

1. საწყისი ნაწილი

1.1. თავფურცელი

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

ნატალია ჯანყარაშვილი

„სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს
ნეოადიუვანტური მკურნალობის მეთოდების შემუშავება“

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი-სოფიო კახაძე

თბილისი, 2019.

1.2 აბსტაქტი

სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობის მეთოდების შემუშავება

ავტორი: ნატალია ჯანყარაშვილი

საკვანძო სიტყვები: ნეოადიუვანტური, ქიმიო-სხივური, სწორი ნაწლავი, ადენოკარცინომა.

შესავალი: სწორი ნაწლავის კიბოს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ონკოლოგიურ პათოლოგიათა შორის და საკმაოდ ხშირად ხდება პაციენტთა სიკვდილიანობის მიზეზი. ჩვენს ქვეყანაში 2008 წლიდან 2017 წლამდე აღინიშნება ამ დაავადების სიხშირის მატების ტენდენცია, ასევე 2017 წლის მონაცემებით იგი მეხუთე ადგილზეა ქალებში, ხოლო მეოთხე ადგილზე-მამაკაცებში. ამ პერიოდის განმავლობაში თანდათან იხვეწება მკურნალობის მეთოდებიც და დაავადების უკეთესი გამოსავალი დაკავშირებულია მულტიმოდალური მიდგომის დანერგვასთან. თუმცა მთავარ პრობლემად რჩება ის, რომ დაავადების დიაგნოსტიკა ხშირ შემთხვევაში ხდება მაშინ, როდესაც იგი ადგილობრივად გავრცელებულია და შესაბამისად მკურნალობაც შედარებით რთული და პრობლემატურია. სწორი ნაწლავის კიბოს ადრეული სტადიაზე დიაგნოსტიკის შემთხვევაში ხშირად მკურნალობა შემოიფარგლება მხოლოდ ქირურგიული ჩარევით და საკმაოდ მაღალია გამოჯანმრთელების ალბათობა, რასაც ვერ ვიტყვით სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს შემთხვევაში. ამ დროს რადიკალური ქირურგიული მკურნალობა არის საკმარისი იმისათვის, რომ თავიდან ავიცილოთ დაავადების ადგილობრივი რეციდივი, ამიტომ საჭიროა კომბინირებული მკურნალობის ჩატარება, რაც მოიცავს პრეოპერაციულ ქიმიო-სხივურ თერაპიას, რადიკალურ ქირურგიულ ჩარევას და პოსტოპერაციულ ქიმიოთერაპიას. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების ასეთი კომპლექსური მკურნალობის ფონზე შემცირდა ადგილობრივი რეციდივის მონაცემები, აღნიშნული საკითხი მაინც აქტუალურ პრობლემად რჩება. ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებლების შემცირება და საერთო გადარჩენადობის გაზრდა ძალიან მარტივი იქნებოდა, რომ შეიძლებოდა სწორი ნაწლავის დასხივება სტანდარტად მიღებულ-50.4 გრეიზე უფრო მაღალი

დოზებით, თუმცა ასეთი რადიკალური მიდგომა ასოცირებულია მწვავედ გამოხატულ გართულებებთან, რაც პაციენტების ავადობისა და სიცოცხლის ხარისხის გაუარესების მიზეზი ხდება. ამის გამო საჭირო გახდა ისეთი მეთოდის შემუშავება, რომელიც მოგვცემს საშუალებას, რომ გავზარდოთ დოზა უშუალოდ სიმსივნურ ქსოვილზე და მაქსიმალურად დავიცვათ ირგვლივ მდებარე ჯანმრთელი ორგანოები. ყოველივე ამის განხორციელება კი შესაძლებელია მოცულობითი ინტენსივობა-მოდულირებული რკალური სხივური თერაპიის და სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტის გამოყენებით. ლიტერატურული წყაროების მიმოხილვისას გამოვლინდა, რომ დღემდე სრულყოფილი, მკაფიოდ დასაბუთებული მონაცემები არაა აღნიშნული მეთოდის უპირატესობასთან დაკავშირებით, რაც გამოიხატება უკეთეს ონკოლოგიურ გამოსავალში იდენტური ტოქსიურობის ფონზე.

კვლევის მიზანი/ამოცანები: ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობის მეთოდების შემუშავება. შესაბამისად, დასახულ იქნა შემდეგი ამოცანები:

1. შესწავლილ იქნას ნეოადიუვანტური მოცულობითი ინტენსივობა-მოდულირებული რკალური სხივური თერაპიის, სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტის და ქიმიოპრეპარატ კაპეციტაბინის კომბინირებულად გამოყენების ეფექტურობა სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს დროს, აღნიშნული მეთოდის შესაძლებლობები და შედეგები.
2. განხორციელდეს სხვადასხვა მეთოდების-3D კონფორმული რადიოთერაპიისა და გამოსახულებით მართული მოცულობითი ინტენსივობა-მოდულირებული რკალური სხივური თერაპიის შედარებითი ანალიზი სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს მკურნალობაში.
3. ჩამოყალიბდეს სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობის ალგორითმი.

კვლევის მეთოდოლოგია: კვლევაში მონაწილეობდა სულ 59 პაციენტი, cT2-T4 სტადიის სწორი ნაწლავის კიბოთი. სტანდარტულ ჯგუფში გადანაწილებულ პაციენტებს (n=37) მკურნალობა ჩატარდათ IG-VMAT მეთოდითა და

კაპეციტაბინით, ხოლო SIB ჯგუფში არსებულ პაციენტებს (n=22) კი SIB-VMAT ტექნიკითა და კაპეციტაბინით. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა რადიკალური ქირურგიული ჩარევა.

კვლევის შედეგები: საკონტროლო ჯგუფში yCT0N0 აღინიშნა 12 (32.4%) პაციენტთან, სიმსივნის ზომის შემცირება-22 (59.5%) პაციენტთან და დაავადების სტაბილიზაცია-3 (8.1%) პაციენტთან. ძირითად (SIB) ჯგუფში yCT0N0 აღინიშნა 15 (68.2%) პაციენტთან, სიმსივნის ზომის შემცირება 6 (27.3%) პაციენტთან და დაავადების სტაბილიზაცია 1 (4.5%) პაციენტთან. საკონტროლო ჯგუფში პათოლოგიური სრული პასუხი გამოვლინდა 11 (29.7%) პაციენტთან, ძირითად (SIB) ჯგუფში კი 13 (59.1%) პაციენტთან. კლინიკურად მწვავე ტოქსიურობა: დიარეა, ცისტეტი და რადიაციული დერმატიტი აღინიშნა თანაბრად ორივე ჯგუფში. სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის ჩატარება მოხერხდა საკონტროლო ჯგუფში 5 (25%) პაციენტთან, ძირითად ჯგუფში-7 (63.6%) პაციენტთან.

დასკვნა: ამ კვლევის შედეგად გამოვლინდა SIB-VMAT ტექნიკის უპირატესობა სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს მკურნალობაში, რაც გამოიხატება სამიზნე მოცულობის უკეთეს დაფარვაში, მწვავე ტოქსიურობის იგივე მაჩვენებლებში, პათოლოგიური პროცესის სრული პასუხის გაუმჯობესებულ მონაცემებსა და სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციების რაოდენობის ზრდაში.

1.2 Abstract

Locally Advanced Rectal Cancer Neoadjuvant Treatment Modalities

Author: Natalia Jankarashvili

Key words: Neoadjuvant, Chemoradiotherapy, SIB-VMAT, Rectum, Adenocarcinoma.

Introduction: Rectal cancer constitutes an important part of oncological diseases among patients and quite often becomes the cause of death. In our country from 2008 to 2017, the incidence of this disease has been increasing, according to the data of 2017, it is the fifth place in women, while in fourth place men. During this period methods of treatment were also gradually improved, and the better disease-related survival is associated with the introduction of multi-modal approach. However, the main problem remains that in most cases rectal cancer is diagnosed when it's locally advanced and the treatment is relatively complicated and problematic. At present treatment of LARC consists of several steps: preoperative chemoradiotherapy, radical transabdominal surgery and postoperative chemotherapy. Although such multi-modal approach reduced the local recurrence data, the issue remains problematic. Higher doses than 50.4 Gy would cause local recurrence decrease, but such kind of treatment is related to acute high-grade toxicity, increased morbidity and worsened quality of life. All this is possible with neoadjuvant volumetric modulated arc radiotherapy with simultaneous integrated boost technique, but in the review of literary sources, it has been revealed that there is no clear data about the efficacy of this technique.

Aim: The present study aimed to examine whether combination of neoadjuvant volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT) using simultaneous integrated boost (SIB-VMAT) techniques and chemotherapy with capecitabine is associated with better clinical and dosimetrical outcomes, compared to the standard treatment.

Materials and methods: The study included totally 59 patients with cT2-T4 rectal cancer. In standard arm patients (n=37) were treated preoperatively with Image-Guided VMAT (IG-VMAT) plus capecitabine. In SIB arm patients (n=22) were treated with SIB-VMAT technique plus capecitabine. All patients underwent radical surgical resection after neoadjuvant radiochemotherapy.

Results: In standard arm cT0N0 was reached in 12 (32.4%) patients, primary tumor clinical downstaging was observed in 22 (59.5%) patients and disease stability was achieved in 3 (8.1%) patients. In SIB arm cT0N0 was reached in 15 (68.2%) patients, primary tumor clinical downstaging was observed in 6 (27.3%) patients and disease stability was achieved in 1 (4.5%) patient. Complete pathological response was observed in 11 (29.7%) patients in standard arm and in 13 (59.1%) patients in SIB arm. Toxicity in both arms was the same. In standard group sphincter preservation was achieved in 5 (25 %) patients, in SIB-VMAT group-in 7 (63.6 %) patients.

Conclusion: SIB-VMAT technique allows to achieve higher complete response and sphincter preservation surgery rates compared to standard treatment without increased risk of radiation induced severe acute toxicities.

1.3. სარჩევი

შესავალი.....	12
სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა.....	38
კვლევის მეთოდოლოგია.....	83
კვლევის შედეგები.....	91
კვლევის შედეგების განხილვა.....	96
დასკვნები და რეკომენდაციები.....	106
ბიბლიოგრაფია.....	108

1.4. ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილი N1. კოლორექტული ავთვისებიანი ახალწამონაქმნების გავრცელება, საქართველო, 2008 – 2017.....	12
ცხრილი N2. 5 ყველაზე გავრცელებული ლოკალიზაციის კიბო ქალებში, საქართველო, 2017.....	13
ცხრილი N3. 5 ყველაზე გავრცელებული ლოკალიზაციის კიბო კაცებში, საქართველო, 2017.....	14
ცხრილი N4. სწორი ნაწლავის კიბოს სტადირება.....	54
ცხრილი N5. T სტადიის შეფასების კრიტერიუმები მაგნიტო-რეზონანსულ კვლევაზე.....	57
ცხრილი N6. ექტრამურული ვასკულური ინვაზიის შეფასების კრიტერიუმები მაგნიტო-რეზონანსულ ტომოგრაფიაზე.....	58
ცხრილი N7. ტოტალური მეზორექტალური ექსციზიის დროს ამოკვეთილი პრეპარატის შეფასების კრიტერიუმები.....	64
ცხრილი N8. ანასტომოზის უკმარისობის ხარისხის შეფასების კრიტერიუმები	66
ცხრილი N9. რისკ-ფაქტორები, რომლებიც გამოიყენება სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობის მეთოდის არჩევისას.....	69
ცხრილი N10. 5-წლიანი გადარჩენადობის პროგნოზული კრიტერიუმები.....	72
ცხრილი N11. მკურნალობის მეთოდები რისკ-ჯგუფების და გავრცელების მიხედვით (ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს დროს).....	79
ცხრილი N12. სიმსივნის სტადიის განაწილება კვლევაში მონაწილე სამკურნალო ჯგუფების მიხედვით.	84
ცხრილი N13. სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის განაწილება კვლევაში მონაწილე სამკურნალო ჯგუფებს შორის.....	84

ცხრილი N14. სხივური თერაპიის დროს განვითარებული მწვავე გართულებების- დიარეის, რადიაციული ცისტიტის და დერმატიტის ხარისხი და შეფასების კრიტერიუმები Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ვერსია 3.0-ის მიხედვით.....	88
ცხრილი N15. პათმორფოლოგიური ypT სტადიის განაწილება სამკურნალო ჯგუფების მიხედვით.....	91
ცხრილი N16. მწვავე ტოქსიურობის განაწილება ჯგუფებს შორის.....	92
ცხრილი N17. პაციენტთა საშუალო ასაკი, მათი რაოდენობა და ანუსიდან სიმსივნის ლოკალიზაციის საშუალო მაჩვენებლები ჯგუფების მიხედვით.....	95
ცხრილი N18. სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხისა და T სტადიის განაწილება სამკურნალო ჯგუფის მიხედვით.....	104
სურათი N1. CT სიმულაცია. აქსიალურ (ა) და საგიტალურ (ბ) CT ჭრილებზე ვიზუალიზდება სავსე შარდის ბუშტი და დაცლილი სწორი ნაწლავი.....	85
სურათი N2. აქსიალურ (ა) და საგიტალურ (ბ) გამოსახულებებზე მოცემულია დასასხივებელი სამიზნე მოცულობა და დოზის განაწილება.....	86
სურათი N3. MRI კვლევა ჩატარებული მკურნალობამდე (ა) და მკურნალობის შემდეგ (ბ). მამაკაცი, 56 წლის. T3N1M0 (IIIb სტადია), G1. მკურნალობა ჩაუტარდა სტანდარტული სქემით: ჯამური დოზა 45 გრეი 25 ფრაქციაში + Boost – 5.4 გრეი 3 ფრაქციაში	93
სურათი N4. MRI კვლევა ჩატარებული მკურნალობამდე (ა) და მკურნალობის შემდეგ (ბ). მამაკაცი, 53 წლის. T3N2M0 (IIIb სტადია), G2. მკურნალობა ჩაუტარდა SIB-VMAT ტექნიკით: კლინიკური სამიზნე მოცულობა დასხივდა 46 გრეი დოზით და უშუალოდ სიმსივნის კი 57.5 გრეი დოზით 23 ფრაქციაში.....	94
დიაგრამა N1. მკურნალობის შემდგომ კლინიკური და პათმორფოლოგიური სრული პასუხის, სიმსივნის ზომის შემცირებისა და დაავადების სტაბილიზაციის პროცენტული მონაცემების შედარება ჯგუფებს შორის.....	96

