciēts jauns pētījums ar nolūku veikt

turpmāku *W&W* stratēģijas rezultātu izvērtēšanu (30.12.2022. saņemta RSU PĒK atļauja 2-PĒK-4/640/2022), un tā ietvaros ir uzsākta sistemātiska *W&W* stratēģijas pielietošana PSKUS. Kopš 2022. gada septembra PSKUS kā pētījumu centrs ir pievienojusies arī *IWWD* (šobrīd vienīgais pētījumu centrs no Baltijas), noslēdzot sadarbības līgumu ar *LUMC*. Šī promocijas darba pētījums ir kalpojis par pamatu nākamajam pētnieciskajam darbam, lokālu vadlīniju izstrādei, starptautiskai dalībai prospektīvā pētījumā (*IWWD*) un jaunas stratēģijas lietošanai pacientiem ar taisnās zarnas vēzi, un tā ietvaros pirmo reizi Latvijā ir apkopoti *W&W* taktikas rezultāti.

4.2. Audzēja prognostisko faktoru un dzīvildzes analīze pacientiem ar anorektālu adenokarcinomu, kas saņēmuši NAT un sekojošu radikālu ķirurģisku ārstēšanu

Taisnās zarnas vēža prognostiskie faktori gan literatūrā, gan šī pētījuma ietvaros tiek vērtēti divos kontekstos – audzēja primārie parametri un to prognostiskā vērtība pirms jebkāda veida ārstēšanas uzsākšanas un audzēja pēcterapijas prognostiskie rādītāji (pēc ķirurģiskas ārstēšanas). Audzēja primārie parametri ietver pacienta vispārējos klīniskos raksturlielumus un audzēja radioloģiskos, endoskopiskos, morfoloģiskos un ģenētiskos faktorus. To prognostiskās vērtības izvērtēšana paaugstina iespēju identificēt gadījumus, kuros no NAT iespējams gūt vislabāko klīnisko efektu, iespējams, sasniedzot audzēja pilnu klīnisku remisiju. Pēcterapijas parametri ir vairāk vērsti uz audzēja morfoloģisko un ģenētisko aspektu analīzi, prognozējot nelabvēlīgāku slimības turpmāko gaitu un saistot to ar vispārējiem dzīvildzes rādītājiem.

Prognostisko faktoru identifikācijai piemīt potenciāls ietekmēt ar ārstēšanu saistītus lēmumus, kas ir iemesls aktīvai šī jautājuma izpētei. Taisnās zarnas primāra lokāli izplatīta vēža uzvedības prognozēšana tiek pētīta ar mērķi, pirmkārt, izvairīties no standarta ķirurģiskās ārstēšanas pieejas pacientu grupā, kam sagaidāma laba atbildes reakcija uz NAT un kam būtu piemērota orgānu saudzējoša stratēģija (lokāla ekscīzija vai *W&W* taktika) ar tādu pašu onkoloģisko drošību un prognozi, un, otrkārt, identificēt gadījumus, kad no NAT nav sagaidāms būtisks ārstnieciskais efekts, nevajadzīgi nepakļaujot pacientu ar terapiju saistītai toksicitātei un blaknēm. Savukārt audzēja pēcterapijas parametru izpētes nolūks ir prognozēt turpmāko slimības gaitu, identificējot augsta riska pacientus, kam sagaidāms ieguvums no adjuvantas KĶT vai mērķterapijas, tādējādi paildzinot pacienta DFS un OS. Jāpiebilst, ka taisnās zarnas vēža prognostisko faktoru analīze ietver ne vien audzēja parametru izvērtēšanu vienā laika punktā (piemēram, morfoloģiskie parametri primārās diagnosticēšanas brīdī vai pēc ķirurģiskas ārstēšanas), bet tai piemīt arī audzēja dinamiskas izvērtēšanas loma noteiktā laika periodā (piemēram, onkomarķieri), kas ļauj monitorēt audzēja atbildes reakciju uz NAT vai adjuvanto terapiju, kā arī laikus un ar lielāku precizitāti konstatēt slimības recidīvu.

Šobrīd ir izstrādāti vairāki prognostiskie modeļi, kas paredzēti, lai optimizētu klīnisko novērtējumu un palielinātu pilnas patoloģiskas remisijas precizitāti: *ANN* modelis (*artificial neural network model*), *KNN* (*k-nearest neighbour model*), *SVM* (*support vector machine model*), *NBC* (*naïve Bayes Classifier model*) un *MLR* (*multiple logistic regression model*) modelis (Huang, Huang and Tsai et al., 2020). Diemžēl pCR prognozēšanas modeļiem joprojām ir būtiski ierobežojumi, kas saistīti ar statistisko algoritmu izvēli, mainīgo lielumu variabilitāti un to nepietiekamu jutīgumu vai specifiskumu.

Šī pētījuma ietvaros analizēti taisnās zarnas vēža pirmsterapijas, ar terapiju saistītie un pēcterapijas parametri kā prognostiski audzēja uzvedības indikatori, kategorizējot pacientus pēc morfoloģiskiem kritērijiem atkarībā no audzēja patomorfozes pēc terapijas (ko izvērtējuši divi patologi), ņemot vērā, ka tā samērā objektīvi raksturo audzēja atbildes reakciju uz NAT. Kā iepriekš aprakstīts literatūras apkopojumā, pastāv vairākas audzēja regresijas pakāpes (TRG) klasifikācijas sistēmas, tomēr visbiežāk izmantotās ir *Dworak*, *Ryan/AJCC*, *Mandard* un *MSKCC* (Kim et al., 2016). Salīdzinošie pētījumi, kuros vērtēta TRG sistēmu precizitāte, neuzsver nevienas klasifikācijas sistēmas būtisku pārkumu (Trakarnsanga et al., 2014; Kim et al., 2016). Tomēr jāņem vērā, ka visās TRG klasifikācijas sistēmās tiek vērtēta tikai audzēja redukcijas pakāpe, bet netiek iekļauts reģionālo limfmezglu stāvokļa novērtējums, kas, iespējams, ietekmē TRG sistēmu precizitāti attiecībā uz turpmāko slimības prognozi, zinot, ka reģionālajai limfadenopātijai ir prognostiska nozīme attiecībā uz slimības recidīvu (Sevá-Pereira, G. et al., 2022). Šī iemesla dēļ ierosināta modificētā *Dworak* klasifikācija (*mDworak*), kurā saglabāti visi grupu kritēriji kā iepriekš, bet tie tiek attiecināti kā uz pT, tā arī uz pN (Kim et al., 2016), tomēr ikdienas praksē tās lietošana nav ieviesusies. Ņemot vērā taisnās zarnas vēža atbildes reakcijas variabilitāti uz NAT, ko veido vairāku patohistoloģisko faktoru kopums, atsevišķi autori rekomendē pat vienkāršotāku audzēja atbildes reakcijas izvērtējumu, kategorizējot pacientus kā “labas atbildes” vai “sliktas atbildes” sniedzēju (*good responder / bad responder*) vai audzēja atbildes reakciju kā vienkārši “labu” vai “sliktu” (*good response / poor response*) (Suzuki et al., 2017; Song et al., 2018).

Pilna patoloģiska remisija ir optimālā atbildes reakcija uz NAT, kas ir saistāma ar vislabāko onkoloģisko iznākumu ilgtermiņā. Pang un pārējo līdzautoru 2019. gadā veiktajā metaanalīzē salīdzināti ilgtermiņa onkoloģiskie iznākumi divās kategorijās – pacienti, kam lietota *W&W* taktika, ar pacientiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana un konstatēta pCR, un pacienti, kam lietota *W&W* taktika, ar pacientiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana un ir jebkurš cits no audzēja patomorfozes variantiem. Salīdzinot ar operēto grupu, *W&W* pacientiem konstatēta augstāka trīs un piecu gadu OS un netika novēroti sliktāki divus gadu LR un DM rādītāji. Savukārt, salīdzinot *W&W* pacientus ar pCR grupu, novēroti sliktāki divu gadu LR

rādītāji, trīs un piecu gadu DFS un OS rādītāji, bet ne sliktāki divu gadu DM rādītāji un trīs gadu OS rādītāji (Pang et al., 2019).

Apkopojot iepriekš sacīto, taisnās zarnas vēža patohistoloģiskajai TRG stadijai kā tādai jau piemīt prognostiska nozīme attiecībā uz turpmāko onkoloģisko iznākumu, tādēļ tas ir uzskatāms par vienu no audzēja uzvedības prognostiskiem faktoriem (Lu et al., 2023). Pamatojoties uz šo sakarību, šajā pētījumā pacienti tika iedalīti četrās grupās, balstoties uz *Dworak* klasifikāciju (Dw0-1, Dw2, Dw3 un Dw4), kas izvēlēta, jo, pēc darba autores ieskatiem, visprecīzāk formulē robežas starp TRG grupām (tā piedāvā procentuālo reziduālā audzēja un pēcterapijas fibrozes attiecību) un pieļauj vismazāk subjektivitātes, izvērtējot morfoloģisko materiālu.

Pēc pēdējo publicēto pētījumu datiem, LR risks pacientiem ar lokāli izplatītu taisnās zarnas vēzi pēc NAT un radikālas ķirurģiskas ārstēšanas variē no 6 līdz 12 % (Cocco et al., 2024), savukārt DM risks – no 30 līdz 40 % (Bahadoer et al., 2023). Sinhronas metastāzes pacientiem ar taisnās zarnas vēža LR attīstās 36–74 % gadījumu (Rees van et al., 2023). Lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža gadījumā piecu gadu OS ir vidēji 74 % (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>).

