

**Latvijā biežāk sastopamo audzēju
primārā un metastāžu terapija**

**Kolorektāls vēzis (C18-C21)
ALGORITMI**

Autori: Asoc. prof. Dace Baltiņa,
Dr. Aija Geriņa Bērziņa,
Dr. Linda Kokaine Šapovalova,
Asoc. prof. Haralds Plaudis,
Dr. Zanda Liepa

Ievads

Tā kā algoritmi un klīniskie ceļi paredzēti terapijas aprakstam, bet onkoloģijā specifiska terapija iespējama vien tikai pacientiem ar morfoloģiski verificētu slimību, tad arī šajā dokumentā būs atspoguļots ārstēšanas process un pacienta virzība tikai gadījumos ar pierādītu kolorektālu vēzi (KRV), neatkarīgi no tā, kurā vietā un kurā līmenī tas lokalizēts.

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

Tekstā lietotie saīsinājumi

KRV = kolorektālais vēzis

CT = datortomogrāfija

MRI = magnētiskās rezonanses izmeklējums

MRF = mezorektālā fascija

ERUS = endorektālā ultrasonoskopija

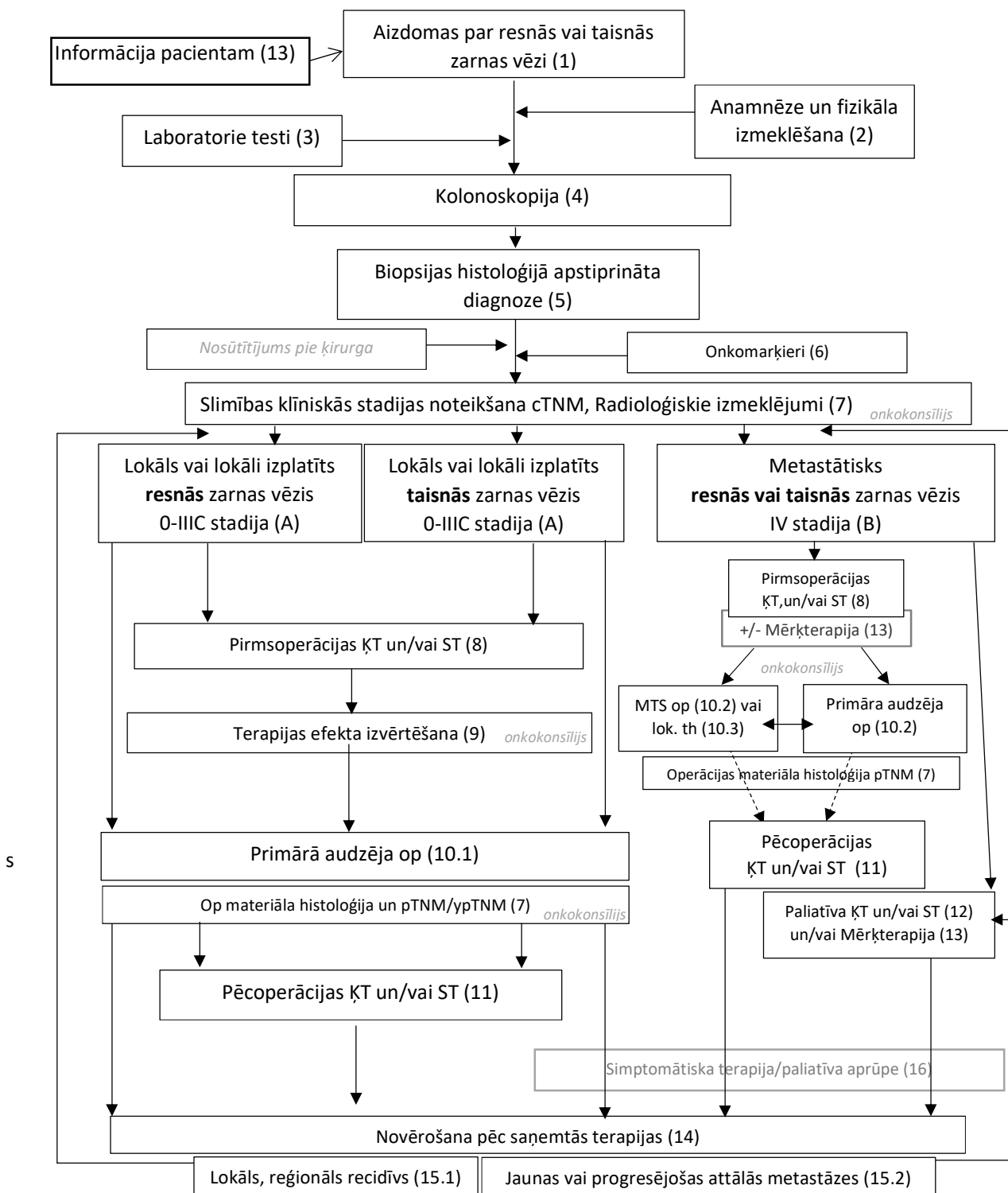
TME = totāla mezorektālā ekscīzija

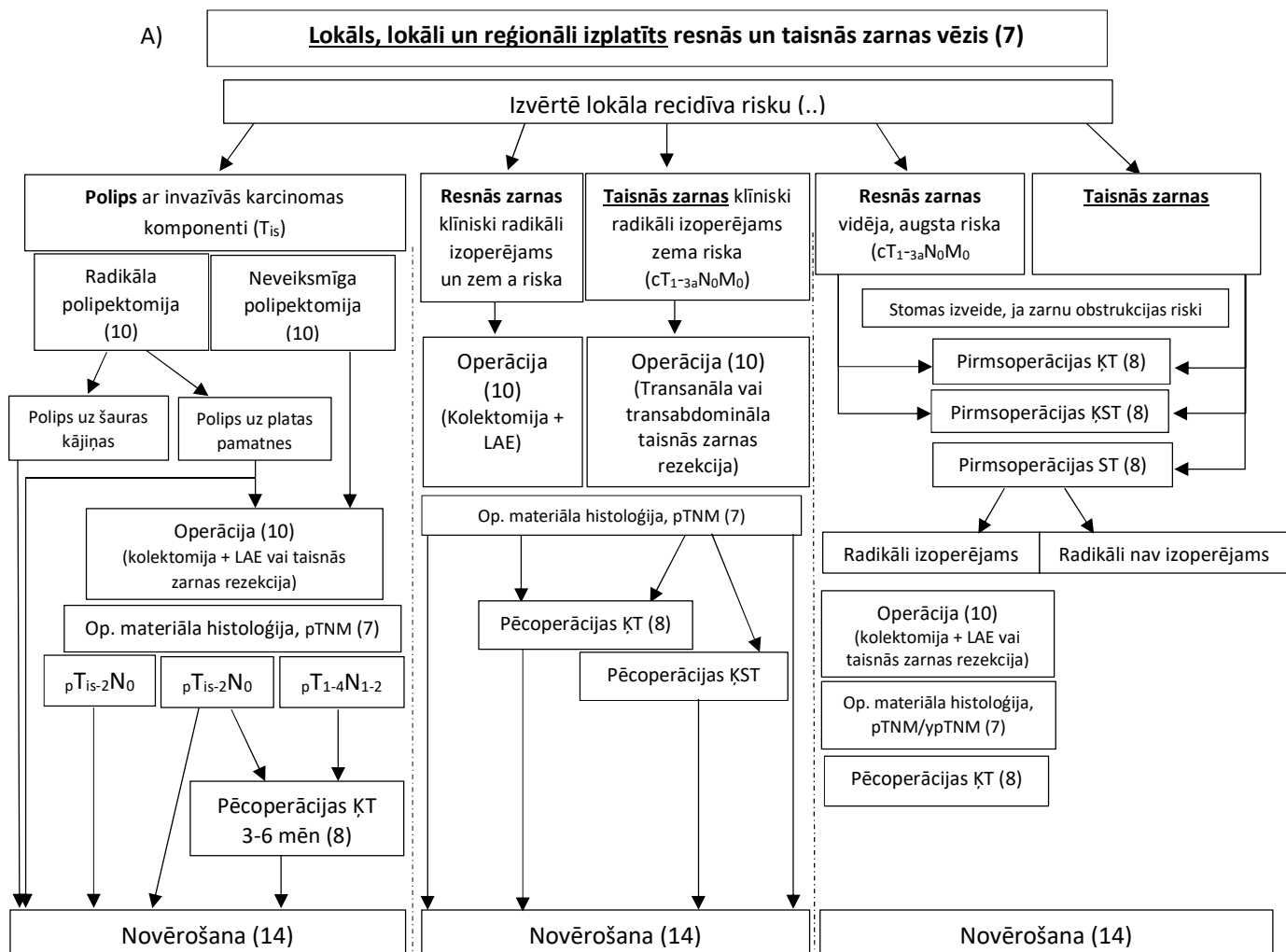
PET/CT = pozitronu emisijas tomogrāfija ar datortomogrāfiju