1.5. აბრევიატურების ჩამონათვალი

ADC-დიფუზიის პირდაპირი კოეფიციენტი (Apparent Diffusion Coefficient)

ALT-ალანინამინოტრანსფერაზა

APC-Adenomatous Polyposis Coli

AST-ასპარტატამინოტრანსფერაზა

BMI-სხეულის მასის ინდექსი (Body Mass Index)

CA-19-9- Carbohydrate Antigen

CBCT-Cone Beam Computed Tomography

CEA-კარცინომბრიონული ანტიგენი (Carcinoembryonic antigen)

COX-2-ციკლოქსიგენაზა-2

CR-სრული პასუხი

CRM-Circumferential Resection Margin

CRT-ქიმიო-სხივური თერაპია

CTV-კლინიკური სამიზნე მოცულობა (Clinical Target Volume)

CXRT-Contact X ray Radiation Therapy

DCE-MRI- Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging

DFS-Disease Free Survival

Dmax-Dose max

DRE-დიგიტალური რექტალური გამოკვლევა

DVH-დოზა-მოცულობის ჰისტოგრამა

DWI-MRI- Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging

EBRT-External Beam Radiation Therapy

EMVI-ექტრამურული ვასკულური ინვაზია

ERUS-ენდორექტალური ულტრაბგერა

FAP-ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი

FISH- Fluorescence in situ hybridization

FOLFOX- Folinic Acid, Fluorouracil, Oxaliplatin

FU- Fluorouracil

GTV-Gross Tumor Volume

Gy- Gray (unit)

H-MSI-მაღალი სიხშირის მიკროსატელიტური არასტაბილურობა

HNPCC-მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბო

Hb-ჰემოგლობინი

ICRU-International Commission on Radiation Units and Measurements

IGF1-ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1

IG-VMAT- გამოსახულებით მართული მოცულობითი ინტენსივობა-
მოდულირებული რკალური თერაპია (Image-Guided-Volumetric Modulated Arc
Therapy).

IMAT-ინტენსივობა მოდულირებული რკალური თერაპია (Intensity-Modulated-Arc-
Therapy)

IMRT-ინტენსივობა მოდულირებული სხივური თერაპია (Intensity-Modulated-
Radiation-Therapy)

IORT-ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია

LV-ლეიკოვორინი

L-MSI-დაბალი სიხშირის მიკროსატელიტური არასტაბილურობა

MMR-DNA Mismatch Repair

MMS-მიკროსატელიტური სტაბილურობა

MSI-მიკროსატელიტური არასტაბილურობა

NCCN- National Comprehensive Cancer Network

OS-Overall Survival

PD-დაავადების პროგრესირება

PR-ნაწილობრივი პასუხი

PTV- Planning Target Volume

RT-სხივური თერაპია

SD-დაავადების სტაბილიზაცია

SIB-სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტი

SPCRT-სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსი

TME-ტოტალური მეზორექტალური ექსციზია

TNF-სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი

TYMS-თიმიდინ-სინთეტაზა

VMAT-მოცულობითი ინტენსივობა-მოდულირებული რკალური თერაპია
(Volumetric Modulated Arc Therapy)

3D-CRT-3D-კონფორმული სხივური თერაპია

18-F-FDG-Fludeoxyglucose (18F)

18-F-FLT-Fluorothymidine F-18

18-F-FMISO-(18F) Fluoromisonidazole

კტ-კომპიუტერული ტომოგრაფია

მრტ-მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია

პეტ-პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია

2.ძირითადი ნაწილი

2.1 შესავალი

კოლორექტალური კიბო მეოთხე ადგილზეა ავთვისებიანი სიმსივნეების ახალი შემთხვევების დიაგნოსტიკის და მეორე ადგილზე სიკვდილიანობის მხრივ აშშ-ში. 2018 წლის მონაცემებით, სწორი ნაწლავის ავთვისებიანი სიმსივნის 43 030 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა აშშ-ში (აქედან 25 920 მამაკაცი, 17 110 კი ქალი) (Siegel RL et al 2018). საქართველოში 2017 წელს 100 000 მოსახლეზე გამოვლინდა სწორი ნაწლავის კიბოს 19.1 (711 ახალი) შემთხვევა. წინა წლების მონაცემები ნაჩვენებია ცხრილში N1.

ცხრილი N1.

კოლორექტული ავთვისებიანი ახალწამონაქმნების გავრცელება,

საქართველო, 2008 – 2017 წწ

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ონკოლოგიური დაავადების ახალი შემთხვევების რაოდენობა	385	386	387	303	290	270	432	796	731	711
დაავადების სიხშირე 100000 მოსახლეზე	10.0	10.1	10.2	8.1	7.8	7.3	11.6	21.4	19.6	19.1

2017 წლის მონაცემებით კოლორექტული კიბო სიხშირის მიხედვით მეხუთე ადგილზეა ქალებში (ცხრილი N2), ხოლო მეოთხე ადგილზე-მამაკაცებში (ცხრილი N3).

ხუთი ყველაზე გავრცელებული ლოკალიზაციის კიბო ქალებში,

საქართველო, 2017

ლოკალიზაცია	ახალი შემთხვევების რაოდენობა	წილი ქალებში რეგისტრირებული ყველა ლოკალიზაციის ახალი შემთხვევების საერთო რაოდენობაში
ყველა ლოკალიზაციის კიბო ქალებში (ონკოლოგიური დაავადების საერთო რიცხვი ქალებთან)	5315	100%
სარძევე ჯირკვალი	1652	31.1%
ფარისებრი ჯირკვალი	763	14.4%
საშვილოსნოს ყელი	319	6.0%
საშვილოსნოს ტანი	313	5.9%
კოლორექტული სიმსივნეები	289	5.4%

ხუთი ყველაზე გავრცელებული ლოკალიზაციის კიბო მამაკაცებში,

საქართველო, 2017

ლოკალიზაცია	ახალი შემთხვევების რაოდენობა	წილი კაცებში რეგისტრირებული ყველა ლოკალიზაციის ახალი შემთხვევების საერთო რაოდებობაში
ყველა ლოკალიზაციის კიბო მამაკაცებში (ონკოლოგიური დაავადების საერთო რიცხვი მამაკაცებთან)	4170	100%
ტრაქეა, ბრონქი, ფილტვი	903	21.7%
წინამდებარე ჯირკვალი	437	10.5%
შარდის ბუშტი	398	9.5%
კოლორექტული სიმსივნეები	378	9.1%
კუჭი	234	5.6%

მონაცემები აღებულია: დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი
ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის სტატისტიკური ცნობარიდან, 2017.

ამ სტატისტიკის მიუხედავად, მთელი მსოფლიოს მასშტაბით 1976-დან 2005 წლის განმავლობაში 100 000 მოსახლეზე შემთხვევების რაოდენობა შემცირდა 60.5-დან 46.4-მდე (Cheng L et al., 2011), ხოლო სიკვდილიანობა 35%-ით 1990-დან 2007 წლამდე (Siegel R et al., 2011).

ამ პერიოდის განმავლობაში ასევე თანდათან იხვეწება მკურნალობის მეთოდებიც და დაავადების უკეთესი გამოსავალი დაკავშირებულია მულტიმოდალური მიდგომის დანერგვასთან. თუმცა მთავარ პრობლემად რჩება ის,

რომ დაავადების დიაგნოსტიკა ხშირ შემთხვევაში ხდება მაშინ, როდესაც იგი ადგილობრივად გავრცელებულია და შესაბამისად მკურნალობაც შედარებით რთული და პრობლემატურია. სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბო მოიცავს სიმსივნეებს, რომლებიც ვრცელდება სწორი ნაწლავის კედლის გარეთ და/ან იძლევა მეტასტაზებს რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში (T3/4 ან N1/2). ასეთ შემთხვევებში რადიკალური ქირურგიული მკურნალობა-ტოტალური მეზორექტალური ექსციზია არ არის საკმარისი იმისათვის, რომ თავიდან ავიცილოთ ადგილობრივი რეციდივი. სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით, II-III სტადიის დროს ადგილობრივი რეციდივის განვითარების ალბათობა 15%-დან 65%-მდეა. პაციენტთა 10-40% კი რადიკალური ოპერაციის შემდეგ ესაჭიროება მუდმივი კოლოსტომის ფორმირება, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს სიცოცხლის ხარისხს. აქედან გამომდინარე რეზექტაბელური II-III სტადიის შემთხვევაში ოპერაციამდე რეკომენდირებულია კონკურენტული ქიმიო-სხივური თერაპიის ჩატარება, რაც ნამდვილად უზრუნველყოფს დაავადების ადგილობრივი კონტროლის და საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლების გაუმჯობესებას. თუმცა რამდენად უწყობს იგი ხელს სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციების სიხშირის ზრდას, ჯერ კიდევ საკამათო საკითხია. რაც შეეხება არარეზექტაბელურ II-III სტადიის დაავადებას, ამ შემთხვევაში ქიმიო-სხივური თერაპია დაავადების მკურნალობის ერთადერთი მეთოდია და ხშირად მისი ჩატარების შემდეგ აღნიშნული სიმსივნეები ხდება რეზექტალური.

მკურნალობის მეთოდების დაგეგმვამდე აუცილებელი პირობაა იმ პაციენტების მეტნაკლებად ზუსტი იდენტიფიკაცია, რომელთაც აღენიშნებათ ადგილობრივად გავრცელებული სწორი ნაწლავის კიბო და კომბინირებული მკურნალობის ჩატარება გამართლებულია. ასეთ დროს შეგვიძლია გამოვიყენოთ ინსტრუმენტული კვლევები: კომპიუტერული ტომოგრაფია (კტ) და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (მრტ). კტ ინფორმაციული მეთოდია დაავადების რეგიონული გავრცელების შეფასებისა და ზოგადი სტადირებისთვის, მრტ კი გამოირჩევა მაღალი სიზუსტით დაავადების ადგილობრივი გავრცელების შეფასებისას. მრტ-ს მთავარ უპირატესობას წარმოადგენს მეზორექტალური ფასციის ძალიან კარგი ვიზუალიზაცია. MERCURY კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით

პროპერაციული მრტ-ის გამოყენებით შესაძლებელია განისაზღვროს სიმსივნეები, რომლებიც დაშორებულია მეზორექტალური ფასციიდან 1 მმ-ზე ნაკლები მანძილით და რომელთა არსებობის შემთხვევაში განსაკუთრებით მაღალია დადებითი რეზექციის კიდეების არსებობის რისკი. ეს ყველაფერი გვეხმარება ადგილობრივი რეციდივის განვითარების რისკის განსაზღვრასა და მკურნალობის სწორი ტაქტიკის არჩევაში. ინსტრუმენტული კვლევების გარდა, მნიშვნელოვანია დიგიტალური რექტალური გამოკვლევა. დიგიტალური რექტალური გამოკვლევით (DRE) შესაძლოა გამოვლინდეს სიმსივნის ზომა, ლოკალიზაცია, დაწყულულების არსებობა და ფიქსაცია ირგვლივ მდებარე ქსოვილებთან. დიგიტალური რექტალური გამოკვლევის საშუალებით შესაძლებელია სფინქტერის მდგომარეობის და ფუნქციის შეფასება, რაც გასათვალისწინებელია სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის წარმოებისას.

დღესდღეობით სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს მართვის ეტაპები შედგება პროპერაციული ქიმიო-სხივური თერაპიის, რადიკალური ტრანსაბდომინალური ქირურგიული ჩარევის და პოსტოპერაციული ქიმიოთერაპიისაგან. პროპერაციული სხივური თერაპიის ჩატარება შესაძლებელია 2 ძირითადი სქემით, კერძოდ: 1) სტანდარტული რეჟიმის გამოყენებით, რაც მოიცავს 5 კვირიან მკურნალობას, რომლის დროსაც ჯამური დოზის-45-50.4 გრეის განაწილება ხდება 25-28 ფრაქციაში. ასეთ რეჟიმს აუცილებლად თან ერთვის ქიმიოთერაპიაც. 2) მოკლე კურსის გამოყენებით, რომლის დროსაც ხდება ტოტალური დოზის-25 გრეის განაწილება 5 ფრაქციაში. ასეთ დროს როგორც წესი ქიმიოთერაპია არ ინიშნება. მიუხედავად არსებული რეკომენდაციებისა, თითქმის ყოველთვის საკამათოა რეჟიმის შერჩევა კონკრეტული პაციენტისათვის, რადგან გარდა სარგებელისა, აუცილებელია გვერდითი მოვლენების და პაციენტის სურვილის გათვალისწინებაც. ასევე განსხვავებულია მიდგომა სხვადასხვა ქვეყნებშიც, მაგალითად დიდ ბრიტანეთსა და ნიდერლანდებში ძირითადად გამოიყენება სხივური თერაპიის მოკლე კურსი. რაც შეეხება დასავლეთ ევროპის ქვეყნებსა და აშშ-ს, უპირატესობა ენიჭება სხივური თერაპიის სტანდარტულ რეჟიმს და მის კომბინირებას ქიმიოთერაპიასთან. სხივური თერაპიის მოკლე კურსის დროს მკურნალობის ხანგრძლივობის სიმცირიდან გამომდინარე, შესაძლებელია ქირურგიული