Šajā pētījumā LR attīstījās 18,3 % pacientu (15 pacientiem no 82), kas ir sliktāks rādītājs nekā pēdējos 10 gados publicētajā literatūrā. Ja vērtē LR biežumu, ņemot vērā audzēja pēcterapijas patomorfozi, tad LR kā notikums ir biežāk sastopams sliktākas audzēja remisijas pakāpes gadījumā (Dw0-1 – 41,2 %, Dw2 – 17,2 %, Dw3 – 13,0 %, Dw4 – 0 %). Attālas metastāzes attīstījās 27 % pacientu, kas atbilst literatūrā publicētajiem datiem. Lai gan netika konstatēta statistiski ticama sakarība starp audzēja patomorfozi un DM risku, kā arī OS, tomēr ir pārliecinoši vērojama vissliktākā tendence tieši Dw0-1 grupā, kas apliecina audzēja pēcterapijas patomorfozes prognostisko vērtību. Šajā pētījumā apstiprinājās zinātniskajās publikācijās novērotā kopējā tendence attiecībā uz ilgtermiņa onkoloģisko iznākumu: vislabākie onkoloģiskie rezultāti vērojami pacientiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana un ir audzēja pCR; nedaudz sliktāki rādītāji ir pacientiem ar cCR, kam lietota *W&W* stratēģija; salīdzinoši sliktāki rādītāji, salīdzinot ar iepriekšējām divām kategorijām, ir pacientiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana un ir audzēja dažādas pakāpes redukcija, iznākumam pasliktinoties līdz ar audzēja redukcijas pakāpi.

Pētījumā atlasītās pacientu grupas bija līdzīgas pēc klīniskajiem parametriem – dzimums, vecums, audzēja cTNM stadija un diferenciācijas pakāpe, onkomarķieru (CEA un CA 19-9) līmenis pirms NAT, tādēļ netika novērota šo faktoru ietekme, vērtējot audzēja atbildes reakciju uz NAT. No klīniskajiem parametriem netika vērtēts pacienta svars, kaitīgie ieradumi, medikamentu lietošana un blakusslimības, ņemot vērā, ka precīza informācija par

šiem anamnēzes datiem saslimšanas brīdī nebija pieejama. Tomēr izslēgšanas kritērijos definēti vairāki veselības stāvokļi, kas varētu būtiski ietekmēt pamatslimības gaitu, kā rezultātā skaitliski liels gadījumu skaits netika iekļauts.

Taisnās zarnas vēža pirmsterapijas prognostiskie faktori ietver endoskopiskos, morfoloģiskos, radioloģiskos un ģenētiskos parametrus. Jāpiebilst, ka pašreizējā ikdienas praksē taisnās zarnas vēža diagnostika neparedz papildu morfoloģisku vai ģenētisku izmeklēšanu primāra nemetastātiska vēža gadījumā. Vēža diagnoze tiek verificēta biopsijas materiālā, kurā tiek raksturots tikai audzēja tips (adenokarcinoma, plakanšūnu vēzis vai cits) un diferenciācijas pakāpe. Ņemot vērā, ka endoskopiskie izmeklējumi, kuru laikā jaunveidojums tiek konstatēts, tiek veikti visā Latvijas teritorijā, arī sekojoša bioptāta morfoloģiska izmeklēšana notiek dažādās laboratorijās ar atšķirīgām diagnostikas iespējām. Piemēram, taisnās zarnas vēža *MSI* statuss tiek rutīnā noteikts tikai atsevišķās laboratorijās, lai gan pastāv ievērojamas no stadijas neatkarīgas klīniskā iznākuma atšķirības, kas, iespējams, ir saistītas ar molekulāro heterogenitāti. Lai gan lielākā daļa KRV attīstās hromosomālās nestabilitātes ceļā, tomēr aptuveni 12–15 % sastop mutācijas *MMR* gēnos, ko audzējā raksturo *MSI*. Audzēji ar *dMMR/MSI* attīstās *MMR* gēnu (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) mutācijas rezultātā (klīniski to raksturo Linča sindroms), vai biežāk *MLH1 MMR* gēna epiģenētiskās inaktivācijas rezultātā. KRV ar *dMMR/MSI* statusu ir atšķirīgs fenotips. Pētījumu dati liecina, ka šiem audzējiem ir labāki izdzīvošanas rādītāji, salīdzinot ar labi funkcionējošiem *MMR* vai *MSS* audzējiem un tie var atšķirīgi reaģēt uz 5-FU saturošu adjuvantu ĶT. Pieejamie dati liecina, ka pacientiem ar II stadijas *dMMR* KRV ir laba prognoze un tie negūst labumu no 5-FU adjuvantās ĶT, un ir atbalstāma šo audzēju ārstēšana tikai ķirurģiski. Lai klīniskajā praksē labāk identificētu *dMMR/MSI* pacientus, tostarp pacientus ar Linča sindromu, ir ieteicams visus KRV analizēt attiecībā uz *MMR* statusu (Kawakami et al., 2015). Šī rekomendācija ir iekļauta pēdējās (2025. g.) *ESSO* taisnās zarnas vēža ārstēšanas vadlīnijās.

Taisnās zarnas vēža gadījumā mazā iegurņa MRI izmeklējums ir zelta standarts, lai nodrošinātu precīzu audzēja lokālā stāvokļa izvērtēšanu un cTNM noteikšanu un pielāgotu neoadjuvanto ST. Turklāt pirmsterapijas izmeklējums kalpo kā atskaites punkts atkārtotai stadijas izvērtēšanai (*re-staging*) pēc NAT, kas tiek veikta, atkārtojot mazā iegurņa MRI izmeklējumu 6–10 nedēļas pēc neoadjuvantās ST pabeigšanas. Divi taisnās zarnas vēža MRI attēli noteikta laika nogriežņa sākumā un beigās sniedz iespēju objektīvāk salīdzināt NAT efektu un plānot pacientam piemērotāko ārstēšanu. Šajā pētījumā konstatēts, ka abi MRI izmeklējumi ir veikti tikai 54 gadījumos no 82 (t. i., 28 pacientiem ir veikts vai nu tikai viens no abiem MRI izmeklējumiem, vai arī izmeklējums nav pieejams medicīnisko datu sistēmās). Jāsecina, ka šie skaitļi atspoguļo arī vienotas pacienta medicīnisko datu uzkrāšanas sistēmas

trūkumu, kas ierobežo slimnieku datu pieejamību noteiktās situācijās (ne visas ārstniecības iestādes ievieto pacienta izmeklējumu rezultātus ārstniecības personām pieejamā koplietošanas sistēmā). Pēcterapijas izmeklējumi ir veikti 4–12 nedēļas pēc NAT pabeigšanas un vidēji neatšķiras starp *Dworak* grupām. Nobīde no rekomendētā izmeklējumu veikšanas laika loga visbiežāk saistāma ar izmeklējuma pieejamību, un tā nepārsniedz divas nedēļas virs rekomendētā laika loga. Risks, kas pastāv, veicot izmeklējumu ātrāk, – pēc ST radītā audu tūska var kompromitēt audzēja atbildes reakcijas izvērtējumu un radīt iespaidu par nelabvēlīgāku mrTRG grupu. Savukārt vēlāks izmeklējums, kā liecina pētījumi, rada augstāku cCR sasniegšanas iespējamību. Tomēr šajā pētījumā MRI veikšanas laika saistība ar audzēja redukcijas pakāpi netika konstatēta.

Vērtējot pirmsterapijas MRI izmeklējumu parametrus (ko veikuši divi radiologi), konstatēts, ka cT un cN nav pārliecinoši audzēja atbildes reakciju noteicoši faktori, par ko liecina arī pētījumi – dzīvildzes rādītājus nosaka audzēja patoloģiskā stadija pēc terapijas neatkarīgi no stadijas pirms terapijas (Delitto et al., 2018). Tāpat arī netika konstatētas labākas pēcterapijas atbildes saistība ar audzēja garumu un attālumu no anālās malas. Jāatzīmē, ka arī literatūras dati par šo parametru saistību ar pCR sasniegšanas iespēju ir pretrunīgi (Patel et al., 2016; Novin et al., 2021). Vienīgais pirmsterapijas radioloģiskais raksturlielums, kas uzrādīja statistiski ticamu sakarību starp audzēja patomorfozes grupām, – taisnās zarnas lūmena aptvērums ar audzēju. Mazāks zarnas lūmena aptvērums ar audzēju pirms NAT bija saistīts ar labāku pēcterapijas patomorfozi. Rutīnā šis radioloģiskais parametrs izmeklējumos netiek vērtēts, un, ņemot vērā pētījuma rezultātus, kā arī literatūras datus, to būtu ieteicams ieviest kā vienu no MRI izmeklējuma vērtēšanas kritērijiem (Bogveradze et al., 2022).

Lai vienādotu pēcterapijas MRI izmeklējuma interpretāciju, ikdienas praksē tiek lietota mrTRG klasifikācija, kuras pirmsākumi ir 2011. gadā, kad daži autori veica taisnās zarnas vēža ilgtermiņa ārstēšanas rezultātu izvērtēšanu saistībā ar pēcterapijas MRI atradi (Patel et al., 2011; Shihab et al., 2011). Turpmākie pētījumi liecina, ka mrTRG klasifikācija ļauj ticami prognozēt patohistoloģisko audzēja redukcijas pakāpi un ir saistāma arī ar turpmāko onkoloģisko prognozi (Fujii et al., 2014). Arī šajā pētījumā mrTRG izvērtējums pēc NAT apliecināja atbilstību audzēja redukcijas pakāpei pēcoperācijas materiālā.

