



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
Medicina

Klinikinės medicinos instituto
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Ignas Civilka, VI kursas, 3 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Porezekcinio tiesiosios žarnos sindromo gydymo galimybės: daugiacentrinis,
randomizuotas klinikinis tyrimas**

**Low Anterior Resection Syndrome Treatment Possibilities: Multicenter,
Randomized Clinical Trial**

Darbo vadovas

doc. dr. Audrius Dulskas

Katedros ar klinikos vadovas

prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: ignas.civilka@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	5
1. ĮVADAS	7
2. LITERATŪROS APŽVALGA	8
2.1. Tiesiosios žarnos vėžio paplitimas, rizikos veiksniai ir diagnostika	8
2.2. Tiesiosios žarnos vėžio operacijų tipai	9
2.3. Neoadjuvantinė terapija	10
2.4. Porezekcinis tiesiosios žarnos sindromas ir jo paplitimas	10
2.5. LARS patofiziologija	11
2.6. LARS rizikos faktoriai	13
2.7. LARS gydymo būdai:	13
2.7.1. Dieta	13
2.7.2. Vaistai	14
2.7.3. Dubens dugno reabilitacija	14
2.7.4. Transanalinė irrigacija	15
2.7.5. Sakralinio nervo moduliavimas ir blauzdos nervo stimuliavimas	15
3. METODAI	16
3.1. Pacientų įtraukimas. Įtraukimo ir atmetimo kriterijai	16
3.2. Pacientų registracija ir informuotas sutikimas	17
3.3. Atsitiktinis paskirstymas į grupes	17
3.4. Eksperimentinė grupė	18
3.5. Kontrolinė grupė	18
3.6. Naudoti klausimynai ir jų vertinimas	19
3.6.1. LARS skalė	19
3.6.2. Wexner skalė	20
3.6.3. MYMOP skalė	20
3.6.4. MSKCC BFI klausimynas	20
3.6.5. Papildomi klausimai	21
3.6.6. Papildomi paciento duomenys	21
3.7. Statistinė analizė	22
3.8. Duomenų valdymas ir konfidencialumo užtikrinimas	22
3.9. Bioetikos leidimas	23
4. TYRIMO REZULTATAI	24
4.1. Tyrimo eiga	24

4.2. Demografiniai pacientų duomenys	25
4.3. LARS skalė.....	26
4.4. Wexner skalė	26
4.5. MYMOP rezultatai	27
4.6. MSKCC BFI rezultatai	28
4.7. Procedūros laikas ir komplikacijos.....	28
4.8. Papildomų TAI klausimų rezultatai.....	29
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	29
5.1. Senesnių LARS tyrimų trūkumai	30
5.2. Kiti LARS randomizuoti klinikiniai tyrimai	31
5.3. Tyrimo privalumai.....	32
5.4. Tyrimo trūkumai.....	33
6. IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	33
LITERATŪROS ŠALTINIAI	35
PRIEDAI	42

SANTRUMPOS

BGR – biologinis grįžtamasis ryšys.

BNS – blauzdinio nervo stimuliacija.

DDR – dubens dugno reabilitacija.

DDRT – dubens dugno raumenų treniruotės.

GK – gyvenimo kokybė.

LAR – (angl. Low Anterior Resection) tiesiosios žarnos rezekcija.

LARS – (angl. Low Anterior Resection Syndrome) Porezekcinis tiesiosios žarnos sindromas.

MSKCC BFI – (angl. Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument)

Memorial Sloan Kettering vėžio centro žarnyno funkcijos instrumentas.

MYMOP – (angl. Measure Yourself Medical Outcome Profile) savęs įvertinimo medicininių rezultatų profilis.

PG – palaikomasis gydymas.

RKT – randomizuotas kontroliuojamas tyrimas.

SNS – Sakralinio nervo stimuliacija.

SŽV – storosios žarnos vėžys.

TAI – transanalinė irrigacija.

TEM – transanalinė endoskopinė mikrochirurgija.

TEO – transanalinė endoskopinė operacija.

TME – totalinė mezorektalinė ekscizija.

TNT – totalinė neoadjuvantinė terapija.

TŽBT – tiesiosios žarnos baliono treniruotė.

VIS – vidinis išangės sfinkteris.

SANTRAUKA

Tyrimo tikslai: Porezekcinis tiesiosios žarnos sindromas dažnai pasireiškia pacientams po tiesiosios žarnos rezekcijos, sutrikdydamas žarnyno funkciją ir gyvenimo kokybę. Transanalinė irrigacija (TAI) galimai padeda palengvinti šiuos simptomus. Šio tyrimo tikslas – įvertinti, ar TAI ženkliau pagerina žarnyno funkciją ir gyvenimo kokybę, lyginant su geriausia palaikomąja priežiūra pacientams po tiesiosios žarnos rezekcijos.

Metodas: Atliktas daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, klinikinis tyrimas, kuriame TAI (intervencija – pradedant nuo 500 ml/d., palaipsniui didinant iki maksimaliai 1 l šilto vandens 1 k/d.) buvo lyginama su geriausia palaikomąja priežiūra (kontrolė – dietos koregavimas, vaistai nuo viduriavimo, biologinis grįžtamasis ryšys). Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems keturiuose Europos centruose buvo atlikta tiesiosios žarnos rezekcija. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti žarnyno funkcijos skirtumus tyrimo pradžioje, po 3 mėnesių, 6 mėnesių ir 1 metų, naudojant LARS ir Wexner skales. Antrinis tyrimo tikslas buvo įvertinti gyvenimo kokybę (GK), kuri buvo matuojama naudojant Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP) ir Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument (MSKCC BFI) klausimynus.

Rezultatai: Į tyrimą buvo įtraukta 40 pacientų (TAI grupėje – 19, kontrolinėje grupė – 21). LARS skalės rezultatas buvo reikšmingai geresnis TAI grupėje jau po 3 mėnesių (mediana 4, palyginti su 36 kontrolinėje grupėje; $p<0,001$), po 6 mėnesių (mediana 3, palyginti su 36; $p<0,001$) ir praktiškai nepakito po 12 mėnesių (mediana 3, palyginti su 36; $p<0,001$). Wexner skalės rezultatas taip pat buvo žemesni TAI grupėje po 3 mėnesių (mediana 0, palyginti su 14 kontrolinėje grupėje; $p<0,001$), po 6 mėnesių (mediana 0, palyginti su 14; $p<0,001$) ir po 12 mėnesių (mediana 0, palyginti su 13; $p<0,001$). Po 3 mėnesių MYMOP balas buvo mažesnis TAI grupėje (mediana 2, palyginti su 11 kontrolinėje grupėje; $p<0,001$). Be to, TAI grupės pacientai pasiekė aukštesnius MSKCC BFI balus po 3 mėnesių (mediana 89, palyginti su 39 kontrolinėje grupėje; $p<0,001$), po 6 mėnesių (mediana 89, palyginti su 39; $p<0,001$) ir po 12 mėnesių (mediana 89, palyginti su 39; $p<0,001$). Vidutinė TAI procedūros trukmė buvo 34,5 min. Dviems TAI grupės pacientams pasireiškė nepageidaujamos reakcijos – galvos svaigimas ir tenezmai. Vienai pacientei TAI grupėje išsivystė vėlyvoji koloanalinė fistulė, kurią teko operuoti.

Išvados: Tyrimas patvirtina, kad TAI užtikrina geresnius paciento funkcinis rezultatus ir geresnę gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra. Siekiant dar labiau individualizuoti porezekcinio tiesiosios žarnos sindromo gydymą, reikėtų tęsti tolesnius tyrimus.

Raktažodžiai: randomizuotas klinikinis tyrimas, tiesiosios žarnos rezekcija, porezekcinis tiesiosios žarnos sindromas, transanalinė irrigacija, geriausias palaikomasis gydymas.

ABSTRACT

Background and Aims: Low anterior resection syndrome (LARS) commonly affects patients following rectal resection, impairing bowel function and quality of life. Transanal irrigation (TAI) has emerged as a potential intervention to alleviate these symptoms. This study aims to assess whether TAI provides superior improvements in bowel function and quality of life compared with the best supportive care in patients after low anterior resection.

Method: A multicenter randomized clinical trial comparing TAI (intervention – starting with 500ml per day, increased to a maximum of 1L normal warm water once a day) with best supportive care (control – diet modification, antidiarrheal medication, biofeedback) was performed. Patients who have undergone low anterior resection in four European centers were included. The primary outcome was differences in bowel function at baseline, 3 months, 6 months, and 1 year, which were evaluated using LARS and Wexner scores. The secondary outcome was quality-of-life (QoL), measured by Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP) and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument (MSKCC BFI) questionnaires.

Results: Forty patients were enrolled in the study (TAI 19, control 21). LARS scores were significantly better in the TAI group just after 3 months (median 4 versus 36 in the control group; $p<0.001$), after 6 months (median 3 versus 36; $p<0.001$), and stayed practically the same after 12 months (median 3 versus 36; $p<0.001$). Wexner scores were also lower in the TAI group after 3 months (median 0 versus 14 in the control group; $p<0.001$), 6 months (median 0 versus 14; $p<0.001$), and 12 months (median 0 versus 13; $p<0.001$). MYMOP score was lower in the TAI group after 3 months (median 2 versus 11; $p<0.0001$). In addition, patients in the TAI group also achieved higher MSKCC BFI scores after 3 months (median 89 versus 39 in the control group; $p<0.001$), after 6 months (median 89 versus 39; $p<0.001$), and after 12 months (median 89 versus 39; $p<0.001$). The average duration of the TAI procedure was 34.5 minutes. 2 patients in the TAI group experienced adverse reactions such as dizziness and tenesmus. 1 patient in the TAI group developed a late colonic fistula which required surgery.

Conclusion: The study confirms that TAI leads to better functional outcomes and improvement in QoL compared with best supportive care. Further studies should be initiated to personalize the LARS treatment even more.

Keywords: randomized control trial, low anterior resection, low anterior resection syndrome, transanal irrigation, best supportive treatment.

1. ĮVADAS

Totalinė mezorektalinė ekcizija su anastomozės suformavimu, derinant su neoadjuvantine terapija, šiuo metu yra aukso standartas tiesiosios žarnos vėžio gydymui ir užtikrina palankius onkologinius rezultatus [1]. Tačiau priešoperacinė chemoradioterapija, kraujagyslių disekacija bei tiesiosios žarnos ir mezorektumo chirurginis pašalinimas didelei daliai pacientų gali lemti ilgalaikius žarnyno funkcijos sutrikimus [2].

Iki 80 proc. pacientų po operacijos patiria tokius simptomus kaip išmatų nelaikymas, dažnas tuštinimasis, tenezmai, išmatų fragmentacija ir skubus tuštinimosi poreikis – šis simptomų kompleksas vadinamas porezekciniu tiesiosios žarnos sindromu (angl. Low Anterior Resection Syndrome, LARS) [2, 3]. Svarbu pabrėžti, kad šie padariniai yra ilgalaikiai – maždaug 50 proc. pacientų patiria nepageidaujamus simptomus net praėjus penkeriems ar daugiau metų po operacijos [4, 5].

Dabartiniai LARS gydymo metodai labai skiriasi [6]. Pradinis gydymo etapas paprastai apima mitybos pokyčius ir vaistus, skirtus žarnyno veiklos reguliavimui bei išmatų konsistencijos gerinimui [7]. Pacientams, kuriems šios priemonės nepakankamai veiksmingos, gali būti rekomenduojama dubens dugno raumenų reabilitacija, biologinio grįžtamojo ryšio terapija ar kryžkaulio nervo stimuliacija [7].

Nepaisant galimų palaikomųjų ir reabilitacinių priemonių, šiuo metu nėra gydymo, kuris visiškai išgydytų LARS [6], o esami tyrimai dažnai apsiriboja nedidele dalyvių imtimi [8–11]. Inovatyvių terapijų poreikis išlieka, nes žymų LARS turintys pacientai ir toliau kenčia nuo reikšmingai sumažėjusios gyvenimo kokybės, nepaisant taikomų intervencijų [7].

Transanalinė irrigacija (TAI) yra daug žadanti LARS gydymo galimybė, ypač tiems pacientams, kurie nereaguoja į konservatyvias priemones [12–17]. Ši technika apima vandens įvedimą į žarnyną per išangę, siekiant paskatinti efektyvią tiesiosios žarnos ir kairiosios gaubtinės žarnos dalies išsivalymą [18]. TAI gali reikšmingai pagerinti žarnyno funkciją, sumažindama tuštinimosi dažnį, skatindama visišką žarnyno išsituštinimą ir sumažindama skubų poreikį tuštintis bei išmatų nelaikymo epizodus [12–15]. TAI potencialas palengvinti LARS simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę (GK) sukėlė susidomėjimą platesniu šios metodikos taikymu [12–15].

Mūsų tyrimas skiriasi nuo ankstesnių tyrimų keliais pagrindiniais aspektais. Pirma, mes atlikome išsamią GK analizę, naudodami Memorial Sloan-Kettering vėžio centro žarnyno funkcijos vertinimo instrumentas (angl. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument, MSKCC BFI) – patvirtintą klausimyną, specialiai sukurtą įvertinti žarnyno funkciją po sfinkterį išsaugančių tiesiosios žarnos vėžio operacijų [19]. Tai leidžia visapusiškai įvertinti ne tik žarnyno funkciją, bet ir paciento pranešamus rezultatus. Antra, taikome sistemingą vandens tūrio pritaikymo metodą – pradedant nuo 500 ml. ir palaipsniui didinant iki 750 ml. bei 1 l, atsižvelgiant į paciento

toleranciją. Galiausiai, tai yra daugiacentris tyrimas, kuris padidina mūsų išvadų apibendrinamumą, nes į jį įtraukta įvairesnė pacientų populiacija iš įvairių gydymo įstaigų. Šiais metodologiniais patobulinimais siekiama pateikti daugiau įžvalgų apie TAI veiksmingumą ir pacientų patirtį gydant LARS.

Šio daugiacentrinio, atsitiktinių imčių kontroliuojamo klinikinio tyrimo tikslas - įvertinti, ar TAI pagerina žarnyno funkciją ir GK pacientams po tiesiosios žarnos rezekcijos dėl vėžio, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra.