RFA = radiofrekvences ablācija

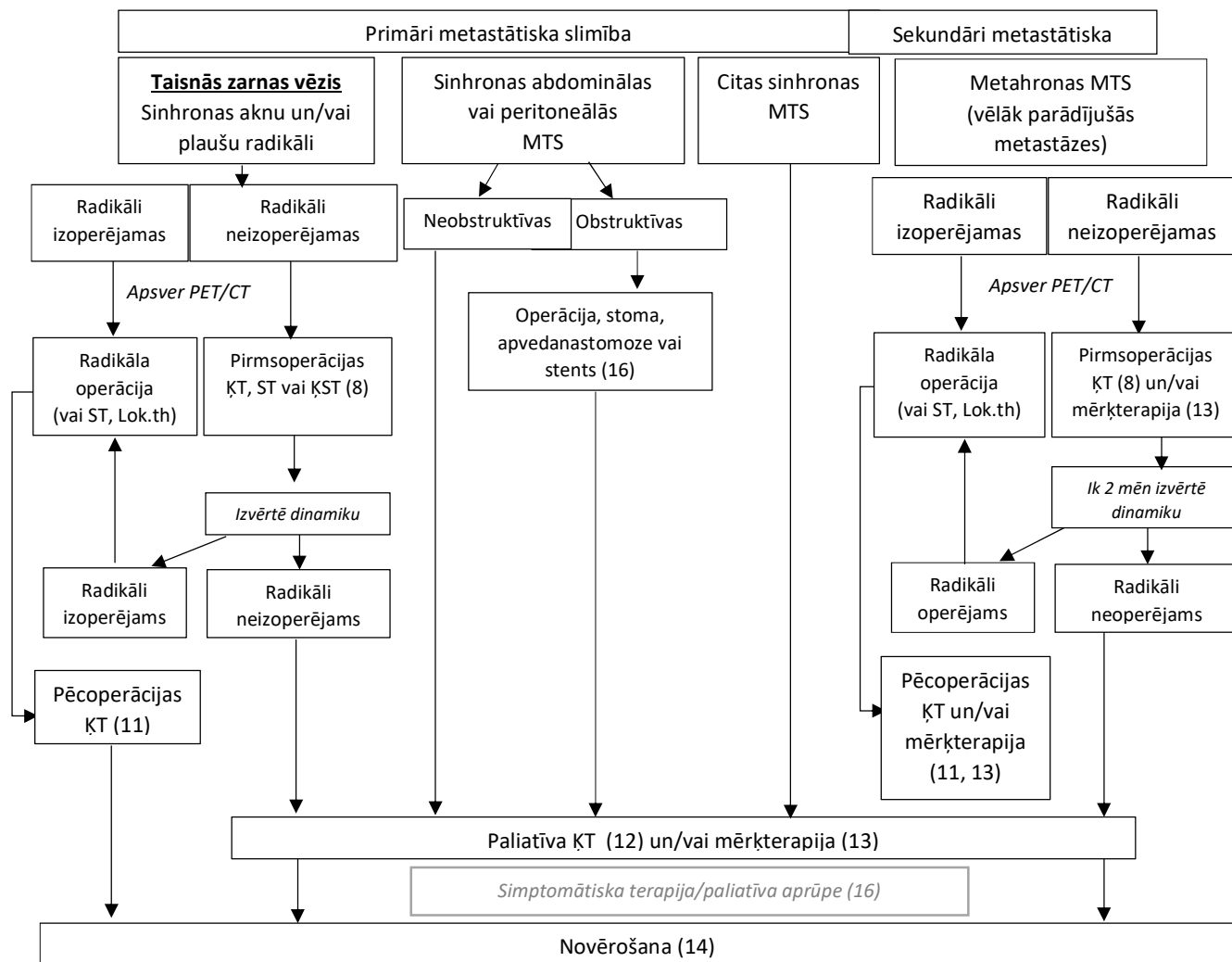
C18-20 KOLOREKTĀLS VĒZIS

(C18 – resnās zarnas vēzis, C19 – rektosigmoidālās pārejas vēzis, C20 – taisnās zarnas vēzis.)





A)

Metastātisks resnās vai taisnās zarnas vēzis (7)*Molekulārie/ģenētiskie testi (), apsverama MTS biopsija*

MTS – metastāzes; ĶT – ķīmijterapijas; Lok.th – lokāla terapija; ST – staru terapija; ĶST – ķīmijstaruterapija.

1 Aizdomas par resnās vai taisnās zarnas vēzi

2 Anamnēze un fizikālā izmeklēšana:

a. Anamnēze

1. “Sarkanā karoga simptomi” – asiņošana no taisnās zarnas, anēmija, vēderizejas traucējumi (aizcietējumi vai diareja, apgrūtināta defekācija), palpējama masa vēdera dobumā.
2. Nespecifiski simptomi – nogurums, svara zudums, sāpes vēderā, meteorisms u.c.
3. Kolorektālā vēža riska faktoru izvērtēšana pacienta anamnēzē (personīgā anamnēze, resnās zarnas polipi, iekaisīgās zarnu slimības, uztura īpatnības, mazkustīgs dzīvesveids, vecums, aptaukošanās, smēķēšana, alkohola lietošana).
4. Ģimenes onkoloģiskā anamnēze.

b. Fizikālā izmeklēšana – rektāli digitāla izmeklēšana (veidojums taisnajā zarnā, makroskopiski asins piejaukums fēcēm), palpējama masa vēderā, hepatomegālija, ascīts.

c. Laboratorā atrade – dzelzs deficīta anēmija bez cita zināma iemesla, pozitīvs slēpto asiņu tests fēcēs.

3 Laboratorie testi

- a. Asins aina – izvērtēt vispārējo stāvokli, anēmijas smagumu.
- b. Asiņu bioķīmija – aknu un nieru funkcijas rādītāji, sārmainā fosfatāze kā kaulu stāvokļa marķieris, elektrolīti, kalcijs.
- c. Slēpto asiņu tests fēcēs – varētu būt veicams ar precizējošu mērķi kā papildus tests. Ik gadu-divus populācijai virs 50 gadiem tiek rekomendēts skrīninga slēpto asiņu tests fēcēs. Ģimenes ārsts izsniedz testa komplektu, pacients patstāvīgi veic testu mājās.

4 Kolonoskopija – ir galvenā lokāla audzēja diagnostikas metode kolorektālā vēža gadījumā. Procedūras laikā ar endoskopisku zondi izmeklē visu resno zarnu no anālās atveres līdz iliocekālam savienojumam. Kolonoskopijas laikā zarnās tiek insuflēts gaiss un tās tiek caurskatītas ar videokameras palīdzību. Kolonoskopijas laikā no visiem apvidiem, kur pastāv aizdomas par ļaundabīgām izmaiņām, tiek paņemti audu paraugi jeb biopsijas. Kolonoskopijas slēdzienā ir divas sadaļas – makroskopiska (vizuāla) atradne, kas apraksta audzēja lokalizāciju, lielumu, ietekmi uz zarnas lūmenu (stenozējošs, obturējošs), asiņošanu, u.c. Mikroskopiskais jeb morfoloģiskais raksturojums tiek izsniegts vēlāk, kad patologs izvērtē biopsijas materiālu mikroskopiski (skat.5). Ja

pacientam ir norādījumi par jau attīstījušos neatliekamu stāvokli – zarnu necaurejamību (ileuss) vai ir aizdomas var zarnu fistulu vai perforācijas iespējām procedūras laikā – tādā gadījumā kolonoskopiju var izšķirties neveikt, bet izdarīt attālinātus izmeklējumus (piem., kompjūtertomogrāfija). Pie taisnās zarnas zemu lokalizētiem audzējiem, kolonoskopijas vietā var veikt **rektoskopiju (proktoskopiju) ar biopsiju**, kuras laikā tiek veikta taisnās zarnas izvērtēšana līdz 15 cm no anālās malas, izmantojot rektoskopu.

