

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos piktybiniai navikai

1. Įvadas

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos piktybiniai navikai išlieka viena dažniausiai pasitaikančių onkologinių ligų ekonomiškai išsivysčiusiose pasaulio valstybėse. Per metus nustatoma apie 1000000 naujų atvejų, apie 500000 žmonių miršta nuo šio naviko.

Piktybinis navikas storajame žarnyne dažniausiai aptinkamas gaubtinėje žarnoje – apie 54 % atvejų, tiesiojoje žarnoje – apie 44 %, rečiausiai – 2 % – išangėje.

2. Naviko lokalizacija pagal TLK – 10-AM

- C.18 – storosios žarnos (gaubtinės žarnos) piktybiniai navikai
- C.18.0 – akloji žarna
- C.18.1 – kirmėlinė atauga
- C.18.2 – kylančioji gaubtinė žarna
- C.18.3 – kepenų linkis
- C.18.4 – skersinė gaubtinė žarna
- C.18.5 – blužnies linkis
- C.18.6 – nusileidžiančioji gaubtinė žarna
- C.18.7 – riestinė gaubtinė žarna
- C.18.8 – išplitęs storosios žarnos pažeidimas
- C.18.9 – storoji (gaubtinė) žarna, nepatikslinta
- C.19 – rektosigminės jungties piktybiniai navikai
- C.20 – tiesiosios žarnos piktybiniai navikai

3. Diagnostika

Indikacijos tyrimams – atrankinė patikra (kai slapto kraujo išmatose testas teigiamas, atliekama kolonoskopija) arba įtariama navikinė patologija.

3.1. Privalomi tyrimai pirminiam navikui nustatyti:

- 3.1.1. Laboratoriniai tyrimai:
 - bendrasis kraujo tyrimas.
 - biocheminis kraujo tyrimas (priklausomai nuo ligo būklės).
 - vėžio žymens KEA tyrimas. Jei KEA nepadidėjęs – Ca 19-9 kiekio kraujyje tyrimas.
- 3.1.2. Digitalinis tyrimas – gali iki 80% atvejų nustatyti lokalų tiesiosios žarnos naviko išplitimą, pasklankumą.
- 3.1.3. Rektoskopija (sigmoidoskopija) kietu instrumentu, apžiūrima žarna iki 25 cm.
- 3.1.4. Kolonoskopija – pagrindinis kolorektalinio piktybinio naviko diagnostikos metodas, jos metu nustatoma naviko lokalizacija, atliekama biopsija, šalinami polipai.
- 3.1.5. Rentgeninis ištyrimas, taikant dvigubą kontrastavimą, kai kolonoskopija nepavyksta.
- 3.1.6. Kompiuterinės tomografijos (KT) kolonografija (virtualioji kolonoskopija). Tyrimas atliekamas, kai negalima įprastinė kolonoskopija.

3.2. Privalomi tyrimai ligos išplitimui nustatyti

- 3.2.1. Krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas.
- 3.2.2. Pilvo organų echoskopija.
- 3.2.3. Krūtinės ir pilvo KT. Šis tyrimas tikslesnis nei 1 ir 2.
- 3.2.4. Endorektinis ultragarsinis tyrimas (tiesiosios žarnos naviko atvejais), kai navikas yra apatiniam

ir viduriniame trečdalyje (T1-T3 diferenciacijai).

3.2.5. Dubens srities KT arba magnetinio rezonanso tomografija (MRT) – tiesiosios žarnos naviko atvejais parodo naviko invaziją į pararektalinius audinius (radialinis kraštas) bei gretimus organus, pakenktus limfmazgius.

3.3. Papildomi tyrimai:

3.3.1. Kaulų skenavimas.

3.3.2. Genetiniai tyrimai siekiant nustatyti šeiminius navikus.

Gaubtinės bei tiesiosios žarnos piktybinio naviko diagnozė galutinai nustatoma atlikus anksčiau minėtus tyrimus bei patvirtinus diagnozę histologiškai. Jei po visų tyrimų nepavyksta morfologiškai patvirtinti naviko, galutinė diagnozė nustatoma *ex consillio*.

Diagnozuojant storosios žarnos piktybinius navikus turi būti naudojami medicinos prietaisų saugos techninio reglamento reikalavimus atitinkantys medicinos prietaisai. Storosios žarnos piktybinius navikus diagnozuojantys ir gydantys specialistai turi turėti teisės aktų numatyta tvarka išduotas galiojančias licencijas ir sertifikatus.

Ambulatoriškai gali būti atliekami visi tyrimai, išskyrus tuos atvejus, kai ligonį reikia stacionarizuoti dėl sunkios bendrosios būklės.