Pētījumi liecina, ka taisnās zarnas audzēja atbildes reakciju uz NAT nosaka atšķirīgā audzēja bioloģija, kas paredz audzēja radiosensitivitāti un jutību uz ĶT līdzekļiem (Slipsager et al., 2023). Pašreizējā audzēja atbildes reakcijas variabilitāte pēc NAT liecina par to, ka esam vēl tālu no individualizētās terapijas lietošanas. Pēdējo gadu pētījumi vērš uzmanību uz “sliktas atbildes reakcijas” sniedzējiem, aktualizējot pielāgotas ārstēšanas taktiku. Aptuveni 20 % taisnās zarnas vēža pacientu atbildes reakcija uz NAT ir neliela, ko nosaka rezistence uz

ārstēšanu. Tiem, kas nereaģē uz NAT, operācijas atlikšana var pasliktināt onkoloģiskos rezultātus, tādēļ tiek rekomendēts veikt klīnisku un radioloģisku ārstēšanas atbildes reakcijas novērtējumu četras nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacienti ar taisnās zarnas vēzi, kuriem nav atbildes reakcijas uz NAT, tiek rekomendēts veikt operāciju ātrāk (Duraes et al., 2023).

Šobrīd standarta NAT shēma ietver garo ST kursu un pavadošu ĶT (uz 5-FU bāzētus ķīmiskos sensibilizatorus). Pēdējo gadu laikā šīs klasiskās kombinācijas optimālo efektivitāti apšaubā TNT rezultāti, ko prezentē divi lieli multicentriski, randomizēti pētījumi – *RAPIDO* un *PRODIGE 23* (Giunta et al., 2021). TNT pamatmērķis – pirmsoperatīvās terapijas efektivitātes paaugstināšana, nodrošinot gan ST, gan ĶT, vienlaikus palielinot pCR sasniegšanas iespējamību. Lai gan TNT ideja izvirzīta un tās realizācija uzsākta 2015. gadā, pirmie ilgtermiņa rezultāti publicēti 2021. gadā, kas šobrīd būtiski ietekmē taisnās zarnas vēža NAT tendences, un tā ir iekļauta 2025. gada *ESMO* taisnās zarnas vēža ārstēšanas vadlīnijās. Neskatoties uz TNT priekšrocībām, tomēr standarta NAT shēma nav zaudējusi aktualitāti, ņemot vērā, ka ne visi pacienti ir spējīgi tolerēt ar TNT saistīto toksicitāti. Šī iemesla dēļ joprojām aktuālas ir arī mazāk efektīvās terapijas kombinācijas, piemēram, īsais ST kurss ar pavadošu ĶT vai tikai izolēts garais ST kurss bez pavadošas ĶT. NAT shēmas kombināciju nosaka ne tikai pastāvošās vadlīnijas un inovatīvās tendences, bet arī pacienta vecums, blakusslimības, ar terapiju saistītie riski, slimnieka līdzestība, lokālais stāvoklis un sagaidāmā terapijas efektivitāte, līdz ar to taisnās zarnas vēža ārstēšanas shēmās pastāv izteikta variabilitāte. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti, kas ārstēti laika periodā no 2016. līdz 2021. gadam, līdz ar to visiem lietotas NAT standarta shēmas, tomēr arī starp tām novērotas variācijas iepriekš minēto iemeslu dēļ. ĶT variabilitātes dēļ netika novērotas statistiski ticamas tendences starp audzēja patomorfozes grupām attiecībā uz terapijas efektivitāti.

Nākamais kombinētās ārstēšanas etaps pēc NAT paredz ķirurģisku ārstēšanu 6–8 nedēļas pēc ST pabeigšanas. Kā liecina pētījumā apkopotie rezultāti un arī literatūras dati, praksē tomēr pastāv atkāpes no rekomendētā laika intervāla, kas saistītas ar apzinātu vai apstākļu ietekmētu gaidīšanas laika intervāla saīsināšanu vai pagarināšanu. Līdzšinējie pētījumi, kuros apzināti pagarināts gaidīšanas laiks ar mērķi radīt apstākļus augstākai pCR iespējamībai un kuri apkopoti literatūras apskatā, liecinājuši par to, ka gaidīšanas laika pagarināšana līdz pat 16 un 20 nedēļām ir droša un nepaaugstina pēcoperācijas komplikāciju risku vai ilgtermiņa onkoloģisko iznākumu, tomēr ir pētījumi, kas vēsta pretējo (Zheng et al., 2023; Guzmán et al., 2023). Nesens apkopojums vienam no ilgtermiņa multicentru randomizētiem pētījumiem *GRECCAR-6* liecina, ka gaidīšanas laiks līdz 11 nedēļām pēc NAT pabeigšanas neietekmē piecu gadu OS un DFS rādītājus. Pamatojoties uz *GRECCAR-6* pētījuma datiem, šobrīd pieņemamais operācijas laika intervāls ir no 6 līdz 11 nedēļām pēc

NAT pabeigšanas (Collard et al., 2025). Tomēr ir arī nesenī pētījumi, kas liecina par to, ka pacienti, kam ir slikta atbildes reakcija uz NAT, no šādas gaidīšanas laika pagarināšanas neiegūst un optimāli ir operējami rekomendētajā laika logā vai pat ātrāk, tādējādi kavējot audzēja lokālu progresiju (Deidda et al., 2021; Aslanov et al., 2023; Wang et al., 2025).

PSKUS Ķirurģijas un Onkoloģijas klīnikā, vienojoties multidisciplināra konsīlija ietvaros, pieņemtais optimālais operācijas laiks ir 10–12 nedēļas pēc NAT pabeigšanas (pieņemot, ka kontroles MRI iegurnim tiek veikts optimāli 8–10 nedēļas pēc NAT). Tomēr jāsecina, ka praksē laika intervāls starp kontroles MRI veikšanu un ieplānotu operāciju ir ilgāks par divām nedēļām. Operācijas veikšanas laika variācijas klīniskajā praksē (apzinātas un apstākļu vadītas) pastāv joprojām un tiek atspoguļotas arī citu klīniku pētījumos, un ir saistītas ar dažādiem faktoriem (Amin et al., 2023). Šajā pētījumā gaidīšanas laiks no NAT pabeigšanas līdz operācijai variēja no 6 līdz 37 nedēļām un vidēji neatšķīrās starp audzēja patomorfozes grupām. Vērtējot gaidīšanas laika ietekmi uz audzēja pēcterapijas patomorfozi, pacienti tika iedalīti četrās grupās atkarībā no gaidīšanas laika – pirmās divas grupas ietvēra rekomendēto gaidīšanas intervālu (6–8 nedēļas un 9–12 nedēļas), pārējās divās gaidīšanas laiks bija 13 nedēļas un ilgāks. Arī šajā pētījumā, pagarinot gaidīšanas laiku līdz operācijai, ietekme uz audzēja pēcterapijas patomorfozi netika konstatēta. Tomēr jāpiebilst, ka pētījumā gaidīšanas laika pagarināšana nenotika mērķtiecīgi. Tikai nedaudz vairāk kā trešdaļai pacientu (39 % gadījumu) operācija veikta rekomendētajā laika logā (no 6 līdz 12 nedēļām), pārējiem pacientiem vēlāk.

Vērtējot situāciju PSKUS, var secināt, ka gaidīšanas laiku līdz operācijai nosaka šādi apstākļi:

1. Atkārtotās izvērtēšanas komplikētība. Atbildes reakcijas izvērtēšana pēc NAT ietver klīnisku (lokāla izvērtēšana, ko veic ķirurgs vizītes laikā) un radioloģisku izvērtējumu (iegurņa MRI izmeklējuma apraksts tiek veikts 10 dienu laikā no izmeklējuma brīža, vai arī radiologs to vērtē pēcterapijas multidisciplinārā konsīlijā). Optimāli, ja lokālas izvērtēšanas laikā ir pieejami arī radioloģiskie dati, īpaši gadījumos, kad pacients ir potenciāli virzāms uz orgānu saudzējošas taktikas izvēli (kā iepriekš minēts, audzēja redukcija no zarnas lūmena puses neizslēdz specifiskas reģionālas limfadenopātijas esamību, par ko ļauj izteikt aizdomas tikai radioloģiskie izmeklējumi). Šajos gadījumos lēmums par operācijas atlikšanu vai tomēr pacienta virzīšanu uz radikālu ķirurģisku ārstēšanu ir multidisciplinārā onkokonsīlija, nevis ķirurga, vienpersonisks lēmums. Minētie apstākļi var kavēt operācijas plānošanu.
2. Pacienta individuālā sagatavotība operācijai. Nereti blakusslimību dekompensācija, ko veicinājusi NAT, vai arī ar NAT toksicitāti saistītās blaknes liek pieņemt

individualizētu lēmumu attiecībā uz operācijas plānošanu, lai mazinātu ar ķirurģisku ārstēšanu saistītos riskus. Šeit arī jāmin slimnieka līdzestība kā ietekmējošs faktors turpmākā ķirurģiskās ārstēšanas plāna izpildē, jo nereti pacientu fiziskais un emocionālais izsīkums, ko veicinājusi slimība un ar to saistītā sistēmiskā ārstēšana, pacientiem liek kavēties ar lēmuma pieņemšanu attiecībā uz ķirurģisku ārstēšanu.

3. Pirms operācijas veicamo izmeklējumu pieejamība. Nereti pacientiem ar multiplām blakusslimībām, veicot preoperatīvo sagatavošanu, tiek nozīmēti dažādi funkcionāli izmeklējumi, kuru pieejamība var būt ierobežota. Diemžēl šobrīd veselības aprūpes sistēmā nav paredzēti šie izmeklējumi paātrinātā kārtībā pacientiem ar onkoloģisku diagnozi.
4. Operāciju kalendārais plānojums stacionārā. Kā mazāk ietekmējošais, tomēr reizēm pastāvošais faktors jāmin tehniskie operācijas veikšanas ierobežojumi, piemēram, operācijas zāles pieejamība noslodzes dēļ, svētku laika brīvdienas, operāciju datumu pārcelšana dažādu apstākļu dēļ.