5 Resnās vai taisnās **zarnas biopsijas morfoloģiska izmeklēšana** ir vienīgā metode, kas pārliecinoši var apstiprināt ļaundabīgā audzēja diagnozi, ja vien biopsija nav neinformatīva. Kolorektālā vēža gadījumā biopsijas slēdzienā obligāti izvērtē sekojošus parametrus:

- a. Histoloģiskais audzēja tips, kas visbiežāk ir adenokarcinoma.
- b. Audzēja diferenciācijas pakāpe (grade) no 1 līdz 3, kur Grade 1 ir visaugstāk diferencēts audzējs ar labāku prognozi un Grade 3 ir viszemāk diferencēts ļaundabīgs audzējs ar sliktāku prognozi.
- c. Kolorektālā vēža gadījumā biopsijas materiālā var veikt arī **molekulāros testus** – metastātiskiem audzējiem veic *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* mutāciju noteikšana, HER2 amplifikācijas noteikšana ar imūnhistoķīmijas metodi. Visiem pirmreizēji diagnosticētiem kolorektālā vēža pacientiem rekomendē veikt mikrosatelītu nestabilitātes izteiktības (Microsatellite Instability, MSI) un kļūdu labojošā mehānisma iztrūkuma (Mismatch Repair deficiency, dMMR) noteikšanu. Pēdējie minētie testi Latvijā rutīnā šobrīd netiek veikti, bet tuvākā laikā kļūs pieejami. Testa rezultāti ļauj izvēlēties piemērotāku mērķterapiju metastātiska kolorektālā vēža pacientiem un norāda uz slimības prognozi (skat. 13).

Histoloģisku izmeklējumu veic arī pēc ķirurģiskas primārā audzēja vai metastāžu rezekcijas.

Operācijas materiāla histoloģijā tiek aprakstīti audzēja diferenciācijas pakāpe, audzēja lielums un invāzijas dziļums (pT), izmeklēto un metastātisko limfmezglu skaits (pN). Resnās un taisnās zarnas operācijas materiālā pN stadijas noteikšanai ir nepieciešams izmeklēt vismaz 12 limfmezglus. Izvērtē rezekcijas līnijas, vai tajās ir ļaundabīgās šūnas (R0 – nav, R1-2 ir konstatētas ļaundabīgas šūnas mikroskopiski vai makroskopiski). Tāpat apraksta limfovaskulāro invāziju, perineirālu invāziju un, ja pirms operācijas saņemta neoadjuvanta terapija, izvērtē terapijas efektu un audzēja regresijas pakāpi.

6 **Onkomarķieri** tiek noteikti pacienta asins serumā. Paaugstināts onkomarķieru līmenis asinīs neapstiprina un nenosaka ļaundabīgā audzēja diagnozi. Onkomarķieri var būt paaugstināti arī dažādu labdabīgu iekaisīgu procesu rezultātā. Onkomarķieru noteikšanas mērķis ir identificēt tos pacientus,

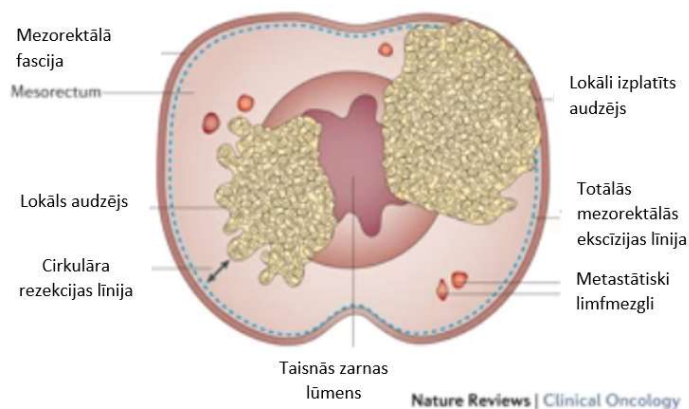
kam onkomarkķeru līmenis pirms terapijas uzsākšanas ir paaugstināts un tāpēc to var izmantot terapijas efektivitātes izvērtējumam un novērošanas laikā, laic gai slimības progresijas vai recidīva noteik šanai. Kolorekt lam v zim nosakāmais onkomarkķeris ir CEA (Carcinoembryonic antigen). Šo testu var nozīmēt arī ģimenes ārsts pirms pacientu nosūtīt pie ķirurga ar apstiprinātu kolorektālā vēža diagnozi. Vadlīnijās rekomendē obligāti noteikt CEA, bet var papildus noteikt arī CA 19-9, kas var būt paaugstināts gastrointestinālu ļaundabīgu audzēju gadījumā.

7 Slimības stadijas noteik šana, kā daudzu sol du ļaundabīgu audzēju gadījumā, tiek noteikta pēc TNM klasifikācijas. **Klīnisko stadiju** nosaka pirms uzsāk jebkāda veida terapiju. Stadiju nosaka ar vizu ldiagnostisk m metodēm, apzīmējot ar cTNM (clinical). Kad veikti klīnisko stadiju apstiprinoši diagnostiskie izmeklējumi, un pēc tam ir veikta arī primāra veidojuma radikāla operācija un operācijas materiālu ir aprakstījis makroskopiski un mikroskopiski patologs, nosaka **patoloġisko stadiju** – pTNM (pathologic). Ja pacients pirms operācijas ir saņēmis neoadjuvanto (pirmsoperācijas) sistēmisku ķīmijterapiju vai staru terapiju, kas kolorektālā vēža gadījumā bieži tiek darīts, tad pēc neoadjuvantas terapijas un veiktās operācijas slimības stadiju apzīmē kā ypTNM, kas ir **stadija pēc neoadjuvantas terapijas**.