Pagrindiniai tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti LARS sunkumą po 12 mėnesių stebėjimo laikotarpio naudojant LARS skalę ir palyginti rezultatus tarp grupių.
2. Įvertinti LARS ir išmatų nelaikymo simptomų pokyčius laikui bėgant naudojant LARS ir Wexner skales po 3, 6 ir 12 mėnesių stebėjimo.
3. Įvertinti intervencijos poveikį pacientų gyvenimo kokybei naudojant MSKCC BFI ir MYMOP skales po 3, 6 ir 12 mėnesių stebėjimo.
4. Surinkti pacientų nuomones apie TAI intervenciją naudojant specialiai tyrimui sukurtus klausimus po 3 mėnesių stebėjimo laikotarpio.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Tiesiosios žarnos vėžio paplitimas, rizikos veiksniai ir diagnostika

Visame pasaulyje storosios žarnos vėžys (SŽV) yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų vėžio formų – 2020 metais buvo užregistruota 1,9 mln. atvejų, o dažniausiai jis nustatomas vyresniems nei 50 metų asmenims [20]. Jis sudaro apie 10 proc. visų diagnozuotų vėžio atvejų ir su juo susijusių mirčių kasmet [21]. Nors bendri sergamumo rodikliai mažėja, nerimą kelia tendencija, kad SŽV vis dažniau diagnozuojamas jaunesniame amžiuje, dažnai labiau pažengusiose stadijose ir daugiausia kairėje storosios arba tiesiosios žarnos dalyje [22]. Vidutinis diagnozės nustatymo amžius sumažėjo nuo 72 metų 2000-ųjų pradžioje iki 66 metų 2013 metais, o tai rodo, kad daugėja atvejų tarp jaunų suaugusiųjų, tuo tarpu vyresnio amžiaus žmonių sergamumas mažėja [23].

Didžiausi sergamumo rodikliai yra dideles pajamas gaunančiose šalyse, tikėtina, dėl aplinkos ir mitybos veiksnių [24]. Storosios žarnos vėžio atsiradimą lemia keletas rizikos veiksnių, įskaitant vyresnį amžių, vyrišką lytį, šeiminių ligos anamnezę ir uždegimines žarnyno ligas [25]. Taip pat yra modifikuojamų rizikos veiksnių, glaudžiai susijusių su šia liga – rūkymas, perdirbtos ir raudonos mėsos vartojimas, alkoholio vartojimas, mažas skaidulų kiekis mityboje, nutukimas ir sėdimas gyvenimo būdas [26]. Įrodyta, kad vien dėl rūkymo mirtingumas nuo SŽV padidėja 23 proc., o ligos recidyvų skaičius – 47 proc. [26]. Be to, manoma, kad nutukimas ir didelio

kaloringumo mityba sukelia lėtinį mažo laipsnio uždegimą, kuris gali prisidėti prie didėjančio jaunų suaugusiųjų sergamumo SŽV, ypač aukštų pajamų šalyse [26].

Daugeliu atvejų SŽV prasideda kaip polipai storosios žarnos gleivinėje, kuriems išsivystyti į vėžį gali prireikti 10–15 metų [25]. SŽV patologija atsiranda dėl daugybės genetinių ir epigenetinių pakitimų kaupimosi anksčiau sveikame storosios ir tiesiosios žarnos epitelyje, o tai lemia adenomų progresavimą į karcinomas [27]. Maždaug 90 proc. SŽV atvejų yra adenokarcinomos, tai reiškia, kad jos yra kilusios iš storosios ir tiesiosios žarnos liaukinio epitelio [27]. Kitos, rečiau pasitaikančios SŽV rūšys yra storosios žarnos limfoma, plokščialąstelinė karcinoma, leiomiosarkoma ir melanoma [27].

Kadangi išgyvenamumo rezultatai yra glaudžiai susiję su SŽV diagnozavimo stadija, ankstyvas nustatymas yra itin svarbus [24]. Tokie patikros metodai kaip kolonoskopija, endoskopija, kompiuterinė tomografija (KT) ir išmatų tyrimai atlieka pagrindinį vaidmenį nustatant SŽV ankstyvose stadijose, kai gydymas yra efektyviausias [25]. Prevencinės priemonės, tokios kaip sveikas gyvenimo būdas, reguliarus fizinis aktyvumas ir žinomų rizikos veiksnių vengimas, gali padėti sumažinti SŽV atvejų skaičių [24]. Tačiau ankstyvos diagnostikos programa išlieka kaip viena veiksmingiausių priemonių mažinant su SŽV susijusį mirtingumą, ypač tiems asmenims, kuriems yra vidutinė ar didelė ligos išsivystymo rizika [24]. Kadangi vis daugiau duomenų rodo didėjančią SŽV mastą, ypač tarp jaunų suaugusiųjų, informuotumas, ankstyva diagnostika ir prevencinės priemonės yra svarbesnės nei bet kada anksčiau.

2.2. Tiesiosios žarnos vėžio operacijų tipai

SŽV gydymas paprastai apima chirurgijos, chemoterapijos ir radioterapijos derinį, tačiau pagrindinis gydymo būdas išlieka chirurgija. Dauguma pacientų, sergančių gaubtinės žarnos (92 proc.) ir tiesiosios žarnos (84 proc.) vėžiu, yra operuojami [24]. Konkretus chirurginis metodas priklauso nuo naviko vietos, dydžio ir stadijos [28].

Ankstyvos stadijos tiesiosios žarnos vėžiui gali būti taikomos mažiau invazinės procedūros, tokios kaip transanalinė vietinė ekscizija arba transanalinė endoskopinė mikrochirurgija (TEM) ar transanalinė endoskopinė operacija (TEO) [29, 30]. Šie metodai dažniausiai taikomi mažiems navikams, kurie yra gerai arba vidutiniškai diferencijuoti ir nerodo limfmazgių įtraukimo požymių [29]. TEM ir TEO gali padėti pašalinti mažus, giliau tiesiojoje žarnoje esančius navikus, o tai gali užtikrinti geresnius onkologinius rezultatus, palyginti su standartine transanaline vietine ekscizija [30]. Šios procedūros turi tokių privalumų, kaip minimalios komplikacijos, mažas mirtingumas, greitesnis atsistatymas po operacijos ir išsaugota sfinkterio funkcija [28]. Tačiau jos neleidžia atlikti išsamaus limfmazgių pataloginio įvertinimo [31], o tai gali padidinti vietinio recidyvo riziką [32].

Esant labiau išplitusiam tiesiosios žarnos vėžiui, reikia atlikti transabdominalinę rezekciją [28]. Priklausomai nuo naviko vietos, dažniausiai taikomos tokios technikos kaip tiesiosios žarnos priekinė rezekcija (angl. Low Anterior Resection, LAR) ir abdominoperinealinė rezekcija [28]. Daugeliu atvejų rekomenduojama atlikti totalinę mezorektalinę eksciziją (TME), nes ji užtikrina tiesiosios žarnos pasaito pašalinimą kartu su susijusiomis kraujagyslinėmis ir limfinėmis struktūromis, riebaliniu audiniu bei mezorektaline fascija atliekant tikslią disekciją, ir taip išsaugant autonominius nervus [28]. Esant navikams vidurinėje ir viršutinėje tiesiosios žarnos dalyje, taikomas LAR, kurio metu TME būdu navikas pašalinamas 4–5 cm žemiau distalinio krašto, o po to suformuojama kolorektalinė arba koloanalinė anastomozė [28]. Jei sfinkterio išsaugoti neįmanoma, gali prireikti kolostomos.

Minimaliai invazinė laparoskopinė chirurgija tampa vis populiareesnė tiesiosios žarnos vėžio gydymui [33]. Tyrimai rodo, kad laparoskopija užtikrina panašius trumpalaikius ir ilgalaikius rezultatus kaip atvira chirurgija, tačiau turi pranašumų, tokių kaip mažesnis kraujo netekimas, trumpesnė hospitalizacija ir greitesnis žarnyno funkcijos atsistatymas [33, 34]. Nors laparoskopinės procedūros gali užtrukti ilgiau, jos siejamos su mažesniu komplikacijų skaičiumi ir geresniu pooperaciniu atsigavimu [33, 34]. Apibendrinus, pažanga chirurgijos srityje pagerino gydymo rezultatus ir pacientų, sergančių storosios žarnos vėžiu, gyvenimo kokybę [28].

2.3. Neoadjuvantinė terapija

Neoadjuvantinė chemoradioterapija šiuo metu yra standartinis gydymo būdas lokaliai išplitusiam tiesiosios žarnos vėžiui. Šis gydymas gali sumažinti naviko dydį, atkryčio riziką ir pagerinti sėkmingos operacijos tikimybę išsaugant išangę [35]. Lyginant su vien tik priešoperacine chemoterapija, šis derinys yra veiksmingesnis mažinant vietinio recidyvo riziką, ypač esant tiesiosios žarnos vėžiui vidurinėje ir apatinėje tiesiosios žarnos dalyje. Svarbu parinkti tinkamus pacientus ir gydymo metodus, nes atsakas į šį gydymą gali turėti įtakos tolesniems chirurginiams sprendimams [35]. Esant II ir III stadijos tiesiosios žarnos vėžiui, dėl didelės atkryčio rizikos rekomenduojama chemoterapijos ir radioterapijos bei chirurgijos kombinacija [28]. Naujesnis metodas – totalinė neoadjuvantinė terapija (TNT) – ankstyvosiose studijose parodė perspektyvius rezultatus, nes padėjo reikšmingai sumažinti tolimesnias mikrometastazes, pagerino gydymo sėkmę, padidino organo (tiesiosios žarnos) išsaugojimo tikimybę [28, 36].

2.4. Porezekcinis tiesiosios žarnos sindromas ir jo paplitimas

Po tiesiosios žarnos vėžio operacijos, ypač po sfinkterį išsaugančios tiesiosios žarnos rezekcijos, daugelis pacientų patiria ilgalaikius žarnyno funkcijos sutrikimus [2]. Tai lemia keletas veiksnių, įskaitant priešoperacinę chemoradioterapiją, kraujagyslių disekciją bei tiesiosios žarnos ir

mezorektumo chirurginį pašalinimą [6]. Dažniausiai pasitaikantys simptomai yra išmatų nelaikymas (97 proc.), tuštinimosi dažnio padidėjimas (80 proc.), skubus poreikis tuštintis (67 proc.), tuštinimosi sutrikimai (47 proc.), nesugebėjimas atskirti dujų nuo išmatų (34 proc.) ir gyvenimo kokybės sumažėjimas (80 proc.) [2].

Po sfinkterį išsaugančios tiesiosios žarnos rezekcijos pacientų patiriamų simptomų visuma paprastai apibendrinama kaip LARS [37]. LARS būdingas nenusipėjamas ir apsunkintas žarnyno funkcijos valdymas, kuris gali pasireikšti pakitusia išmatų konsistencija ir dažniu, pasikartojančiu skausmingu tuštinimusi ir išsytuštinimo sunkumais, skubiu poreikiu tuštintis (nesugebėjimu atidėti tuštinimosi), nelaikymu (nevalingu didelio kiekio išmatų pasišalinimu) ir tepimu (nedidelio išmatų kiekio patekimo ant drabužių ar higienos reikmenų). Šie simptomai gali lemti priklausomybę nuo tualetų ir reikšmingai paveikti kasdienę veiklą, socialinius ryšius, emocinę gerovę bei bendrą gyvenimo kokybę [37].

Pooperacinius simptomus patiria iki 80 proc. pacientų [3]. Šie pacientai yra skirstomi į 3 grupes: nėra LARS, nežymus LARS ir žymus LARS. Skirstymas vyksta naudojant LARS klausimyną – patvirtintą vertinimo įrankį, padedantį gydytojams nustatyti simptomų sunkumą ir parinkti gydymo strategijas [38]. Tyrimų duomenimis žymaus LARS paplitimas siekia nuo 41 proc. iki 58 proc. [3, 39–42], o tai rodo, kad po operacijos didelės dalies pacientų GK reikšmingai sumažėja [37, 43].

Svarbu pabrėžti, kad LARS poveikis yra ilgalaikis ir dažnai išlieka daugelį metų po operacijos. Ilgalaikio stebėjimo tyrimai rodo, kad maždaug pusei pacientų simptomai išlieka net po penkerių ar daugiau metų po operacijos [4, 5]. Lietuvoje atlikto tyrimo, kurio vidutinė stebėjimo trukmė buvo 7,5 metų, nustatyta, kad 46,4 proc. pacientų vis dar patyrė LARS, o 26,4 proc. sirgo žymiu LARS [4]. Kito tyrimo, kurio stebėjimo trukmės mediana buvo 13,7 metų, duomenimis, beveik 48 proc. pacientų vis dar jautė simptomus, o 20,5 proc. patyrė žymų LARS [5]. Šios ilgalaikės pasekmės rodo nuolatinį LARS poveikį žarnyno funkcijai ir bendrai paciento savijautai, todėl būtina tęsti pacientų stebėseną ir taikyti LARS valdymo strategijas siekiant pagerinti jų gyvenimo kokybę.

2.5. LARS patofiziologija

LARS yra sudėtinga būklė, kurią lemia įvairūs anatomiciniai, neurologiniai, fiziologiniai ir psichologiniai veiksniai, sukelti tiesiosios žarnos vėžio operacijos. Struktūriniai išangės sfinkterių pažeidimai, sutrikusi neorektalinio rezervuaro funkcija, jutimų praradimas ir autonomių nervų sutrikimai - visa tai lemia žarnyno funkcijos sutrikimus [6]. Simptomų sunkumas priklauso nuo tokių veiksnių kaip rezekcijos apimtis, anastomozės aukštis ir papildomų gydymo metodų, kaip, radioterapijos, poveikis [44, 45]. Nors tikslūs LARS mechanizmai dar nėra iki galo supracasti, svarbu

suprasti šiuos veiksnius, kad būtų galima kurti tikslingas LARS valdymo strategijas ir gerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Analinio sfinkterio funkcija priklauso nuo vidinio ir išorinio išangės sfinkterių koordinacijos bei nervų sistemos kontrolės. Vidinis išangės sfinkteris (VIS) yra ypač svarbus išmatų sulaikymui. Atliekant tiesiosios žarnos operacijas, ypač intersfinkterines rezekcijas, gali įvykti tiesioginis struktūrinis VIS pažeidimas. Be to, tiesiosios žarnos rezekcijos metu per išangę įvedant anastomozinį prietaisą, gali atsirasti antrinis sfinkterio pažeidimas [45, 46]. Šis struktūrinis pažeidimas gali susilpninti analinio sfinkterio gebėjimą kontroliuoti išmatas, sukeldamas išmatų nelaikymą [45]. VIS taip pat turi didelę riziką būti pažeidžiamas TME metu, nes ši procedūra gali sutrikdyti rektoanalinį slopinantį refleksą [6, 47]. Šis refleksas yra būtinas normaliam sfinkterio funkcionavimui ir yra valdomas nerviniais signalais, keliaujančiais per anorektalinę jungtį. Nors tyrimų rezultatai neparodė jokios reikšmingos koreliacijos tarp sutrikusios sfinkterio funkcijos ir LARS, kai kuriuose tyrimuose pastebėtas sumažėjęs pooperacinis ramybės ir suspaudimo slėgis analiniame kanale [6, 48, 49].