Jāsecina, ka laika periodā no 2016. līdz 2021. gadam biežākais operācijas veids bija vaļēja tipa operācija (70,7 % vaļēja tipa operācija un 4,9 % laparoskopiskas operācijas konvertācija uz vaļēja tipa operāciju). Mūsdienās vairs nepastāv diskusijas par laparoskopiskās ķirurģijas ieguvumiem, tostarp arī sarežģītas onkoloģiskas operācijas gadījumā, un tiek plaši apspriesta un ieviesta robotu ķirurģija kolorektālajā ķirurģijā. Laparoskopisko operāciju lietojumu nosaka ķirurģijas centra kapacitāte, ķirurga individuālā pieredze, kā arī ar pacientu saistītie faktori (iepriekšējas abdominālas operācijas un audzēja lokālais stāvoklis). Augsti specializētos kolorektālās ķirurģijas centros vairums operāciju tiek veiktas mazinvasīvā veidā. Balstoties uz *ESCP (European Society of Coloproctology)* nostādnēm, par augsti specializētu kolorektālās ķirurģijas centru ir uzskatāms tāds, kurā tiek veiktas vismaz 20–50 resnās zarnas rezecējošas operācijas gadā. Pēc *ESSO* nostādnes, par specializētu kolorektālās ķirurģijas centru uzskatāms tāds, kurā tiek veiktas vismaz 20–30 taisnās zarnas rezecējošas operācijas gadā. Tomēr, kā liecina pētījumi, daudz būtiskāk ir, ka operācija tiek veikta nevis “*high-volume*” ķirurģijas centrā, bet gan, ka operāciju veic “*high-volume*” ķirurgs, kas ietekmē ilgtermiņa onkoloģiskos rezultātus (Yeh et al., 2024).

Šajā pētījumā 45 % gadījumu operācija pabeigta ar kolostomas izveidi, turklāt pārējiem 55 % pacientu, kam veikta taisnās zarnas rezecējoša operācija, mazā iegurna orgānu sistematizēta funkcijas izvērtēšana nav veikta un par to spriest nav iespējams. Šie skaitļi vēlreiz aktualizē taisnās zarnas vēža prognostisko faktoru lomu, tos saistot ne vien ar onkoloģiskā

iznākuma prognozēšanu, bet arī ar iespēju pacientiem piedāvāt ārstēšanas risinājumus ar iespējami labāku funkcionālo iznākumu.

Operācijas materiāla izvērtējums sniedz būtisku informāciju par pacienta turpmāko onkoloģisko prognozi. Kā liecina pētījumi, pēcterapijas patomorfozei ir nozīmīgāka loma attiecībā uz onkoloģisko prognozi nekā pirmsterapijas cTNM stadijai (Delitto et al., 2018). Lai gan pēcterapijas patomorfoze tiek ņemta vērā kā neatkarīgs prognostisks faktors, tomēr atsevišķiem patohistoloģiskajiem parametriem piemīt papildinoša prognostiskā nozīme. Šajā pētījumā audzēja sliktākas patomorfozes gadījumā konstatēta augstāka pT un pN stadija, izteiktāka audzēja nekroze, stromas desmoplāzija, limfātiska invāzija un mazāk izteikta peritumoroza iekaisuma reakcija. Savukārt, vērtējot atsevišķu patohistoloģisko parametru saistību ar LR un DM risku, konstatēta statistiski ticama sakarība starp LR risku un audzēja mucinozu komponenti un pT stadiju, kā arī sakarība starp DM risku un audzēja pT stadiju, kas atbilst literatūras datiem par patohistoloģisko parametru prognostisko vērtību.

Pēcoperācijas patohistoloģiskajai atradei ir noteicošā loma lēmuma pieņemšanā par turpmāko pacienta ārstēšanas vadīšanu. Klīnisko un patohistoloģisko faktoru izvērtējums ietekmē lēmumu par pēcoperācijas adjuvantās ĶT nepieciešamību vai pacienta turpmāku dinamisku novērošanu. Kā vienā, tā otrā gadījumā pacients ir pakļauts slimības recidīva riskam. Kontroles endoskopisko un radioloģisko izmeklējumu veikšana ļauj noteikt slimības recidīvu, kad tās apmērs sasniedz izmeklējuma izšķirtspējas sliekšni. Ņemot vērā, ka izmeklējumi tiek veikti ar noteiktu laika intervālu (taisnās zarnas vēža gadījumā tiek rekomendēts veikt MRI iegurnim un DT izmeklējumu krūškurvim un vēdera dobumam ik 6–12 mēnešus, FKS – gadu pēc operācijas un vēlāk ik 3–5 gadus), būtiska loma savlaicīgā slimības recidīva noteikšanā (vai atbildes reakcijas izvērtēšanā uz adjuvanto ĶT) piemīt asins marķieriem. Šobrīd ikdienas praksē dinamiskai slimības novērošanai tiek lietots tikai viens onkomarķieris – CEA. Kā liecina literatūras dati, tā jutība ir 60–80 % un specifiskums 70–90 % (nereti pacientiem tiek nozīmēts arī CA 19-9, kas var paaugstināties KRV, bet tā jutīgums un specifiskums ir zemāks) (Glynne-Jones et al., 2017). Tātad vienīgais šobrīd klīniskajā praksē lietojamais onkomarķieris, kas sniedz agrīnu informāciju par slimības gaitu, 20–40 % gadījumu var dot viltus negatīvu rezultātu. Minētie skaitļi liecina par to, ka pašreizējie slimības kontroles mehānismi ir aptuveni un visbiežāk faktors, kas ļauj verificēt slimības aktivitāti, ir tikai laiks. Paaugstinoties onkomarķierim dinamikā vai arī konstatējot pārliecinošas norādes par slimības recidīvu radioloģiskajos izmeklējumos, tiek uzsākta atbilstoša ārstēšana, kas pēc būtības ir jau novēlota intervence un rada lielāku medicīnisko manipulāciju slogu pacientam un nelabvēlīgāku kopējo slimības prognozi. Pamatojoties uz situāciju, jaunu mazinvasīvu marķieru validācija, kas

sniegtu precīzāku informāciju par slimības gaitu, ir šī brīža aktualitāte. Marķieru trūkums rosināja šī pētnieciskā darba 3. daļas izstrādi.

4.3. Anorektālas adenokarcinomas miRNS profilēšana un miRNS prognostiskā nozīme pacientiem ar labu un sliktu atbildes reakciju uz NAT

Vairākos pētījumos ir aprakstīta dažādu miRNS loma taisnās zarnas vēža uzvedībā, audzēja progresēšanā, rezistencē pret ārstēšanu un vispārējā slimības iznākuma prognozēšanā (Imedio et al., 2020; Azizian et al., 2016; Gaedcke et al., 2012). Šī pētījuma trešajā daļā galvenā uzmanība pievērsta miRNS profilēšanai taisnās zarnas vēža audos un potenciāli klīniski nozīmīgu miRNS saistības izvērtēšanai ar audzēja atbildi uz NAT un izdzīvošanas rādītājiem.

MiRNS paaugstinātas un pazeminātas ekspresijas klīniskā nozīme ir atkarīga no konkrētā konteksta un iesaistītajiem bioloģiskajiem ceļiem. Dažu miRNS palielināta ekspresija var veicināt audzēja progresēšanu vai rezistenci pret terapiju, savukārt citu miRNS pazemināta ekspresija var būt nozīmīga audzēja augšanas nomākšanai. Šī iemesla dēļ gan palielinātai, gan pazeminātai ekspresijai var būt izšķiroša nozīme dažādos bioloģiskajos procesos un slimības stāvokļos, un tās nozīme ir jāvērtē, ņemot vērā konkrēto miRNS un saistītos apstākļus (O'Brien et al., 2018). Šī pētījuma ietvaros, veicot taisnās zarnas audzēja miRNS profilēšanu, 80 % no miRNS, kam konstatētas statistiski nozīmīgas ekspresijas izmaiņas, bija vērojama paaugstināta ekspresija, kā dēļ turpmāk pētījumā analizētas tikai tās miRNS, kam paaugstināta ekspresija.

MiRNS piedalās gēnu ekspresijas regulācijā, saistoties ar mērķa mRNS 3' netranslēto apgabalu (3' UTR), tādējādi izraisot vai nu mRNS degradāciju, vai arī kavējot tās translāciju olbaltumvielās, tā rezultātā samazinās mērķa gēna kodētās olbaltumvielas sintēze. Katra miRNS var regulēt vairākus gēnus, un otrādi, uz vienu gēnu var iedarboties vairākas miRNS, kas atspoguļots arī šī pētījuma rezultātos, kad pēc sekundārās mērķa miRNS atlases izvērtēta to saistība ar mērķa onkogēniem. Tas veido sarežģītu regulatīvo tīklu, kas kontrolē gēnu ekspresijas līmeni (Canell et al., 2008). Pētījumā, veicot mērķa miRNS saistības izpēti ar noteiktiem gēniem, konstatēts: kā LA, tā SA atbildes reakcijas grupā saistītie gēni kategorizējami divās grupās, t. i., *RAS* onkogēnu saime un pārējās, kuras pārstāv atsevišķi onkogēni no dažādām gēnu saimēm.