Konsiliumas (*ex consillio*) – ne mažiau kaip trijų gydytojų pasitarimas, kurio tikslas įvertinti paciento sveikatos būklę, diagnozuoti ligą, išsiaiškinti ir nustatyti gydymo galimybes. **Konsiliumo sudarymo tvarką nustato sveikatos priežiūros įstaigos vadovas.**

4. Navikų klasifikacija ir grupavimas

4.1. Klinikinė tarptautinė piktybinių navikų klasifikacija (TNM) (UICC 2009 m.):

t – pirminis navikas

Tx – pirminio naviko įvertinti neįmanoma

T0 – pirminio naviko nėra

Tis¹ – carcinoma in situ: intraepitelinis navikas arba naviko invazija į lamina propria

T1 – navikas infiltravęs pogleivį

T2 – navikas infiltravęs tunica muscularis propria

T3 – navikas per tunica muscularis propria infiltravęs subserozą arba nepadengtus pilvaplėve perikolinius arba perirektinius audinius

T4 – navikas tiesiogiai pažeidęs kitus organus arba struktūras ir (arba) perforavęs visceralinę pilvaplėvę

T4a – navikas perforavęs visceralinę pilvaplėvę

T4b – navikas tiesiogiai infiltravęs gretimus organus ar struktūras^{2,3}.

Pastabos:

¹ gali būti naviko invazija per lamina propria iki tunica muscularis mucosae, per kurią navikas nepereina iki pogleivio.

² tiesioginiam pažeidimui (T4b) priklauso ir tie atvejai, kai navikas seroza išplinta į kitus organus ar storosios žarnos segmentus (tai patvirtina mikroskopinis tyrimas) arba kai retroperitonealiai ar subperitonealiai esantys navikai tiesiogiai infiltruoja kitus organus ar struktūras per tunica muscularis propria.

³ navikas, kuris yra prigludęs prie kitų organų ar struktūrų (makroskopiškai), klasifikuojamas kaip cT4b. Tačiau, jei mikroskopiškai nematoma naviko suaugimo su kitais organais ar struktūromis, turi būti klasifikuojamas kaip pT1–3 (priklauso nuo naviko invazijos į sienelę gylio).

N – sritiniai limfmazgiai

Nx – sritinių limfmazgių įvertinti neįmanoma

N0 – sritiniuose limfmazgiuose metastazių nėra

N1 – yra metastazių 1–3 sritiniuose limfmazgiuose

N1a – yra metastazių 1 limfmazgyje

N1b – yra metastazių 2–3 limfmazgiuose

N1c – yra satelitinių* navikinių audinių subserozoje arba neperitonizuotos žarnos dalies perikoliniuose ar perirektiniuose minkštuosiuose audiniuose nesant metastazių sritiniuose limfmazgiuose

N2 – yra metastazių 4 ir daugiau sritiniuose limfmazgiuose

N2a – yra metastazių 4–6 sritiniuose limfmazgiuose

N2b – yra metastazių 7 ir daugiau sritiniuose limfmazgiuose

Pastaba:

* Jei yra satelitinis mazgelis perikolorektiniame riebaliniame audinyje šalia pirminio naviko ir šiame mazgelyje nėra histologinių limfmazgio požymių, tai šis mazgelis gali būti traktuojamas kaip nutrūkstantis pirminio navi-

ko išplitimas, naviko invazija į venas su ekstravaskuliniu išplitimu (V1-2) ar navikinių masių visiškai infiltruotas limfmazgis (N1-2). Nutrūkstantis naviko plitimas ar naviko plitimas šalia invazijos į venas turėtų būti vertinamas kaip tumoro depozitai.

M – tolimosios metastazės

M0 – tolimųjų metastazių nėra

M1 – tolimųjų metastazių yra

M1a – yra metastazių viename organe (kepenys, plaučiai, kiaušidės, ne sritiniai limfmazgiai)

M1b – yra metastazių daugiau nei viename organe arba pilvaplovėje.

G – naviko diferencijos laipsnis

Gx – naviko diferenciacijos laipsnio neįmanoma įvertinti

G1 – gerai diferencijuotas karcinoma

G2 – vidutiniškai diferencijuotas karcinoma

G3 – blogai diferencijuotas karcinoma

G4 – nediferencijuota karcinoma

4.2. Patologinė pTNM klasifikacija

Kategorijos pT, pN atitinka kategorijas T ir N.

4.3. Morfolginiai variantai

Epiteliniai navikai:

- adenokarcinoma
- mucininė (gleivėjanti) karcinoma
- žiedinių ląstelių karcinoma
- plokščialąstelinė karcinoma
- adenoplokščialąstelinė karcinoma
- smulkialąstelinė karcinoma
- nediferencijuota karcinoma
- neklasifikuojama karcinoma

Karcinoidai (reti), neuroendokrininė karcinoma

Neepiteliniai navikai:

- sarkoma (leiomiomasarkoma ir kitos)
- hemopoetinių ir limfinių audinių navikai
- gastrointestininis stromos navikas (GIST)

4.4. Sritiniai limfmazgiai

Kiekvienai storosios žarnos sričiai priklauso limfmazgiai:

- akloji žarna – limfmazgiai, esantys šalia *arteria (a.) ileocolica, a.colica dextra (dex.)*.