Tiesioji žarna atlieka dvigubą funkciją – kaupia ir šalina išmatas bei dujas. Po jos chirurginio pašalinimo suformuojamas neorektumas (naujoji tiesioji žarna). Jis sukuriamas iš distalinės gaubtinės žarnos ir pasižymi pakitusiomis fiziologinėmis savybėmis, ypač padidėjusiu motoriniu aktyvumu, kuris mažina jo gebėjimą veikti kaip efektyvus rezervuaras [6, 44]. Taip pat atrastas ryšys tarp likusios tiesiosios žarnos ilgio ir pooperacinio bei priešoperacinio maksimalaus ramybės slėgio santykio, o tai reiškia, kad kuo žemesnė rezekcija, tuo didesnis paciento išmatų nelaikymas [48]. Be to, pacientams, kuriems atlikta žemesnio lygio anastomozė, nustatytas sumažėjęs maksimalus toleruojamas tiesiosios žarnos tūris, tai reiškia, kad jiems sunkiau sulaikyti išmatas prieš pajuntant poreikį tuštintis [50]. Tai prisideda prie dažnų ir kartais skubių tuštinimosi epizodų.

Autonominė nervų sistema reguliuoja žarnyno judesius, palaikydama simpatinės ir parasimpatinės kontrolės pusiausvyrą. Paprastai simpatiniai nervai slopina peristaltiką, o parasimpatiniai – ją skatina. Atliekant tiesiosios žarnos operaciją, nervų pažeidimai, ypač simpatinės inervacijos, gali sutrikdyti šią pusiausvyrą, sukeldami padidėjusią žarnyno motoriką, skubų poreikį tuštintis ir fragmentuotą išmatą [6]. Tyrimas, kuriame dalyvavo 23 pacientai po tiesiosios žarnos rezekcijos, parodė, kad pacientams, patiriantiems pooperacinį išmatų nelaikymą, sumažėjo jautrumas apatiniame analiniame kanale ties dantytąja linija, o tai leidžia manyti, kad šis sutrikimas gali būti susijęs su nervų pažeidimu [51].

Gebėjimas jausti tiesiosios žarnos pilnumą ir atskirti dujas, skystas bei kietas išmatas yra esminė tiesiosios žarnos funkcija. Tyrimai parodė, kad likusios tiesiosios žarnos ilgis, išmatuotas atliekant magnetinio rezonanso tomografiją (MRT), koreliuoja su geresniais funkciniais rezultatais,

tačiau šis teigiamas poveikis išnyksta pacientams, kuriems buvo taikyta radioterapija [6]. Tyrimai patvirtina, kad neoadjuvantinė terapija reikšmingai padidina sunkaus LARS riziką [52–54]. Normalios tiesiosios žarnos jutiminės funkcijos praradimas kartu su sumažėjusia geba atskirti išmatas nuo dujų lemia dažnus apsilankymus tualete ir didesnę nelaikymo riziką [6].

2.6. LARS rizikos veiksniai

POLARS tyrimas, kuriame buvo analizuojami 1 401 pacientų iš Jungtinės Karalystės ir Danijos, nustatė keletą pagrindinių rizikos veiksnių, susijusių su LARS išsivystymu. Nustatyta, kad amžius, lytis, TME lyginant su daline mezorektaline ekscizija, naviko aukštis, apsauginės stomos turėjimas ir priešoperacinė radioterapija prisideda prie didesnės LARS išsivystymo tikimybės [55]. Tačiau metaanalizė parodė, kad amžius ir lytis neturi reikšmingos įtakos LARS atsiradimui [56]. Tyrimo metu taip pat nustatyta, kad žemas naviko aukštis (arti išangės), žema anastomozė, radioterapija ir chemoterapija, pooperacinis anastomozės nesandarumas bei apsauginės stomos buvimas yra stipriai susiję su padidėjusia LARS paplitimo rizika [56].

Žemas naviko aukštis ir žema anastomozė yra reikšmingi sunkaus LARS išsivystymo rizikos veiksniai – pacientams, kurių likęs tiesiosios žarnos segmentas yra trumpesnis nei 4 cm, LARS rizika siekia 46 proc., palyginti su tik 10 proc. tiems, kurių likęs segmentas yra 4 cm ar daugiau. Be to, anastomozės nesandarumas yra susijęs su 3,5 karto didesne sunkaus LARS išsivystymo tikimybe [45]. Nors po TME, siekiant sumažinti anastomozės nesandarumo poveikį, paprastai naudojamos laikinos nukreipiamosios stomos, vis daugiau duomenų rodo, kad jos gali padidinti LARS riziką, net ir atsižvelgus į naviko aukštį [6]. Atlikta sisteminė keturių tyrimų, kuriuose dalyvavo 227 pacientai, apžvalga parodė, kad ileostoma padvigubina LARS riziką [57].

Kaip minėta anksčiau, neoadjuvantinė radioterapija, taikoma esant žemai tiesiosios žarnos vėžio lokalizacijai, yra gerai žinomas LARS išsivystymo rizikos veiksnys. Nors ji yra būtina onkologiniam gydymui, kai kuriems pacientams, kurių prognozė yra gera remiantis MRT duomenimis, jos gali neprireikti, taip išvengiant neigiamo radioterapijos poveikio [6, 58]. Manoma, kad radioterapija mažina tiesiosios žarnos elastingumą, dėl ko padidėja tuštinomosi dažnis ir atsiranda skubos jausmas [45].

2.7. LARS gydymo būdai:

2.7.1. Dieta

Dabartiniai LARS gydymo metodai labai skiriasi [6]. Pradinė taktika dažniausiai apima mitybos pokyčius ir vaistus, skirtus kontroliuoti tuštinimosi dažnį bei pagerinti išmatų konsistenciją. Pacientams rekomenduojama vengti maisto produktų, kurie minkština išmatas, tokių kaip kofeinas, aštrus maistas, alkoholis ir riebalai, bei didinti skaidulų suvartojimą, siekiant pagerinti išmatų konsistenciją ir sumažinti nelaikymo riziką [7].

Didelio skaidulų kiekio dietos naudą parodė „*Slaugytojų sveikatos tyrimas*“, kuriame dalyvavo 58 330 moterų – nustatyta, kad moterys, suvartojančios 25 g skaidulų per dieną (aukščiausias kvintilis), turėjo 18 proc. mažesnę išmatų nelaikymo riziką, palyginti su moterimis, kurios suvartojo mažiausiai skaidulų (žemiausias kvintilis) [59]. Tirpioms skaiduloms turėtų būti teikiama pirmenybė, nes jos geriau toleruojamos, padeda išvengti tuštinimosi „susikaupimo epizodų“ ir pagerina išmatų konsistenciją [6].

Nors panašu, kad probiotikai neturi įtakos pooperacinei žarnyno funkcijai [60], konsultacija su dietologu gali būti naudinga siekiant išvengti netinkamų mitybos įpročių [6]. Vis dėl to iki šiol nėra jokių aukštos kokybės tyrimų, kurie galutinai įrodytų dietos ir gyvenimo būdo pokyčių veiksmingumą gydant LARS [61].

2.7.2. Vaistai

LARS dažnai gydomas vaistais, mažinančiais storosios žarnos motoriką, iš kurių dažniausiai naudojamas loperamidas – μ -opioidinių receptorių agonistas [7, 44]. Loperamidas ne tik sumažina tuštinimosi dažnį, bet ir gali sustiprinti analinio kanalo ramybės tonusą, aktyvuodamas vidinį analinį sfinkterį [7]. Tačiau šis vaistas turėtų būti skiriamas tik tam tikrais atvejais ir laikinai, nes galimi šalutiniai poveikiai, tokie kaip stiprus vidurių užkietėjimas ar toksiškas kolitas [44, 61].

Pastaruoju metu 5-HT₃ antagonistai, tokie kaip ramosetronas bei tulžies rūgščių sekvestrantai, tokie kaip kolesevelamas, parodė daug žadančius pradinio rezultatus, tačiau jų veiksmingumui patvirtinti reikia papildomų tyrimų [7]. Nepaisant šių metodų, dėl struktūrizuotų gydymo gairių trūkumo ir pacientų LARS simptomų įvairovės konservatyvios priemonės dažnai duoda nevienodus rezultatus [6].

2.7.3. Dubens dugno reabilitacija

Dubens dugno reabilitacija (DDR) yra antros eilės gydymo metodas pacientams, kuriems, nepaisant pradinio gydymo, LARS išlieka ilgiau nei šešis mėnesius [45]. DDR apima dubens dugno raumenų treniruotes (DDRT), biologinio grįžtamojo ryšio (BGR) treniruotes ir tiesiosios žarnos baliono treniruotes (TŽBT), kurios, pagerina išmatų nelaikymą, tuštinimosi dažnį ir bendrą gyvenimo kokybę [62, 63].

DDRT, pavyzdžiui, Kėgelio pratimai, stiprina dubens dugno raumenis, gerina automatinių susitraukimų laiką ir stiprumą. Ši terapija turėtų būti skiriama visiems pacientams išrašymo metu, net jei jiems yra suformuota stoma [61, 62]. Nors DDRT yra veiksmingos trumpuoju laikotarpiu, neseniai atliktas atsitiktinių imčių tyrimas rodo, kad po 12 mėnesių jų nauda sumažėja [64], o tai rodo, kad reikia nuolatinio simptomų vertinimo ir galimų papildomų gydymo būdų.

BGR terapija, kuri naudoja elektroninius prietaisus vizualiam ir garsiniam grįžtamajam ryšiui teikti realiu laiku, padeda pacientams pagerinti motorinius atsakus, mažindama tiesiosios žarnos pojūčių suvokimo slenkstį ir sinchronizuodama išorinio analinio sfinkterio savanoriškus susitraukimus [62]. Klinikiniai tyrimai parodė reikšmingą LARS simptomų pagerėjimą – atsitiktinių imčių tyrimas Kinijoje nustatė, kad pacientai, kuriems taikytas kombinuotas BGR ir DDRT gydymas, pasiekė geresnių rezultatų nei tie, kurie atliko tik DDRT [7, 65]. Be to, retrospektyvinės analizės duomenimis, po BGR terapijos sumažėja išmatų nelaikymas ir tuštinimosi dažnis [66].

Taip pat, TŽBT gali pagerinti tiesiosios žarnos jautrumą, palaipsniui mažinant baliono išsiplėtimą. Tai padeda pacientams geriau toleruoti skubų poreikį tuštintis ir slopinti refleksinius atsakus [6].

2.7.4. Transanalinė irrigacija

TAI yra pripažinta kaip ekonomiškai efektyvus ir veiksmingas LARS valdymo būdas [54]. Ši technika mechaniškai išplauna išmatas iš tiesiosios žarnos, tačiau jos nauda neapsiriboja tik paprastu išmatų pašalinimu. Tyrimai parodė, kad irrigacija su didesniu nei 250 ml klizmos tūriu gali skatinti storosios žarnos peristaltines bangas ir funkcinis atsakus, o tai leidžia manyti, kad ilgai šią terapiją gali turėti reabilitacinį poveikį žarnyno motorikai [61].

Christensen ir kt. nustatė, kad TAI sėkmingai sumažina tuštinimosi sutrikimus 79–100 proc. pacientų, tačiau ilgalaikis gydymo laikymasis išlieka problema – gydymą tęsia tik kas trečias pacientas [18, 62]. Rosen ir kt. parodė, kad ši terapija reikšmingai sumažina tuštinimosi dažnį iki vieno ar dviejų kartų per dieną, panaikina naktinius tuštinimosi epizodus bei pagerina išmatų sulaikymo rodiklius ir gyvenimo kokybę [67]. Be to, daugiacentris atsitiktinių imčių tyrimas, taip pat patvirtino simptomų palengvėjimą ir gyvenimo kokybės pagerėjimą pacientams naudojantiems TAI. Tačiau tyrimas turėjo tam tikrų apribojimų, įskaitant mažą imtį ir įvykusias komplikacijas, tokias kaip diskomfortas susijęs su procedūra, sunkumai išlaikant kateterį ir neplanuotas tuštinimasis [16, 44].

Nors TAI neatkuria normalios žarnyno funkcijos, ji sukuria pseudokontinencijos būseną, suteikiančią pacientams galimybę kontroliuoti tuštinimosi laiką, o tai yra labai svarbus veiksnys, gerinantis jų kasdienį gyvenimą. Siekiant optimizuoti gydymo rezultatus, būtinas tinkamas pacientų mokymas, kurį turėtų atlikti specialiai paruoštos slaugytojos, bei individualizuoti gydymo planai [62].

2.7.5. Sakralinio nervo moduliavimas ir blauzdos nervo stimuliavimas

Sakralinio nervo stimuliacija (SNS) rekomenduojama pacientams, sergantiems sunkia LARS forma, kai pirmos ir antros eilės gydymo metodai per vienerius metus neduoda pakankamo

efekto [61]. SNS yra dviejų etapų chirurginė procedūra: pirmiausia atliekamas 2–4 savaitių bandomasis etapas, o jei pacientas į jį gerai reaguoja, antrajame etape implantuojamas nuolatinis neuromodulatorius. Ši procedūra yra saugi, minimaliai invazinė ir dažniausiai atliekama taikant vietinę nejautrą arba lengvą sedaciją [6]. Tikėtina, kad SNS veikia anorektalinę funkciją tiek per dubens aferentinius kelius, tiek centriniame lygmenyje, paveikdama storosios žarnos motoriką ir tiesiosios žarnos funkciją [61]. Sisteminė SNS tyrimų apžvalga, kurioje buvo vertinami pacientai, gavę nuolatinius implantus, parodė, kad bendras simptomų pagerėjimas siekė 94 proc. Tačiau į analizę buvo įtraukti tik 43 pacientai iš 7 tyrimų, todėl reikia daugiau įrodymų, kad būtų galima tiksliau nustatyti tinkamus kandidatus šiai procedūrai ir įrodyti jos efektyvumą [6, 68].

Alternatyvi neuromoduliacinė terapija LARS gydymui yra blauzdinio nervo stimuliacija (BNS), kuri yra mažiau invazinė ir pigesnė nei SNS. BNS gali būti taikoma transkutaniškai (naudojant elektrodus) arba perkutaniškai (naudojant adatą), dažniausiai atliekant 30 minučių trukmės seansus [6, 7]. Tačiau, BNS rezultatai yra mažiau perspektyvūs nei SNS [6]. Atsitiktinių imčių tyrimas, lyginęs perkutanę BNS ir TAI, parodė, kad abi intervencijos pagerino LARS simptomus, bet tik TAI grupės rezultatai buvo statistiškai reikšmingi [69].

3. METODAI

Tai daugiacentris atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas. Šis klinikinis tyrimas atitiko CONSORT 2010 (angl. Consolidated Standards of Reporting Trials) gairių rekomendacijas [70] ir jį patvirtino Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (1 priedas) ir kiekvienos dalyvaujančios šalies vietinė institucinė peržiūros taryba. Tyrimas buvo atliekamas nuo 2023 m. gegužės mėn. iki 2025 m. gegužės mėn.

3.1. Pacientų įtraukimas. Įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Į šį daugiacentrį atsitiktinių imčių klinikinį tyrimą buvo įtraukti pacientai iš keturių Europos centrų (Jungtinės Karalystės, Portugalijos ir dviejų Lietuvos centrų), kuriems buvo atlikta tiesiosios žarnos rezekcija ir kurie atitiko įtraukimo kriterijus.