“T” stadija (tumor) var tikt noteikta ar fizikālo izmeklēšanu (ja pastāv norādījumi par lokāli izplatītu audzēju), vēdera dobuma un mazā iegur na komp utertomogr fiju. Mazā iegur na magnētisko rezonansi obligāti veic taisnās zarnas lokālas stadijas precīzākai noteik šanai. Magnētiskā rezonansē ir labi vizualiz jamas taisnās zarnas anatomiskās cirkulāras rezekcijas līnijas (skat.att lu 2), mezorekt la fascija. Atsevi kos gadījumos mazā iegur na magnētisko rezonansi var aizvietot vai papildināt ar endorekt lu US.

Attēls 1. Taisn  zarna  ķ ersgriezum :

https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.140?WT.feed_name=subjects_histology



“N” stadiju (node) nosaka ar vēdera dobuma un mazā iegur na komp utertomogr fiju un taisnās zarnas vēža gadījumā prec z  ar mazā iegur na magnētisko rezonansi.

Par “M” stadiju (metastasis) var liecināt pacienta vispārējais stāvoklis un simptomi (galvassāpes, klepus, kaulu sāpes vai patoloģiski lūzumi), izmaiņas laboratoros testos (aknu funkcijas rādītāju izmaiņas, paaugstināta sārmainā fosfatāze vai kalcija līmenis), kā arī primārā veidojuma liels izmērs un izplatība limfmezglos (lokāli vai reģionāli izplatīta slimība, II-III stadija). Vizuāldiagnostiskie testi, ar ko izvērtē attālās metastāzes ir tie paši, ko veic T un N stadiju noteikšanai, tiem pievienojot krūškurvja kompjūtertomogrāfiju, PET/CT izmeklējumu, lai izvērtētu potenciāli operablus metastātiskus perēkļus.

Slimības stadijas noteikšanai kompjūtertomogrāfiju un magnētisko rezonansi veic ar intravenozās kontrastvielas ievadi, ja vien nepastāv kontrindikācijas (nieru mazspēja).

Resnās un taisnās zarnas vēža TNM klasifikācija (Ļaundabīgo audzēju TNM klasifikācija. Astotais pārskats.)

Primārais audzējs (T)

T_x – primāro tumoru nav iespējams vērtēt

T₀ – nav datu par primāru tumoru

T_{is} – *carcinoma in situ*: intraepiteliāls audzējs ar iesaistītu *lamina propria*

T₁ – audzējs iesaista submukozu

T₂ – audzējs iesaista muskuļu slāni

T₃ – audzējs iesaista subserozu vai ieaug neperitonizētos perikolorektālajos audos

T₄ – audzējs tieši iesaista citus orgānus vai struktūras un/vai cauraug serozu

T_{4a} – audzējs cauraug serozu

T_{4b} – audzējs tieši iesaista citur orgānus vai struktūras

Reģionālie limfmezgli (N)

N_x – reģionālos limfmezglus nav iespējams vērtēt

N₀ – nav metastāžu reģionālajos limfmezglos

N₁ – metastāzes 1-3 reģionālajos limfmezglos

N_{1a} – metastāze vienā reģionālajā limfmezglā

N_{1b} – metastāzes 2-3 reģionālajos limfmezglos

N_{1c} – audzēja depozīti (satelīti) subserozā, mezentērijā vai neperitonizētos perikoliskos vai perirektālos audos bez metastāzēm reģionālos limfmezglos

N₂ – metastāzes ≥ 4 reģionālajos limfmezglos

N_{2a} – metastāzes 4-6 reģionālajos limfmezglos

N_{2b} – metastāzes ≥ 7 reģionālajos limfmezglos

Attālas metastāzes (M)

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

	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

8 Pirmsoperācijas terapija (neoadjuvanta) var tikt izvēlēta tādu audzēju gadījumā, kas diagnozes brīdī nav radikāli izoperējami. Atšķirībā no daudziem citiem solīdiem audzējiem, kolorektālā vēža gadījumā arī metastātiskai slimībai var nozīmēt pirmsoperācijas terapijas shēmas, ja aknu un plaušu metastāzes diagnozes brīdī ir radikāli izoperējamas vai var tikt pārvērsti par tādiem pēc pirmsoperācijas terapijas. Pirmsoperācijas terapiju nozīmē onkokonsīlija speciālistu komanda, bet nodrošina un uzrauga onkologs-ķīmijterapeits un/vai staru terapeits. Neoadjuvantā terapijā var nozīmēt tikai citotoksisku ķīmijterapiju, ķīmijterapiju kombinācijā ar staru terapiju, tikai staru terapiju.

- a. **Pirmsoperācijas citotoksiskā ķīmijterapija** – kolorektālā vēža gadījumā priekšroka tiek dota fluoropirimidīnu un platīnu bāzes medikamentiem kombinācijā ar citiem. Terapijas ilgums ir 6-12 kursi, kas ir vidēji 3-6 mēneši. Ja pirms operācijas ir saņemts mazāk kā 6 mēneši ķīmijterapijas, tad pēc operācijas vēlams terapiju turpināt līdz kopējam perioperatīvas terapijas ilgumam 6 mēneši.