- kylančioji gaubtinė žarna – limfmazgiai, esantys šalia *a. ileocolica, a.colica dex. et media*.
- dešinysis gaubtinės žarnos linkis – limfmazgiai, esantys šalia *a.colica dex. et media*
- skersinė gaubtinė žarna – limfmazgiai, esantys šalia *arterine (aa.)colica dex., media et sinistra (sin.), a. mesenterica inferior (inf.)*.
- kairysis gaubtinės žarnos linkis – limfmazgiai, esantys šalia *aa.colica media et sin., a. mesenterica inf.*
- nusileidžiančioji gaubtinė žarna – limfmazgiai, esantys šalia *a.colica sin., a. mesenterica inf.*
- riestinė gaubtinė žarna – limfmazgiai, esantys šalia *a.colica sin., a. rectalis superior (sup.) (haemorrhoidalis), a. mesenterica inf., a.rectosigmoidalis, a. sigmoidalis*.
- tiesioji žarna – limfmazgiai, apriboti mezorektumo, esantys šalia *a. rectalis sup., media et inf. (haemorrhoidalis), a. mesenterica inf., a. iliaca interna, mesorectalis (paraproctalis), lateral sacralis, presacralis, sacral promontory (Gerota)*.

4.5. Grupavimas pagal stadijas

0 stadija	Tis	N0	M0	
I stadija	T1, T2	N0	M0	Dukes A
II stadija	T3, T4	N0	M0	Dukes B
II A stadija	T3	N0	M0	
II B stadija	T4a	N0	M0	
II C	T4b	N0	M0	
III	Bet kuris T	N1, N2	M0	Dukes C
III A stadija	T1,T2 T1	N1/N1C N2a	M0 M0	
III B stadija	T3, T4a T2;T3 T1; T2	N1/ N1C N2a N2b	M0 M0 M0	
III C stadija	T4a T3, T4a T4b	N2a N2b N1, N2	M0 M0 M0	
IV A stadija	Bet kuris T	Bet kuris N	M1a	
IV B stadija	Bet kuris T	Bet kuris N	M1b	

Pastabos:

Dukes A yra terminas, kuris vartojamas, norint apibrėžti naviko išplitimo laipsnį. Dukes A prognozė yra geriausia.

Dukes B sudaro geresnė (esant T3N0M0) ir blogesnė (esant T4N0M0) prognozinių grupės, kaip ir Dukes C, kai prognozė geresnė, esant bet kokiam T N1 M0, ir blogesnė, esant bet kokiam T N2M0.

Metastazės išoriniuose arba bendruose klubiniuose limfmazgiuose yra klasifikuojamos kaip M1.

5. Gydymas

Pagrindinis gaubtinės ir tiesiosios žarnos piktybinio naviko gydomo būdas yra chirurginis (laparotominis ar laparoskopinis). Jis derinamas su chemospinduliniu ar chemoterapiniu gydymu. Gydymo metodų eiliškumą būtina aptarti gydytojų konsiliumo, kuriame dalyvauja chirurgas/pilvo chirurgas, radiologas, onkologas chemoterapeutas bei onkologas radioterapeutas, metu.

5.1. Gaubtinės žarnos piktybinių navikų pagrindiniai chirurginio gydymo principai:

Žarnos segmentas su naviku pašalinamas plačiai su pasaitu, perrišant maitinančias kraujagysles ties atsišakojimu nuo pagrindinio kamieno. Jei prie naviko fiksuotas gretimas organas, jis visas ar jo dalis šalinamas kartu su naviku, kadangi uždegiminį ar navikinį išplitimą sunku diferencijuoti.

Anastomozė formuojama rankiniu būdu arba naudojant mechaninius siuvimo aparatus.

Esant sinchroniniam navikui ar daugybinei polipozei, būtina atlikti subtotalinę ar totalinę kolektomiją bei ileorektoanastomozę.

Esant daugybinėms metastazėms tik kepenyse, galima atlikti paliatyvaus pobūdžio rezekcinės žarnų operacijas tam, kad būtų išvengta kraujavimo, žarnų nepraeinamumo ar žarnos perforacijos.

Esant pavienėms metastazėms kepenyse, galima atlikti kepenų rezekciją, sinchroninę žarnų ir kepenų rezekcinę operaciją arba iš pradžių galima atlikti žarnos rezekciją, po to skirti chemoterapiją, po kurios galima atlikti kepenų operaciją (gydymo eiliškumą būtina aptarti konsiliumo metu – galimi eiliškumo pakeitimai).

5.2. Tiesiosios žarnos piktybinių navikų pagrindiniai chirurginio gydymo principai:

Tiesioji žarna šalinama kartu su mezorektumu.