Įtraukimo kriterijai:

1. Tiriamasis yra suaugęs (≥ 18 metų).
2. Tiriamasis yra pasirašęs informuotą asmens sutikimą.
3. Atlikta žema tiesiosios žarnos rezekcija (robotinė, laparoskopinė ar atviroji) (jungtis – iki 5–7 cm nuo anokutaninės linijos, vertinant pirštu arba endorektoskopu).
4. Po ileostomos užvėrimo operacijos (jeigu buvo suformuota) praėjo >12 mėnesių.
5. Nėra anastomozės nesandarumo ar stenozės (įvertinta kliniškai, apžiūros metu, proktograma).

6. Porezekcinis tiesiosios žarnos sindromas – >30 balų (žymus LARS).

Atmetimo kriterijai:

1. Nustatytas naviko recidyvas ir (arba) progresavimas.
2. Nėštumas.
3. Diagnozuota uždegiminė žarnų liga (TLK kodai K50-59).
4. Atlikta anastomozė šonas į galą.
5. Taikoma paliatyvioji slauga.
6. Pacientai, kurie dėl darbingumo lygio negali atlikti irigacijų.

3.2. Pacientų registracija ir informuotas sutikimas

Pacientams, kuriems išsivystė porezekcinis tiesiosios žarnos sindromas ir kurie atitiko įtraukimo kriterijus, buvo pasiūlyta dalyvauti šiame klinikiniame tyrime po konsultacijos su pilvo chirurgu arba chirurgu Nacionalinio vėžio instituto klinikoje (arba bet kuriame kitame dalyvaujančiame centre). Kiekvienam pacientui buvo skirta tiek laiko, kiek reikėjo apsvarstyti savo dalyvavimą, ir išsamiai atsakyti į visus su klinikiniu tyrimu susijusius klausimus. Paciento sprendimas dalyvauti arba nedalyvauti tyrime neturėjo jokios įtakos tolesniam jo gydymui ar nuolatinei priežiūrai. Pacientai, kurie davė sutikimą ir pasirašė tiek asmeninės informacijos, tiek sutikimo formą, buvo oficialiai įtraukti į tyrimą.

Informaciją tiriamajam suteikė tyrimą atliekantis gydytojas arba jo įgaliotas tyrimą atliekantis asmuo. Gydytojas tyrėjas arba įgaliotas asmuo paaiškino su tyrimu susijusią informaciją, įskaitant jo tikslus. Jei pacientas sutiko dalyvauti tyrime, jis pasirašė informuoto asmens sutikimo formą, nurodydamas savo vardą, pavardę, datą ir laiką. Šią formą turėjo pasirašyti ir datuoti tyrėjas. Informuoto asmens sutikimo forma buvo pasirašoma dviem egzemplioriais, kurių vienas buvo duodamas tyrime dalyvaujančiam pacientui, o kitas buvo laikomas tyrimo centre (Nacionaliniame vėžio institute) saugioje vietoje, į kurią galėjo patekti tik biomedicininiam tyrimo dalyvaujantis personalas. Už tyrimo dokumentų saugojimą buvo atsakingas pagrindinis tyrėjas.

3.3. Atsitiktinis paskirstymas į grupes

Šiame tyrime dalyvaujantys asmenys, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, buvo atsitiktinai priskirti vienai iš dviejų grupių (A ir B) taikant blokinį atsitiktinių imčių metodą. Taip buvo užtikrintas vienodas pasiskirstymas tarp eksperimentinės (A grupė) ir kontrolinės grupių (B grupė). Atsitiktinės atrankos procesą atliko pagrindinis tyrėjas (taikant internetinį randomization.com metodą), naudodamas blokus po keturis, kad būtų išlaikyta pusiausvyra tarp grupių.

- **Grupė A** (eksperimentinė) - tai grupė pacientų, kuriems buvo taikoma TAI.

- **Grupė B** (kontrolinė) - tai grupė pacientų, kuriems buvo taikomas tik geriausias šiuo metu naudojamas palaikomasis gydymas.

Siekiant išsaugoti tyrimo vientisumą ir sumažinti šališkumą, statistikos komanda visą tyrimo laikotarpį nežinojo, kokie pacientai buvo priskirti į eksperimentinę, o kokie į kontrolinę grupes.

3.4. Eksperimentinė grupė

Pacientai, atsitiktinės atrankos būdu priskirti intervencinei grupei, buvo išsamiai apmokyti, kaip savarankiškai atlikti TAI. Mokymus vedė pacientų atstovas, turintis ankstesnės TAI naudojimo patirties, užtikrinant, kad visos rekomendacijos ir instrukcijos būtų aiškiai paaiškintos ir tinkamai pademonstruotos.

Procedūra buvo atliekama kasdien, laikantis standartizuotos technikos, skatinančios žarnyno evakuaciją. Pacientas gulė ant kairiojo arba dešiniojo šono, priklausomai nuo dominuojančios rankos, sulenktais ir prie pilvo pritrauktais keliais. Pagrindine ranka jis švelniai įveda tepalu suteptą kūgio formos kateterį į išangės kanalą. TAI maišelis pripildomas šilto vandens – jis gali būti virintas arba tiesiog iš čiaupo. Nustačius kateterio padėtį, TAI maišelio turinys lėtai suleidžiamas per išangę. Pradinis vandens kiekis buvo 500 ml, paprastai jis buvo tiekiamas naudojant gravitacinę sistemą, kad srautas būtų geriau kontroliuojamas.

Suleidus vandenį, kateteris buvo išimamas, kad žarnyno turinys galėtų natūraliai pasišalinti. Pacientas būdavo tualete tol, kol pajusdavo, kad žarnynas ištuštėjo.

Siekiant užtikrinti pacientų saugumą ir procedūros veiksmingumą, su kiekvienu dalyviu buvo susisiekiama per pirmąją savaitę, kad būtų įvertinta jo patirtis ir aptarti visi galimi su procedūra susiję sunkumai. Jei pacientas gerai toleravo pradinį vandens kiekį, jis buvo palaipsniui didinamas iki 750 ml, o vėliau - iki 1000 ml. Tačiau jei pacientas jautė diskomfortą arba negalėjo toleruoti nustatyto vandens kiekio, vandens kiekis buvo palaipsniui mažinamas iki tokio lygio, kurį jis galėjo toleruoti.

3.5. Kontrolinė grupė

Kontrolinės grupės pacientai gavo geriausią palaikomąją priežiūrą pagal kiekviename dalyvaujančiame centre nustatytus gydymo protokolus. Šie protokolai buvo skirti efektyviam simptomų valdymui ir apėmė mitybos koregavimą, žarnyno veiklą reguliuojančių turio didinimo priemonių vartojimą (angl. **bulking agents**) bei, esant poreikiui, Loperamido skyrimą siekiant sumažinti tuštinimosi dažnį. Taip pat, pacientams buvo suteiktos sauskelnės, kad būtų užtikrintas papildomas komfortas ir pagalba kontroliuojant šią būklę.

Svarbu pažymėti, kad tyrimo metu nė vienam kontrolinės grupės pacientui nebuvo taikytos intervencijos, kaip kryžminio nervo stimuliacija ar perkutaninė blauzdos nervo stimuliacija. Be to,

siekiant išlaikyti tyrimo vientisumą ir užtikrinti patikimus rezultatus, per visą tyrimo laikotarpį pacientams nebuvo leidžiama keisti grupių ir pereiti iš vienos į kitą viso tyrimo laikotarpiu. Toks griežtas grupių pasiskirstymo laikymasis užtikrino, kad kiekvienos grupės rezultatai tiksliai atspindėtų skirtingų gydymo metodų veiksmingumą.

3.6. Naudoti klausimynai ir jų vertinimas

Klinikinių tyrimų duomenys buvo renkami pacientų apsilankymų metu, demografiniai duomenys - iš tyrimų centre esančių medicininių dokumentų.

Žarnyno funkcija ir gyvenimo kokybė buvo vertinama naudojant kelias standartizuotas vertinimo sistemas, įskaitant LARS balą, Wexner balą, MSKCC BFI balą ir MYMOP. Šie vertinimai buvo atlikti prieš pradedant tyrimą ir kartojami 3, 6 ir 12 tyrimo mėnesių, kad būtų galima stebėti pokyčius ir įvertinti intervencijų veiksmingumą.

Be šių standartizuotų vertinimų, tyrimo metu intervencinės grupės pacientams buvo užduoti šeši papildomi klausimai, kad būtų gauta papildomų žinių apie jų patirtį ir procedūros rezultatus.

Visi pacientų vertinimai buvo atliekami per pokalbius su tyrimo centro pagrindiniu tyrėju. Dauguma dalyvių buvo iš Lietuvos, juos vertino pagrindinis tyrėjas doc. dr. Audrius Dulskas. Lietuvių kalbą mokantiems pacientams buvo atliktas vertimo ir pakartotinio vertimo metodas, siekiant užtikrinti klausimyno turinio tikslumą ir patikimumą. Tuo tarpu kiti pacientai laisvai kalbėjo angliškai ir užpildė originalias angliškas klausimynų versijas be vertimo.

3.6.1. LARS skalė

LARS skalė – yra patvirtintas klausimynas, skirtas įvertinti žarnyno funkcijos sutrikimus po tiesiosios žarnos vėžio operacijos, ypač po priekinės žemos tiesiosios žarnos rezekcijos. LARS skalė buvo sukurta siekiant pateikti standartizuotą, simptomais pagrįstą vertinimą, kuris leistų gydytojams veiksmingai įvertinti šių sutrikimų sunkumą [38].

Vertinami penki pagrindiniai simptomai: dujų nelaikymas (negalėjimas sulaikyti dujų), skystų išmatų nelaikymas, tuštinimosi dažnis, susigrupavimas (angl. clustering) (daugkartinis tuštinimasis per vieną valandą) ir tuštinimosi skubumas (staigus ir neatidėliotinas noras tuštintis). Kiekvienam simptomui priskiriamas svertinis balas, priklausomai nuo jo sunkumo, o bendras balų skaičius gali svyruoti nuo 0 iki 42. Pagal bendrą balą pacientai skirstomi į tris grupes: nėra LARS (0–20), nežymus LARS (21–29) ir žymus LARS (30–42) [38].

Šis įrankis plačiai naudojamas siekiant įvertinti LARS sunkumą ir jo poveikį kasdieniam gyvenimui bei yra patvirtintas naudoti Lietuvoje [40].

3.6.2. Wexner skalė

Wexner skalė yra standartizuotas išmatų nelaikymo sunkumo įvertinimo įrankis [71]. Pagal šį klausimyną vertinamas išmatų nelaikymo dažnumas ir tipas, o nelaikymas skirstomas į tai kokių išmatų ar dujų nelaiko: kietų, skystų ar dujų. Taip pat atsižvelgiama į išmatų nelaikymo poveikį paciento gyvenimo būdui, įvertinant apsaugos priemonių, tokių kaip įklotų naudojimą ir kaip išmatų nelaikymas trikdo kasdienę veiklą.

Vertinimo skalė svyruoja nuo 0 iki 20 balų, kai 0 reiškia visišką kontinenciją, o 20 - visišką išmatų nelaikymą. Išmatų nelaikymo epizodų dažnumas skirstomas į penkis lygius: „Niekada“ (0 balų), „Retai“ (rečiau nei kartą per mėnesį, 1 balas), „Kartais“ (rečiau nei kartą per savaitę, bet dažniau nei kartą per mėnesį, 2 balai), „Dažniausiai“ (rečiau nei kartą per dieną, bet dažniau nei kartą per savaitę, 3 balai) ir „Visada“ (bent kartą per dieną, 4 balai).

Susumavus atskirus kiekvienos kategorijos balus, Wexner balas leidžia išsamiai įvertinti paciento išmatų nelaikymo būklę ir jos poveikį gyvenimo kokybei.

3.6.3. MYMOP skalė

MYMOP - tai į pacientą orientuota vertinimo priemonė, skirta įvertinti simptomus ir jų poveikį kasdieniam gyvenimui iš paciento perspektyvos [72]. Skirtingai nuo standartizuotų vertinimų, kuriuose daugiausia dėmesio skiriama iš anksto apibrėžtiems sutrikimams, MYMOP leidžia asmenims nustatyti ir įvertinti konkrečius jiems svarbiausius simptomus.

Pacientai pasirenka du svarbiausius su jų liga susijusius simptomus ir vieną kasdienio gyvenimo veiklą, kuriai šie simptomai turi įtakos. Kiekvienas iš šių aspektų vertinamas skalėje nuo 0 iki 6, kur 0 reiškia „taip gerai, kaip tik gali būti“, o 6 - „taip blogai, kaip tik gali būti“. Be to, pacientai turi galimybę įvertinti bendrą savijautą pagal tą pačią skalę, nors šis įvertinimas ne visada reikalingas analizei atlikti.

MYMOP įrankis yra ypač naudingas stebint pokyčius laikui bėgant, ypač vertinant gydymo ar intervencijų poveikį. Simptomų įvertinimo pokytis nuo 0,5 iki 1,0 balo laikomas kliniškai reikšmingu, o daugiau nei 1,0 balo pokytis – kliniškai svarbiu.

Kadangi MYMOP orientuojasi į simptomus, kurie pacientui yra svarbiausi, ši priemonė suteikia itin individualizuotą sveikatos būklės vertinimą, leidžiantį įvertinti gydymo veiksmingumą pagal asmeninius paciento prioritetus.

3.6.4. MSKCC BFI klausimynas

MSKCC BFI klausimynas yra patvirtinta priemonė, specialiai sukurta žarnyno funkcijai vertinti pacientams po sfinkterį išsaugančios tiesiosios žarnos vėžio operacijos [19].

Jį sudaro 18 klausimų, suskirstytų į tris pagrindines kategorijas: dažnis (pvz., tuštinimosi dažnumas, gebėjimas atidėti tuštinimąsi, skystų išmatų buvimas), mitybos poveikis (pvz., kaip maistas ir skysčiai veikia žarnyno veiklą) ir skubumas / išmatų nelaikymas (pvz., išmatų pratekėjimas, apsauginių įklotų naudojimas, gyvenimo būdo pokyčiai dėl skubaus noro tuštintis). Be šių pagrindinių kategorijų, instrumentas apima ir keturis papildomus klausimus, skirtus specifinėms problemoms įvertinti: nepilnas išsituštinimasis, susikaupimas (poreikis vėl tuštintis per 15 minučių po paskutinio tuštinimosi), gebėjimas atskirti norą praleisti dujas nuo poreikio tuštintis ir dujų nelaikymas.

Pacientai atsako į klausimus naudodami 5 balų Likerto skalę, kurioje aukštesni balai rodo geresnę žarnyno funkciją. MSKCC BFI ne tik atspindi atskirus žarnyno funkcijos komponentus, bet ir koreliuoja su GK rodikliais, todėl yra vertinga priemonė vertinant pooperacinius rezultatus ir planuojant paciento priežiūrą po tiesiosios žarnos vėžio operacijos.