FOLFOX	5-fluorouracils, Leikovorīns, Oksaliplatīns	i/v
CAPOX	Kapecitabīns, Oksaliplatīns	p/o + i/v
FOLFIRI	5-fluorouracils, Leikovorīns, Irinotekāns	i/v
FOLFIRINOX	5-fluorouracils, Leikovorīns, Oksaliplatīns, Irinotekāns	i/v

- b. **Pirmsoperācijas staru terapija** tiek nozīmēta gan profilaktiskos nolūkos, gan ar mērķi samazināt audzēja izmērus, uzlabot rezektibilitāti un tādā veidā mazināt lokālā recidīva risku.
- Tikai staru terapija** – var tikt piedāvāta pacientiem ar taisnās zarnas vēzi cT3 (lokāli izplatītu). Terapija mērķis nav audzēju samazināt, bet gan profilaksei un intraoperatīvas asiņošanas riska mazināšanai. Staru terapiju pievada īsā kursa veidā 5 dienas pa 5Gy frakcijā (kopā 25Gy) un operācija ir jāveic vienas nedēļas laikā pēc staru terapijas pabeigšanas. Ja neizdodas operāciju veikt tik ātri, tad jāgaida 6-8 nedēļas pēc staru terapijas beigām.
 - Ķīmijstaruterapija** – staru terapiju kombinē ar fluoropirimidīnu bāzes ķīmijterapiju, lai panāktu labāku lokālu efektu. Terapiju izvēlas lokāli un lokoreģionāli izplatīta resnās un taisnās zarnas vēža gadījumā ar mērķi samazināt audzēja lielumu un uzlabot rezektibilitāti un samazināt operācijas apjomu (saglabāt anālo sfinkteri, veikt anastomozi nevis izvadīt stomu).
- c. **Pirmsoperācijas terapija radikāli izoperējamas metastātiskas slimības gadījumā**

⑨ **Pirmsoperācijas terapijas efekta izvērtēšana** notiek gan terapijas laikā, gan to pabeidzot. Ja ir pazīmes, ka pirmsoperācijas terapija ir neefektīva, tiek mainīta terapijas taktika, par ko lemj multidisciplinārā speciālistu komandā. Klīniski pirmsoperācijas terapijas efektu izvērtē pēc simptomu dinamikas, onkomarkķieru līmeņa asinīs, atkārtojot vizuāldiagnostiskos izmeklējumus, ko veica pirms terapijas.

10

a.

b.

M

A

V

P.

Kontrindikācijas aknu metastāžu rezekcijai ir – neoperabls primārais audzējs, izplatīts plaušu metastātisks process, lokāls recidīvs, peritoneāla diseminācija, plaša specifiska limfadenopātija (piem., videnes vai retroperitoneāla), kaulu vai CNS metastāzes.

c. Citi lokālās radikālās terapijas veidi primāram un metastātiskam audzējam:

- i. Aknu artērijas ķīmijterapijas infūziju (TACE – trans-arterial chemoembolisation) var izmantot kā alternatīvu aknu metastāžu rezekcijai liela izmēra aknu metastāzes vai multiplu metastāžu gadījumā, kad nav iespējams veikt ķirurģisku ārstēšanu vai ablāciju.
- ii. Transhepātiska artērijas embolizācija (TAE – trans-arterial embolisation) – var tikt pielietota kā definitīvā aknu metastāžu ārstēšanas metode pacientiem ar multiplām vai nerezecējamām aknu metastāzēm, kā arī kā sagatavošanas procedūra pirms plānotas aknu rezekcijas.
- iii. Aknu metastāžu radioembolizācija (TARE – trans-arterial radioembolisation) – selektīva staru terapijas pievade aknu metastātiskajam procesam. Pielieto liela izmēra aknu metastāzes vai multiplu metastāžu gadījumā, kad nav iespējams veikt ķirurģisku ārstēšanu vai ķīmijembolizāciju.

Procedūras veic invazīvie radiologi terciārās aprūpes stacionārā (P. Stradiņa KUS, RAKUS LOC). Pirms jebkuras no invazīvajām manipulācijām ir būtiski izvērtēt aknu funkciju (pēc Child-Pugh klasifikācijas) un radioloģisko atradi.

- d. Mēdz būt situācijas, kad kolorektālā vēža pacienti tiek operēti akūti sakarā ar slimības radītām komplikācijām – zarnas obstrukciju, perforāciju, peritonītu, abscedēšanos, asiņošanu. Šādos gadījumos pēc iespējas jāatturas no nevajadzīgas operācijas apjoma paplašināšanas, operācijas pamatmērķis – akūtā stāvokļa atrisināšana (abscesa drenāža, peritonīta sanācija, zarnu obstrukcijas atrisināšana, stomas izvadīšana, perforējušās zarnas daļas rezekcija utml.) nevis onkoloģiska operācija. Dažiem pacientiem šādā veidā ļaundabīgs audzējs tiek atklāts pirmo reizi. Tādā situācijā par operācijas nepieciešamību izlemj nevis konsīlija ietvaros, bet to veic pēc vitālām indikācijām. Pēc operācijas tālāka terapija tiek nozīmēta ar onkokonsīlija slēdzienu un tiek turpināta atbilstoši vadlīnijām.**

11 Pēcoperācijas (adjuvanta) terapija tiek veikta tad, kad ir radikāli izoperēts primārs audzējs ar/bez radikāli izoperējamo aknu un plaušu metastāžu rekecijas. Resnās zarnas vēža pacientiem piedāvā pēcoperācijas