A. rectalis sup. perrišama žemiau *a. colica sin.* atsišakojimo arba perrišama *a. mesenterica inf.*

V. mesenterica inf. perrišama ties apatiniu kasos kraštu.

Identifikuojami bei išsaugomi hipogastriniai nervai ir abu šlapimtakiai.

Pjūvio atstumas distaliai nuo naviko atliekant rezekciją ir esant navikui viršutiniame trečdalyje turi siekti 5 cm, viduriniame, apatiniame trečdalyje 1,0–2 cm.

Kai prie naviko fiksuotas gretimas organas (gimda, makštis, šlapimo pūslė, plonosios žarnos), jis visas ar jo dalis turi būti šalinamas kartu su naviku.

Žarnyno vientisumą galima atkurti tik esant gerai žarnos kraujotakai ir jei nėra tempimo.

Tais atvejais, kai negalima atkurti žarnyno vientisumo, formuojamos galinės kolostomos.

Tuo atveju, kai yra apatinio trečdalis tiesiosios žarnos piktybinis navikas $\geq T3$ ir negalima pasiekti saugaus atstumo nuo naviko (rezekuojuant distalia kryptimi), būtina atlikti cilindrinę abdominoperinealinę rezekciją (APR) (tiesiosios žarnos ekstirpaciją) ir suformuoti galinę kolostomą.

Atlikus totalinę mezorektum eksciziją ir suformavus žemą jungtį, galima suformuoti apsauginę ileostomą, kurios tikslas – sumažinti uždegiminių ir pūlingų komplikacijų, atsirandančių dėl siūlių nelaiikymo pasekmes.

5.3. Lokalus tiesiosios žarnos piktybinių navikų gydymas

Tiesiosios žarnos navikų lokali transanalinė ekscizija galima tik esant cT1 pG1–G2, kai atlikus dubens MRT ir eRUG nematoma padidėjusių sritinių limfmazgių. Jei po operacijos histologiškai patvirtinama $\leq pT1$ G1–G2, papildomas gydymas nereikalingas. Jei histologiškai naviko išplitimas pT1, bet yra blogos prognozės požymių (nešvarus rezekcinis kraštas, naviko invazija į kraujagysles ir/ar limfagysles, $\geq G3$), arba pT2, būtina atlikti transabdominalinę rezekciją.

5.4. Išplitusio ar recidyvuojančio kolorektalinio piktybinio naviko gydymo ypatumai

Išplitusio ir recidyvuojančio kolorektalinio piktybinio naviko gydymo eiliškumą ir strategiją (operacijos apimtį, chemoterapiją, spindulinę terapiją; v. portae embolizacija (PVE), v. portae perrišimas (PVL), transkateterinė arterinė chemoembolizacija (TACE), radiodažnuminė destruktacija (RDA), hiperterminė intraperitoninė chemoterapija (HIPEC) apsprendžia išplėstinis gydytojų konsiliumas

Esant kolovagininėms, kolovezikinėms fistulėms indikuotinas stomų formavimas.

5.4. Alternatyvus metastazių kepenyse gydymas:

- krioterapija
- fotokoaguliacija lazeriu
- abliacija, naudojant aukšto dažnio radijo bangas
- stereotaksinė spindulinė terapija
- kepenų transplantacija - esant indikacijoms.

Solitarinės metastazės plaučiuose gali būti gydomos atliekant rezekcinę plaučių operacijas, kurių tikslas – pašalinti metastazes sveikų audinių ribose, arba abliaciją, naudojant aukšto dažnio radijo bangas.

5.5. Gydymas esant metastazių pilvaplėvėje

Esant dauginėms metastazėms pilvo ertmėje, reikia įvertinti jų išplitimo laipsnį, pilvaplėvės karcinomatuzės indeksą (PCI) ir, esant indikacijoms, atlikti citoredukcinę operaciją ir HIPEC. Po operacijos nustatomas citoredukcijos (angl. completeness of cytoreduction, CC) indeksas.

5.6. Storosios žarnos piktybinių navikų chemoterapija

Chemoterapiją skiria licenciją turintis gydytojas onkologas-chemoterapeutas atsižvelgdamas į tuo metu galiojančius vaistų skyrimą apribojančius teisės aktus arba pagal gydytojų konsiliumo, kuriame dalyvauja onkologas-chemoterapeutas, sprendimą.

5.6.1. Gaubtinės žarnos piktybinių navikų adjuvantinė chemoterapija

5.6.1.1. **II st.** (T3–4, N0). Rekomenduojama chemoterapija 5–fluorouracilu, kai yra didelės rizikos veiksnių:

- a. Pašalinta ir ištirta < 12 limfmazgių; Didesnis pašalintų ir ištirtų sritinių limfmazgių skaičius koreliuoja su didesne pasveikimo tikimybe. Tais atvejais, kai taikomas neoadjuvantinis spindulinis gydymas prieš operaciją, patologas pašalintoje medžiagoje gali rasti mažesnę nei rekomenduojamas limfmazgių skaičių

- b. Blogai diferencijuotas piktybinis navikas (G3);
- c. Nustatyta kraujagyslių, limfagyslių ar perineurinė invazija;
- d. T4 navikas arba navikas, perforavęs žarną ar sukėlęs žarnos obstrukciją.