3.6.5. Papildomi klausimai

Siekiant išsiaiškinti pacientų požiūrį į gydymo rezultatus, buvo įtraukti papildomi su tyrimu susiję klausimai apie TAI intervenciją. Šeši klausimai buvo tokie:

1. *Ar rekomenduotumėte tokį patį gydymą kitiems?*
2. *Ar pagerėjo jūsų gyvenimo kokybė?*
3. *Ar pagerėjo jūsų žarnyno funkcija?*
4. *Ar esate patenkinti savo gydymu?*
5. *Ar pasikeitė jūsų socialinis gyvenimas?*
6. *Ar manote, kad gydymas padės?*

Atsakymai buvo vertinami skalėje nuo 1 iki 5, nuo „visiškai ne“ iki „tikrai taip“.

3.6.6. Papildomi paciento duomenys

Kiekvieno paciento išsamūs duomenys buvo surinkti ir išanalizuoti. Tai apėmė klinikinę informaciją, kaip amžių, lytį ir visus esamus gretutinius susirgimus. Taip pat buvo dokumentuotos naviko charakteristikos, įskaitant vėžio stadiją, rezekcijos ribas, naviko dydį, atstumą nuo išangės krašto ir Dworako laipsnį [73].

Be to, buvo surinkta išsami informacija apie chirurginę operaciją. Tai apėmė informaciją apie tai, ar pacientui buvo taikyta chemoradioterapija, operacijos datą ir informaciją apie anastomozę, tokią kaip jos atstumas nuo išangės ir anastomozės nesandarumas.

Intervencinės grupės pacientams buvo renkama konkreti informacija apie procedūrą, įskaitant procedūros trukmę ir bet kokias komplikacijas, susijusias su TAI, pavyzdžiui, skausmą, tenezmus ir galvos svaigimą.

Anastomozės atstumas nuo išangės buvo matuojamas apžiūrint pirštu arba endoskopiniu (arba rektoskopiniu) metodu. Galiausiai vėžio stadija buvo klasifikuojama remiantis tarptautine piktybinių navikų klasifikavimo sistema [74].

3.7. Statistinė analizė

Pirminis vertinimo kriterijus – LARS sunkumo įvertinimas pagal LARS balą po 12 mėnesių stebėjimo laikotarpio. Antriniai vertinimo kriterijai apima: LARS simptomų vertinimą pagal LARS balą po 3 ir 6 mėnesių stebėjimo; išmatų nelaikymo simptomų vertinimą pagal Wexner balą po 3, 6 ir 12 mėnesių stebėjimo; gyvenimo kokybės vertinimą po 3, 6 ir 12 mėnesių stebėjimo naudojant MSKCC BFI ir MYMOP balus; su tyrimu susijusių klausimų apie TAI intervenciją vertinimą po 3 mėnesių stebėjimo, siekiant suprasti pacientų požiūrį į gydymo rezultatus; TAI procedūros atlikimo trukmės vertinimas; su TAI susijusių komplikacijų, kurias patyrė pacientas, vertinimas viso tyrimo laikotarpiu;

Aprašomoji statistika buvo naudojama tęstiniais kintamiesiems apibendrinti, įskaitant amžių, anastomozės atstumą nuo išangės, cirkumferencinį rezekcijos kraštą (CRM), naviko dydį ir atstumą nuo analinės linijos. Šie kintamieji buvo pateikti kaip mediana (intervalas). Kokybiniai kintamieji buvo pateikti kaip absoliutūs dažniai ir procentai. Prieš analizuojant skirtumus, tęstiniais kintamiesiems buvo atliktas Šapiro Vilko normalumo testas, kuris parodė nenormalius duomenų pasiskirstymus. Nenormaliai pasiskirsčiusių tęstinių kintamųjų poriniams palyginimams buvo taikomas Mann-Whitney U testas. Kokybiniai kintamieji buvo lyginami naudojant arba Chi-kvadrato nepriklausomumo testą, arba, Fišerio tikslųjį testą mažoms imtims. Statistinė reikšmė buvo nustatyta ties $p < 0,05$.

Tyrimo imties dydis buvo apskaičiuotas naudojant G*Power programinę įrangą (versija 3.1.9.7). Pagrindinis tikslas buvo nustatyti 5 taškų skirtumą LARS skalėje tarp intervencinės ir kontrolinės grupės, tuo pačiu metu užtikrinant minimalią statistinę galią – 0,95 (arba 95 proc. tikimybę). Tam pasiekti, remiantis skaičiavimais, iš viso reikėjo 44 dalyvių, po 22 pacientų kiekvienoje tyrimo grupėje.

3.8. Duomenų valdymas ir konfidencialumo užtikrinimas

Visa informacija buvo įrašyta į elektroninius ir popierinius dokumentus, sukurtus specialiai klinikiniam tyrimui. Siekiant užtikrinti konfidencialumą, dokumentuose nebuvo fiksuojami jokie pacientą identifikuojantys duomenys, pavyzdžiui, vardas, gimimo data ar adresas. Kiekvienam registruotam vietos tyrėjui buvo suteikta individuali, slaptažodžiu apsaugota prieiga prie savo padalinio duomenų elektroninėje duomenų bazėje. Audito metu tyrėjai galėjo peržiūrėti tik savo padalinio duomenis, kitų dalyvaujančių padalinių informacija jiems buvo neprieinama.

Galimybę peržiūrėti tyrimo tikslais surinktus duomenis turėjo pagrindinis tyrėjas, tyrėjai, etikos komitetų įgalioti asmenys arba kitų kontroliuojančių institucijų atstovai. Tai apėmė duomenis, kurie galėjo leisti tiesiogiai identifikuoti tiriamąjį asmenį, tačiau tik būtinose tyrimo apimties ribose.

Surinkti duomenys buvo apdorojami naudojant kompiuterizuotas sistemas, skirtas saugiai saugoti elektroninius tyrimo dokumentus. Visi duomenys buvo apsaugoti slaptažodžiu, prieigos kodai buvo žinomi tik paskirtiems tyrėjams, taip užtikrinant griežtą konfidencialumą ir kontroliuojamą prieigą.

Tyrimo metu kiekvieno tiriamojo vardas ir pavardė buvo pakeisti unikaliu identifikavimo kodu, kad būtų užtikrintas konfidencialumas. Kiekvienam tiriamajam atsitiktinai buvo priskirta skaičių ir (arba) raidžių kombinacija, kurioje nebuvo jo vardo, pavardės, inicialų ar kitos asmenį identifikuojančios informacijos. Šis kodas buvo nuosekliai naudojamas visuose su tyrimu susijusiuose dokumentuose, išskyrus informuoto asmens sutikimo formą.

Šios priemonės buvo įgyvendintos siekiant išlaikyti aukščiausio lygio privatumą ir apsaugoti visų dalyvių asmeninę informaciją viso tyrimo proceso metu.

3.9. Bioetikos leidimas

Tyrimą patvirtino Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (1 priedas) ir kiekvienos dalyvaujančios šalies vietinė institucinė peržiūros taryba (angl. institutional review board, IRB), taip užtikrinant atitiktį tarptautiniams etikos standartams ir nacionaliniams teisės aktams. Prieš pradėdant bet kokias su tyrimu susijusias procedūras buvo gautas bioetikos leidimas, siekiant užtikrinti, kad visa tyrimo veikla atitiktų Helsinkio deklaracijos principus, Geros klinikinės praktikos gaires ir atitinkamus nacionalinius bei tarptautinius biomedicininis tyrimus reglamentuojančius teisės aktus.

Pagrindinis tyrėjas ir tyrimą atliekanti institucija sudarė sąlygas biomedicininio tyrimo kontrolei, atliko auditą, užtikrino etinę priežiūrą, atliko patikrinimus, kaip to reikalauja Lietuvos Respublikos įstatymai ir teisės aktai, reglamentuojantys biomedicininis tyrimų atlikimą.

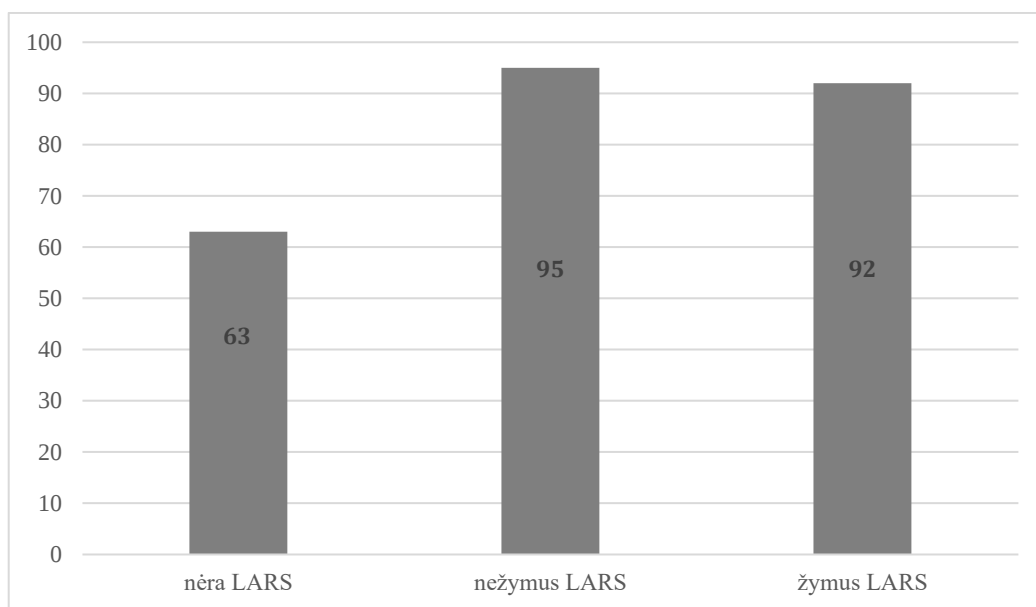
Šis klinikinis tyrimas buvo užregistruotas ClinicalTrials.gov identifikaciniu numeriu [NCT05920681], taip užtikrinant skaidrumą ir viešą prieigą prie tyrimo informacijos, įskaitant tyrimo tikslus, metodiką, tinkamumo kriterijus ir rezultatus. Registracija taip pat užtikrino, kad šis tyrimas atitiktų visiems tarptautiniams klinikinių tyrimų ataskaitų teikimo standartams, skatino atsakomybę ir mokslinį sąžiningumą. Tyrimas vyko nuo 2023 m. gegužės mėn. iki 2025 m. gegužės mėn. ir iš viso truko dvejus metus. Pirmieji metai buvo skirti pacientų atrankai ir registracijai, o antraisiais metais daugiausia dėmesio buvo skiriama tolesniems vertinimams, kad būtų įvertinti

intervencijos rezultatai. Duomenų rinkimas, stebėseną ir tarpinę analizę buvo atliekami visą tyrimo laikotarpį, siekiant užtikrinti rezultatų patikimumą ir pagrįstumą.

4. TYRIMO REZULTATAI

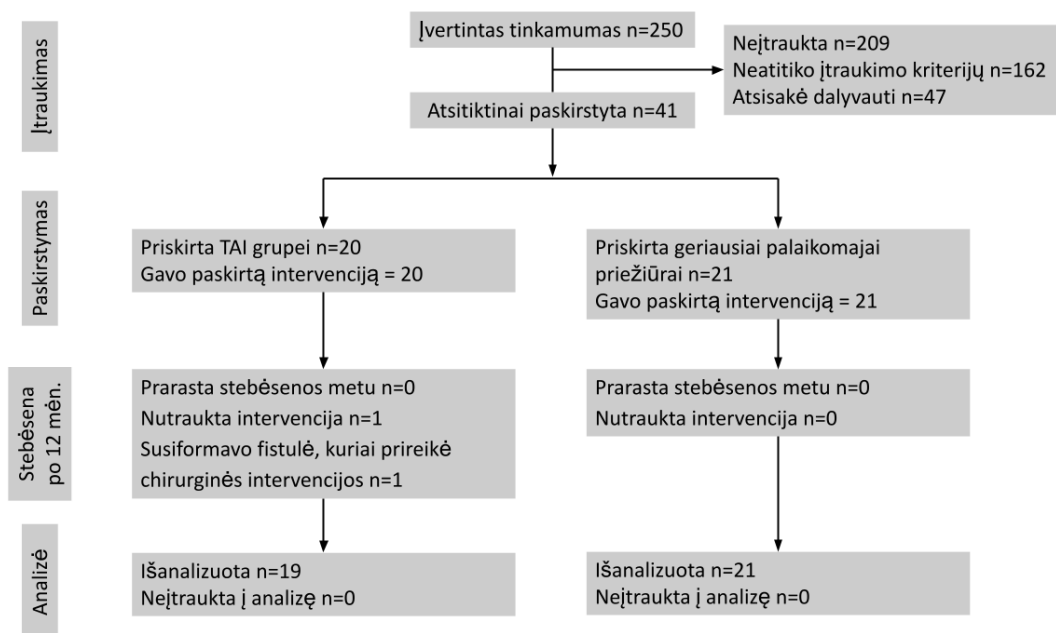
4.1. Tyrimo eiga

Iš 250 tinkamų pacientų 162 neatitiko įtraukimo kriterijų, 158 pacientai neturėjo sunkaus LARS (1 pav.).



1 pav. Stulpelinė diagrama, rodanti visų tinkamų pacientų LARS (nėra, nežymus, žymus) pasiskirstymą.

Iš viso 41 pacientas atitiko įtraukimo kriterijus ir buvo atsitiktinai priskirtas į vieną iš dviejų grupių: intervencinę grupę (TAI) arba kontrolinę grupę (geriausia palaikomojo priežiūra). Tačiau vienam pacientui TAI grupėje išsivystė fistulė, dėl kurios prireikė chirurginės intervencijos, ir dėl to jis buvo pašalintas iš tyrimo. Todėl, galutinė analizė apėmė 40 pacientų duomenis, iš kurių 19 priklausė TAI grupei, o 21 - kontrolinei grupei (2 pav.).



2 pav. CONSORT (angl. Consolidated Standards of Reporting Trials) tyrimo eigos diagrama

4.2. Demografiniai pacientų duomenys

Tyrime dalyvavusių pacientų charakteristikos ir skirtumai tarp intervencinės bei kontrolinės grupių yra apibendrinti 1 lentelėje. Vidutinis pacientų amžius buvo 61,3 metai, ir tarp TAI grupės bei kontrolinės grupės reikšmingų skirtumų nepastebėta ($p=0,249$). Tyrime dalyvavo 26 vyrai ir 14 moterų, tačiau vyrų ir moterų proporcijos tarp grupių taip pat reikšmingai nesiskyrė ($p=0,105$).

Vienintelis reikšmingas skirtumas tarp grupių buvo vidutinis laikas nuo pirminės operacijos iki įtraukimo į tyrimą, kuris siekė 48 mėnesius. Šis laikotarpis reikšmingai skyrėsi tarp dviejų grupių ($p=0,029$), nes tai nebuvo stratifikacijos kriterijus atsitiktinės atrankos proceso metu.