RAS gēnu saime ir plaši sastopama zīdītāju šūnās, kodējot četrus mazus (21 kDa) citoplazmas proteīnus ar GTPāzes aktivitāti: *K-RAS4a*, *K-RAS4b* un neiroblastomas *RAS* vīrusa onkogēna homologu (*NRAS*). *KRAS* un *NRAS* onkogēnu mutāciju nozīme ir labi zināma – tās ir saistītas ar negatīvu prognozi attiecībā uz audzēja progresiju un samazinātu citotoksisko un mērķa terapijas (rezistence pret *EGFR* terapiju) efektivitāti. Lai gan *RAS* mutāciju prognostiskā loma ir bieži vērtēta metastātiskā KRV kontekstā, tomēr to loma agrīnā KRV gadījumā ir diskutējama (Yildirim et al., 2025).

Vērtējot pārējās mērķa onkogēnu saimes, daudzas ir iesaistītas galvenajos ceļos, kas regulē šūnu proliferāciju, izdzīvošanu, migrāciju un iekaisumu – visus procesus, kas ir izmainīti KRV gadījumā. Piemēram, Abl saime ir iesaistīta šūnu diferenciācijas un dalīšanās procesā un atbildes reakcijas veidošanā uz DNS bojājumu. Aberanta Abl aktivitāte var veicināt audzēja augšanu un rezistenci pret terapiju, kā dēļ Abl inhibitori tiek pētīti kā potenciāli ārstēšanas aģenti (Iyer et al., 2022). FGFR gēnu saimes proteīni ir iesaistīti šūnu augšanas un angiogēnēzes procesos, Src – iesaistīti vairākos signālu pārnese mehānismos, Crk – šūnu migrācijā un proliferācijā, un to aktivitāte korelē ar paaugstinātu audzēja augšanu, invāziju un metastazēšanos (Lea et al., 2024; Park et al., 2021; Jin et al., 2020).

Lai vērtētu minēto gēnu lomu un to ietekmi uz konkrēto pētījuma populāciju, būtu jāveic noteiktu gēnu paneļu testēšana. Jāpiebilst, ka rutīnā tiek noteiktas tikai *RAS* mutācijas, turklāt tikai metastātiska KRV gadījumā.

Veicot miRNS validāciju, statistisku ticamību vairākos testos apliecināja miR-99a-3p LA grupā miR-142-5p un mirR-182-3p SA grupā.

Pētījumā konstatēts, ka pacientiem ar SA reakciju uz NAT tika novērota paaugstināta miR-142-5p ekspresija (2,56 reizes augstāka audzēja audos), bet kopumā tās zemāka ekspresija bija saistīta ar sliktāku DFS un OS. Ir zināms, ka MiR-142-5p ir nozīmīgs regulators dažādos vēža veidos, tostarp taisnās zarnas vēža gadījumā, jo tā ietekmē galvenos onkogēnus un audzēja supresorus (Islam et al., 2018). Ir pierādīts, ka MiR-142-5p negatīvi regulē vairākus onkogēnus, kas veicina šūnu proliferāciju. Piemēram, tā var būt vērsta uz gēniem, kas iesaistīti tādos signālpārvades ceļos kā *RAS/RAF/MEK/ERK* ceļš, kas ir kritiski svarīgs šūnu augšanai un diferenciācijai. Samazinot šo onkogēnu darbību, miR-142-5p var kavēt audzēja augšanu un metastāžu veidošanos (Chen et al., 2024). Turklāt miR-142-5p var mijiedarboties arī ar audzēja supresoru gēniem, izraisot bioloģiskas vēža izmaiņas. Dažos gadījumos tā var kavēt audzēja supresoru proteīnu ekspresiju, tādējādi veicinot onkogēnos ceļus. Piemēram, miR-142-5p ir iesaistīts audzēja supresoru gēnu, tādu kā *PTEN* (*Phosphatase and Tensin Homolog*), kas ir ļoti svarīgs šūnu augšanas un apoptozes kontroles procesos, regulēšanā. *PTEN* samazināta ekspresija var veicināt šūnu izdzīvošanas uzlabošanos un paaugstinātu izturību pret apoptozi (Zareifar et al., 2024).

MiR-142-5p ir saistīta ar ķīmijrezistences attīstību taisnās zarnas vēža gadījumā caur vairākiem mehānismiem: 1) zāļu metabolisma un izvadīšanas regulēšana: miR-142-5p var ietekmēt transportētāju un enzīmu ekspresiju, kas iesaistīti zāļu metabolismā. Modulējot šo olbaltumvielu līmeni, miR-142-5p var ietekmēt ĶT līdzekļu uzkrāšanos un efektivitāti, kā rezultātā samazinās jutība pret ārstēšanu (Yu et al., 2016); 2) apoptozes ceļu modulācija: mērķējot uz galvenajiem apoptozes regulatoriem, piemēram, *Bcl-2* saimes locekļiem,

miR-142-5p var kavēt ieprogrammētu šūnu nāvi, reaģējot uz ĶT. Šī antiapoptotiskā iedarbība ļauj vēža šūnām izdzīvot, neskatoties uz citotoksisku līdzekļu klātbūtni, kas veicina ārstēšanas neveiksmi (Li and Chen et al., 2019); 3) audzēja mikrovides ietekmēšana: miR-142-5p var ietekmēt arī audzēja mikrovidi, veicinot atbalstošus apstākļus, kas uzlabo rezistenci pret terapiju. Modulējot citokīnu un augšanas faktoru sekrēciju, miR-142-5p var ietekmēt imūnās atbildes reakcijas un angiogēnēzi, radot apstākļus, kas veicina audzēja izturību ārstēšanas laikā (Gaál et al., 2024).

Dažos pētījumos ir pierādīta miR-142-5p iespējamā sliktā prognostiskā nozīme KRV gadījumā (Kunigenas et al., 2020; Shi et al., 2015; Cervena et al., 2021). MiR-142-5p paaugstināta ekspresija ir saistīta ar vēzi taisnās zarnas proksimālajā daļā, BRAF pozitivitāti un vēža bioloģisko agresivitāti (Kalady et al., 2009). Kunigenas et al. 2020. gada pētījumā pierādījis, ka miRNA-142-5p ir taisnās zarnas vēža diagnostiskais biomarķieris pēc NAT. Šis pētījums parādīja, ka miR-142-5p ekspresijas līmenis būtiski palielinājās taisnās zarnas audzēja audu paraugos pēc NAT (ilgstošas ST un pavadošas ĶT kursa), salīdzinot ar audzēja paraugiem, kas iegūti pirms NAT, un salīdzinot ar blakus esošajiem veselajiem taisnās zarnas audiem. Pacienti, kuri saņēma ĶT, novērota miR-142-5p paaugstināta ekspresija salīdzinājumā ar ekspresijas līmeni grupā bez terapijas, kas liecina, ka miR-142-5p ekspresijas līmeņa novērtēšana varētu kalpot kā diagnostisks vēža terapijas efektivitātes biomarķieris (Kunigenas et al., 2020). Kādā citā pētījumā, ko 2015. gadā veica Shi et al., pierādīts, ka miR-142-5p ekspresija palielinās infūzijas ĶT laikā III stadijas KRV gadījumā, kas liecina, ka miR-142-5p ir potenciāls audzēja supresors un varētu kalpot infūzijas ĶT efektivitātes un KRV progresēšanas novērtēšanai (Shi et al., 2015). Runājot par miR-142-5p nozīmi audzēja atbildes reakcijas prognozēšanā, Cervena et al. 2021. gadā veiktajā pētījumā prezentēta saistība starp miR-142-5p ekspresijas līmeni un atbildes reakciju uz terapiju, attiecīgi – pacienti, kuri nomira gada laikā pēc diagnozes noteikšanas (tie vai nu neguva labumu no ĶT, vai tiem attīstījās LR), otrajā plazmas paraugā bija ievērojami zemāks miR-142-5p ekspresijas līmenis salīdzinājumā ar pirmo (pirmais paraugs ņemts diagnozes noteikšanas brīdī, bet otrais – gadu pēc terapijas). Šie rezultāti liecina, ka miR-142-5p darbojas kā audzēja supresors. Turklāt, izmantojot *SMiR-NBI* (*Small Molecule-miRNA Network-Based Inference*) modeli, konstatēts, ka miR-142-5p palielinās 5-FU klātbūtnē, un tas, iespējams, nozīmē, ka miRNS iedarbība tiek šādā veidā potencēta (Cervena et al., 2021).

Vēl vienā pētījumā vērtēta miRNA, kuras ekspresija bija paaugstināta SA reakcijas grupā un saistīta ar sliktāku DFS un OS – miR-182-3p (9,04 reizes augstāka par referenci), kas pieder miR-182 saimei.

MiR-182-3p ir pierādīta nozīmīga ietekme dažādu vēžu, tostarp taisnās zarnas vēža, gadījumā, kur tas modulē būtiskus ceļus, kas saistīti ar audzēja progresēšanu un rezistenci pret ĶT (Sameti et al., 2023). Jo īpaši ir pierādīts, ka miR-182 ir būtiska nozīme KRV audzēju rašanās procesā. Vairākos pētījumos ir ziņots, ka miR-182 ekspresija KRV audos ir paaugstināta salīdzinājumā ar blakus esošajiem veselajiem audiem (Liu et al., 2013). MiR-182 paaugstināta ekspresija ir saistīta ar attīstītāku TNM stadiju, t. i., pozitīvu reģionālo limfmezglu stāvokli un lielu audzēja invāzijas dziļumu, kā arī ar audzēja LR (Rapti et al., 2014; Li et al., 2020). Yang et al. 2014. gadā veiktajā pētījumā norādīts, ka augstāks miR-182 ekspresijas līmenis būtiski veicina KRV invāziju, migrāciju un šūnu proliferāciju *in vivo* un *in vitro* (Yang et al., 2014). Augsts miR-182 līmenis ir novērots 5-FU rezistentās KRV šūnu līnijās. MiR-182 paaugstināta ekspresija ievērojami veicina rezistenci pret ĶT līdzekļiem, proliferāciju un koloniju veidošanos, kā arī izraisa apoptozes samazināšanos 5-FU rezistentās KRV šūnu līnijās (Liu et al., 2017).