ოპერაციის წარმოება სხივური თერაპიის დასრულებიდან 7 დღეში. ასეთ დროს გამოყენებული დოზა (5 გრეი 5 ფრაქციაში) ხასიათდება მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით და ფიბროზული ცვლილებების განვითარების უმნიშვნელო რისკით. საჭიროების შემთხვევაში ოპერაციის შემდეგ შესაძლებელია ძალიან მალევე (დიაგნოზის დასმიდან რამდენიმე კვირაში) ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ჩატარება სტანდარტული FOLFOX სქემით. მოკლე კურსის დროს პრაქტიკულად შეუძლებელია სიმსივნის ზომის შემცირება, თუმცა მეორე მხრივ, ლიმფური კვანძების პათომორფოლოგიური სტადირება უფრო ზუსტად ხდება (არ ვლინდება სხივური თერაპიის შემდგომი ანთებითი და ფიბროზული ცვლილებები). საბოლოოდ, მეთოდის მთავარი უარყოფითი თვისება მაინც ის არის, რომ სხივური თერაპიის მოკლე კურსი მხოლოდ ნაწილობრივ გვაცილებს თავიდან დადებითი CRM-ის არსებობას. რამდენიმე რანდომიზებული III ფაზის კვლევის შედეგებით ნაჩვენებია სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსის და ქირურგიის ეფექტურობა მხოლოდ ოპერაციულ მკურნალობასთან შედარებით. ერთერთი პირველი კვლევები იყო „Stockholm“ და „Swedish Rectal Cancer trial“, სადაც მონაწილეობდა დაახლოებით 2000 პაციენტი. „Stockholm I“ კვლევა მკურნალობის პროცესში იყენებდა ორ ერთმანეთის პერპენდიკულარულ ველებს, რის გამოც სხივდებოდა შედარებით დიდი მოცულობა, შესაბამისად, აღინიშნებოდა ტოქსიურობის და პოსტოპერაციული სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებლები (Cedermark et al., 1995). რაც შეეხება კვლევას „Swedish Rectal Cancer trial“, მასში გამოიყენებოდა სხივური თერაპია 3 ან 4 ველით, ხოლო დასასხივებელი მოცულობის აპიკალური საზღვარი მთავრდებოდა წელის მეოთხე მალის სხეულთან, რის გამოც მნიშვნელოვნად შემცირდა ქირურგიულ გართულებებთან ასოცირებული სიკვდილიანობა. ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებლები ასევე შემცირდა 27%-დან 11 %-მდე ($p<0.001$), 5 წლიანი გადარჩენადობა კი გაიზარდა 48-დან 58%-მდე ($p=0.004$) მხოლოდ ოპერაციულ მკურნალობასთან შედარებით (Joakim Folkesson et al., 2005). ამ კვლევების მიხედვით, მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის დროს ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებელი უახლოვდებოდა 20%, თუმცა აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული კვლევების ჩატარების პროცესში იხვეწებოდა დღესდღეობით უკვე სტანდარტად აღიარებული ტოტალური მეზორექტალური ექსციზია, შესაბამისად, ლოკალური რეციდივის ასეთი მაღალი მაჩვენებელი არ არის გასაკვირი. უფრო მოგვიანებით ჩატარებული „Dutch TME trial“

და „Medical Research Council CR07 trial“ კვლევების დროს კი უკვე გამოიყენებოდა TME. ეს ორი კვლევა ადარებდა ნეოადიუვანტური სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსის და ქირურგიის ერთობლიობას მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევას და შემდგომ პოსტოპერაციულ (ქიმიო)-სხივურ თერაპიას (თუ პაციენტებს აღენიშნებოდათ დადებითი CRM. „Dutch TME trial“ იყენებდა მხოლოდ სხივურ თერაპიას, „Council CR07 trial“ კი 5-FU ქიმიო-სხივურ თერაპიას III სტადიის მქონე პაციენტებში). ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებელი მხოლოდ TME-ს პირობებში იყო 11%, TME-ს და ნეოადიუვანტური რადიოთერაპიის კომბინირებისას კი შემცირდა 4-5%-მდე. ამ კვლევებში არ გამოვლენილა კომბინირებული მკურნალობის გავლენა საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელზე (C.J.H. van de Velde, 2003. Stephens RJ et al., 2010).

პრეოპერაციული სხივური თერაპიის ხანგრძლივი კურსის და მასთან კომბინირებული ქიმიოთერაპიის, კერძოდ ფლუროპირიდინის არსი არის დაავადების როგორც ადგილობრივი, ასევე სისტემური კონტროლი. 1993 წლიდან 2003 წლამდე ჩატარდა 2 რანდომიზებული კვლევა, რომელმაც შეაფასა ქიმიო-სხივური თერაპიის ეფექტურობა. „The FFCD 9203 trial“ და „EORTC 22921“ კვლევების ფარგლებში გამოიყენებოდა სხივური თერაპიის ხანგრძლივი კურსი და 5-FU/ლეიკოვორინის შემცველი ქიმიოთერაპია პრეოპერაციულად (Gerard JP et al., 2006, Bosset JF et al., 2006) „The FFCD 9203 trial“ კვლევის მიმდინარეობის დროს გამოიყენებოდა პოსტოპერაციული 5FU/LV ქიმიოთერაპიასაც ყველა პაციენტში. ორივე კვლევის შედეგების მიხედვით 5FU/LV-ს გამოყენებით მცირედ გაიზარდა მწვავე ტოქსიურობის მაჩვენებლები და ამავდროულად პათმორფოლოგიური ნაწილობრივი და სრული პასუხის რიცხვი. ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებელი შემცირდა 15%-დან 8-10%-მდე, თუმცა განსხვავება არ გამოვლენილა დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდისა და საერთო გადარჩენადობის მხრივ. „German rectal cancer trial“ კვლევის მიერ შედარებული იქნა პრეოპერაციული და პოსტოპერაციული ქიმიოსხივური თერაპია. აღმოჩნდა, რომ ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებელი შემცირდა 12 %-მდე ადიუვანტური, ხოლო 6%-მდე ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის დროს. ამავდროულად პოსტოპერაციულ CRT ჯგუფში გაცილებით უფრო მეტად იყო გამოხატული ადრეული და მოგვიანებითი ტოქსიურობები (Sauer R et al., 2004). „Scandinavian trial“ კვლევაში მონაწილეობდნენ

პაციენტები არარეზექტაბელური სწორი ნაწლავის კიბოთი ($n=207$), კვლევის ფარგლებში ხდებოდა კომბინირებული ქიმიო-სხივური თერაპიის (50 Gy და 5FU/LV) და მხოლოდ სხივური თერაპიის (50 Gy) შედარება. ადგილობრივი რეციდივის სარწმუნო შემცირება და გადარჩენადობის უკეთესი მაჩვენებელი გამოვლინდა იმ ჯგუფში, სადაც გამოიყენებოდა კომბინირებული ქიმიო-სხივური თერაპია.

ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის შემდეგ ძალიან მნიშვნელოვანია მკურნალობაზე პათმორფოლოგიური პასუხის შეფასება და დაავადების მორფოლოგიური სტადიის განსაზღვრა, რაც გადარჩენადობის ერთერთი საუკეთესო პროგნოზული ინდიკატორია. ძალიან ბევრი მკვლევარის მიერ ნაჩვენებ იქნა ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის ჩატარების შემდგომ სიმსივნის ზომის შემცირება პაციენტთა 50-60%-ში, ხოლო 10-30%-ში პათმორფოლოგიური სრული პასუხის განვითარება (Collette L et al., 2007; 2.Das P et al., 2006; 4.Fietkau R et al., 2006; Park IJ et al., 2012;).

პრეოპერაციული ქიმიო-სხივური თერაპიის შედეგად განვითარებული პასუხი შესაძლოა განსაზღვრავდეს პაციენტის ონკოლოგიურ გამოსავალს. აშშ-ს ერთერთი კვლევის მიხედვით იმ პაციენტებს, ვისაც ჩატარებულ 5-FU-სხივურ თერაპიაზე არ აღენიშნებოდათ პასუხი, უფრო სწრაფად უვითარებოდათ შორეული მეტასტაზები ადიუვანტური 5-FU-ქიმიოთერაპიის მიუხედავად (Janjan NA et al., 2001). ასევე სხვა რეტროსპექტული კვლევის მონაცემებით მკურნალობაზე პათმორფოლოგიური პასუხის არსებობა დაკავშირებულია სიცოცხლის გახანგრძლივებასთან. ამ კვლევაში 5-წლიანი დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდის მაჩვენებლები იყო 90.5%, 78.7% და 58.5% იმ პაციენტებში, ვისაც აღენიშნებოდათ სრული, ნაწილობრივი და მცირედ გამოხატული პათოლოგიური სრული პასუხი ($P < 0.001$). დაავადების შორეული მეტასტაზირება და ადგილობრივი რეციდივი ასევე კორელაციაში იყო მკურნალობაზე პათმორფოლოგიურ პასუხის ხარისხთან (Park IJ et al., 2012).

„MERCURY trial“ კვლევის მიხედვით მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიაზე სიმსივნის რეგრესია ნამდვილად ასოცირებულია საერთო გადარჩენადობისა და დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდის უკეთეს მაჩვენებლებთან (Patel UB et al., 2011). პრეოპერაციულ მკურნალობაზე სიმსივნის პასუხი შესაძლოა მოგვევლინოს არა მხოლოდ პროგნოზის განმსაზღვრელ ფაქტორად, არამედ ქიმიოპრეპარატების

მიმართ მგრძნობელობის ინდიკატორად. მაგალითად, ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიაზე სუსტი პასუხის შემთხვევაში შესაძლოა დადგეს ადიუვანტური ქიმიოპრეპარატების შეცვლის საჭიროება. ნეოადიუვანტურ მკურნალობაზე კარგი პასუხის შემთხვევაში ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის საჭიროება გარკვეულწილად საკამათოა. ერთი კვლევის მიხედვით, ypN0 სტატუსის მქონე პაციენტებში ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ჩატარებამ არ გააუმჯობესა პროგნოზი (Fietkau R et al., 2006). მეორე, „EORTC 22921 trial“- კვლევის შედეგებმა აჩვენა საპირისპირო, კერძოდ პაციენტებს ypT0-2 სტატუსის მქონე პაციენტებში ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიას უფრო მეტი სარგებელი ჰქონდა ვიდრე ypT3-4 სტადიის შემთხვევაში (Collette L et al., 2007).

ბოლო პერიოდში, ძალიან აქტუალურია მკურნალობის შემდგომ ინსტრუმენტული კვლევებით დაავადების სტადიის თავიდან შეფასების საჭიროების საკითხი. კვლევების უმრავლესობით დადგინდა, რომ პეტ-კტ, მრტ და კტ ვერ უზრუნველყოფს პათოლოგიური სრული პასუხის სარწმუნოდ მაღალი სიზუსტით შეფასებას. ყოველივე ეს შესაძლოა განპირობებულია ქიმიო-სხივური თერაპიის ეფექტებით სწორი ნაწლავის კედელზე, კერძოდ ფიბროზული ცვლილებებით. სიმსივნის ირგვლივ ანთებითი უჯრედებით ინფილტრაცია და ვასკულური პროლიფერაცია ხშირად ინსტრუმენტული კვლევების დროს იწვევს ცრუ დადებით შედეგებს, რაც განაპირობებს დაავადების არასწორ რესტადირებას (Kuo LJ et al., 2012). თუმცა რასაკვირველია, ინსტრუმენტული კვლევების ჩატარების საჭიროება უდავოა მკურნალობის შემდეგ, იმისათვის რომ განისაზღვროს ნაკლებად ინვაზიური ჩარევის შესაძლებლობა, არასწორმა სტადირებამ ლოკალური კიბოს დროს შესაძლოა გამოიწვიოს არასაჭირო აგრესიული ქირურგიული ჩარევა, როგორიცაა მულტივისცერული რეზექცია ან ეგზენტერაცია (Smith JD et al., 2012).

2004 წელს Habr-Gama et al-ის მიერ რეტროსპექტულად შედარებულ იქნა მხოლოდ ქიმიო-სხივური მკურნალობის ფონზე კლინიკური სრული პასუხის მქონე პაციენტების (n=71) და TME-ს შემდეგ პათმორფოლოგიური სრული პასუხის მქონე პაციენტების (n=22) გამოსავალი. კლინიკურ სრულ პასუხად ითვლებოდა რექტოსკოპიით ნარჩენი წყლულოვანი დაზიანების და ბიოფსიით დადებითი მორფოლოგიური მონაცემების არარსებობა. საერთო გადარჩენადობა და

დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდის მაჩვენებლები აღწევდა 5 წელს შესაბამისად 100% და 92% შემთხვევაში იმ ჯგუფში, სადაც არ ჩატარებულა ოპერაციული ჩარევა, ხოლო ეს მონაცემები ვლინდებოდა 88% და 83% შემთხვევაში იმ ჯგუფში, სადაც ჩატარებული იყო ქირურგიული ჩარევა. 2011 წელს ჩატარებულ პროსპექტულ კვლევაში კლინიკური სრული პასუხის შესაფასებლად გამოიყენებოდა ძალიან მკაცრი კრიტერიუმები და მოიცავდა როგორც მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიას, ასევე ენდოსკოპიასა და ბიოფსიას. ამ კვლევაში, კლინიკური სრული პასუხის მქონე 21 პაციენტიდან მხოლოდ ერთ პაციენტს აღენიშნა ადგილობრივი რეციდივი წარმატებული რადიკალური ქირურგიული ჩარევიდან დაახლოებით 25 თვის შემდეგ. 2 წლიანი დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდისა და საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლები იყო შესაბამისად 89% და 100% იმ ჯგუფში, სადაც არ ჩატარებულა ქირურგიული ჩარევა და პაციენტები იმყოფებოდნენ მუდმივ მონიტორინგზე, ხოლო 93% და 91% იმ ჯგუფში, სადაც აღინიშნებოდა სრული პათომორფოლოგიური პასუხი რადიკალური ქირურგიული ჩარევის შემდეგ (Maas et al., 2011).