1 lentelė. 40 pacientų, suskirstytų į intervencinę (TAI) ir kontrolinę grupes, charakteristikos.

Kintamieji	Intervencija (TAI) (n=19)	Kontrolė (n=21)	p reikšmė
Amžius, vidurkis metais (SD)	59 (10)	63 (11)	0.249
Lytis, vyrai, n (proc.) / moterys, n (proc.)	15 (79) / 4 (21)	11 (52) / 10 (48)	0.105
Rūkymas, n (%)	2 (10.5)	3 (14.29)	0.726
Patologinė T-stadija ≥ 3 , n (proc.)	13 (68)	12 (57)	0.462
Patologinė N-stadija ≥ 1 , n (proc.)	12 (63)	8 (38)	0.113
Naviko lygis, vidurkis cm (SD)	6 (2.9)	6.1 (3.7)	0.943
Neoadjuvantinės chemoterapijos / radioterapijos taikymas, n (proc.)	15 (79)	16 (76)	1.000
Stomos dažnis, n (proc.)	15 (79)	16 (76.2)	0.839

1 lentelė. 40 pacientų, suskirstytų į intervencinę (TAI) ir kontrolinę grupes, charakteristikos (tęsinys).

Kintamieji	Intervencija (TAI) (n=19)	Kontrolė (n=21)	p reikšmė
Laikas nuo operacijos iki stomos uždarymo, vidurkis mėn. (SD)	4.13 (1.06)	4.25 (1)	0.755
Laikas nuo stomos uždarymo iki įtraukimo, vidutiniškai mėnesiai (SD)	47.86 (44.16)	27.25 (31.16)	0.148
Anastomozės aukštis (nuo dantytosios linijos), vidurkis cm (SD)	3.4 (1)	3.8 (1)	0.265
Anastomozės nesandarumas, n (proc.)	1 (5)	0 (0)	0.475

4.3. LARS skalė

Prieš pradėdant gydymą TAI, LARS balų mediana intervencinėje grupėje buvo 41 (intervalas nuo 31 iki 42), o kontrolinėje grupėje – 36 (intervalas nuo 31 iki 42). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių pradžioje nebuvo ($p = 0,137$).

Tačiau po trijų TAI gydymo mėnesių intervencinėje grupėje pastebėtas reikšmingas žarnyno funkcijos pagerėjimas – jų LARS balų mediana sumažėjo iki 4 (intervalas nuo 0 iki 39). Tuo tarpu kontrolinėje grupėje pokyčių beveik nebuvo – jų balų mediana išliko 36 (intervalas nuo 22 iki 42). Šis skirtumas buvo statistiškai labai reikšmingas ($p < 0,001$).

Pagerėjimas TAI grupėje išliko ir po šešių mėnesių, o jų LARS balų mediana stabilizavosi ties 3 balais (intervalas nuo 0 iki 39). Tuo tarpu kontrolinėje grupėje reikšmingo pagerėjimo nebuvo – mediana išliko 36 balai (intervalas nuo 2 iki 42). Skirtumas tarp grupių ir toliau buvo labai reikšmingas ($p < 0,001$).

Po 12 mėnesių stebėjimo teigiamas TAI poveikiai išliko. Intervencinė grupė išlaikė LARS balų medianą 3 (intervalas nuo 0 iki 39), o tai rodo ilgalaikę naudą. Tuo tarpu kontrolinė grupė ir toliau nerodė reikšmingo pagerėjimo, jų balų mediana išliko 36 (intervalas nuo 2 iki 42). Statistinė reikšmė išliko stipri ($p < 0,001$) (3 paveikslas).

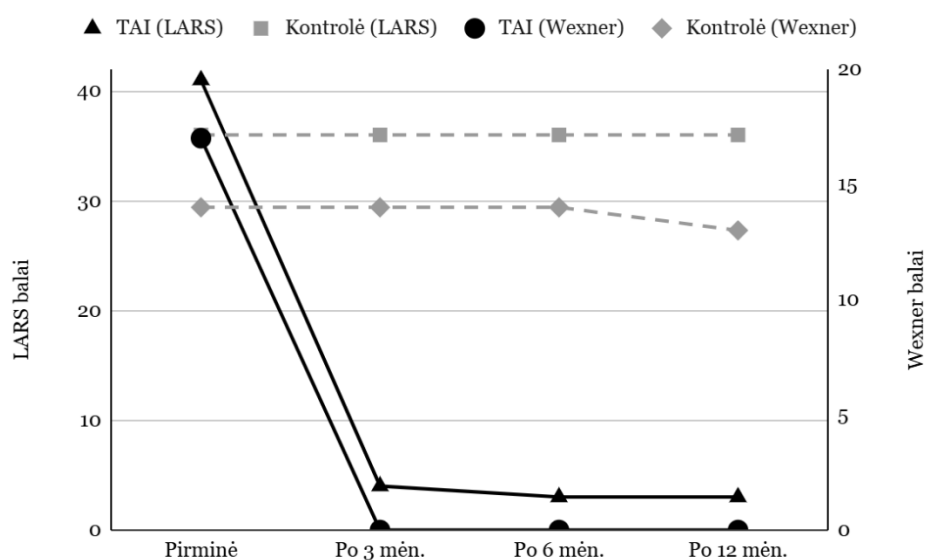
4.4. Wexner skalė

Tyrimo pradžioje tarp intervencinės ir kontrolinių grupių Wexner balai taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,114$). Intervencinės grupės balų mediana buvo 17 (intervalas nuo 3 iki 20), o kontrolinėje grupėje - 14 (intervalas nuo 4 iki 20).

Tačiau, jau po 3 mėnesių intervencinėje grupėje Wexner balai žymiai sumažėjo. Jų balų mediana sumažėjo iki 0 (intervalas nuo 0 iki 15), tuo tarpu kontrolinės grupės balų mediana išliko 14 (intervalas nuo 4 iki 20). Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0.001$).

Po šešių mėnesių pagerėjimas TAI grupėje išliko stabilus – balų mediana išliko 0 (nuo 0 iki 15), o kontrolinėje grupėje mediana liko 14 (intervalas nuo 4 iki 20) ($p < 0.001$).

Po 12 mėnesių stebėjimo laikotarpio Wexner balai TAI grupėje nepasikeitė – balų mediana išliko 0 (intervalas nuo 0 iki 15). Kontrolinėje grupėje pastebėtas nedidelis pagerėjimas – balų mediana sumažėjo iki 13 (intervalas nuo 4 iki 20). Nepaisant šio nežymaus pokyčio, skirtumas tarp grupių išliko statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$) (3 paveikslas).



3 pav. Linijinė diagrama, kurioje lyginama LARS ir Wexner balų mediana tarp eksperimentinės (TAI) ir kontrolinės grupių

4.5. MYMOP rezultatai

Siekiant įvertinti su LARS susijusių simptomų sunkumą, dviejų pacientui svarbiausių su šia liga susijusių simptomų MYMOP balai buvo susumuoti. Prieš pradedant gydymą TAI, abiejų grupių MYMOP balų mediana buvo vienoda: intervencinėje grupėje - 11 (8-12 balų intervale), kontrolinėje grupėje - 11 (7-12 balų intervale). Statistinė analizė neparodė reikšmingo skirtumo tarp grupių ($p = 0.1881$).

Tačiau po trijų mėnesių gydymo intervencinėje grupėje buvo pastebėtas reikšmingas pagerėjimas. Jos MYMOP balų mediana sumažėjo iki 2 (intervalas 0–11), tuo tarpu kontrolinėje grupėje balas išliko nepakitęs – 11 (intervalas 7–12). Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$), o tai rodo aiškią TAI gydymo naudą mažinant su LARS susijusius simptomus.

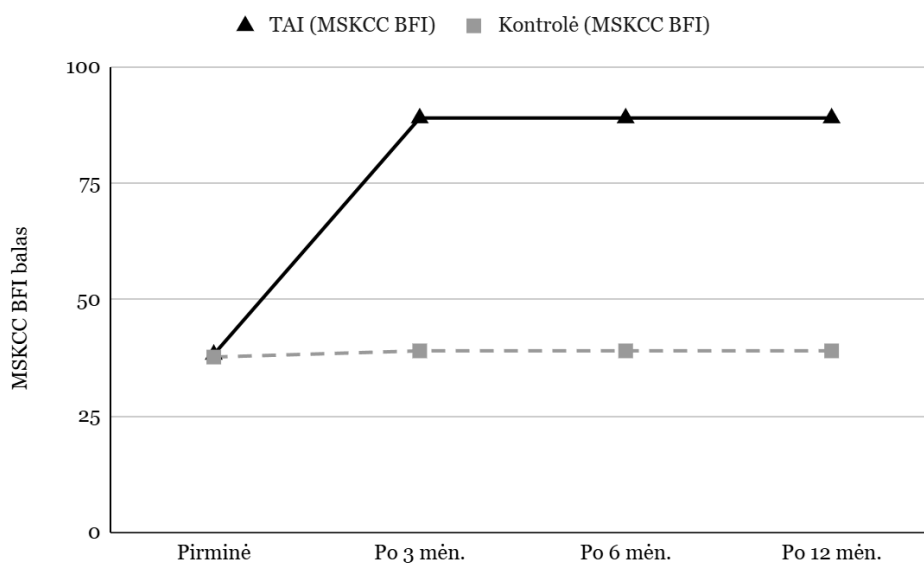
4.6. MSKCC BFI rezultatai

Tyrimo pradžioje abiejų grupių MSKCC BFI balų vidurkiai reikšmingai nesiskyrė. Intervencinės grupės vidurkis buvo 38,21 balo (SD 4.78), o kontrolinės grupės vidurkis - 37,67 balo (SD 6.23) ($p=0.76$).

Tačiau po 3 mėnesių intervencinė grupė parodė reikšmingą pagerėjimą – jų MSKCC BFI balų mediana siekė 89 (intervalas: 37–90). Tuo tarpu kontrolinėje grupėje balų mediana buvo gerokai mažesnė – 39 (intervalas: 29–50) ($p < 0,001$).

Šis reikšmingas skirtumas išliko ir po šešių mėnesių. TAI grupės mediana išliko 89 balai (intervalas: 37–90), o kontrolinė grupė parodė tik minimalų pagerėjimą, MSKCC BFI balų mediana išliko 39, tačiau intervalas tapo didesnis - 29-60 ($p < 0,0001$).

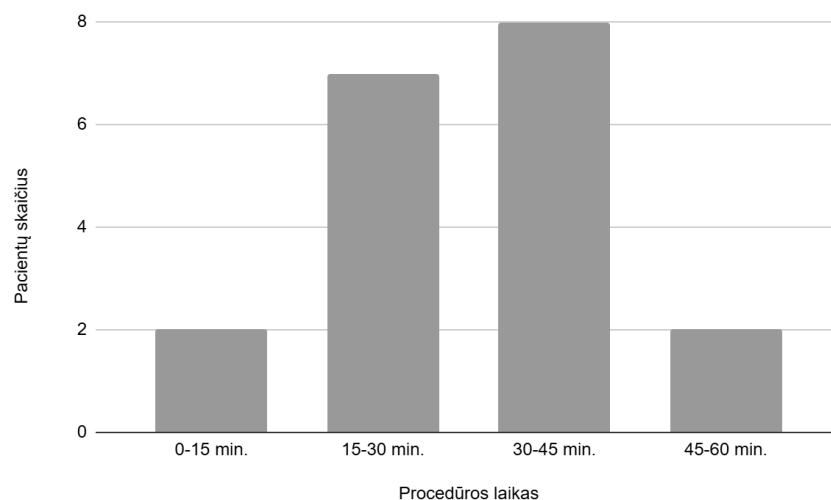
Po 12 mėnesių TAI grupė ir toliau išlaikė aukštą balų medianą – 89 (intervalas: 37–90). Tuo tarpu kontrolinėje grupėje pokyčių nebuvo stebima - balų mediana buvo 39 balai, o intervalas - 28-61 ($p < 0,001$) (4 paveikslas).



4 pav. Linijinė diagrama, kurioje lyginama MSKCC BFI balų mediana tarp eksperimentinės (TAI) ir kontrolinės grupių

4.7. Procedūros laikas ir komplikacijos

Visi pacientai TAI naudojo kasdien pagal protokolą. Vidutinė TAI procedūros trukmė intervencinėje grupėje buvo 34,5 min. (SD 13). Procedūros laiko pasiskirstymas tarp pacientų galite matyti 5 paveiksle.



5 pav. Stulpelinė diagrama, rodanti procedūros laiko pasiskirstymą tarp pacientų

Tyrimo metu dviem intervencinės grupės pacientams, kurie sudarė 11 proc. visų grupės dalyvių, kilo komplikacijų, susijusių TAI. Vienas iš šių pacientų skundėsi tenezmais (5 proc.) – būkle, kai jaučiamas noras tuštintis, nors žarnynas yra tuščias. Kitas pacientas po TAI procedūros jautė galvos svaigimą (5 proc.). Rimtų nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

4.8. Papildomų TAI klausimų rezultatai

Tyrimo specifinių klausimų rezultatai atskleidė, kad pacientai labai palankiai vertina TAI intervenciją. Visi įvertinimų vidurkiai buvo didesni nei 4 iš 5 balų, o tai rodo labai pozityvų požiūrį į gydymą. Žarnyno funkcija reikšmingai pagerėjo – balų vidurkis siekė 4,47 (SD 0,96). Gyvenimo kokybei taip pat buvo stebimas teigiamas poveikis - 4,42 balo (SD 1,02). Be to, pacientai išreiškė didelį pasitenkinimą gydymu - 4,21 balo (SD 1,18). Didžiausią vidutinį balą gavo teigiami pokyčiai socialiniame gyvenime – 4,68 (SD 0,95). Tai rodo, kad gydymas ženkliai pagerino pacientų galimybes dalyvauti socialinėje veikloje ir palaikyti asmeninius santykius. Be to, pacientai optimistiškai vertino ir ilgalaikę TAI naudą – vidutinis įvertinimas siekė 4,26 balo (SD 0,99). Svarbu tai, kad daugelis pacientų taip pat buvo pasirengę rekomenduoti šį gydymą kitiems - tai rodo 4,05 balo įvertinimas (SD 0,97). Apibendrinus, šie rezultatai parodo, kad TAI yra veiksmingas ir pacientų požiūriu naudingas gydymo metodas.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šis daugiacentris atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas parodė, kad TAI yra itin veiksminga intervencija, padedanti pagerinti žarnyno funkciją ir bendrą GK pacientams, kenčiantiems nuo

LARS po tiesiosios žarnos rezekcijos. Tyrimo rezultatai rodo, kad TAI reikšmingai pagerina tiek funkcinis rodiklius, tiek pacientų GK rodiklius, o tai patvirtina TAI svarbą kaip vertingą gydymo būdą šiai pacientų grupei.