MiR-182-3p var mijiedarboties ar vairākiem onkogēniem, kas veicina audzēja augšanu un izturību. Piemēram, ir pierādīts, ka tas ir mērķēts uz gēniem, kuri iesaistīti fosfoinositīda 3-kināzes (*PI3K*)/*AKT* signalpārvades ceļā, kas ir izšķiroši svarīgs šūnu izdzīvošanai un proliferācijai. Samazinot šī onkogēna darbību, miR-182-3p var kavēt vēža šūnu augšanu un samazināt to invazīvo potenciālu (Li and Zhang et al., 2019). MiR-182-3p ietekmē arī audzēja supresoru gēnu ekspresiju. Ir konstatēts, ka tā pazemina galveno audzēju supresoru, piemēram, *PTEN* un *FOXO1*, darbību. Piemēram, *PTEN* inhibīcija izraisa pastiprinātu *AKT* signalpārvedi, veicinot šūnu izdzīvošanu un proliferāciju. Novājinot šos audzēju supresorus, miR-182-3p var veicināt onkogēnos procesus, kas sekmē audzēja progresēšanu (Sameti et al., 2023).

MiR-182-3p ir saistīts ar rezistences veidošanos pret ĶT taisnās zarnas vēža gadījumā caur vairākiem mehānismiem: 1) medikamentu izplūdes sūkņu regulēšana: miR-182-3p var modulēt zāļu izplūdes sūkņu, piemēram, ATP sintēzi saistošo kasešu transportētāju, ekspresiju. Palielinot šo transportētāju ekspresiju, miR-182-3p var uzlabot vēža šūnu spēju izvadīt ĶT līdzekļus, kā rezultātā samazinās zāļu uzkrāšanās un efektivitāte (Haenish et al., 2014); 2) apoptozes ceļu ietekmēšana: miR-182-3p var ietekmēt apoptozes signalpārvades ceļus, vēršoties pret proapoptozes faktoriem. Piemēram, tā var samazināt tādu olbaltumvielu kā BIM (*Bcl-2 interacting mediator of cell death*) produkciju, kas veicina apoptozi, tādējādi ļaujot vēža šūnām izvairīties no šūnu nāves (Sionov, 2013); 3) audzēja mikrovides modulēšana: miR-182-3p var būt svarīga arī audzēja mikrovides veidošanā, ietekmējot mijiedarbību starp vēža šūnām un stromālajām šūnām vai imūnšūnām. Ietekmējot citokīnu sekrēciju un imūnsistēmas apiešanas mehānismus, miR-182-3p var radīt labvēlīgāku vidi audzēja izdzīvošanai ārstēšanas laikā (Mehrgou et al., 2021).

Analizējot miRNS LA reakcijas grupā, validēta tikai viena miRNS, kuras ekspresija ir paaugstināta – miR-99a-3p (2,52 reizes augstāka par referenci), un tās zemākas ekspresijas līmenis bija saistīts ar sliktāku DFS un OS.

Ir pierādīts, ka miR-99a-3p tieši iedarbojas uz vairākiem onkogēniem, kas veicina audzēju augšanu un izdzīvošanu. Viens no labi zināmajiem mērķiem ir mTOR ceļš (*mechanistic target of rapamycin*), kas ir galvenais šūnu augšanas un proliferācijas regulators. Inhibējot mTOR ceļa komponentus, miR-99a-3p var samazināt šūnu proliferāciju un inducēt apoptozi vēža šūnās, pretdarbojoties onkogēnu signāliem (Zhu et al., 2019). Papildus ietekmei uz onkogēniem miR-99a-3p var ietekmēt arī audzēja supresoru gēnus. Piemēram, tas ir iesaistīts audzēja supresora gēna *PTEN* regulēšanā. Samazinot *PTEN* ekspresiju, miR-99a-3p var pastiprināt *AKT* signalizāciju, veicinot šūnu izdzīvošanu un augšanu. Šī dubultā loma, vēršoties pret onkogēniem un audzēja supresoriem, uzsver miR-99a-3p komplekso iesaistīšanos vēža bioloģijā (To et al., 2018). MiR-99a-3p loma ir saistīta ar dažādiem vēža veidiem, lai gan pētījumi, kas atklāj tās prognostisko lomu KRV gadījumā, ir ierobežoti. *Pinelo et al. 2014.* gadā veiktajā pētījumā konstatēts, ka miR-99a-3p ekspresija IV stadijas KRV pacientu asins paraugos ir saistīta ar DFS un OS, tāpēc tā apstiprināta kā ĶT atbildes reakciju prognozējošs marķieris (Molina-Pinelo et al., 2014).

Šajā pētījumā iegūtajos rezultātos novērota izteikta tendence attiecībā uz noteiktu miRNS nozīmi slimības norises prognozēšanā, tomēr statistiski nozīmīgu ticamību sasniegt neizdevās, kas skaidrojams ar vairākiem ietekmējošiem, ierobežojošiem faktoriem. Pirmkārt, pētījumā iekļauto pacientu skaits bija neliels atlases kritēriju dēļ, kā arī tādēļ, ka netika iekļauti pacienti ar patomorfozi pēc ārstēšanas, kas atbilst *Dworak 2* un *Dworak 4*. Otrkārt, LA reakcijas grupu, kuras rezultāti salīdzināti ar SA reakcijas grupu, nevar pilnībā uzskatīt par vislabvēlīgāko atbildes variantu uz NAT, jo tajā iekļauti pacienti, kuru pēcoperācijas morfoloģisko izmeklējumu materiāli atbilst *Dworak 3* pakāpei. Vislabvēlīgākā atbildes reakcija tiek klasificēta kā *Dworak 4*, kad audzēja šūnas vairs netiek konstatētas, kas attiecīgi ierobežo morfoloģiskā materiāla analīzi no audzēja viedokļa. Visbeidzot, ir svarīgi pieminēt, ka abās grupās (LA un SA), neskatoties uz to kategorizēšanu pēc patohistoloģiskās atbildes, joprojām pastāv klīniska neviendabība, kas analīzes procesā tikai palielinās. Ņemot vērā, ka sākotnējās atlases grupas bija atšķirīgas, jāatzīmē, ka miRNS ekspresija ietekmē ne tikai slimības iznākumu un pacientu prognozi, bet arī taisnās zarnas vēža atšķirīgie klīniskie raksturlielumi var ietekmēt miRNS ekspresijas variācijas. Šie faktori traucē sasniegt statistisko nozīmīgumu, un tieša saikne starp miRNS un pacientu izdzīvošanas prognozi ir pakārtota, tomēr saistības tendence ir novērojama. MiRNS ir korelējošs faktors, uz ko paļauties.

Iespēja novērtēt miRNS ekspresijas profilu ne tikai uzlabo mūsu izpratni par audzēju uzvedību, bet arī piedāvā daudzsološas iespējas personalizētai medicīnai. Integrējot miRNS analīzi klīniskajā praksē, varētu uzlabot pacientu stratifikāciju, kas ļautu izstrādāt pielāgotas ārstēšanas pieejas, ņemot vērā individuālos molekulāros profilus.

Turklāt miRNS varētu kalpot kā vērtīgi prognostiskie marķieri atbildes reakcijas izvērtēšanā uz NAT un vēža progresijas monitorēšanā, kā arī ietekmēt ārstēšanas plānus. Tā kā pētījumos turpinās darbs pie miRNS sarežģītās lomas taisnās zarnas vēža gadījumā, turpmākajos pētījumos galvenā uzmanība jāpievērš šo atklājumu apstiprināšanai lielākās, daudzveidīgās kohortās un terapeitiskā potenciāla izpētei, kas saistīta ar miRNS mērķtiecīgu izmantošanu. Galu galā miRNS profilu iekļaušana klīnisko lēmumu pieņemšanā varētu mainīt taisnās zarnas vēža ārstēšanu, paverot ceļu uzlabotam prognostiskajam novērtējumam un pacientu aprūpei.

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 miR-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.