Pacientams, kuriems nustatytas mikrosatelitų nestabilumas, adjuvantinė chemoterapija 5–fluorouracilu nerekomenduojama.

5.6.1.2. **III st.** (bet koks T, N1–2). Rekomenduojama chemoterapija oksaliplatinos ir fluoropirimidinų deriniu arba monoterapija fluoropirimidiniais.

5.6.2. Tiesiosios žarnos piktybinių navikų (neo)adjuvantinis gydymas

5.6.2.1. Adjuvantinis gydymas skiriamas II ir III st. tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams.

5.6.2.1. Pirmenybė teikiama priešoperaciniam suderintam chemospinduliniam gydymui. Tais atvejais, kai gydymas buvo pradėtas atliekant tiesiosios žarnos vėžio operaciją, suderintas chemospindulinis gydymas skiriamas pooperaciniu laikotarpiu. Bendra chemoterapijos trukmė perioperaciniu laikotarpiu – 6 mėn.

5.6.2.3. Adjuvantinis gydymas skiriamas (ar tęsiamas, jei buvo pradėtas iki operacijos) po tiesiosios žarnos vėžio pašalinimo operacijos praėjus ne daugiau kaip 4–6 sav.

5.6.3. Išplitusių gaubtinės ir tiesiosios žarnos piktybinių navikų sisteminis gydymas

Pagrindiniai principai

5.6.3.1. Prieš pradėdamas gydymą pacientas, kuriam įtariamas metastazavęs ar vietiskai išplitęs storosios žarnos piktybinis navikas, turi būti ištirtas: atliekama krūtinės ląstos KT arba apžvalginė rentgenograma, pilvo ir dubens KT/ MRT arba ultragarsinis tyrimas bei nustatomas vėžio žymenų kiekis (KEA ir/arba Ca19-9).

5.6.3.2. Gydymo taktika priklauso nuo ligos išplitimo. Skiriamos kelios pacientų grupės:

- a. Pacientai, kuriems yra rezektabilios kepenų ir/ar plaučių metastazių: pagrindinis gydymo tikslas – pašalinti metastazes. Galima ir perioperacinė, ar pooperacinė chemoterapija.
- b. Pacientai, kuriems yra abejotino rezektabilumo ar nerezektabilios kepenų ir/ar plaučių metastazių, bet po sisteminio gydymo galinčios tapti rezektabilios: rekomenduojama skirti chemoterapiją su/be biologine terapija 2–3 mėn. Po to, jei įmanoma, operuoti. Po operacijos tęsti chemoterapiją. Metastazes reikia operuoti iš karto, kai tik jos tampa rezektabilios. Skiriant sisteminį gydymą prieš planuojamą operaciją kontroliniai gydymo veiksmingumą rodantys tyrimai turi būti atliekami kas 2-3 mėn. Perioperacinio sisteminio gydymo trukmė – 6 mėn.
- c. Pacientai, kuriems nustatyta daugybinių metastazių: rekomenduojama skirti paliatyviąją chemoterapiją su/be biologine terapija. Jos intensyvumas turėtų būti pasirenkamas įvertinus paciento funkcinę būklę, gretutines ligas ir naviko sukeltus simptomus.
- d. Pacientai, kuriems nustatyta tik pilvaplėvės metastazės: rekomenduojama citoredukcinė pilvaplėvės šalinimo operacija su HIPEC.
- 5.6.3.3. Metastazavusiu storosios žarnos navikiniu susirgimu sergantiems pacientams skiriama chemoterapija vien tik fluorpirimidiniais arba jų deriniu su oksaliplatina ir/ar irinotekanu. Kartu su chemoterapija gali būti skiriama biologinė terapija angiogenezės inhibitoriais ar antiEGFR terapija (pastaroji – tik nustačius laukinio tipo KRAS geną). Sisteminio gydymo intensyvumas parenkamas konsiliumo metu.
- 5.6.3.4. Pirminį naviko židinį rekomenduojama šalinti:
- a. jei yra ryškūs jo sąlygoti simptomai (kraujavimas, obstrukcija – dalinė ar visiška);
- b. jei planuojamas geros funkcinės būklės pacientų radikalus metastazinės ligos gydymas.
- 5.6.3.5. Chemoterapijos efektyvumas vertinamas kas 2–3 mėn.
- 5.6.3.6. Chemoterapijos trukmė gali būti fiksuota (3–6 mėn.) arba gydymas gali būti tęsiamas iki ligos progresavimo ar netoleruotinių šalutinių poveikių pasireiškimo
- 5.6.3.7. Esant gretutinei patologijai ar pasireiškus III-IV laipsnio vaistų šalutiniams poveikiams galima chemopreparatų dozių redukcija arba nutraukimas.