- a. **Pēcoperācijas ķīmiterapijas** shēmas ir tādas pašas kā pirmsoperācijas režīmā. Adjuvanta ķīmijterapija tiek rekomendēta visiem pacientiem ar resnās zarnas vēzi III stadijā, ja vien tai nav objektīvu kontrindikāciju pacienta blakusslimību dēļ. Adjuvantā ķīmijterapija pacientiem ar resnās zarnas vēzi uzsākama iespējami ātrāk pēc operācijas (no 3. līdz maksimāli 8.-12. nedēļai pēc operācijas)ⁱ. Adjuvantās ķīmijterapijas ilgums ir 6 mēneši. Adjuvantā ķīmijterapija nav rutīnas terapija visiem pacientiem ar II stadijas vēzi. To pamatā izvēlas pacientiem ar augstu recidivēšanās risku un kuriem ir vismaz viens no šādiem rādītājiem: izmeklēti mazāk nekā 12 limfmezgli; audzējs ir zemu diferencēts, konstatēta vaskulāra (V+), limfātiska (L+) vai perineirāla invāzija (PN+), audzējs klasificējams kā pT4 ir bijis audzēja izraisīts zarnu nosprostojums vai zarnu perforācija.
- b. **Pēcoperācijas staru terapija** tiek pievadīta tikai taisnās zarnas vēža gadījumā, jo taisnā zarna ir relatīvi mobila mazajā iegurnī. Resnā zarna ir kustīgs orgāns, tāpēc tās apstarošana ir ļoti sarežģīta.
- c. **Pēcoperācijas terapija metastātiskas slimības** gadījumā ir iespējama pacientiem ar radikāli izoperētām plaušu un aknu metastāzēm. Terapijas shēmas ir tādas pašas kā nemetastātiska kolorektālā vēža gadījumā. Kopējam perioperatīvas sistēmiskas terapijas ilgumam ir jābūt 6 mēneši, ja vien nav nepieciešamība terapiju pārtraukt ātrāk. Kopējo dzīvildzi perioperatīva sistēmiska terapija pacientiem ar metastāzēm nepagarina, bet pagarina bezrecidīva dzīvildzi.

12 Paliatīva sistēmiska un staru terapija tiek nozīmēta tad, kad kolorektālā vēža radikāla izārstēšana nav iespējama. Tāda terapija var tikt nozīmēta diagnozes brīdī, vai, ja iepriekš jau ir saņemta terapija ar izārstēšanās mērķi, bet slimība ir progresējusi. Atkarībā no slimības izplatības, pacienta vispārējā stāvokļa izvēlas terapijas veidu – ķīmijterapija, staru terapija un terapijas intensitāti. Paliatīvos nolūkos izvēlas mazāk agresīvu terapiju, ar mērķi nevis izārstēt, bet apturēt, kontrolēt slimību.

- a. **Paliatīva ķīmijterapija** ar/bez mērķterapijas. Par mērķterapiju skat.13.
- b. **Paliatīva staru terapija** Staru terapijas laikā nozīmē kapecitabīnu vai 5-FU ilgstošu infūziju veidā.

13 Pacienti ar metastātisku resnās vai taisnās zarnas vēzi papildus citotoksiskai terapijai, vai aizvietojot to ir iespējams **izmantot dažādus mērķterapijas preparātus**, kuri darbojas uz konkrētiem receptoriem vai molekulām ļaundabīga audzēja šūnās. Mērķpreparātus lieto kombinācijā ar citotoksisku ķīmijterapiju, vai arī kombinācijā ar citiem mērķterapijas medikamentiem, retāk monoterapijā. Daži mērķterapijas medikamenti var tikt nozīmēti bez papildus izmeklējumu veikšanas, bet ir tādi, kurus var nozīmēt tikai pēc specifisku marķieru, kuri apliecina medikamenta efektivitāti, noteikšanas.

Nosaukums	Terapijas indikācijas	Mehānisms	Blakusefekti(nav pabeigts)
Bevacizumabum(Avastin)	Metastātisks resnās vai taisnās zarnas vēzis.	VEGFR inhibitors	Hipertensija, asiņošana un artēriju trombembolija
Cetuximabum (Erbix) Panitumumabum (Vectibix)	<i>KRAS</i> un <i>NRAS</i> mutāciju negatīvs metastātisks resnās vai taisnās zarnas vēzis.	EGFR inhibitori	Ādas reakcijas, Neitropēnija un saistītās infekciozās komplikācijas, kardiovaskulāri traucējumi
Lonsurf (<i>trifluridine / tipiracil</i>)	metastātisks resnās vai taisnās zarnas vēzis 2. vai 3. līnijā	citotoksiska ķīmijterapija	Diareja

Mērķpreparātu mērķa molekulu saīsinājumu atšifrējums: EGFR – endotelial growth factor receptor; VEGFR – vascular endotelial growth factor.

14 **Novērošana** tiek veikta, kad ir pabeigts noteikts terapijas posms. Novērošanas laikā ar noteiktu starplaiku pacientam tiek veikti laboratoriskie un vizuālās diagnostikas izmeklējumi, lai izslēgtu vai laicīgi konstatētu slimības recidīvu vai progresiju. Pēc radikālas terapijas un slimības izārstēšanas pacientu aktīvi novēro 5 gadus.

Gadījumos, kad pēc saņemtas neoajuvantās terapijas, pacientam novēro pilnu klīnisku remisiju (nav norādījumu par audzēju radioloģiski un morfoloģiski) un tiek pielietota novērošanas (“watch and wait”) taktika – pacienta turpmāku dinamisku novērošanu veic ķirurgs. Attīstoties norādījumiem par audzēja recidīvu, pacients tiek virzīts ķirurģiskai ārstēšanai. Pēc radikālas operācijas un pabeigtas adjuvantās terapijas (ja tāda bija nozīmēta) pacients ar KRV var novēroties pie ģimenes ārsta vai

gastroenterologa, ievērojot konsīlija rekomendācijas. Sīkāk skatīt – Dinamiskās novērošanas algoritmus pacientiem ar resnās un taisnās zarnas vēzi.