Publikācijas un ziņojumi 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/Profesionaliem/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., Miklaševičs, 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'Connell, 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., Vogeliuss, 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., Luber, 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., Ceconello, 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., Scarpati, 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., Krig, 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., Hartweig, 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., Zalberg, 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., Sefr, 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., Reynold, 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., Warriar, 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., Zwintsher, 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., Ecce, 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 Pharmacoeugenetics: 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., Rahnama, 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 pārlicību, 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. professore 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 neoadjuvantu 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**

Piekrīšana 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	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:

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,

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 – *Piekrist 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:

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. Kauķe
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 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 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 slimu 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, piekrītot 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 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

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, vērsoties 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 ($0,95\ \mu\text{l} + 189,05\ \mu\text{l} = 190\ \mu\text{l}$ vienā stobriņā);
- 2) sagatavo kalibrācijas šķīduma maisījumu, pievienojot $10\ \mu\text{l}$ *Qubit™* standarta šķīdumu iepriekš sagatavotajam darba šķīdumam (kopējais tilpums katrā paraugā $200\ \mu\text{l}$), šādā veidā sagatavo divus kalibrācijas šķīdumus;
- 3) veic *Qubit™ 4 Fluorometer* kalibrāciju;
- 4) sagatavo pārbaudāmo paraugu šķīdumus – katru atsevišķā stobriņā, kurā pievieno $198\ \mu\text{l}$ *Qubit™* darba šķīdumu (sagatavojot iepriekš aprakstītajā veidā) un $2\ \mu\text{l}$ 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 nelietojamo 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” praimeru – 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):

9.1. tabula

Reakcijas šķīduma pagatavošana

Sastāvdaļas	Tilpums vienai reakcijai	Tilpums 384 reakcijām
2× <i>miRCURY SYBR Green Master Mix</i>	5 µl	1920
ROX references krāsvielas	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

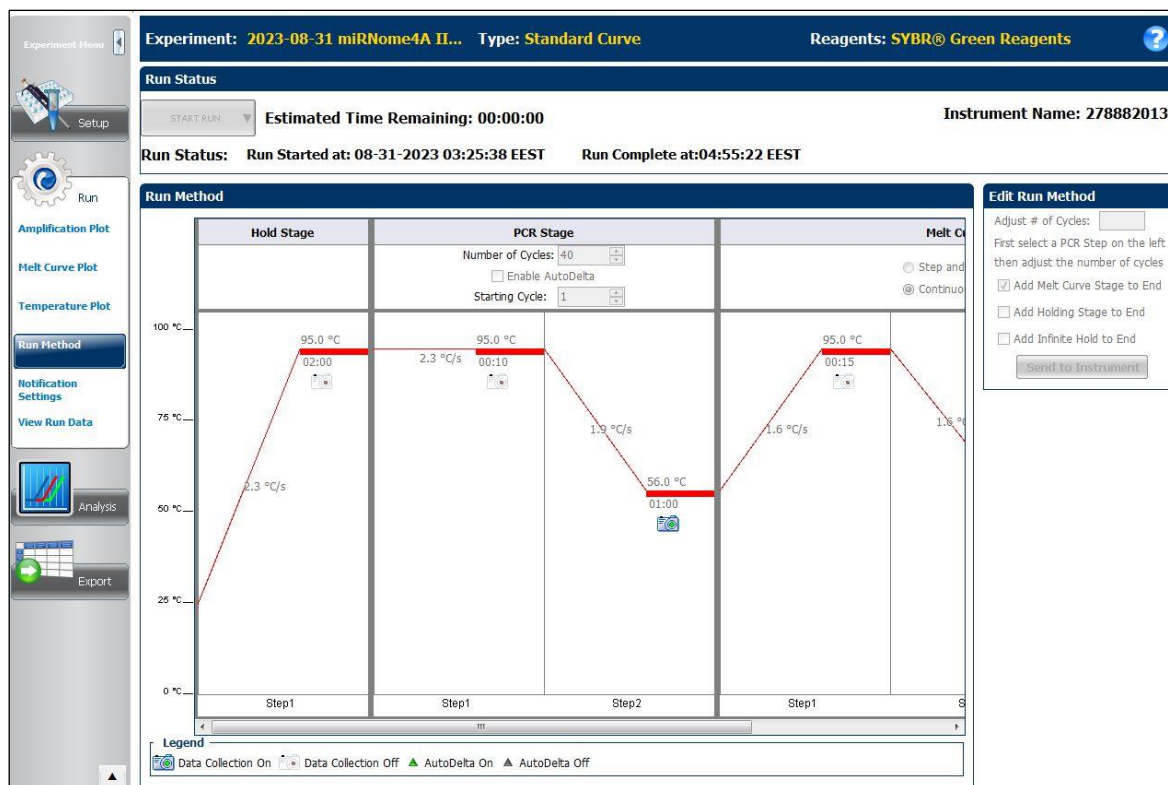
* Veicot reakcijas šķīdumu sagatavošanu, tiek ņemti vērā darba procesa laikā iespējamie tilpuma zudumi, kā dēļ šķīdums tiek sagatavots vēl papildus 10 % apjomā no kopējā tilpuma (nav attiecināms uz bioloģiskajiem paraugiem).

- 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):

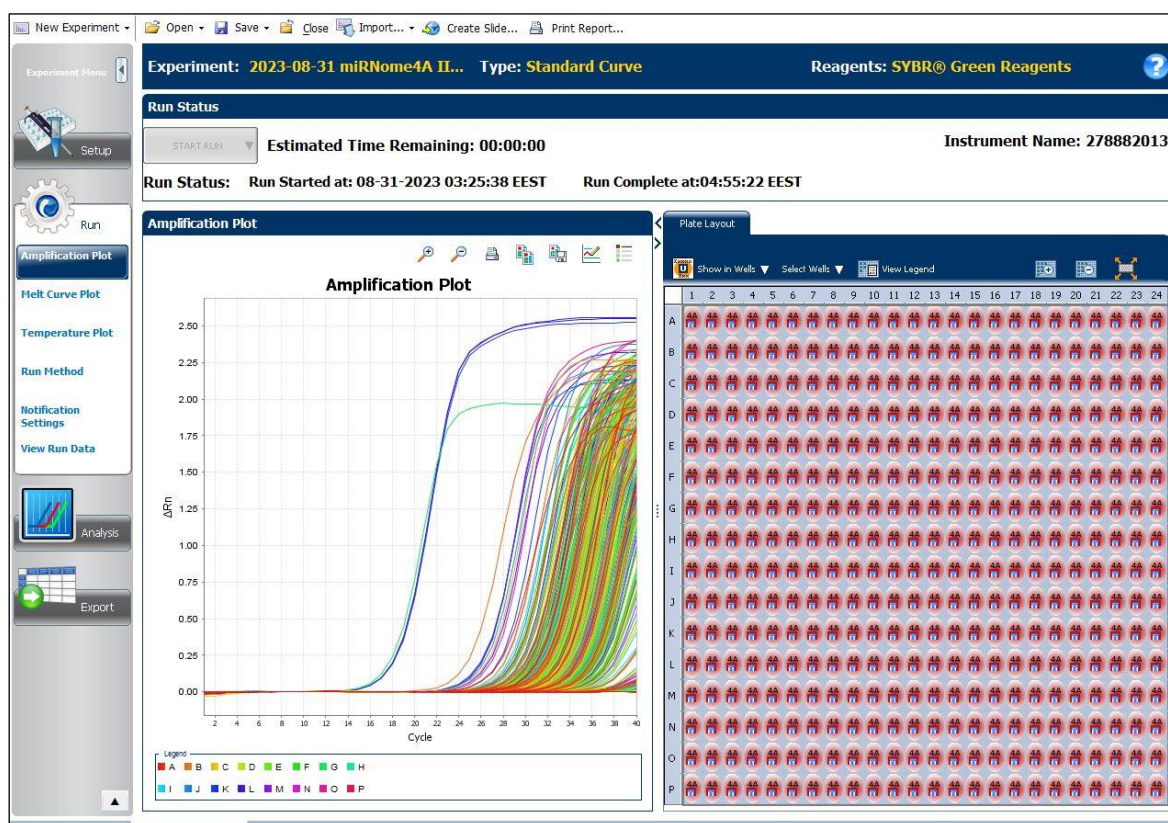
9.2. tabula

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 *ViiA 7* reālā laika PCR sistēmā

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

9.2. attēls. Amplifikācijas līknes *ViiA 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-30c-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-518c-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 \ Primeris	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 praimeri 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 praimera šķīduma sagatavošanai (186 reakcijām)	Tilpums, kas nepieciešams visu praimeru 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 praimeri 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 (viena 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						
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								

paraugi	hsa-miR-665	hsa-miR-142-5p						
A								
B								
C								
D								
E								
F								
G								
H								
I								
J								
K								
L								
M								
N								
O								
P								

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

11.4. tabula

PCR programma *ViiA 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-30e-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, Ķirurģijas 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, Ķirurģijas klīnikas vadītājs

Iesaistītās struktūrvienības

Ķirurģijas 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)

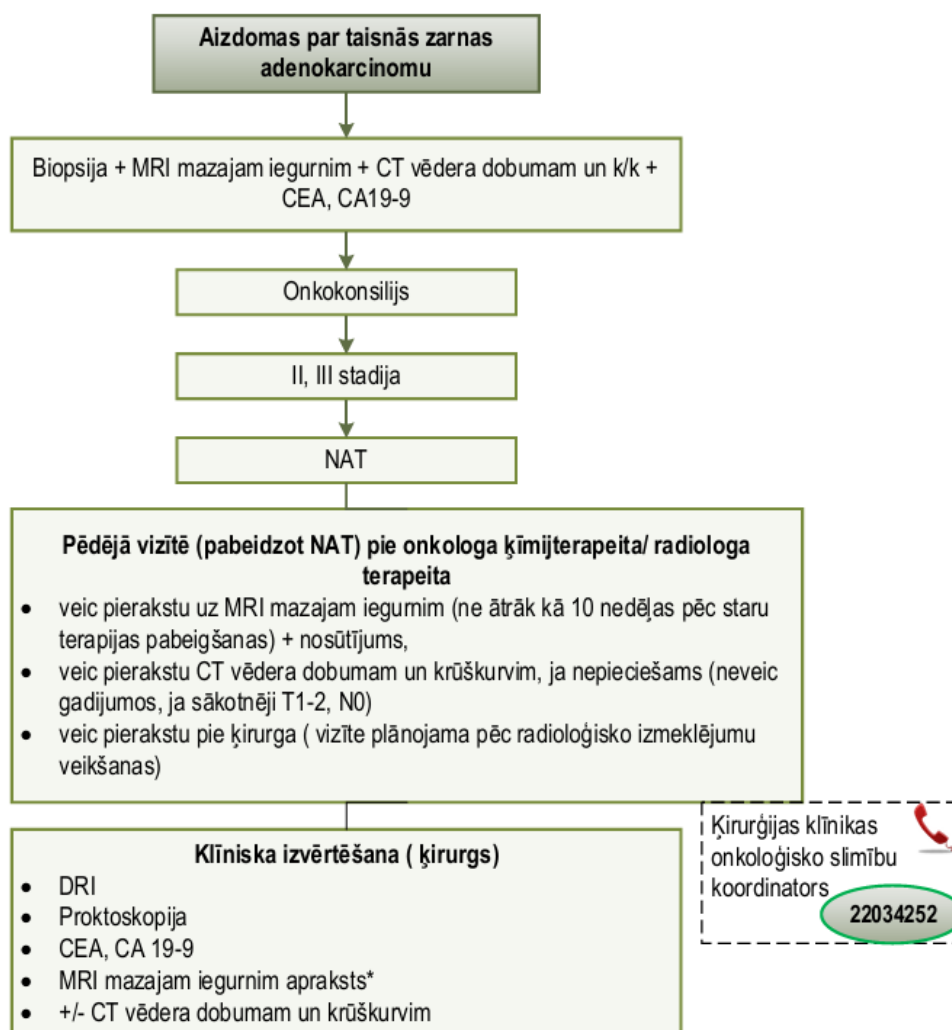
TRG – tumour regression grade (latv. – audzēja regresijas pakāpe)