5.7. Tiesiosios žarnos piktybinių navikų spindulinė terapija

5.7.1. Priešoperacinė spindulinė terapija

Tiesiosios žarnos piktybinių navikų priešoperacinė išorinė spindulinė terapija (ST) gali būti kaip savarankiškas gydymo metodas arba derinama su chemoterapija.

Priešoperacinė ST gali būti hipofrakcinė arba skiriama standartinėmis frakcijomis.

Tiesiosios žarnos vėžio II–III stadijos gydymo standartas yra priešoperacinė ST: a) kai navikas atitinka T3 ir yra tiesiosios žarnos vidurinėje–apatinėje dalyje (iki 11 cm atstumu nuo išangės) – tikslinga priešoperacinė ST stambiomis frakcijomis (operacija po 3-7 d.), b) kai navikas atitinka T4 – chemospindulinis gydymas arba ST įprastomis frakcijomis (po 6-8 savaitių atliekama operacija).

5.7.2. Tiesiosios žarnos piktybinių navikų priešoperacinės išorinės spindulinės terapijos tikslai

Stambiafrakcinės ST:

- naikinti mikrometastazes sritiniuose limfmazgiuose
- mažinti vietinių atkryčių dažnį
- sumažinti gydymo komplikacijų

Chemospindulinio gydymo:

- chemoterapija padidinti naviko jautrumą spindulinei terapijai
- padidinti R0 rezekcijos galimybę
- padidinti galimybę atlikti operaciją išsaugant ano-rectalinį rauką
- sumažinti naviko tūrį
- sistemiškai kontroliuoti ligą
- panaikinti mikrometastazes
- padidinti visiško patologinio atsako tikimybę

5.7.3. Tiesiosios žarnos piktybinių navikų priešoperacinės spindulinės terapijos indikacijos ir kontraindikacijos

5.7.3.1. Stambiafrakcinės ST:

Indikacijos:

- navikas, atitinkantis išplitimą cT3 N0–1
- rezektabilūs apatinės ar vidurinės tiesiosios žarnos dalies navikai

Absoliučios kontraindikacijos:

- fiksuotas navikas
- navikas arti (mažiau kaip 1 mm) radialinio krašto arba įtrauktas į jį

Sąlyginė kontraindikacija:

- apatinės dalies tiesiosios žarnos piktybinis navikas, kai numatoma abdominoperinealinė rezekcija

5.7.3.2. Standartinių frakcijų ST (derinama su chemoterapija 5-FU, kurią skiria onkologas chemoterapeutas).

Indikacijos:

- cT3–4 ar N +
- navikas bet kurioje tiesiosios žarnos dalyje, tačiau didesnis efektyvumas įrodytas taikant šį ST frakcionavimą apatinės dalies tiesiosios žarnos navikams
- navikai, kurių stadiją reikia sumažinti siekiant pagerinti rezektabilumą ir padidinti anorektalinio rauko išsaugojimo operacijos galimybę
- navikas fiksuotas

Pastaba:

Esant kontraindikacijų chemoterapijai – sprendžiama dėl savarankiškos ST.

Radialinis kraštas – CRM (*circumferential radial margin*) – lemia vietinio atkryčio dažnį, tolimųjų metastazių atsiradimo riziką, išgyvenamumą, gali lemti gydymo taktiką.

Priešoperacinis radialinis kraštas (diagnozuojamas MBR metu) – atstumas tarp naviko ir mezorektalinės fascijos krašto
Pooperacinis radialinis kraštas (histopatologinis ištyrimas) – atstumas tarp:

- naviko ir dažytos rezekuotų audinių ribos ir/arba
- tarp + l/m ir dažytos rezekuotų audinių ribos

Vertinimas:

Teigiamas (+) CRM – 1 mm ir mažiau

Neigiamas (-) CRM – 2 mm ir daugiau

Esant 1,1–1,9 mm gydymo klausimas sprendžiamas aptarime.

5.7.4. Bendrosios kontraindikacijos spindulinei terapijai

Absoliučios:

- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) > 2;
- Sunkios gretutinės ligos (nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas 6 mėn. laikotarpiu, ūminė bakterinė ar grybelinė infekcija, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimas ar kitos plaučių ligos, reikalaujančios hospitalizacijos, kepenų nepakankamumas, pasireiškiantis gelta ir/ar krešumo sutrikimais, ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, dekompensuotas cukrinis diabetas);
- Epilepsija ir/ar psichikos liga, kai reikalingas stacionarinis gydymas;
- Išplitimas į šlapimo pūslę;
- Pūlinga infekcija dubenyje.