Po 12 mėnesių stebėsenos pacientams, kuriems buvo taikomas TAI gydymas, statistiškai reikšmingai pagerėjo visi tyrimo metu sekami klinikiniai rodikliai, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Intervencinėje grupėje pastebėtas reikšmingas LARS sunkumo sumažėjimas, kurį atspindėjo ženkliai pagerėję LARS ir Wexner skalių balai. Svarbu pabrėžti, kad tyrimo laikotarpio pabaigoje tik 1 iš 19 pacientų (5,26 proc.) TAI grupėje vis dar patyrė „žymų LARS“, tuo tarpu kontrolinėje grupėje „sžymus LARS“ išliko net 20 iš 21 pacientų (95,24 proc.). Šie rezultatai rodo, kad TAI turi reikšmingą poveikį mažinant šio sindromo sukeltus simptomus.

Be pagerėjusios žarnyno funkcijos, TAI grupės pacientai taip pat pasiekė ir geresnius GK rodiklius – tai atspindėjo reikšmingai geresni MSKCC BFI ir MYMOP balai. Šie vertinimai atspindi ne tik geresnę žarnyno kontrolę ir simptomų sumažėjimą, bet ir teigiamus pokyčius kasdieniame gyvenime, įskaitant geresnę psichologinę savijautą ir padidėjusį funkcinį pajėgumą.

Be to, atsakymai į intervencijos vertinimo klausimą atskleidė didelį pacientų pasitenkinimą TAI terapija. Daugelis dalyvių išreiškė tvirtą tikėjimą ilgalaikę šios intervencijos naudą, pabrėždami išaugusį pasitikėjimą savimi socialinėse situacijose ir stipresnį kasdienio gyvenimo normalumo pojūtį. Taip pat nemaža dalis pacientų nurodė, kad sumažėjęs nerimas dėl žarnyno veiklos nuspėjamumo leido jiems aktyviau įsitraukti į socialinę veiklą ir teigiamai paveikė jų emocinę savijautą. Visi pacientai, priskirti intervencijos grupei, laikėsi procedūros protokolo ir ją vykdė kasdien, o nepageidaujami reiškiniai buvo reti ir lengvo pobūdžio.

Šie rezultatai išryškina visapusišką TAI terapijos naudą, įrodydami, kad jos privalumai apima ne tik fizinių simptomų palengvinimą. Kadangi ši terapija sprendžia tiek funkcinis sutrikimus, tiek su LARS susijusias psichologines ir socialines problemas, TAI yra visapusiška ir efektyvi gydymo strategija. Teigiamas poveikis gyvenimo kokybei pabrėžia būtinybę šią terapiją įtraukti į standartinę klinikinę praktiką pacientams, patiriantiems žarnyno veiklos sutrikimus po rezekcijos.

5.1. Senesnių LARS tyrimų trūkumai

Ankstesni tyrimai parodė, kad TAI gali būti naudinga gydant LARS, ypač pagerinant išmatų sulaikymą ir pacientų GK [13, 67, 75–77]. Vis dėlto, nepaisant šių perspektyvių rezultatų, publikuotų tyrimų skaičius išlieka ribotas, o esami tyrimai turi tam tikrų metodologinių trūkumų, kurie mažina įrodymų stiprumą ir galimybes pritaikyti šią intervenciją bendrai populiacijai.

Viena iš pagrindinių problemų yra pacientų populiacijų heterogeniškumas skirtinguose tyrimuose. Pavyzdžiui, kai kuriuose tyrimuose dalyvavo ir pacientai, sergantys lėtiniu, ilgai

trunkančiu LARS, ir pacientai, kuriems simptomai pasireiškė anksti, netrukus po tiesiosios žarnos operacijos [13]. Šie skirtumai tarp pacientų potencialiai gali pakenkti rezultatų tikslumui ir nuoseklumui, nes natūrali pooperacinio sveikimo eiga tarp pacientų skiriasi. Vieniems pacientams žarnyno funkcija laikui bėgant gali pagerėti savaime dėl organizmo prisitaikymo ir gijimo, tuo tarpu kiti ir toliau kenčia nuo nuolatinių simptomų, kurie išlieka dėl negrįžtamų pokyčių – storosios žarnos disfunkcijos ir nervų pažeidimo, kurie yra esminiai LARS simptomų atsiradimo veiksniai ir dažniausiai negerėja savaime be tikslios intervencijos [42]. Tačiau svarbu pabrėžti, kad funkcija po operacijos gerėja apie 12 mėn., o vėliau stabilizuojasi. Todėl mūsų atliktame tyrime visi pacientai buvo įtraukti praėjus bent 12 mėn po ileostomos uždarymo.

Kita problema - pacientų TAI gydymo režimo nesilaikymas. Tai vyko, net ir tuose tyrimuose, kuriuose ši intervencija statistiškai reikšmingai pagerino žarnyno simptomus ir gyvenimo kokybę. Nemaža dalis tiriamųjų nusprendė nutraukti TAI terapiją, o vietoj jos pasirinko tik konservatyvias gydymo strategijas, tokias kaip mitybos koregavimas, farmakologiniai preparatai ar gyvenimo būdo keitimas [14, 16]. Toks TAI gydymo nutraukimo dažnumas kelia svarbių klausimų dėl ilgalaikio šios intervencijos priimtimumo, praktinio įgyvendinimo ir pačių pacientų požiūrio į ją, nepaisant to, kad ši terapija buvo veiksminga didžiajai daliai pacientų. Todėl, siekiant nustatyti, kokiems pacientams TAI yra tinkamiausia ir kaip pagerinti terapijos laikymąsi, reikalingi tolesni gerai suplanuoti ilgalaikiai tyrimai.

5.2. Kiti LARS randomizuoti klinikiniai tyrimai

Iki šiol yra paskelbti tik keturi atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai (RKT), kuriuose tiesiogiai lyginamas TAI efektyvumas su konservatyviu gydymu pacientams, patiriantiems LARS po tiesiosios žarnos rezekcijos [14–17]. Šie tyrimai suteikia vertingų įžvalgų, nors jų metodologija, stebėjimo trukmė ir vertinimo kriterijai skiriasi.

Pirmajame RKT buvo įvertinti 37 pacientai (TAI- 18, kontrolinė grupė- 19), kuriems buvo atlikta itin žema tiesiosios žarnos rezekcija [17]. Vertinimas buvo atliktas praėjus 1 ir 3 mėnesiams po ileostomos uždarymo. Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientai, kuriems buvo taikyta TAI, turėjo žymiai mažiau dieninių ir naktinių tuštinimosi epizodų bei pasiekė reikšmingai geresnius rezultatus tiek pagal LARS, tiek pagal Wexner skalę, palyginti su kontroline grupe. Šie rezultatai rodo aiškų TAI procedūros trumpalaikį pranašumą prieš standartinį konservatyvų gydymą. Tačiau svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad šiame tyrime buvo vertinamas profilaktinės TAI poveikis, kuris buvo pradėtas iš karto po stomos uždarymo.

Antrajame tyrime ta pati pacientų grupė buvo stebima 12 mėnesių, suteikiant jiems galimybę pasirinkti, ar tęsti TAI, ar pereiti prie palaikomojo gydymo (PG) [14]. Vienas pacientas iš PG grupės perėjo prie TAI dėl blogėjančio LARS, todėl TAI grupė padidėjo iki 19 asmenų. Tačiau

devyni pacientai, pradėję nuo TAI, perėjo prie PG – daugiausiai dėl pailgėjusio ištuštinimo laiko ($n = 8$) arba skausmo ($n = 1$). Nors TAI grupė ir toliau patyrė mažiau tuštinimosi epizodų nei PG grupė, skirtumai tarp LARS ir Wexner balų nebebuvo statistiškai reikšmingi. Tai rodo, kad nors TAI gali būti veiksmingas trumpuoju laikotarpiu, ilgalaikis šio procedūros laikymasis gali kelti iššūkių pacientams.

Kito atsitiktinės imties kontroliuojamo tyrimo duomenimis, po 12 mėnesių stebėsenos, pacientams, kuriems buvo taikoma TAI, buvo nustatyta reikšmingai geresnė žarnyno funkcija [16]. Tai patvirtino žemesnis vidutinis LARS balas (22,9 vs. 32,4; $p = 0,002$) ir žemesnis Wexner balas (6,4 vs. 9,2; $p = 0,050$), palyginti su kontrolinės grupės pacientais. Be to, gyvenimo kokybė TAI grupėje pastebimai pagerėjo – 8 iš 16 EORTC QLQ-C30 klausimyno sričių buvo įvertintos reikšmingai aukštesniais balais.

Naujausiame tyrime taip pat nustatyta, kad TAI reikšmingai sumažino LARS balus, palyginti su PG (21,3 vs. 32,2; $p = 0,008$), taip pat sutrumpino laiko, kurį pacientas praleisdavo tualete, trukmę, sumažino apsilankymų tualete skaičių ir pagerino prisitaikymo/elgsenos balus FIQL skalėje ($p = 0,047$) [15]. Vis dėlto stebėjimo laikotarpis buvo trumpas (3 mėnesiai), todėl nebuvo galima įvertinti ilgalaikio gydymo veiksmingumo ir kaip gerai pacientai laikosi procedūros rekomendacijų.

5.3. Tyrimo privalumai

Šis tyrimas turi keletą reikšmingų privalumų, kurie padidina jo rezultatų patikimumą ir mokslinę vertę.

Pirma, į tyrimą buvo įtraukti pacientai iš keturių skirtingų Europos medicinos centrų. Toks daugiacentris tyrimo dizainas padeda sumažinti atrankos šališkumą, užtikrina didesnę duomenų patikimumą bei padidina rezultatų pritaikomumą įvairioms pacientų populiacijoms ir sveikatos priežiūros sistemoms.

Antra, buvo taikytas ilgas – 12 mėnesių – stebėjimo laikotarpis, kuris suteikia galimybę įvertinti tiek trumpalaikį, tiek ilgalaikį TAI veiksmingumą ir poveikio išliekamumą.

Trečia, GK buvo vertinama naudojant MSKCC BFI klausimyną – patvirtintą, specifinį instrumentą, skirtą pacientams po sfinkterį išsaugančių tiesiosios žarnos vėžio operacijų [19]. Tai leido išsamiai įvertinti pacientų savijautą ir savarankiškai pateikiamus rezultatus, neapsiribojant tik objektyviais žarnyno funkcijos rodikliais.

Be to, tyrime buvo taikytas nuoseklus vandens tūrio reguliavimo protokolas – pradedant nuo 500 ml ir palaipsniui didinant iki 750 ml bei 1 litro, atsižvelgiant į paciento toleranciją. Toks individualizuotas metodas užtikrina procedūros saugumą bei komfortą, kartu optimizuojant terapijos efektyvumą.

Svarbu pažymėti, kad į tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems nuo operacijos buvo praėję ne mažiau kaip vieneri metai. Tai sumažina natūralaus žarnyno funkcijos atsistatymo laikui bėgant įtaką ir leidžia objektyviau įvertinti TAI poveikį.

Galiausiai, tyrime buvo itin mažas iškritusių pacientų skaičius, o tai rodo gerą pacientų įsitraukimą ir sustiprina rezultatų patikimumą. TAI taip pat pasižymėjo maža rimtų komplikacijų rizika, kas leidžia vertinti šią intervenciją kaip saugią ir kliniškai pagrįstą alternatyvą.

5.4. Tyrimo trūkumai

Nepaisant tyrimo metu gautų palankių rezultatų, būtina atkreipti dėmesį ir į keletą trūkumų, kurie galėjo turėti įtakos šių išvadų interpretacijai.

Tyrimo metu taikyta intervencija pareikalavo didelio pacientų įsitraukimo ir laiko sąnaudų. Nors intervencijos protokolo laikymasis yra labai svarbus veiksnys, turintis įtakos jos veiksmingumui, tyrime pacientų laikymasis nurodyto režimo nebuvo nuodugniai vertintas. Dėl šios priežasties lieka neaišku, kaip tiksliai ir sąžiningai dalyviai laikėsi paskirtos intervencijos, o tai gali turėti įtakos ir gautų rezultatų patikimumui.

Kitas svarbus apribojimas yra tas, kad tyrime remiamasi pacientų pateiktais rezultatais. Dalyviai, žinoję, kad yra priskirti intervencinei grupei, galėjo dėl lūkesčių ar placebo poveikio palankiau vertinti savo būklės pagerėjimą, todėl rezultatai gali būti iškreipti.

6. IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Šis atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas patvirtina, kad TAI lemia geresnius funkcinis rezultatus ir gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra pacientams, sergantiems LARS, ir pasiekia visus išsikeltus tyrimo uždavinius:

1. TAI grupės pacientai po 12 mėnesių stebėjimo laikotarpio turėjo žymiai žemesnius LARS balus, palyginti su kontroline grupe, kuriai buvo taikoma geriausia palaikomoji priežiūra. Šie duomenys patvirtina, kad TAI užtikrina geresnius funkcinis rezultatus ir gali padėti sumažinti ilgalaikius LARS simptomus. Tai leidžia manyti, kad TAI turi potencialo tapti svarbiu žingsniu siekiant pagerinti pacientų žarnyno funkciją po operacijos ir ši procedūra turėtų būti svarstoma kaip sekantis LARS gydymo žingsnis pacientams, kuriems nepadeda standartinė palaikomoji priežiūra.
2. Vertinant simptomų pokyčius laikui bėgant, naudojant tiek LARS, tiek Wexner skales 3, 6 ir 12 mėnesių laikotarpiais, pastebėta nuosekli gerėjimo tendencija TAI grupėje viso vienerių metų stebėjimo laikotarpiu. Šie rezultatai rodo, kad TAI ne tik suteikia trumpalaikį palengvėjimą, bet ir išlaiko ilgalaikį teigiamą poveikį žarnyno funkcijai. Tai parodo, kad

TAI procedūra gali būti veiksmingai taikoma siekiant užtikrinti stabilų simptomų valdymą pacientams, gyvenantiems su LARS.

3. GK vertinimas naudojant MSKCC BFI ir MYMOP skales parodė statistiškai reikšmingai geresnius rezultatus TAI grupėje lyginant su kontroline grupe. Tai rodo aiškią TAI gydymo naudą mažinant su LARS susijusius simptomus ir gerinant pacientų GK.
4. Galiausiai, pacientų atsakymai į tyrimui specifinius klausimus po 3 mėnesių atskleidė, kad tyrimo dalyviai turi labai pozityvų požiūrį į gydymą. Pacientai patyrė teigiamus pokyčius socialiniame gyvenime, pagerėjo žarnyno funkcija ir GK. Pacientai optimistiškai vertino ilgalaikę TAI naudą ir buvo pasirengę rekomenduoti šį gydymą kitiems. Aukštas procedūros laikymosi lygis ir teigiamos pacientų nuomonės apie TAI rodo, kad ši intervencija gali būti taikoma kasdienėje klinikinėje praktikoje, tikintis aktyvaus pacientų dalyvavimo.