მიუხედავად ზემოთ აღწერილი გასაოცარი შედეგებისა, მკვლევარების უმრავლესობა თვლის, რომ უფრო ხანგრძლივი დროით დაკვირვება, პაციენტთა უფრო დიდი რაოდენობა და უფრო დახვეწილი კვლევის მეთოდებია საჭირო, იმისათვის, რომ ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის შემდეგ კლინიკური სრული პასუხის მქონე პაციენტებს აღარ ჩაუტარდეთ ოპერაციული მკურნალობა და გადავიდნენ ე.წ „დაკვირვების“ რეჟიმზე. შესაძლებელია ეს ტაქტიკა გამოვიყენოთ სწორი ნაწლავის ქვედა მესამედში არსებული ძალიან მცირე ზომის სიმსივნეების დროს, მაგრამ არავითარ შემთხვევაში დიდი ზომის სიმსივნის და რეგიონული ლიმფური კვანძების დაზიანების არსებობისას. საჭიროა უფრო ხანგრძლივი პროსპექტული ობსერვაციული კვლევები უფრო მკაცრი ჩართვის კრიტერიუმებით, იმისათვის რომ შეფასდეს აჭარბებს თუ არა სარგებელი არსებულ რისკებს.

რაც შეეხება ადრეულ და მოგვიანებით გართულებებს, სხვადასხვა კვლევის მონაცემებით (Polish Trial, TROG) სხივური თერაპიის მოკლე კურსის დროს ადრეული გართულებების ალბათობა 3%-ია, კომბინირებული ქიმიო-სხივური თერაპიის დროს კი-18% ($p<0.001$). თუმცა მოკლე კურსის ჩატარების შემდეგ

პაციენტთა 1-2%-ში ვლინდება ქვემწვავე ნეიროპათია, კომბინირებული ქიმიო-სხივური თერაპიის დროს კი ამ გართულებას პრაქტიკულად არასდროს ვხვდებით. ხანმოკლე კურსის დროს აღინიშნება მოგვიანებითი გართულებებიც, მაგალითად „Dutch Trial” და “CR07 Trial” კვლევის მონაცემების მიხედვით, სხივური თერაპიის მოკლე კურსის და TME-ს დროს იზრდება განავლის შეუკავებლობის, შარდ-სასქესო სისტემის დისფუნქციის და მეორადი ნეოპლაზიების განვითარების რისკი. რაც შეეხება სხივური თერაპიის ხანგრძლივ კურსს, „Polish trial” კვლევის მონაცემების მიხედვით არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება მოგვიანებითი გართულებების მხრივ ხანმოკლე კურსთან შედარებით, (SPCRT-10%, CRT-7%) (Bujko K, et al., 2006).

როგორც ნაჩვენებია ზემოთ აღწერილი კვლევებით, მთავარი და ერთერთი ყველაზე აქტუალური პრობლემა სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს დროს არის ლოკალური რეციდივის განვითარება. სხივური თერაპიის მთავარი მიზანია სწორედ ეს არის. აქედან გამომდინარე ძალიან დიდი მნიშვნელობა აქვს დასასხივებელი მოცულობის სწორად განსაზღვრას და შეძლებისდაგვარად დოზის ესკალაციას სიმსივნურ ქსოვილში. როგორც ცნობილია, ლოკალური რეციდივის განვითარების ყველაზე ხშირი ადგილი არის პრესაკრალური არე. მიუხედავად იმისა, რომ ეს მონაცემი შემცირდა ტოტალური მეზორექტალური ექსციზიის დანერგვასთან ერთად, პრესაკრალური მიდამო მაინც პირველ ადგილზე რჩება ამ თვალსაზრისით. „Dutch-TME trial“-ის მიხედვით, აღნიშნულ მიდამოში ლოკალური რეციდივი ვითარდებოდა სხივური თერაპიისა და TME-ს ჩატარებისას შემთხვევათა 2%-ში, მხოლოდ TME-ს დროს კი 3.6%-ში (Kusters M et al., 2010). პრესაკრალური მიდამოს ასეთი ჩართულობის მიზეზი უცნობია: ქირურგიული ჩარევის დროს ამ მიდამოს სიბრტყის დისექცია ძალიან მარტივია, იგი ყოველთვის შედის დასასხივებელი მოცულობის შემადგენლობაში. ძალიან ხშირად იგი იღებს ე.წ ბუსტ-დოზას ხანგრძლივი კურსის დროს. ამ მიდამოს ანატომიური შესწავლისას არ გამოვლინდა ლიმფური კოლექტორების არსებობა. ერთერთი მოსაზრების თანახმად, მიზეზი შესაძლოა იყოს რეზექციის დადებითი კიდეებიდან სიმსივნური უჯრედების კონტაქტური გზით გავრცელება, თუმცა პრესაკრალურ მიდამოში

ლოკალური რეციდივი აღინიშნება იმ პაციენტებშიც, ვისთანაც არ გამოვლინდა რეზექციის დადებითი კიდეების არსებობა (Kusters M et al., 2010).

ადგილობრივი რეციდივის მხრივ, მეორე ადგილზე არის მეზორექტუმი. მეზორექტუმი ცხიმოვანი ქსოვილია, რომელსაც შემოსაზღვრავს მეზორექტალური ფასცია და რომელიც უკნიდან და ორივე მხარეს ლატერალურად გარს აკრავს სწორი ნაწლავის ექსტრაპერიტონეალურ ნაწილებს. მეზორექტუმი მოიცავს როგორც ლიმფოვასკულურ, ისე ნერვულ სტრუქტურებს და ლიმფური კვანძების სიმსივნური დაზიანება პირველად სწორედ აქ ხდება. ქირურგიული ჩარევის შემდეგ პაციენტთა 46%-ში აღინიშნება სულ მცირე ერთი პოზიტიური ლიმფური კვანძი მაინც (Roels et al., 2006). TME-ს დანერგვის შემდგომ რა საკვირველია მნიშვნელოვნად შემცირდა ლოკალური რეციდივის ალბათობა ამ მიდამოში. თუმცა იმ პაციენტთა 50%-ს, ვისაც აღენიშნა სიმსივნის ხელახალი განვითარება ამ მიდამოში TME-ს შემდეგ, რადიოლოგიური კვლევით გამოუვლინდა პერირექტალური ცხიმის არსებობა ანასტომოზის დისტალურად. ამას კი საფუძვლად უდევს ქირურგის მიერ არასრულფასოვნად შესრულებული ოპერაცია (Syk et al., 2007).

„Dutch-TME trial“ კვლევის მიხედვით ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებლები მაღალი იყო პაციენტთა იმ ჯგუფში, რომელთაც აღენიშნებოდა დადებითი ლიმფური კვანძები და დისტალური კიდე იყო 2სმ-ით ან უფრო ნაკლებით დაშორებული სიმსივნიდან. იმ ჯგუფში, სადაც ჩატარდა სხივური თერაპია, ლოკალური რეციდივის მაჩვენებელიც საკმაოდ დაბალი იყო და აღინიშნებოდა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც დისტალური კიდე იყო 5მმ-ით დაშორებული სიმსივნიდან. აქედან გამომდინარე, დასასხივებელი მოცულობა აუცილებლად უნდა მოიცავდეს მეზორექტუმს. CRM-ის პროცესში ჩართვა დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორია, რომელიც განსაზღვრავს ეფექტურ ლოკალურ კონტროლსაც და გადარჩენადობასაც. ამიტომ მეზორექტალური ფასციის დასხივებაც მაღიან მნიშვნელოვანია, იმ შემთხვევაშიც კი თუ სიმსივნური ქსოვილი საკმაოდ დაშორებულია მეზორექტალური ფასციიდან პრეოპერაციულ მრტ კვლევაზე და საკმაოდ მაღალია ნეგატიური CRM-ის არსებობის რისკი. (Moriya Y et al., 1997).

„Japanese surgical study“ კვლევის მიხედვით იმ პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ დადებითი ლიმფური კვანძები და ჩაუტარდათ ლატერალური

ჯგუფის ლიმფური კვანძების დისექცია მეზორექტალური ფასციის პარიეტალური ზედაპირის გაყოლებაზე მდებარე აუტონომიური ნერვული დაბოლოებების რეზექციასთან ერთად, ჰქონდათ უკეთესი DFS, იმ პაციენტებთან შედარებით ვისაც ჩაუტარდათ ლატერალური ჯგუფის ლიმფური კვანძების დისექცია აუტონომიური ნერვული დაბოლოებების შენარჩუნებით (53% vs. 27%). ამ მონაცემების მიხედვით, შესაძლოა მეზორექტალური ფასციის პარიეტალური ზედაპირზე აღინიშნება მიკროსკოპული რეზიდუალური სიმსივნის არსებობა, რაც განაპირობებს შემდგომში ადგილობრივი რეციდივის განვითარებას. სწორედ ამიტომაც მნიშვნელოვანი მთლიანად მეზორექტალური ფასციის (როგორც ვისცერული, ასევე პარიესული ზედაპირის) ჩართვა დასასხივებელ მოცულობაში.

ძალიან მნიშვნელოვანია სწორი ნაწლავის ლატერალურად მდებარე ლიმფური კვანძების გათვალისწინება ადგილობრივი რეციდივის თვალსაზრისით. ბოლო მონაცემების მიხედვით, ადგილობრივი რეციდივის რისკი ამ მიდამოში 5%-ზე ნაკლებია (Syk et al., 2008). „Dutch-TME trial“ კვლევის მიხედვით კი ლატერალურ სივრცეში ადგილობრივი რეციდივის განვითარება გამოვლინდა შემთხვევათა 20%-ში (Kusters M et al., 2010). პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ სწორი ნაწლავის ქვედა მესამედში მდებარე სიმსივნე, უვლინდებოდათ დადებითი ლატერალური ჯგუფის ლიმფური კვანძები (10-25 %-ში) დაავადების ინიციალური დიაგნოსტიკისას. უფრო მეტიც, იმ პაციენტების 40%-ს, რომელთაც ჰქონდათ სიმსივნურად დაზიანებული ექსტრამეზორექტალური ლიმფური კვანძები, აღენიშნებოდათ ადგილობრივი რეციდივი. ამ უკანასკნელის განვითარების მაჩვენებელი დაკავშირებული იყო დაზიანებული ლიმფური კვანძების რაოდენობასთან (>4) და მათ მდებარეობასთან (დამხურავი მიდამოს ლიმფური კვანძები) (Sato Het al., 2006).

ბილატერალური ლიმფოდისექციისას ადგილობრივი რეციდივის განვითარების რისკი გაცილებით დაბალია, ვიდრე უნილატერალური დისექციისას (14% vs. 33%) (Kusters M et al., 2008). უნილატერალური დისექციის შემდგომ, ლოკალური რეციდივის განვითარება შესაძლებელია როგორც დისექციის საპირისპირო, ასევე მისი განხორციელების მხარეს, შესაბამისად, სავარაუდოა, რომ ლატერალური ჯგუფის ლიმფური კვანძების ბილატერალური დისექცია ხელს უწყობს იმ მიკროსკოპული

სიმსივნური უჯრედების მოცილებას, რომლებიც არამხოლოდ აღნიშნული ჯგუფის ლიმფური კოლექტორებით გადაადგილდება, არამედ შესაძლოა კონტაქტურადაც ვრცელდება ქირურგიული ჩარევის დროს. ერთერთი ჰიპოთეზის თანახმად, არის ანატომიური კავშირი მეზორექტალურ და ექსტრამეზორექტალურ იმ ლიმფურ კვანძებს შორის, რომლებიც მდებარეობენ პერიტონეალური ნაკეცის ქვეშ, სწორი ნაწლავის მედიალურ სისხლძარღვებს და აუტონომიურ ნერვულ წნულებს შორის (Kusters M et al., 2010). ჩატარებულია რამდენიმე კვლევა, რომლის ფარგლებშიც შედარებულ იქნა ლატერალური ჯგუფის ლიმფური კვანძების დასხივება და დისსექცია. ქირურგიულად ნამკურნალები პაციენტები უჩიოდნენ შარდ-სასქესო სისტემის დისფუნქციის მოვლენებს, რაც არ აღინიშნებოდა სხივური თერაპიის ჯგუფში (Nagawa H et al., 2001). Yu et al-ის მიერ შედარებული იქნა დასასხივებელი მოცულობები და ადგილობრივი რეციდივის განვითარების ლოკალიზაცია, რეციდივის 45% განვითარდა დასასხივებელი მოცულობის გარეთ ან მის კიდეზე, მათგან 60% კი მოცულობის ზედა ან წინა საზღვარზე (მეზორექტუმის წინა-ზედა ნაწილი, წინა დამხურავი არის ლიმფური კვანძები) (Yu TK et al., 2008.).