Pacientam jāpaskaidro, ka ģimenes ārsts vai gastroenterologs rīkojas saskaņā ar speciālista rekomendācijām un algoritmiem un viņam ir jāuzticas. Vienlaikus pacients mudināms, jaunu vai neskaidru sūdzību gadījumā, nekavējoties vērsties pie sava ģimenes ārsta vai gastroenterologa.

Bez novērošanas svarīga loma ir tā saucamajai onkoloģiska pacienta dzīves kvalitātes uzraudzībai. Pacientam ir jābūt informētam par visām iespējamām slimības un terapijas sekām un par to, kā ar šīm sekām strādāt. Ārstējošais onkologs-ķīmijterapeits vai ķirurgs komandā ar ģimenes ārstu nodrošina rekomendācijas un palīdzību ar tādiem aktuāliem jautājumiem kā ķīmijterapijas un staru terapijas ilgtermiņa blakusefekti, operācijas sekas (stomas kopšana, vēdera izejas traucējumi (nesaturēšana, obstipācijas). Pacients ir jāiedrošina veselīgam dzīvesveidam un jārada vide, kurā pacients jutīsies uzraudzīts.

15 Slimības recidīvs vai progresija

- a. Lokāls vai reģionāls recidīvs nozīmē, ka ļaundabīgs audzējs aktivizējas tās pašas vietas apvidū, kur iepriekš tas ir radikāli izārstēts – tumora ložā, reģionālos limfmezglos, blakusesošos audos. Recidīva terapija ir atkarīga no iepriekš saņemtās ārstēšanas, aktuāla pacienta stāvokļa un recidīva lieluma.
- b. Jaunas metastāzes vai metātiskas slimības progresija – terapijas taktiku izvēlās atkarībā no iepriekš saņemtās terapijas un metastāžu lokalizācijas. Kolorektālā vēža gadījumā ir iespējama radikāla metahrono metastāžu terapija, ja tās ir rezektablas vai potenciāli rezektablas aknu un plaušu metastāzes. Ja metastātisku slimību radikāli izārstēt nevar, nozīmē paliatīvu sistēmisku un/vai staru terapiju kopā ar simptomātisku terapiju un paliatīvu aprūpi.

16 Simptomātiska terapija, paliatīva aprūpe ir tādas manipulācijas un ieteikumi, kas pacientam palīdz uzlabot dzīves kvalitāti, pagarināt darbaspējas un sociālo aktivitāti neizārstējamās onkoloģiskās slimības gadījumā.

- a. **Medikamenti** tiek nozīmēti ar mērķi uzlabot vai novērst simptomus, ko rada slimības lokāla vai attālā izplatība, radīta intoksikācija, vai arī iepriekš saņemtā ārstēšana. Visbiežāk simptomātiska terapija ir nepieciešama sakarā ar sāpēm, ko rada lokāli audzējs vai attālās metastāzes, nospiežot blakusaudus. Slikta dūša, vemšana, vēdera izdejas traucējumi var prasīt medikamentozu terapiju. Antidepresanti un anksiolītiski līdzekļi ir efektīvi depresijas un uztraukuma gadījumā. Izplatītas neizārstējamās slimības gadījumā nav jābaidās no tā, ka pacients pieradīs pie kāda no medikamentiem. Terapija ir jāizvēlas pēc eskalācijas principa, sākot ar minimālu

efektīvu jebkuru medikamentu devu. Devas kāpina līdz brīdim, kamēr izdodas traucējošus simptomus kupēt. Mūsdienās pacienti nedrīkst ciest no novēršamiem simptomiem.

- b. **Operācija ar simptomātisku vai paliatīvu mērķi** var tikt veikta, ja pacientam, kuram slimības izārstēšana nav iespējama, attīstās akūta situācija sakarā ar kolorektālo vēzi un nav iespējama konservatīva slimības kontrole ar medikamentiem:
 - i. Zarnu obstrukcija
 - ii. Asiņošana no audzēja
 - iii. Audzēja vai metastāzes radīts masas efekts, piemēram, galvas smadzeņu metastāžu rezekcija gadījumā, ja attīstās intrakraniāla hipertensija, neiroloģiska simptomātika.
- c. **Staru terapija** var tikt pievadīta sakarā ar sāpju sindromu, piemēram, kaulu metastāzēm. Pretsāpju efekts parasti iestājas 8-10 dienu laikā. Staru terapiju lokāli zarnas audzējam var pievadīt, ja neoperabls audzējs asiņo. Galvas metastāzēm pēc to rezekcijas pievada pēcoperācijas staru terapiju, lai palēninātu atlieku ļaundabīgo šūnu augšanu.
- d. **Uztura rekomendācijas** un nodrošināšana ir ļoti svarīgs simptomātiskas terapijas posms kolorektālā vēža pacientiem. Pirmkārt, slimības diagnozes brīdī pacients ir jāiedrošina uzturam ar pietiekamu dienas kalorāžu (min 1500 kcal), jo adekvāts uzturs nodrošina dzīšanas procesus un palīdz organismam cīnīties ar ļaundabīgu audzēju, jo šūnas necieš enerģijas badā. Centros, kur notiek onkoloģisko slimnieku aprūpe, ir jābūt pieejamam uztura speciālistam, kurš varētu sniegt labākās uztura rekomendācijas individuāli katram pacientam atkarībā no slimības gaitas un terapijas plāna. Gadījumos, kad pacientiem ir izvadīta laicīga vai pastāvīga stoma, ir nepieciešama adekvāta šķidruma uzņemšana diennakts laikā. Ja tā ir ileostoma, tad pacientam var rasties arī B12 vitamīna deficīts, kas dinamikā ir jāuzrauga un laicīgi jāuzsāk substitūcijas terapija.

¹Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2011;305:2335-2342.