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)

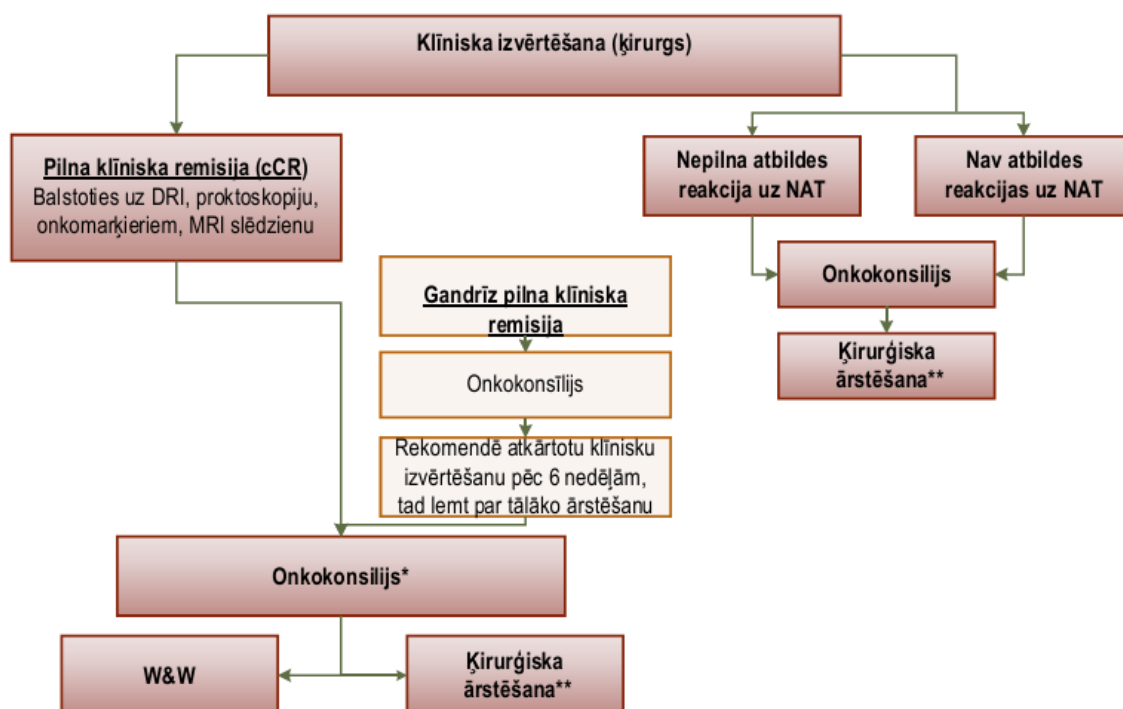
Gandrīz pilna klīniska remisija

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



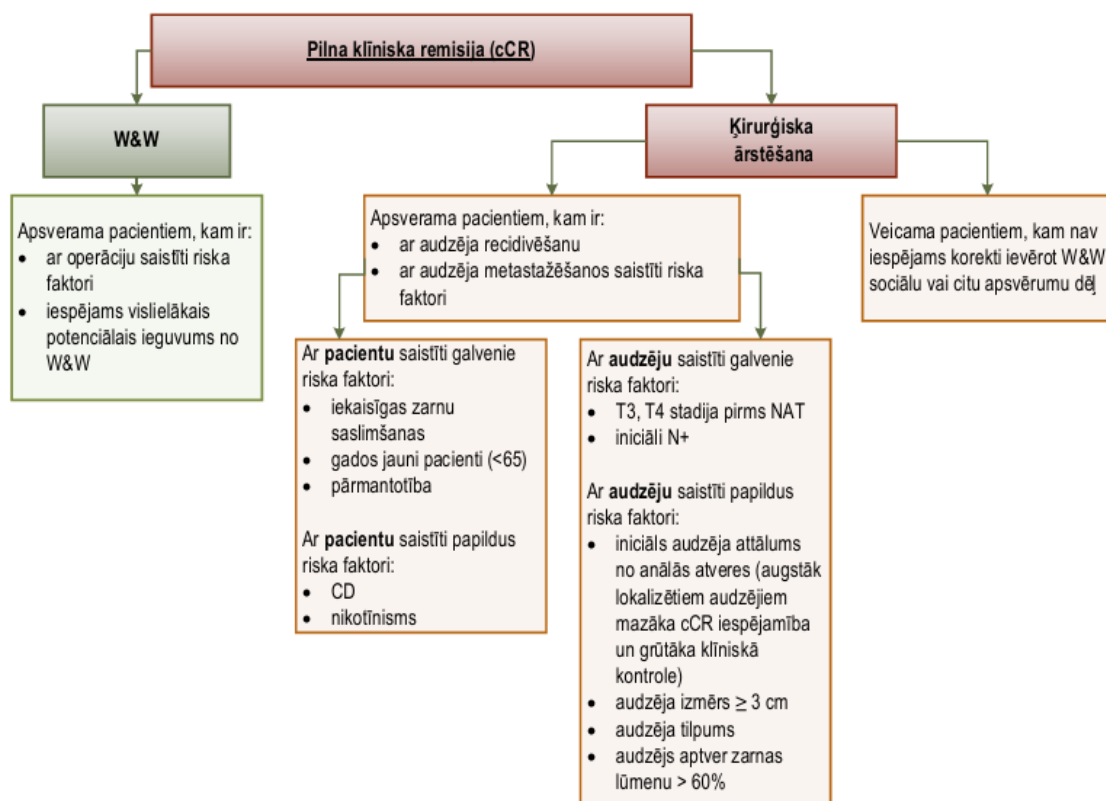
*Pacienta gadījums izskatāms onkokonsīlijā ne vēlāk kā 12 nedēļas pēc NAT pabeigšanas.

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

P-NMS-40/Alg versija 01	Novērošanas taktika pacientiem ar taisnās zarnas adenokarcinomas pilnu klīnisku remisiju pēc neoadjuvantās terapijas	Lpp. 4 no 8
----------------------------	--	-------------

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

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
1., 2.gads	DRI	Ik 3 mēneši
	Proktoskopija	Ik 3 mēneši
	CEA, CA 19-9	Ik 3 mēneši
	MRI mazajam iegurnim	Ik 3 mēneši (4x/gadā)
	CT vēdera dobumam un krūškurvim	Ik 6 mēneši (2x/gadā)
	FKS	Ik 12 mēneši

Vizīte pie onkologa – 2x/gadā
Vizīte pie ķirurga – 4x/gadā

Laika periods	Izmeklējums	Laiks
3.-5.gads	DRI	Ik 6 mēneši
	Proktoskopija	Ik 6 mēneši
	CEA, CA 19-9	Ik 6 mēneši
	MRI mazajam iegurnim	Ik 12 mēneši (1x/gadā)
	CT vēdera dobumam un krūškurvim	Ik 12 mēneši (1x/gadā)
	FKS	Ik 12 mēneši (1x/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 onkomarkķieru noteikšanai; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
	Onkologs	✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē FKS atbildi; ✓ izvērtē onkomarkķieru 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 onkomarkķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu CT vēdera dobumam un krūškurvim; ✓ iedod nosūtījumu, lai veiktu MRI mazajam iegurnim; ✓ iedod nosūtījumu onkomarkķieru 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 onkomarkķieru rādītājus; ✓ iedod nosūtījumu onkomarkķieru noteikšanai; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
	Onkologs	✓ izvērtē MRI mazajam iegurnim atbildi; ✓ izvērtē CT vēdera dobumam un krūškurvim atbildi; ✓ izvērtē FKS atbildi; ✓ izvērtē onkomarkķieru rādītājus; ✓ pacientam izskaidro nākamās vizītes plānu.
11., 12., 13. un 14. vizīte ceturtajā un piektajā novērošanas gadā notiek pēc 9.un 10. vizītes plāna		

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 onkokonslījā, 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 onkokonslīdijā 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 •onkomaķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomaķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa	•MRI mazajam iegurnim •onkomaķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomaķieri •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 •onkomaķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomaķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa	•MRI mazajam iegurnim •onkomaķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •Onkomaķieri •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	•onkomaķieri •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija	•MRI mazajam iegurnim •CT vēdera dobumam un krūškurvim •onkomaķieri •kolonoskopija •vizīte pie ķirurga - taisnās zarnas izmeklēšana ar pirkstu - proktoskopija •vizīte pie onkologa

4.GADS

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

5.GADS

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

Lpp. 2 no 2