ლატერალური ჯგუფის ლიმფური კვანძები სხვადასხვა დონეებს მოიცავს (Mangan et al. 1986). ამ სისტემის მიხედვით გამოიყოფა ლიმფური კვანძების 9 ჯგუფი. თითოეული ლატერალური სივრცე შესაძლოა გაიყოს 3 ნაწილად სისხლძარღვების ან ლიმფური წნულების მიმართულების მიხედვით: თემოს შიგნითა სისხლძარღვების სივრცე მოიცავს VI-IX ჯგუფის ლიმფურ კვანძებს, დამხურავი სივრცე-V ჯგუფის ლიმფურ კვანძებს, თემოს საერთო ლიმფური კვანძების სივრცე-II-IV ჯგუფის ლიმფურ კვანძებს. ანატომიურად, თემოს შიგნითა ლიმფური კვანძებით ლიმფის დრენირება ხდება რექტუმიდან, დამხურავი და თემოს საერთო ლიმფური კვანძებით კი მენჯის ღრუს წინა ორგანოებიდან. თუმცა პერიტონეალური ნაკეცის ქვემოთ მდებარე სიმსივნეებიდან ლიმფის დრენირება შესაძლოა მოხდეს დამხურავი სივრცის ლიმფური კვანძებით (9%) (Steup WH et al., 2002). თემოს გარეთა ლიმფური კვანძების დაზიანების ალბათობა ასევე მცირეა (<5%) და ვლინდება მხოლოდ დიდი ზომის სიმსივნეებისა და წინა მეზობელ ორგანოში მასიური ინვაზიის შემთხვევაში. თემოს გარეთა ლიმფური კვანძების დაზიანება უნდა ვივარაუდოთ იმ შემთხვევაში, თუ აღინიშნება დამხურავი ლიმფური კვანძების მეტასტაზირება. მნიშვნელოვანია,

რომ ინსტრუმენტული კვლევებით მეტ-ნაკლებად ზუსტად ვიცოდეთ რომელი ჯგუფის ლიმფური კვანძების მეტასტაზირება აღინიშნება, კერძოდ მრტ კვლევით შესაძლოა შევაფასოთ ლიმფური კვანძების მორფოლოგიური კრიტერიუმები, როგორიცაა ზომა, კონტურები და სიგნალის ინტენსივობა, რაც განაპირობებს მრტ-ს უპირატესობას კტ-კვლევასთან შედარებით (რომელიც განსაზღვრავს მხოლოდ ლიმფური კვანძების ზომას). თუმცა თუ ლიმფური კვანძების ზომა 8მმ-ზე ნაკლებია, შესაძლოა ვერც მრტ კვლევამ მოგვცეს დასკვითი შედეგები, ამიტომ ძალიან რთულია სწორად შევარჩიოთ ის პაციენტები, რომელთაც ლატერალური სივრცის დასხივებით ექნებათ გარკვეული სარგებელი. ოპერაციული მასალის შესწავლით მიღებული მონაცემების მიხედვით, სიმსივნის დაბალი ლოკალიზაციის (<4სმ ანუსიდან), G3 დიფერენციაციის ხარისხის, პოზიტიური მეზენტერული და მეზორექტალური ლიმფური კვანძების და T3-T4 სიმსივნეების დროს, ლატერალური ჯგუფის ლიმფური კვანძების დაზიანების ალბათობა ძალიან მაღალია (Ueno M et al., 2005). სწორედ ეს ფაქტორები უნდა გავითვალისწინოთ დასასხივებელი მოცულობის შერჩევისას.

მენჯის ქვედა კედელს ქმნის პერინეუმის სამკუთხედი, რომელიც მოიცავს ანალურ სფინქტერებს, პერიანალურ და პერირექტალურ სივრცეს. ამ მიდამოში ადგილობრივი რეციდივის განვითარების ალბათობაა 4%, ეს მაჩვენებელი 8%-მდე იზრდება ანუსიდან <6სმ-ის სიმაღლეზე განლაგებული სიმსივნეების შემთხვევაში, 11%-მდე კი აბდომინო-პერინეალური რეზექციის დროს. ამიტომ მოწოდებულია ამ მიდამოს ჩართვა დასასხივებელ მოცულობაში, როდესაც გვაქვს სწორი ნაწლავის ქვედა ნაწილის სიმსივნეები და როდესაც საჭიროა აბდომინო-პერინეალური რეზექციის წარმოება (Haustermans K et al (2006)). RTOG გაიდლაინების მიხედვით ამ მიდამოს დასხივება რეკომენდირებულია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც სიმსივნე ინვაზირებს იშო-რექტალურ ფოსოში. ყველა სხვა შემთხვევაში, ქვედა საზღვარი უნდა შემოიფარგლოს ანუსის ამწევი კუნთების მიღმა მხოლოდ რამდენიმე მილიმეტრით (El Naqa I et al 2009). ინტრამურული სუბკლინიკური გავრცელება ძალიან იშვიათია სიმსივნის მაკროსკოპული კაუდალური კიდიდან 1-1.5სმ-ს მიღმა და თუ ეს ხდება, ძირითადად დაკავშირებულია სიმსივნის გავრცელებულ სტადიასთან და აგრესიულ ჰისტოლოგიურ მონაცემებთან. ამიტომ ქირურგიული

ჩარევის დროს დისტალური რეზექციის განხორციელება საკმარისია სიმსივნის ქვედა კიდიდან 1 სმ-ის დაშორებით. საზღვრების გაფართოება არ აუმჯობესებს გამოსავალს, პირიქით, ანუსის ამწევი კუნთები წარმოადგენენ ერთგვარ ბარიერს, რომელიც ხელს უშლის სიმსივნის გავრცელებას, იშვიო-რექტალურ ფოსოში არ გვხვდება ლიმფური კვანძები და ადგილობრივი რეციდივიც პრაქტიკულად მხოლოდ აბდომინო-პერინეალური რეზექციის შემდეგ გვხვდება. აღნიშნულიდან გამომდინარე, თუ სიმსივნე არ ინფილტრირებს სფინქტერში, CTV-ს ქვედა კიდე უნდა განისაზღვროს სიმსივნის მაკროსკოპული კიდიდან 1.5-ით ქვევით (Carlin A et al 2001).

ადგილობრივი რეციდივის ზემოთ აღნიშნული ლოკალიზაციებიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია, რომ სხივური თერაპიის ჩატარების დროს CTV მოიცავდეს უკლებლივ ყველა არეს. თუმცა მიუხედავად ამისა, ადგილობრივი რეციდივი მაინც რჩება ერთერთ მთავარ პრობლემად. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ დიდი მნიშვნელობა აქვს პერმანენტული კოლოსტომის პროცენტული მაჩვენებლის შემცირებას და პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას. სხივური თერაპიის კიდევ ერთი მიზანი არის სიმსივნის მოცულობის შემცირება და შესაბამისად მენჯის ვეგეტატიური ნერვული დაბოლოებების შემანარჩუნებელი ოპერაციების წარმოება.

სიმპატიკური და პარასიმპატიკური ნერვული სისტემა მოქმედებს კოორდინირებულად და განაპირობებს შარდ-სასქესო სისტემის ფუნქციონირებას. გავის პარასიმპატიკური ნერვული ბოჭკოები განაპირობებენ კავერნოზულ სხეულში სისხლის ნაკადის გაზრდას და შესაბამისად ერექციულ ფუნქციას. ნეირონული იმპულსებით გაშუალებული ვაზოდილატაცია განაპირობებს აზოტის ოქსიდის გამოყოფას და კავერნოზული სინუსების რელაქსაციას. ამ სტრუქტურების დაზიანება იწვევს იმპოტენციას და სასქესო სისტემის სხვადასხვა დეფიციტის განვითარებას. მეორე მხრივ, სიმპატიკური ბოჭკოები პასუხისმგებელია სისხლძარღვების, პროსტატის, ურეთრის და მისი შიგნითა სფინქტერის ინერვაციაზე. ამ სტრუქტურების კოორდინირებული აქტივაციის და ბულბოსპონგიოზური და იშვიოკავერნოზული კუნთების მოქმედების შედეგად სპერმა გადადის სათესლე ბუშტუკებიდან ურეთრაში. ამ სტრუქტურების დაზიანება ხშირად იწვევს

რეტროგრადულ ეაკულაციას. მამაკაცებში სასქესო სისტემის დისფუნქცია აღინიშნება სწორი ნაწლავის კიბოს გამო ჩატარებული ოპერაციების 10-35%-ში (Ike H et al 1996).

ქალებში პარასიმპატიკური იმპულსების გავლენით ხდება ვაზოაქტიური ინტესტინალური პოლიპეპტიდის გამოთავისუფლება საშოს კედელში არსებული ნერვული დაბოლოებებიდან, რაც იწვევს სითხის ტრანსუდაციას და ბართოლინის ჯირკვლების სეკრეტთან ერთად ხელს უშლის საშოს სიმშრალეს. ასევე პარასიმპატიკური იმპულსების გავლენით ხდება სასირცხო ბაგეების სისხლძარღვების დილატაცია. ამ ნერვული დაბოლოებების დაზიანებისას ვლინდება დისპარეუნია და საშოს სიმშრალე. ქალებში ამ გართულების ალბათობა მერყეობს 3-დან 57%-მდე (Thompson PJ et al 2004). დისპარეუნია ერთერთი ყველაზე ხშირი სიმპტომია ოპერაციის შემდგომ, განსაკუთრებით აბდომინო-პერინეალური რეზექციის დროს და თითქმის ყოველთვის აღინიშნება იმ შემთხვევაში თუ ხდება ვაგინის უკანა კედლის რეზექცია.

შარდის ბუშტის ინერვაციაც ხდება სიმპატიკური და პარასიმპატიკური ნერვული ბოჭკოებით. შარდის ბუშტის ფუძის მოქმედებაზე პასუხისმგებელია სიმპატიკური იმპულსები, დეტრუსორის აქტივობაზე კი-პარასიმპატიკური. ამ სისტემის ურთიერთქმედება ზურგის ტვინსა და ხიდში არსებულ ცენტრებთან განაპირობებს შარდის ბუშტის სისავსის შეგრძნებას და მის დაცლას. პარასიმპატიკური ბოჭკოების დაზიანება იწვევს ამ კოორდინაციის მოშლას და სიმპატიკური სტიმულაციის დომინირებას, რაც გამოვლინდება შარდის შეკავებით და მაღალი ინტრავეზიკალური წნევით. სიმპატიკური ინერვაციის ან ანუსის ამწევი სომატური ნერვის დაზიანებისას კი გამოხატულია შარდის შეუკავებლობა (Walsh PC et al., 2003). შარდის შეუკავებლობა აღინიშნება სწორი ნაწლავის კიბოს გამო ჩატარებული ოპერაციების 4-28%-ში (Junginger T et al., 2003. Maas CP et al., 1998. Nesbakken et al., 2000). მამაკაცებში ეს მაჩვენებელი უფრო მაღალია და წარმოადგენს 40%-ს.

შარდ-სასქესო ფუნქციის შესრულებას განაპირობებენ არა მხოლოდ აუტონომიური ნერვები, არამედ სომატური ბოჭკოებიც, მაგალითად პუდენდალური და ანუსის ამწევი ნერვი. პუდენდალური ნერვი გამოდის გავის წნულის S2-S4

ნერვების ფესვებიდან , მიემართება იშორექტალურ ფოსოს გავლით გენიტალური მიდამოსკენ და იძლევა მოტორულ და სენსორულ ტოტებს-ასოს დორსალურ და სავნებოს მაინერვირებელ ბოჭკოებს. მამაკაცებში პუდენდალური ნერვის მოტორული იმპულსები მოქმედებენ იშორკავერნოზულ და ბულბოსპონგინოზურ კუნთებზე და მონაწილეობენ ერექციის რიგიდული ფაზის განვითარებაში (Wolloscheck T et al 2008). ამ ნერვის დაზიანებამ ასევე შესაძლებელია გამოიწვიოს განავლის შეუკავებლობაც. ანუსის ამწევი ნერვი, რომელიც გამოდის გავის წნულის S3-S4 ფესვებიდან, აინერვირებს ანუსის ამწევ კუნთს და ეშვება მენჯის ფსკერის ზედა ზედაპირზე. მისი ასეთი ლოკალიზაცია განაპირობებს მის შემთხვევით დაზიანებას TME-ს დროს. ანუსის ამწევი ნერვის დაზიანებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს შარდის და განავლის შეუკავებლობა (Lange MM et al 2008). რა თქმა უნდა, TME-ს დანერგვამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ამ ნერვების დაზიანების ალბათობა, რადგან ამ ოპერაციის არსი არის ემბრიოლოგიური შრეების გაყოლებით რეზექციის წარმოება, თუმცა სხივური თერაპია ამ შემთხვევაშიც ერთგვარ დამხმარე მეთოდად გვევლინება. კერძოდ, სიმსივნის მოცულობის შემცირებისას უფრო მარტივია ამ ნერვების იდენტიფიკაცია და მათი დაზიანების თავიდან აცილება. ამ შემთხვევაში საუბარია ნეოადიუვანტურ ქიმიო-სხივურ თერაპიაზე და დაყოვნებულ ქირურგიულ ჩარევაზე. ოპერაციის ჩატარება სხივური თერაპიის დასრულებიდან 6-8 კვირაში იძლევა იმის საშუალებას, რომ მაქსიმალურად შემცირდეს სიმსივნის მოცულობა და ჩამოყალიბდეს პასუხი ჩატარებულ მკურნალობაზე. უფრო მეტიც, ზოგიერთ ქვეყანაში მიღებულია ქირურგიული ჩარევის წარმოება ნეოადიუვანტური მკურნალობის დასრულებიდან 12 კვირაშიც კი. “Lyon Trial” მიხედვით 6-8 კვირა ინტერვალის შემდგომ ჩატარებული ოპერაციული ჩარევის შემთხვევაში იზრდებოდა ანალური სფინქტერის შენარჩუნების მაჩვენებლები (Francois Y et al 1999.). მიუხედავად იმისა, რომ დაყოვნებული ქირურგიის პირობებში ნამდვილად იზრდება პათოლოგიური სრული პასუხის რიცხვი, რამდენად აისახება ეს კლინიკურ გამოსავალზე, უცნობია. არსებობს მთელი რიგი მიზეზებისა, რის გამოც ქირურგიული ჩარევა შესაძლოა ჩატარდეს დაყოვნებულად ან პირიქით, უფრო ადრე, მაგალითად, დიდი ზომის სიმსივნის კარგი პასუხი მკურნალობაზე და ზომაში მნიშვნელოვანი შემცირება შეიძლება გახდეს ოპერაციის დაყოვნების მიზეზი, მაშინ როდესაც სწრაფად პროგრესირებადი დაავადება საჭიროებს უფრო სწრაფ

რეაგირებას. მიუხედავად იმისა, რომ სიმსივნის ნეოადიუვანტურ მკურნალობაზე პასუხის მონიტორინგი ცოტა რთული პროცესია, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით შესაძლებელია მეტ-ნაკლებად განვსაზღვროთ და ვივარაუდოთ ოპერაციის ჩატარების დრო (Sloothaak DA et al 2013). თუმცა უმრავლეს შემთხვევაში, ქირურგები უპირატესობას ანიჭებენ ოპერაციის ჩატარებას ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური (45-50 გრეი) თერაპიის ჩატარებიდან 5-12 კვირის შუალედში, რაც სრულიად საკმარისი პერიოდია ქიმიო-სხივური თერაპიის ტოქსიურობის მოვლენების ასალაგებლად.

ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებლების შემცირება და საერთო გადარჩენადობის გაზრდა ძალიან მარტივი იქნებოდა, რომ შეიძლებოდა სწორი ნაწლავის კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობის დროს სხივური თერაპიის მაღალი დოზების გამოყენება. მცირე მენჯის რადიკალური სხივური თერაპია ჯამური დოზით 55-60 გრეი იწვევს სიმსივნის ირგვლივ მდებარე ჯანმრთელი ქსოვილების დაზიანებას და ისეთ გართულებებს, როგორიცაა წვრილი ნაწლავის გაღიზიანება და დიარეა, სისხლდენა სწორი ნაწლავიდან, ანალური სფიქტერის ფუნქციის მოშლა, ვაგინალური სტენოზი, ნერვების დისფუნქცია და გავის ძვლის მოტეხილობები. სხივური თერაპია ჯამური დოზით 40-50 გრეი ასოცირდება სიმსივნის კარგ პასუხთან და ავადობის უფრო დაბალ მაჩვენებელთან, რის გამოც სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს სამკურნალოდ ძირითადად აღნიშნული დოზები გამოიყენება. სწორედ ზემოთ აღნიშნული გართულებების გამოა შეუძლებელი შედარებით მაღალი დოზების გამოყენება. ამის გამო საჭირო გახდა ისეთი მეთოდის შემუშავება, რომელიც მოგვცემს საშუალებას, რომ გავზარდოთ დოზა უშუალოდ სიმსივნურ ქსოვილზე და მაქსიმალურად დავიცვათ ირგვლივ მდებარე ჯანმრთელი ორგანოები.

თანამედროვე ტექნიკის პირობებში შესაძლებელია ჩატარდეს სხივური თერაპია IMRT (intensity-modulated radiotherapy)-ს გამოყენებით, რომლის დროსაც სხვადასხვა კუთხიდან მომავალი 7 სხივი იყოფა სეგმენტებად, თითოეული სეგმენტისთვის კი ინდივიდუალურად ხდება ინტენსივობის მოდულირება. IMRT-ს პირობებში შესაძლებელია დოზის ჰომოგენურობის და კონფორმულობის მნიშვნელოვნად გაუმჯობესება (Adams EJ et al 2006). ასევე შესაძლებელია როტაციის

სიჩქარის და ინტენსივობის მოდულირება (intensity-modulated arc therapy (IMAT)) (Vergote K et al 2004).

როგორც უკვე ავღნიშნეთ, კლინიკური სამიზნე მოცულობა სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს დროს მოიცავს წარმონაქმნს, მეზორექტუმს, პრესაკრალურ არეს და რეგიონულ ლიმფურ კვანძებს, რაც გამოისახება ნალის ფორმის სამიზნე მოცულობით განივ ჭრილებზე. სხივური თერაპიის მთავარი მიზანია სამიზნე მოცულობაზე დოზის ადეკვატური მიწოდება და ჯანმრთელი ორგანოების, კერძოდ წვრილი ნაწლავის და შარდის ბუშტის მინიმალური დასხივება. წვრილი ნაწლავის ადრეული და მოგვიანებითი გართულებების განმსაზღვრელი პარამეტრები, როგორიცაა V15 (მოცულობა, რომელიც იღებს 15 გრეის ან მეტს), V45 (მოცულობა, რომელიც იღებს 45 გრეის ან მეტს) და V50 (მოცულობა, რომელიც იღებს 50 გრეის ან მეტს), მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა IMRT-ს გამოყენებასთან ერთად (Steele R et al 2009). Samuelian et al-ის მიერ ჩატარდა კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 92 პაციენტი, საიდანაც 61-ს უმკურნალეს კონფორმული სხივური თერაპიით, 31-ს კი IMRT-ს გამოყენებით. IMRT-ჯგუფში უფრო ნაკლებ პაციენტებს აღენიშნებოდათ II და III ხარისხის მწვავე გასტროინტესტინალური გართულებები ვიდრე იმ ჯგუფში, სადაც გამოყენებულ იქნა კონფორმული სხივური თერაპია (32% vs. 62%, აქედან დიარეა-23% vs. 48%, ენტერიტი-6% vs. 30%). ეს მონაცემები რა თქმა უნდა არ არის დამყარებული რანდომიზებული კვლევის შედეგებზე, თუმცა შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ IMRT-ს გამოყენებასთან ერთად დოზიმეტრული მაჩვენებლების გაუმჯობესება აისახება კლინიკური მონაცემების გაუმჯობესებაზე. IMRT ასევე არის შესანიშნავი მეთოდი სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტის განხორციელებისთვის, რომლის დროსაც უშუალოდ წარმონაქმნი სხივდება მაღალი დოზით ერთდროულად კლინიკური სამიზნე მოცულობის სტანდარტული დოზით დასხივებისას, რისკ-ორგანოებზე დოზის გაზრდის გარეშე (Adams EJ et al 2006). ბუსტ-დოზა გვებმარება სიმსივნის ზომის შემცირებაში, რაც თავის მხრივ განაპირობებს R0 რეზექციისა და პათოლოგიური სრული პასუხის რიცხვის ზრდას (Borras JM et al 2008).

რამდენიმე კლინიკური კვლევით დადასტურებულია დოზა-ეფექტის კორელაცია სწორი ნაწლავის კიბოს დროს (Afonso SL et al 2011), კერძოდ დოზის

ესკალაცია გულისხმობს ბუსტ-დოზის მიცემას უშუალოდ წარმონაქმნზე, მაშინ როდესაც კლინიკური სამიზნე მოცულობის დასახივება ხდება სტანდარტული დოზით, ასეთი მდგომარეობის შესაქმნელად კი საუკეთესო მეთოდად სწორედ IMRT გვევლინება. სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტის უპირატესობა სხვა ლოკალურ თერაპიებთან შედარებით, მაგალითად როგორიცაა ბრაქიტერაპია, არის ის, რომ მკურნალობის დრო არ ხანგრძლივდება და მკურნალობის საზღვრები არ იზრდება. GTV-ს კონცეფცია დღესდღეობით ზედმეტად გამარტივებულია და ნაკლებად შეესაბამება სიმსივნის ბიოლოგიის კომპლექსურობას. GTV-ს დაკონტურირების დროს სიმსივნის ბუნების გათვალისწინება იწვევს უფრო ზუსტად მოცულობის განსაზღვრას და შესაბამისად დოზის განაწილებას. ყოველივე ამან შესაძლოა გამოიწვიოს უკეთესი პასუხი სხივურ თერაპიაზე (Yang Y, Xing L et al 2005). თუ დაგეგმილია დოზის ესკალაცია სიმსივნურ წარმონაქმნზე, აუცილებელია მისი საზღვრების, მდებარეობის და გავრცელების ზუსტი ცოდნა და წვრილ ნაწლავსა და შარდის ბუშტზე დოზის განაწილების განსაზღვრა. სწორი ნაწლავის კიბოს შემთხვევაში კონტურირებისათვის ინსტრუმენტული კვლევების გამოყენების შესახებ არსებული მონაცემები შედარებით შეზღუდულია (Haustermans K et al 2010). Roels et al.-ის მიერ გამოკვლეულ იქნა სწორი ნაწლავის კიბოს ვიზუალიზაციისათვის 3 განსხვავებული იზოტოპის გამოყენებით პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიის როლი (18 FFDG (2-Deoxy-2-[18F]fluoroglucose), 18 F-FLT (Fluorothymidine F-18 (FLT)) და 18 F-FMISO ([18F]Fluoromisonidazole)). კვლევის მიზანი იყო წარმონაქმნის მოცულობის ზუსტი განსაზღვრა პეტ-კვლევის დახმარებით და სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტის გამოყენების შესაძლებლობის დადგენა. კვლევის შედეგებით დადგინდა, რომ 18 F-FDG, 18 F-FLT და 18 F-FMISO პეტ-კტ-ს გამოყენებისას დადგენილი სიმსივნის მოცულობა ამჟღავნებდა დაპატარავების ტენდენციას პრეოპერაციული ქიმიო-სხივური თერაპიის დროს. ყველა შემთხვევაში FDG-პეტ GTV იყო უფრო დიდი მოცულობის, ვიდრე FMISO-პეტ GTV, თუმცა უფრო მცირე ზომის, ვიდრე FLT-პეტ GTV. ყოველივე ამის მიზეზი კი იყო ის, რომ FDG, FLT და FMISO-პეტ განსხვავებულ ბიოლოგიურ მახასიათებლებს იყენებენ. საბოლოო ჯამში, FDG და FLT GTV უფრო მეტად შეესაბამება რეალურ მონაცემებს, ვიდრე FMISO, რადგან ამ უკანასკნელის მეტაბოლიზმში ჩართვა ხდება ნაწლავის ნორმალური უჯრედების მიერაც. ამ კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ FDG და

FLT-ს გამოყენება შესაძლებელია GTV-ს სწორად განსაზღვრისა და დოზის ესკალაციის განხორციელებისათვის. მეორე, ამავე ავტორის მიერ ჩატარებულ კვლევაში, სამიზნე მოცულობის გამოყენებულ იქნა FDG-პეტ/კტ და მრტ კვლევები მკურნალობის დაწყებამდე, სხივური თერაპიის ათი ფრაქციის და ბოლოს, ქირურგიის შემდგომ (Nuyts J et al 2009). აღმოჩნდა, რომ FDG-პეტ GTV ყველაზე ზუსტად კორელირებდა კლინიკურ და პათომორფოლოგიურ მონაცემებთან.

უკანასკნელ პერიოდში ჩატარებული რანდომიზებული კვლევის შედეგებით TME-ს და ნეოადიუვატური ქიმიო-სხივური თერაპიის შემდეგ ადგილობრივი რეციდივის მონაცემები 10%-ზე ნაკლებია. არსებობს მოსაზრება, რომ დოზის ესკალაცია არ იწვევს ადგილობრივი რეციდივის მონაცემების შემცირებას, რადგან ეს უკანასკნელი დაკავშირებულია სიმსივნის აგრესიულ ბიოლოგიასთან. თუმცა რაც ნამდვილად არ არის საკამათო, არის ის ფაქტი, რომ დოზის ესკალაცია იწვევს სიმსივნის უკეთეს პასუხს, მისი ზომისა და ქირურგიული ჩარევის მასშტაბის შესაძლო შემცირებას, ასევე პაციენტის სიცოცხლის ხარისხის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას. თუმცა დოზის ესკალაციის ფონზე გასათვალისწინებელია სწორი ნაწლავის ტოლერანტობა. ეს საკითხი კარგადაა შესწავლილი პროსტატის კიბოს დროს სხივური თერაპიის გამოყენებისას, თუმცა რა თქმა სწორი ნაწლავის კიბოს შემთხვევაში მდგომარეობა განსხვავებულია (Cummings BJ (2007). პროსტატის კიბოს რადიოთერაპიის დროს რექტუმის მხოლოდ ძალიან მცირე ნაწილი სხივდება 60 გრეიზე მაღალი დოზით, მაშინ როდესაც სწორი ნაწლავის კიბოს დროს თითქმის მთლიანი რექტუმი და ლიმფური კვანძები სხივდება სულ მცირე 45 გრეი დოზით. ასეთ პირობებში დოზის მეტად გაზრდა გამოიწვევს ძლიერ ტოქსიურობას და სარგებლის ნაცვლად იქნება ზიანის მომტანი. სწორედ ამ დროს გამოიყენება სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტი, რაც იცავს მთლიან ნაწლავს და ჯანმრთელ ქსოვილებს მაღალი დოზით დასხივებისაგან, თუმცა უზრუნველყოფს ამ უკანასკნელის მიწოდებას უშუალოდ წარმონაქმნზე.

3D კონფორმული სხივური თერაპიით პრაქტიკულად შეუძლებელია რისკ-ორგანოების დაზიანების გარეშე სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტის განხორციელება. ზოგადად, ბუსტ-დოზის მიწოდება ხდება სტანდარტული მკურნალობის დასრულების შემდგომ, რაც ზრდის საერთო მკურნალობის დროს და

პაციენტისთვის მოუხერხებელია. IMRT-ს კიდევ ერთი უპირატესობა სწორედ ამაში მდგომარეობს: ბუსტ-დოზით უშუალოდ წარმონაქმნის დასხივება ხდება კლინიკური სამიზნე მოცულობის დასხივების პარალელურად, რის გამოც არ იზრდება მკურნალობის დრო, ასევე უფრო აკურატულად ხდება სხივის მორგება დასასხივებელი მოცულობის ფორმაზე, რაც განსაკუთრებით რთულია, თუ ეს უკანასკნელი განსხვავდება სფერული ფორმისგან.

Volumetric modulated arc therapy (VMAT) მოქმედებს დაახლოებით ისეთივე პრინციპით, როგორც IMRT, მისი დახმარებით შესაძლებელია მნიშვნელოვნად გაიზარდოს დოზის კონფორმულობა და შემცირდეს მკურნალობის დრო.