Sąlyginės:

- Sisteminė raudonoji vilkligė, sklerodermija ar kitos jungiamojo audinio ligos

5.7.5. Viršutinės tiesiosios žarnos dalies piktybinių navikų cT3N0 gydymo taktika:

Jei navikas mobilus ir yra 12 cm aukščiau nuo analinio kanalo krašto, pirmiausia rekomenduojamas operacinis gydymas, po to pagal radinius reikia spręsti dėl sudėtinio gydymo. Įrodyta, kad prieš operaciją atliekant ST tiesiosios žarnos navikui, esančiam > 12 cm aukštyje, pacientų išgyvenamumas nedidėja.

5.7.6. Dozė ir frakcionavimas (parenka onkologas radioterapeutas)

5.7.6.1. Priešoperacinė stambiafrakcinė ST 5 frakcijos po 5 Gy iki 25 Gy SŽD. 5 d./sav. – 1 frakcija per dieną.

Operacija atliekama 7 d. laikotarpiu nuo ST pabaigos.

5.7.6.2. Priešoperacinis chemospindulinis gydymas 25 frakcijos po 2 Gy iki SŽD 50 Gy arba 27 frakcijos po 1,8 Gy iki SŽD 45 Gy, po ko atliekama papildoma mažesnio tūrio ST (boost) – 3 frakcijos po 1,8 Gy iki SŽD 5,4 Gy. 1–5 ST savaitę per 5 dienas skiriama 5-Fluorouracilo infuzija į/v.

Operacija atliekama po 4–8 sav. nuo sudėtinio gydymo pabaigos.

5.7.7. Pooperacinė spindulinė terapija

5.7.7.1. Tiesiosios žarnos piktybinių navikų pooperacinė ir savarankiška spindulinė terapija: indikacijos ir kontraindikacijos (įvertina onkologas radioterapeutas).

Pooperacinės ST indikacijos:

1. pT3–T4, N +, R1 / R2 arba naviko ląstelių randama 1 mm ar mažesniu atstumu nuo cirkuliaraus rezekcijos krašto.
2. pT1–2 – kai po transanalinės ekscizijos aptinkama
 - teigiami rezekcijos kraštai arba naviko ląstelių randama 1 mm ar mažesniu atstumu nuo cirkuliaraus rezekcijos krašto;
 - invazija į kraujagysles ir limfagysles;
 - bloga naviko diferenciacija;

Pooperacinis chemospindulinis gydymas indikuotinas:

Kai operacija ar patologinis tyrimas nebuvo optimalūs.

Pooperacinės ST kontraindikacijos:

Po totalios mezorectum rezekcijos, jei:

- navikas rastas aukščiau tiesiosios žarnos perėjimo į gaubtinę žarną;
- navikas, atitinkantis pT3N0, buvo ant/ arba žemiau tiesiosios žarnos perėjimo į gaubtinę žarną;
- rasta > 12 naviko nepažeistų l/m.

5.7.7.2. Savarankiška spindulinė terapija

Indikacijos:

- o Atsisakius chirurginio gydymo arba esant kontraindikacijų chirurginiam gydymui:
 - T1, T2 – taikoma endorektalinė brachiterapija;
 - T3–T4 N0, T1–4 N1 gali būti taikomas išorinis arba suderintas spindulinis gydymas.
- o Paliatyviu tikslu, siekiant sumažinti skausmą, kraujavimą.

5.7.7.3. Dozė ir fracionavimas (parenka onkologas radioterapeutas)

Pooperacinis chemospindulinis gydymas:

23–25 frakcijos po 1,8–2 Gy iki 46–50 Gy

Tam tikrais atvejais + boost 3–5 frakcijos po 5,4–9 Gy, realizuojamos į naviko guolį.

+/- chemoterapija 5-fluorouracilu; ciklas trunka 5 dienas, pertrauka tarp ciklų – 3 savaitės.

Paprastai skiriami 2 chemoterapijos ciklai prieš ST, 2 ciklai – 1-ą ir 5-ą ST savaitę ir 2 ciklai baigus ST.

Savarankiška ST:

Išorinė ST po 1,8–2 Gy iki 66–70 Gy SŽD

Suderinta ST: išorinė ST po 1,8–2 Gy (SŽD – 46–50 Gy) + brachiterapija 3 Gy/fr. (15–18 Gy SŽD)

Esant navikams, atitinkantiems T1, T2 ir pacientui atsisakius chirurginio gydymo arba esant kontraindikacijų chirurginiam gydymui taikoma endorektalinė brachiterapija po 3 Gy 17–18 fr. iki 51–54 Gy SŽD.

6. Ilgalaikė stebėseną

Po gydymo ligonį stebi gydytojas-onkologas.