Tolimesi tyrimai turėtų nagrinėti ilgalaikę TAI naudą, viršijančią 12 mėnesių laikotarpį, ypatingą dėmesį skiriant pacientų gydymo režimo laikymuisi. Nors šiame tyrime dalyvavo tik pacientai, turintys stipriai sutrikusią žarnyno funkciją, ateities tyrimai galėtų įvertinti, ar TAI procedūra taip pat veiksminga pacientams, sergantiems lengvesne LARS forma, kuriems neveikia pirmo pasirinkimo gydymo metodai. Be to, TAI protokolų individualizavimas atsižvelgiant į paciento savybes, tokias kaip anastomozės aukštis arba pradinė žarnyno funkcija, galėtų dar labiau pagerinti gydymo rezultatus.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo baigiamojo darbo vadovui doc. Audriui Dulskui už didžiulį palaikymą, skirtą laiką ir vertingas įžvalgas rengiant baigiamąjį darbą. Esu dėkingas už pasidalytą patirtį bei įtraukimą į mokslinę veiklą. Jūsų pagalba, kantrybė ir patarimai buvo neįkainojami viso darbo rašymo metu.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, Spataro V, Anchisi S, Ambrosetti P, Sprangers MA, Kurtz JM, Gertsch P (2000) Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 82:1131–1137
2. Keane C, Wells C, O’Grady G, Bissett IP (2017) Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 19:713–722
3. Pieniowski EHA, 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* 4:935–942
4. Dulskas A, Kavaliauskas P, Pilipavicius L, Jodinskas M, Mikalonis M, Samalavicius NE (2020) Long-term bowel dysfunction following low anterior resection. *Sci Rep* 10:11882
5. Sturiale A, Martellucci J, Zurli L, Vaccaro C, Bruscianno L, Limongelli P, Docimo L, Valeri A (2017) Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer. *Int J Colorectal Dis* 32:83–88
6. Christensen P, Im Baeten C, Espín-Basany E, Martellucci J, Nugent KP, Zerbib F, Pellino G, Rosen H, MANUEL Project Working Group (2021) Management guidelines for low anterior resection syndrome - the MANUEL project. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 23:461–475
7. Rosen H, Sebesta CG, Sebesta C (2023) Management of Low Anterior Resection Syndrome (LARS) Following Resection for Rectal Cancer. *Cancers* 15:778
8. Lee KH, Kim JS, Kim JY (2019) Efficacy of biofeedback therapy for objective improvement of pelvic function in low anterior resection syndrome. *Ann Surg Treat Res* 97:194–201
9. Kim KH, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim S-B, Kim JC (2011) Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 54:1107–1113
10. Croese AD, Whiting S, Vangaveti VN, Ho Y-H (2018) Using sacral nerve modulation to improve continence and quality of life in patients suffering from low anterior resection syndrome. *ANZ J Surg* 88:E787–E791
11. D’Hondt M, Nuytens F, Kinget L, Decaestecker M, Borgers B, Parmentier I (2017) Sacral neurostimulation for low anterior resection syndrome after radical resection for rectal cancer: evaluation of treatment with the LARS score. *Tech Coloproctology* 21:301–307
12. Embleton R, Henderson M (2021) Using transanal irrigation in the management of low anterior resection syndrome: a service audit. *Br J Nurs Mark Allen Publ* 30:1226–1230

13. Martellucci J, Sturiale A, Bergamini C, Boni L, Cianchi F, Coratti A, Valeri A (2018) Role of transanal irrigation in the treatment of anterior resection syndrome. *Tech Coloproctology* 22:519–527
14. Rosen HR, Boedecker C, Fürst A, Krämer G, Hebenstreit J, Kneist W (2020) “Prophylactic” transanal irrigation (TAI) to prevent symptoms of low anterior resection syndrome (LARS) after rectal resection: results at 12-month follow-up of a controlled randomized multicenter trial. *Tech Coloproctology* 24:1247–1253
15. Meurette G, Faucheron J-L, Cotte E, Denost Q, Portier G, Loriau J, Hansen AW, Vicaut E, Lakkis Z (2023) Low anterior resection syndrome after rectal resection management: multicentre randomized clinical trial of transanal irrigation with a dedicated device (cone catheter) versus conservative bowel management. *Br J Surg* 110:1092–1095
16. Pieniowski EHA, Bergström CM, Nordenvall CAM, et al (2023) A Randomized Controlled Clinical Trial of Transanal Irrigation Versus Conservative Treatment in Patients With Low Anterior Resection Syndrome After Rectal Cancer Surgery. *Ann Surg* 277:30–37
17. Rosen HR, Kneist W, Fürst A, Krämer G, Hebenstreit J, Schiemer JF (2019) Randomized clinical trial of prophylactic transanal irrigation versus supportive therapy to prevent symptoms of low anterior resection syndrome after rectal resection. *BJS Open* 3:461–465
18. Christensen P, Krogh K (2010) Transanal irrigation for disordered defecation: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 45:517–527
19. Temple LK, Bacik J, Savatta SG, et al (2005) The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48:1353–1365
20. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 74:229–263
21. Xi Y, Xu P (2021) Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 14:101174
22. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A (2023) Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73:233–254
23. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, Jemal A (2017) Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *J Natl Cancer Inst* 109:djw322
24. Pinheiro M, Moreira DN, Ghidini M (2024) Colon and rectal cancer: An emergent public health problem. *World J Gastroenterol* 30:644–651

25. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR (2022) The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7:262–274
26. Vabi BW, Gibbs JF, Parker GS (2021) Implications of the growing incidence of global colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 12:S387–S398
27. Eng C, Jácome AA, Agarwal R, Hayat MH, Byndloss MX, Holowatyj AN, Bailey C, Lieu CH (2022) A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *Lancet Oncol* 23:e116–e128
28. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al (2022) Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 20:1139–1167
29. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT (1994) Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 73:2716–2720
30. Clancy C, Burke JP, Albert MR, O’Connell PR, Winter DC (2015) Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 58:254–261
31. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Weiser MR (2007) Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 50:1520–1525
32. Kidane B, Chadi SA, Kanters S, Colquhoun PH, Ott MC (2015) Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 58:122–140
33. Lujan J, Valero G, Biondo S, Espin E, Parrilla P, Ortiz H (2013) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc* 27:295–302
34. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ, COLOrectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group (2013) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:210–218
35. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, Hui B, Liu R, Ma H, Ren J (2016) A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci* 12:1022–1031
36. Boublikova L, Novakova A, Simsa J, Lohynska R (2023) Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: the evidence and expectations. *Crit Rev Oncol Hematol* 192:104196
37. Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou LG, et al (2020) International Consensus Definition of Low Anterior Resection Syndrome. *Dis Colon Rectum* 63:274–284

38. Emmertsen KJ, Laurberg S (2012) Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 255:922–928
39. Croese AD, Lonie JM, Trollope AF, Vangaveti VN, Ho Y-H (2018) A meta-analysis of the prevalence of Low Anterior Resection Syndrome and systematic review of risk factors. *Int J Surg Lond Engl* 56:234–241
40. Samalavicius NE, Dulskas A, Lasinskas M, Smailyte G (2016) Validity and reliability of a Lithuanian version of low anterior resection syndrome score. *Tech Coloproctology* 20:215–220
41. Hughes DL, Cornish J, Morris C, LARRIS Trial Management Group (2017) Functional outcome following rectal surgery-predisposing factors for low anterior resection syndrome. *Int J Colorectal Dis* 32:691–697
42. Emmertsen KJ, Laurberg S, Rectal Cancer Function Study Group (2013) Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg* 100:1377–1387
43. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D (2003) Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg* 238:203–213
44. Ryoo S (2023) Low anterior resection syndrome. *Ann Gastroenterol Surg* 7:719–724
45. Nguyen TH, Chokshi RV (2020) Low Anterior Resection Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 22:48
46. Farouk R, Duthie GS, Lee PW, Monson JR (1998) Endosonographic evidence of injury to the internal anal sphincter after low anterior resection: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 41:888–891
47. Kakodkar R, Gupta S, Nundy S (2006) Low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: functional assessment and factors affecting outcome. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 8:650–656
48. Williamson ME, Lewis WG, Holdsworth PJ, Finan PJ, Johnston D (1994) Decrease in the anorectal pressure gradient after low anterior resection of the rectum. A study using continuous ambulatory manometry. *Dis Colon Rectum* 37:1228–1231
49. Lee SJ, Park YS (1998) Serial evaluation of anorectal function following low anterior resection of the rectum. *Int J Colorectal Dis* 13:241–246
50. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC (2002) Mesorectal excision for rectal cancer: functional outcome after low anterior resection and colorectal anastomosis without a reservoir. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 4:172–176

51. Tomita R, Igarashi S, Fujisaki S (2008) Studies on anal canal sensitivity in patients with or without soiling after low anterior resection for lower rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 55:1311–1314
52. Bondeven P, Emmertsen KJ, Laurberg S, Pedersen BG (2015) Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 41:1493–1499
53. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S (2013) Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 15:1130–1139
54. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Fassov J, Krogh K, Zhao J, Gregersen H, Laurberg S (2013) Neorectal hyposensitivity after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 108:331–336
55. Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, Juul T, Glynne-Jones R, Branagan G, Christensen P, Laurberg S, Moran BJ, UK and Danish LARS Study Groups (2018) Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. *Gut* 67:688–696
56. Ye L, Huang M, Huang Y, Yu K, Wang X (2022) Risk factors of postoperative low anterior resection syndrome for colorectal cancer: A meta-analysis. *Asian J Surg* 45:39–50
57. Keane C, Sharma P, Yuan L, Bissett I, O’Grady G (2020) Impact of temporary ileostomy on long-term quality of life and bowel function: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg* 90:687–692
58. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, Sebag-Montefiore DJ, Tekkis P, Brown G, MERCURY study group (2011) Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 253:711–719
59. Staller K, Song M, Grodstein F, Whitehead WE, Matthews CA, Kuo B, Chan AT (2018) Increased Long-term Dietary Fiber Intake Is Associated With a Decreased Risk of Fecal Incontinence in Older Women. *Gastroenterology* 155:661-667.e1
60. Stephens JH, Hewett PJ (2012) Clinical trial assessing VSL#3 for the treatment of anterior resection syndrome. *ANZ J Surg* 82:420–427
61. Martellucci J (2016) Low Anterior Resection Syndrome: A Treatment Algorithm. *Dis Colon Rectum* 59:79–82
62. Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE (2018) Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 33:251–260

63. Visser WS, te Riele WW, Boerma D, van Ramshorst B, van Westreenen HL (2014) Pelvic Floor Rehabilitation to Improve Functional Outcome After a Low Anterior Resection: A Systematic Review. *Ann Coloproctology* 30:109–114
64. Asnong A, D’Hoore A, Van Kampen M, Wolthuis A, Van Molhem Y, Van Geluwe B, Devoogdt N, De Groef A, Guler Caamano Fajardo I, Geraerts I (2022) The Role of Pelvic Floor Muscle Training on Low Anterior Resection Syndrome. *Ann Surg* 276:761–768
65. Wu XD, Fu CF, Chen YL, Kong LH, Pan ZZ, Zheng MC (2019) [Intervention effect of biofeedback combined with pelvic floor muscle exercise on low anterior resection syndrome in patients with low anus-preserving rectal cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 99:2337–2343
66. Liang Z, Ding W, Chen W, Wang Z, Du P, Cui L (2016) Therapeutic Evaluation of Biofeedback Therapy in the Treatment of Anterior Resection Syndrome After Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 15:e101-107
67. Rosen H, Robert-Yap J, Tentschert G, Lechner M, Roche B (2011) Transanal irrigation improves quality of life in patients with low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 13:e335-338
68. Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E (2015) A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 17:762–771
69. Enriquez-Navascues JM, Labaka-Arteaga I, Aguirre-Allende I, Artola-Etxeberria M, Saralegui-Ansorena Y, Elorza-Echaniz G, Borda-Arrizabalaga N, Placer-Galan C (2020) A randomized trial comparing transanal irrigation and percutaneous tibial nerve stimulation in the management of low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 22:303–309
70. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340:c332
71. Jorge JM, Wexner SD (1993) Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 36:77–97
72. Paterson C (1996) Measuring outcomes in primary care: a patient generated measure, MYMOP, compared with the SF-36 health survey. *BMJ* 312:1016–1020
73. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997) Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12:19–23
74. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenswald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP (2017) The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67:93–99

75. Iwama T, Imajo M, Yaegashi K, Mishima Y (1989) Self washout method for defecational complaints following low anterior rectal resection. *Jpn J Surg* 19:251–253
76. McCutchan GM, Hughes D, Davies Z, Torkington J, Morris C, Cornish JA, LARRIS Trial Management Group (2017) Acceptability and benefit of rectal irrigation in patients with Low Anterior Resection Syndrome: a qualitative study. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* <https://doi.org/10.1111/codi.13985>
77. Rodrigues BDS, Rodrigues FP, Buzatti KCLR, Campanati RG, Profeta da Luz MM, Gomes da Silva R, Lacerda-Filho A (2022) Feasibility Study of Transanal Irrigation Using a Colostomy Irrigation System in Patients With Low Anterior Resection Syndrome. *Dis Colon Rectum* 65:413–420

PRIEDAI

1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.

		
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO		
LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ		
2023 05 05 Nr. 2023/5-1513-974		
Tyrimo pavadinimas:		
Porezekcinio tiesiosios žarnos sindromo gydymo galimybės – atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas		
Protokolo Nr.:	LARTAI	
Versija:	3	
Data:	2023 05 12	
Informuoto asmens sutikimo forma:	3	
	2023 05 12	
Pagrindinis tyrėjas:	Audrius Dulskas	
Istaigos pavadinimas:	V8Į Nacionalinis vėžio institutas	
Adresas:	Santariškių g. 1, Vilnius	
Leidimas galioja iki:	2025 05	
Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2023 m. gegužės 5 d. sprendimu (protokolas Nr. 2023/5)		
Pirmininkas	 doc. dr. Alfredas Laurinavičius	
Viešoji įstaiga Universiteto g. 3 01513 Vilnius	Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre Kodas 211990810	Komiteto duomenys: M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbsck@mf.vu.lt

NB!

Leidimas galioja iki biomedicininio tyrimo dokumentuose nurodytos biomedicininio tyrimo pabaigos datos.

Biomedicininių tyrimų užsakovas, jo įgaliotas atstovas ir (ar) pagrindinis tyrėjas per **30 kalendorinių dienų** privalo raštu pranešti leidimą atlikti biomedicininį tyrimą išdavusiai institucijai apie tyrimo **pabaigą** ir per **90 kalendorinių dienų** pateikti tyrimo vykdymo **ataskaitos santrauką**.

Biomedicininių tyrimų užsakovas, užsakovo įgaliotas atstovas ar pagrindinis tyrėjas, norėdami **atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu susijusių dokumentų pakeitimus** turi gauti leidimą atlikti biomedicininį tyrimą išdavusios institucijos pritarimą.

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. lapkričio 26 d. įsakymas Nr. V-2746 „Dėl Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2008 m. sausio 4 d. įsakymo Nr. V-2 „Dėl leidimų atlikti biomedicininių tyrimų išdavimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo (TAR, 2020-11-26, Nr. 25125).“