VMAT/IMRT-ს მეთოდის ეფექტურობა დოზის კონფორმულობის და რისკ-ორგანოების დასხივების თვალსაზრისით უფრო ასევე შეფასებულია პროსტატის, კუჭის, საყლაპავის და პანკრეასის კიბოს შემთხვევებშიც. Palma D. Et al-ის მიერ ნაჩვენებ იქნა VMAT და IMRT-ს მეთოდის უპირატესობა 3D-CRT სხივურ თერაპიასთან შედარებით პროსტატის კიბოს დროს, რაც გამოიხატება კრიტიკული სტრუქტურების მინიმალური დოზით დასხივებასა და უკეთეს დოზიმეტრულ მონაცემებში. VMAT და IMRT მეთოდის გამოყენებით მიღწეულ იქნა უფრო კონფორმული სამკურნალო გეგმები (Palma D et al 2008). რაც შეეხება კუჭის კიბოს, Zhang T et al-ის მიერ შედარებულ იქნა VMAT/IMRT და 3D-CRT კუჭის კიბოს ადიუვანტურ რეჟიმში, პერიგასტარული ლიმფადენექტომიის შემდგომ პერიოდში მკურნალობის დროს. კვლევაში მონაწილეობდა 15 პაციენტი. სამკურნალო ჯამური დოზა იყო 45 გრეი და განაწილება ხდებოდა 25 ფრაქციაში. ფასდებოდა D99%, D1%, V95%, V107%, ასევე ჰომოგენურობისა და კონფორმულობის ინდექსი PTVსათვის სამივე მეთოდის გამოყენების დროს. რაც შეეხება კრიტიკულ ორგანოებს, მათთან მიმართებაში ხდებოდა DVH-ს, ზურგის ტვინზე მაქსიმალური დოზის, წვრილ ნაწლავზე V30 და V40, ღვიძლსა და თირკმელზე V20 და V30-ის განსაზღვრა. მიუხედავად იმისა, რომ სამივე მეთოდის დროს დოზა იდეალურად ფარავდა და მოიცავდა PTV-ს, VMAT და IMRT-ს დროს შემცირდა D1% და V107% ($P < 0.05$). VMAT-ს დროს კი მიღწეულ იქნა D_{max} -ის ყველაზე მცირე მნიშვნელობა ზურგის ტვინზე, ასევე უკეთესი ღვიძლის V30 და თირკმლის V20 IMRT და 3D-CRT-სთან შედარებით (Zhang T, et al., 2015). რაც შეეხება საყლაპავის კიბოს, Münch S et al-ის მიერ

ჩატარებულ კვლევაში ასევე გამოიხატა VMAT-ის უპირატესობა 3D-CRT-სთან შედარებით. კერძოდ, მნიშვნელოვნად შემცირდა კრიტიკული ორგანოების, კერძოდ გულისა და ფილტვის დასხივება და გაუმჯობესდა დოზიმეტრული მონაცემები, რაც სავარაუდოდ გამოიხატება შემცირებულ მოგვიანებით ტოქსიურობაში (კარდიომიოპათია, რადიაციული პნევმონიტი) (Münch S et al 2016) .

VMAT მეთოდის კიდევ ერთი უპირატესობაა სხივური თერაპიის მოგვიანებითი გართულებების-ნაწლავის დისფუნქციის, განავლის შეუკავებლობის, სისხლდენისა და პერფორაციის, შარდ-სასქესო სისტემის დისფუნქციის და მენჯის ძვლების მოტეხილობების სიხშირის შემცირება. VMAT-ის და 3DCRT მკურნალობით გამოწვეული მოგვიანებითი გართულებები შეფასებულია Leif Hendrik Dröge et al.-ის მიერ ჩატარებულ კვლევაში, სადაც 102 პაციენტს ჩაუტარდა 3DCRT მკურნალობა, 71-ს კი VMAT სხივური თერაპია. 3DCRT ჯგუფში არსებულ პაციენტებზე დაკვირვების საშუალო პერიოდი იყო 61.5 თვე (4.0-დან 105.7 თვემდე), VMAT ჯგუფში კი- 18.3 თვე (4.0-დან 59.2 თვემდე). მოგვიანებითი გართულებებისაგან თავისუფალი 2 წლიანი პერიოდი 3DCRT ჯგუფში აღინიშნებოდა 81% შემთხვევაში, VMAT ჯგუფში კი 91% შემთხვევაში. განსხვავება არ აღინიშნებოდა საკვლევ ჯგუფებს შორის რადიაციული დერმატიტის, პროქტიტის და ცისტიტის მაჩვენებლების მხრივ. რაც შეეხება ენტერიტს, ურეთრის სტრიქტურას და სტენოზს, ეს გართულებები ვლინდებოდა სულ 10 პაციენტში 3DCRT ჯგუფში, ხოლო VMAT ჯგუფში ასეთი გართულებები არ აღინიშნა. საბოლოოდ, ყველა სახის მოგვიანებითი გართულება 3DCRT ჯგუფში არსებული პაციენტებიდან გამოუვლინდა 22-ს (22%), VMAT ჯგუფში კი 4-ს (6%) ($p=0.0039$) (Leif Hendrik Dröge, Hanne Elisabeth Weber et al 2015).

SIB-VMAT-ის ეფექტურობა ნაჩვენებია თავ-კისრის სიმსივნეების დროსაც. Amit Bahl et al-ის მიერ აღწერილია მწვავე ტოქსიურობის მონაცემები და დაავადებისაგან თავისუფალი 5 წლიანი პერიოდის მაჩვენებლები. კვლევაში ჩართულ პაციენტებს აღენიშნებოდათ თავ-კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კიბო (ლოკალიზაციით პირის ღრუში, პირ-ხახაში, ჰიპოფარინქსში, პარანაზალურ წიაღებში) გამოირიცხებოდა ნაზოფარინგეალური სიმსივნეების და პალიატიური მკურნალობის საჭიროების მქონე და უკვე დასხივებული პაციენტები. 35 პაციენტს უტარდებოდა სტანდარტული სქემით სხივური თერაპია, 25 პაციენტს კი SIB-VMAT

მეთოდით (66-70 გრეი). SIB-VMAT ჯგუფში ჩართულ პაციენტებს მწვავე გართულებების, კერძოდ მუკოზიტის, ქსეროსტომიის და დისფაგიის თითქმის განახევრებული მაჩვენებლები აღენიშნებოდათ, ასევე უფრო მაღალი იყო მკურნალობაზე სრული პასუხის რიცხვი და აღინიშნებოდა დაავადებისაგან თავისუფალი 5 წლიანი პერიოდის უკეთესი მაჩვენებლები. (Amit Bahl, Arun S. Oinamet al 2017)

მიუხედავად იმისა, რომ VMAT-ის უპირატესობები აშკარაა, იყო გამოთქმული მოსაზრება, რომ IMRT-ს გამოყენებისას იზრდება სხეულზე მიწოდებული ინტეგრალური დოზა. ეს განსაკუთრებით საყურადღებოა სწორი ნაწლავის კიბოს შემთხვევაში, რადგან ამ დაავადების მქონე პაციენტებში ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის ჩატარების შემდგომ საკმაოდ მაღალია საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი და შესაბამისად მნიშვნელოვანია იზრდება თუ არა მეორადი ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკი. Zwahlen et al-ის მიერ გამოკვლეულ იქნა აღნიშნული საკითხი სწორი ნაწლავის კიბოს სხივური თერაპიით მკურნალობის შემდგომ და შედარებულ იქნა 3DCRT და VMAT ამ თვალსაზრისით. ამ კვლევის შედეგებით, სხივური თერაპიის ამ ორ ტექნიკას შორის განსხვავება ვერ იქნა ნანახი (Zwahlen DR et al 2016).

რამდენიმე კლინიკური კვლევის შედეგების მიხედვით, სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს არსებობის დროს SIB-VMAT-ის გამოყენება დაკავშირებულია უკეთეს ონკოლოგიურ გამოსავალთან იდენტური ტოქსიურობის ფონზე (Movsas B et al 2006. Lupattelli M et al 2017). IMRT-SIB ტექნიკის (23 ფრაქცია) და ქიმიოპრეპარატ კაპეციტაბინის გამოყენებით კომბინირებული ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის ფონზე გაუმჯობესდა pCR-ის მაჩვენებლები 9%-დან (Slovenian Trial) 25%-მდე. კვლევის ჰიპოთეზა დამყარებულია სწორედ ამ მონაცემებზე, კვლევის მთავარი მიზანი იყო დაგვედგინა SIB-VMAT-ის გამოყენებით გაიზრდებოდა თუ არა სიმსივნის რეზექტაბელურობა და პათოლოგიური სრული პასუხის რიცხვი, ასევე შეგვეფასებინა შემცირდებოდა თუ ადრეული ტოქსიურობის ხარისხი. კვლევის მეორადი ამოცანა იყო შეგვეფასებინა გაიზრდებოდა თუ არა სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციების რაოდენობა სიმსივნის ზომის

შემცირებასთან ერთად და SIB-VMAT ტექნიკის ფონზე გაიზრდებოდა თუ არა ფიბროზის ხარისხი.

2.2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

1. სწორი ნაწლავის ნორმალური ანატომია

სწორი ნაწლავი მსხვილი ნაწლავის ტერმინალური ნაწილია და მისი სიგრძე შეაგენს 12-16 სმ-ს. სწორ ნაწლავში გამოყოფენ სამ ნაწილს: რექტოსიგმოიდურ (სიგრძით 5-6 სმ), ამპულარულ (10-12 სმ) და ანალურ არხს (3-4 სმ), რომელიც მოიცავს მონაკვეთს ანოკუტანეური ხაზიდან (ჰილტონის ხაზიდან) დაკბილულ ხაზამდე. პერიტონეუმი სწორ ნაწლავს მთლიანად მხოლოდ ზედა მესამედში ფარავს, დანარჩენი ნაწილი კი დაფარულია საკუთარი ფასციითა და პარარექტალური ფაშარი შემაერთებული ქსოვილით. სწორი ნაწლავის სისხლით მომარაგება ხორციელდება შემდეგი ძირითადი არტერიებით: 1) ზემო ჰემოროიდალური არტერია, რომელიც ჯორჯლის ქვემო არტერიის ტოტია. ეს არტერია როგორც წესი კენტია. 2) შუა ჰემოროიდალური არტერიით, რომელიც წყვილია. 3) ქვემო ჰემოროიდალური არტერიით, რომელიც ასევე წყვილია. შუა და ქვემო ჰემოროიდალური არტერიები გამოეყოფა თემოს შიგნითა არტერიებს და მათ შორის არსებობს ფართო ანასტომოზები. სწორი ნაწლავიდან ვენური სისხლი ზემო ჰემოროიდალური ვენით მიემართება ჯორჯლის ქვემო ვენაში, შემდეგ კი კარის ვენის სისტემაში, ხოლო შუა და ქვემო ჰემოროიდალური ვენებით ვენური სისხლი ჩაედინება თემოს შიგნითა ვენაში და შემდეგ ხვდება ქვემო ღრუ ვენის სისტემაში. ამრიგად, სწორი ნაწლავის არეში ვენური სისტემა ქმნის პორტო-კავალურ ანასტომოზს. სისხლძარღვთა ასეთ განლაგებას დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს ავთვისებიანი სიმსივნეების მეტასტაზირების თვალსაზრისით თვალსაზრისით. ზემო ჰემოროიდალური ვენით მეტასტაზები ხვდება ღვიძლში, შუა და ქვემო ვენებით კი-ფილტვებში. სწორი ნაწლავიდან ლიმფის უკუდენა ხდება ოთხი ძირითადი მიმართულებით, ანალური არხიდან ლიმფა გაედინება საზარდულის ან გეროტის ლიმფურ კვანძებში (რომელიც მდებარეობს სწორი ნაწლავის საკუთარი ფასციის ქვეშ). სწორი ნაწლავის ზედა ნაწილიდან ლიმფა მიედინება გავის ლიმფურ კვანძებში, წინა ნაწილიდან- ჰიპოგასტრულ კოლექტორებსა და სწორი ნაწლავის ზედა არტერიის გასწვრივ განლაგებულ ლიმფურ კვანძებში (ნ. გრიგოლია, 2009).

2.სწორი ნაწლავის ავთვისებიანი სიმსივნის ეტიოლოგია და რისკ-ფაქტორები.

კოლორექტალური კიბოს ეტიოლოგია კომპლექსურია და მოიცავს მემკვიდრულ და გარემო ფაქტორებს (Wallin, 2011). კოლორექტალური კიბოს შემთხვევების დაახლოებით 2/3 სპორადულია (ვითარდება დაავადების ოჯახური ანამნეზის გარეშე) (Kang *et al.*, 2011). დანარჩენ შემთხვევაში კი კიბოს განვითარება განპირობებულია გენეტიკური წინასწარგანწყობით, ასეთ დროს კოლორექტალური კიბო ვითარდება ისეთი მემკვიდრული სინდრომების ფონზე, როგორიცაა ლინჩის სინდრომი (მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბო) და ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი. (Martin E *et al.*, 2006;)

2.1 ლინჩის სინდრომი (მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბო) ლინჩის სინდრომი გადაეცემა აუტოსომურ-დომინანტური გზით და ხასიათდება კოლორექტალური, ენდომეტრიუმის, კუჭის, საკვერცხის, წვრილი ნაწლავის, ჰეპატობილიარული, საშარდე სისტემის, თავის ტვინის და კანის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების მომატებული რისკით (Kohlmann W, Gruber B, 2004). ლინჩის სინდრომის არსებობის შემთხვევაში კოლორექტალური კიბოს განვითარების საშუალო ასაკი 44 წელია, სინდრომის არარსებობის დროს კი ამ დაავადების განვითარების საშუალო ასაკი 67 წელი (Cancer Information, Research, and Treatment for all Types of Cancer , 2011). მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბოს განვითარების მთავარ მექანიზმად მოიაზრება MLH1, MSH2, MSH6 და PMS2 გენების მუტაცია. აღნიშნული გენების მიერ ხდება MMR (DNA mismatch repair) ცილების კოდირება და სინთეზი. MMR ცილების მთავარი ფუნქციაა ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის სისწორის გადამოწმება დნმ-ის სინთეზის დროს. დეფექტური MMR ცილები იწვევს ისეთ ცვლილებებს მიკროსატელიტებში (მცირე ზომის განმეორებადი თანმიმდევრობები გენომში), როგორიცაა მისი სიგრძის დამოკლება ან გაზრდა, რაც გამოიხატება ტერმინით-მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI) (Fishel R, Kolodner RD. 1995). სიმსივნეები, რომელთათვისაც მიკროსატელიტური ვარიაციები 40%-ზე მეტია (5 რუტინულად ტესტირებული მიკროსატელიტური მარკერიდან პოზიტიურია 2 ან მეტი) იწოდება, როგორც მაღალი სიხშირის მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI-H). სიმსივნეები, რომელთა შემთხვევაშიც არ ვლინდება MSI იწოდებიან, როგორც მიკროსატელიტურად სტაბილური (MMS), ხოლო ის სიმსივნეები, რომელთა შემთხვევაში

მიკროსატელიტური ვარიაციების სიხშირე 40%-ზე ნაკლებია (5 რუტინულად ტესტირებული მიკროსატელიტური მარკერიდან პოზიტიურია მხოლოდ ერთი), ცნობილია როგორც დაბალი სიხშირის მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI-L) (Lynch HT et al 2007.)