6.1. Po operacijos dėl tiesiosios žarnos piktybinių navikų:

	Mėnesiai													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnezė, klinika, KEA***	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pilvo organų sonoskopija		+		+		+		+		+		+		+
Krūtinės ląstos rentgenograma				+				+		+				+
Rektoskopija		+				+								
Kolonoskopija*				+				+				+		+
KT**	+			+				+						

* 3 mėn. po operacijos, jei prieš operaciją nebuvo galima atlikti.

** neatliekama, jei pT1 N0, ar po TEM. Kas 2-3 metai kolonoskopija iki 5m.

*** vėžio žymuo KEA tiriamas stebint pacientą po radikalaus pradinio gydymo, jei prieš pašalinant pirminį naviką buvo nustatyta padidėjusi KEA koncentracija.

6.2. Po operacijos dėl gaubtinės žarnos piktybinių navikų:

	Mėnesiai													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnezė, klinika, KEA**	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pilvo organų sonoskopija		+		+		+		+		+		+		+
Krūtinės ląstos rentgenograma				+						+				+
Kolonoskopija*				+				+				+		+
KT*	+			+				+						

* 3 mėn. po operacijos, jei prieš operaciją nebuvo galima atlikti.

** vėžio žymuo KEA tiriamas stebint pacientą po radikalaus pradinio gydymo, jei prieš pašalinant pirminį naviką buvo nustatyta padidėjusi KEA koncentracija

LITERATŪRA

1. Deen KI, Madoff RD, Belmonte C et al. Preoperative staging of rectal neoplasms with endorectal ultrasonography. *Sem Colon Rectal Surg* 1995;6:78-85.
2. Mulcahey HE, O'Donoghue DP. Duration of colorectal cancer symptoms and survival : the effect of confounding clinical and pathological variables. *Eur J Cancer* 1997;33:1461-7.
3. Rex DK, RahmaniEY, Haseman JH et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112:17-23.
4. Royster AP, Fenlon HM, ClarkePD et al. CT colonoscopy of colorectal neoplasms : two- dimensional virtual- reality techniques with colonoscopic correlation. *Am J Roentgenol* 1997;169:1237-42.
5. Schnall MD, Furth EE, Rosato EE et al. Rectal tumor stage : correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Comment in : Radiology* 1994; 190:663-5.
6. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma : report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996;200:443-51.
7. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1669-74.
8. Hardcastle JD, Chamberlain J, Scheffield J et al. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107, 349 subjects. *Lancet* 1989;1:1160-4.
9. Kewenter J, Bjork S, Haglund E et al. Screening and rescreening of colorectal cancer : a controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62:645-751.
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test : a prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:599-606.
11. Madel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
12. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP et al. A case – control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7.
13. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening : clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
14. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329: 1977-81.
15. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
16. Eckhauser FE, Knol JA. Surgery for primary and metastatic colorectal cancer(Review). *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:103-28.
17. Enker WE, Havenga K, Polyak T et al. Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve presentation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:715-20.
18. Fazio VW, Tjandra JJ. Primary therapy of carcinoma of the large bowel. *World J Surg* 1991;15:568-75.
19. Lavery JC, Lopez-Kostner F, Fazio VW et al. Chances of cure are not compromised with sphincter-saving procedures for cancer of the lower third of the rectum. *Surgery* 1997;122:779-85.
20. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
21. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;246:1444-50.
22. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
23. Baron TH, Dean PA, Yates MR et al. Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction : techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1998;47:277-86.
24. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin T. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994;81:1270-6.
25. Eckhauser ML. Laser therapy of colorectal carcinoma. *Surg Clin North Am* 1992;72:597-607.
26. Rex DK. Colonoscopy and acute colonic pseudo – obstruction. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7:499-507.
27. The Scotia Study Group. Single – stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction : a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. *Br J Surg* 1995;82:1622-7.
28. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. *Eur J Cancer* 1996;29A:2077-9.
29. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-18.
30. Sceithauer W, Rosen H, Kornek GV et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care or supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752-5.
31. The Advanced Colorectal Cancer Metaanalysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
32. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Project. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer : a randomised trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.

33. Radiation oncology:management / (edited by) K.S Clifford Chao, Carlos A. Perez, Luther W. Brandy.-2nd ed.,2002, Philadelphia.

34. Cancer management a multidisciplinary approach / (edited by) Richard Pazdur, Lawrence R. Coia, William J. Hoskins, Lawrence D. Wagman.-5th ed., 2002, Melville.

35. NCCN:Practice Guidelines in Oncology Version 1. 2002 // National Comprehensive Cancer Network, 2005.

36. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology / DeVita Vincent, Lawrence Theodore, Rosenberg Steven, DePinho Ronald, Weinberg Robert. 9th edition. 2011.

37. Leitlinien zur Therapie der Rektumkarzinoms. Grundlagen der chirurgie/G78 / F.W Eigler, H. Gabbert, Ch. Herfarth et all. 2007.

38. TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition. <http://www.uicc.org/tnm>. 2009.

2012.04.30