MLH 1 და MLH 2 გენების მუტაცია ლინჩის სინდრომის დროს ყველაზე ხშირია და გვხვდება შემთხვევათა 70%-ში მაინც. პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ MSH2 გენის მუტაცია, ექსტრაკოლონური კიბოს განვითარების უფრო მაღალი რისკი აქვთ MLH1 გენის მუტაციის მქონე პაციენტებთან შედარებით. (Vasen HF, et al 2001). MSH 6 გენის მუტაციები ძირითადად დაკავშირებულია გასტროინტესტინალურ და ენდომეტრიულ კიბოს განვითარებასთან, რომელიც მანიფესტირდება ძირითადად უფრო ხანდაზმულ ასაკში. MSH 6 გენის მუტაცია ითვლება ატიპური ლინჩის სინდრომის განვითარების ძირითად მიზეზად (Hendriks YM, Wagner A, Morreau H *et al.*, 2004). ლინჩის სინდრომის დიაგნოზის დასმა ხდება იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით MMR ცილის ექსპრესიის შემცირების საფუძველზე ან მიკროსატელიტური არასტაბილურობის განსაზღვრით (Hendriks YM1, de Jong AE et al., 2006). რისკ-ჯგუფების გამოსავლენად მოწოდებულია ამსტერდამის კრიტერიუმები (ჩამოთვლილთაგან ყველა პუნქტი უნდა იყოს დადებითი):

- პაციენტის სამ ან მეტ ნათესავს უნდა ჰქონდეს დიაგნოსტირებული ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული ერთერთი სიმსივნე მაინც (კოლორექტალური, ენდომეტრიუმის, წვრილი ნაწლავის, უროთელიარული)
- ზემოთ აღნიშნული სამი ნათესავიდან ერთერთი უნდა იყოს პაციენტის პირველი რიგის ნათესავი.
- სიმსივნის ერთი ან ერთზე მეტი შემთხვევა უნდა იყოს დიაგნოსტირებული 50 წლამდე ასაკში
- ეს პათოლოგია უნდა ვლინდებოდეს სულ მცირე ორ თაობაში
- გამორიცხული უნდა იქნას FAP
- სიმსივნის დიაგნოზის დადასტურება უნდა მოხდეს პათმორფოლოგიული კვლევით.

(Vasen HF, et al 1999).

არსებობს ასევე Bethesda-ს კრიტერიუმები, რომელიც უფრო მგრძნობიარეა, ვიდრე ამსტერდამის კრიტერიუმები და მოიცავს შემდეგს:

- კოლორექტალური კარცინომის დიაგნოზის დასმა ხდება 50 წელზე ახალგაზრდა პაციენტთან.
- ვლინდება სინქრონული და მეტაქრონული ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული სიმსივნეები, პაციენტის ასაკის მიუხედავად.
- კოლორექტალური კიბო მაღალი მიკროსატელიტური არასტაბილურობით დადგენილია 60 წელზე ახალგაზრდა პაციენტში.
- კოლორექტალური კარცინომა დადგენილია ერთ ან მეტ პირველი რიგის ნათესავში, რომელსაც ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული ერთერთი სიმსივნე დადგენილი აქვს 50 წელზე ახალგაზრდა ასაკში.
- კოლორექტალური კარცინომა დადგენილია ორ ან მეტ პირველი ან მეორე რიგის ნათესავში, რომელთაც ასევე აღენიშნებათ სხვა, ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული სიმსივნის არსებობა ასაკის მიუხედავად.

(Bellizzi AM, et al 2009).

NCCN-ის გაიდლაინის მიხედვით კი ყველა ის პაციენტი, ვინც არის 70 წელზე ახალგაზრდა და აღენიშნება კოლორექტალური კიბო, უნდა იქნეს გამოკვლეული მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბოს არსებობაზე, ხოლო 70 წელზე ხანდაზმული პაციენტის გამოკვლევა ლინჩის სინდრომის არსებობაზე ხდება მაშინ, თუ იგი აკმაყოფილებს Bethesda-ს კრიტერიუმებს (Hampel H. 2014). ასეთ შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ან მიკროსატელიტური არასტაბილურობის განსაზღვრა. NCCN გაიდლაინის განახლებული ვერსიის თანახმად, ლინჩის სინდრომის დროს რუტინული გენეტიკური ტესტირება არ არის აუცილებელი (Mulcahy N, 2014).

2.2 ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი (FAP).

ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი გამოწვეულია APC (adenomatous polyposis coli) გენის მუტაციით, რომელიც ლოკალიზებული 5-ე ქრომოსომაში. იგი ხასიათდება ადენომატოზური კოლორექტალური პოლიპების განვითარებით, რომლებიც გადაგვარდება ადენოკარცინომად 35-40 წლის ასაკში. ამ სინდრომთან დაკავშირებული სხვა პათოლოგიებია კუჭ-ნაწლავის ზედა ნაწილების პოლიპები, ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმის ჰიპერტროფია, დესმოიდური სიმსივნეები და სხვა ექსტრაკოლონური ნეოპლაზიები. გამოყოფენ ამ სინდრომის შემდეგ ქვეტიპებს: კლასიკური ფორმა, ატიპური (ატენუირებული) ფორმა, Gardner-ის სინდრომი და

Turcot-ის სინდრომი. კლასიკური ფორმის დროს აღინიშნება 500-2500 ადენომა მსხვილი ნაწლავის ლორწოვან გარსში. დიაგნოსტიკისთვის აუცილებელია მინიმუმ 100 პოლიპის არსებობა. ჰისტოლოგიურად კი მათი უმრავლესობა წარმოადგენს ტუბულურ ადენომას. დიაგნოსტიკის დროს პაციენტთა ნაწილში უკვე ვლინდება კოლორექტალური კარცინომა. Gardner-ის სინდრომის დროს პოლიპები კლასიკური ფორმის მსგავსია და თან ახლავს მრავლობითი ოსტეომები, ეპიდერმული ცისტები, ფიბრომატოზი, იშვიათად თანკბილვის ანომალიები, თორმეტგოჯა ნაწლავის და ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების რისკის ზრდა. Turcot-ის სინდრომი ხასიათდება პოლიპების და ცნს-ის სიმსივნეების (მედულობლასტომა, გლიობლასტომა) თანაარსებობით (გ. ბურკაძე, 2006.). ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის ატენუირებული ვარიანტი გულისხმობს უფრო ნაკლებად გამოხატულ ფენოტიპურ ვარიანტს, რომლის დროსაც ადენომების რაოდენობა 100-ზე ნაკლებია, ზიანდება უპირატესად კოლინჯის პროქსიმალური ნაწილი და სხვა ნეოპლაზიები არ გვხვდება. არსებობს ასევე აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრების ტიპის მქონე FAP, რომელიც განპირობებულია MYH გენის მუტაციით (Galiatsatos P, 2006).

2.3 ასაკი

კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკი მატულობს ასაკის მატებასთან ერთად, მიუხედავად იმისა, რომ იგი შესაძლოა განვითარდეს ნებისმიერ ასაკში. დაავადების განვითარების კავშირი ხანდაზმულ ასაკთან შესაძლოა აიხსნას გენეტიკური მუტაციების აკუმულირებით (DePinho RA, 2000). კოლორექტალური კიბოს შემთხვევების 90% გვხვდება 50 წლის შემდეგ, დაავადების ინციდენტობა 50-ჯერ უფრო მაღალია 60-დან 79 წლამდე ასაკში 40 წლის ასაკთან შედარებით (Ries *et al.*, 2008). თუმცა ბოლო პერიოდში კოლორექტალური კიბო უფრო ახალგაზრდა ასაკშიც საკმაოდ ხშირად გვხვდება, მაგალითად აშშ-ში კოლორექტალური კიბო შედის 10 ყველაზე ხშირ სიმსივნეს შორის, რომელთა დიაგნოსტიკაც ხდება 20-დან 49 წლამდე (Fairley *et al.*, 2006).

2.4 საკვები, ვიტამინები და სხვადასხვა გარემო ფაქტორები

მიუხედავად იმისა, რომ ხორცი წარმოადგენს ადამიანის ორგანიზმისთვის შეუცვლელი ამინომჟავების (ლიზინი, თრეონინი, მეთიონინი, ფენილალანინი, ტრიფტოფანი, ლეიცილი, იზოლეიცილი და ვალინი), რკინის, თუთიის, B6, B12 და D ვიტამინის წყაროს (Ferguson LR. 2010). ითვლება, რომ კოლორექტალური კიბოს

განვითარების ერთერთი რისკ ფაქტორი სწორედ რაციონში ხორცისა და ცხოველური ცხიმების შემცველობის მატებაა (Nuri Faruk Aykan. 2015). ეს შესაძლოა აიხსნას ორი მექანიზმით: 1) შემადგენლობაში პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების და ჰეტეროციკლური არომატული ამინების არსებობა, რომლებიც მოქმედებენ როგორც კანცეროგენები. 2) N-ნიტროზონაერთების და ლიპიდური პეროქსიდაციის გაძლიერება, რაც ასევე ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას. (Demeyer D 2016). მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია ცხიმოვანი საკვების ჭარბი მოხმარებაც. ცხიმოვანი საკვების მიღებისას ნაწლავებში ჭარბად გადადის ნაღვლის მჟავები, ქოლისა და დეზოქსიქოლის მჟავას ანაერობული ფერმენტაციით წარმოიშობა მეორეული ნაღვლის მჟავები (ლითოქოლის, დეზოქსიქოლის), რომლებსაც აქვთ მუტაგენური, კანცეროგენული და კანცეროგენუზის გამააქტივებელი მოქმედება. გარკვეული როლი აქვს ზედმეტად რაფინირებული ნახშირწყლების მოხმარებას და მცენარეული ბოჭკოვანი საკვების შემცირებას. ეს უკანასკნელი ენდოგენური და ეგზოგენური კანცეროგენების კარგი ადსორბენტია, მეორე მხრივ კი მისი შემცირება ახანგრძლივებს საკვები მასების დაყოვნებას ნაწლავში და ხელს უწყობს ქრონიკული კოლიტის ფორმირებას.

D-ვიტამინის დეფიციტი შესაძლოა განვიხილოთ როგორც კოლორექტალური კიბოს რისკ-ფაქტორი. უფრო მეტიც, რამდენიმე პროსპექტული კვლევით დადგენილია, რომ ორგანიზმში D ვიტამინის მცირე კონცენტრაცია დაკავშირებულია გაზრდილ სიკვდილიანობასთან კოლორექტალური კიბოს არსებობის დროს (Ng K et al 2008). 1,25 D₃ აინჰიბირებს სიმსივნური უჯრედების ზრდას ციკლინ-დამოკიდებული კინაზების ინჰიბიტორების-p21, p27 და ცისტატინ D-ს ექსპრესიისზრდით და პროლიფერაციული გენების-c-my და ციკლინ D1-ის ინჰიბირების გზით. (Padi SK, et al. 2013). D ვიტამინი ასევე ხელს უწყობს აპოპტოზის გაძლიერებას B-უჯრედული ლიმფომა 2 ტიპის ოჯახის შემადგენელი პროტეინების ექსპრესიის რეგულირების გზით. ამგვარად, მრავალ სასიგნალო მექანიზმში მონაწილეობისა და სამიზნე გენების რეგულაციის გზით 1,25 D₃ ჩართულია სხვადასხვა ბიოლოგიურ პროცესში. მიუხედავად იმისა, რომ სხვადასხვა პრეკლინიკური კვლევების მონაცემებით D ვიტამინი აინჰიბირებს სიმსივნური უჯრედების ინვაზიურობას და ამცირებს მეტასტაზირების უნარს, უმჯობესია D

ვიტამინის ეფექტურობის გამოყენება სიმსივნის ადრეული სტადიების დროს (Lidija Klampfer 2014).

ბუნებრივი ვიტამინები A, C და E ახდენს კანცეროგენების ინაქტივაციას, განსაკუთრებით საყურადღებოა C ვიტამინი, რადგან იგი ხასიათდება ანტიპროლიფერაციული, ციტოტოქსიური და გენოტოქსიური ეფექტებით სიმსივნური უჯრედების მიმართ (Pires *et al.*, 2016). ასკორბინის მჟავა ხელს უწყობს H_2O_2 -ის მიწოდებას ქსოვილებთან, რაც განაპირობებს სიმსივნური უჯრედების სიკვდილს სხვადასხვა მექანიზმების ჩართვით (Chen *et al.*, 2007; Du *et al.*, 2010). იგი აგრეთვე ზრდის მგრძნობელობას ისეთი ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მიმართ, როგორიცაა ირინოტეკანი და ოქსალიპლატინი (Ana S. Pires, Cláudia R. Marques, *et al.*, 2018)

რეგულარული ფიზიკური აქტივობა მნიშვნელოვნად ამცირებს კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკს (Fung and Brown, 2013). სხვადასხვა კვლევების მეტა-ანალიზით დადგინდა, რომ რეგულარული ფიზიკური აქტივობა 25%-ით ამცირებს კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკს, როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში (Wolin, *et al.*, 2007). ყოველივე ამის სავარაუდო მექანიზმია პროსტაგლანდინების კონცენტრაციის შემცირება, ნაწლავის მოქმედების გაუმჯობესება და იმუნური სისტემის უკეთესი ფუნქციონირება (Samad *et al.*, 2005). შესაბამისად სიმსუქნე გვევლინება კოლორექტალური კიბოს ერთერთ მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორად. დადგენილია, რომ BMI>30 კგ/მ² 20 % ით ზრდის კიბოს განვითარების რისკს სხეულის მასის ნორმალური ინდექსის მქონე ინდივიდებთან შედარებით (Moghaddam *et al.*, 2007).

ჰიპერტენზია, გლუკოზის მომატებული კონცენტრაცია, ჰიპერინსულინემია, შაქრიანი დიაბეტი და სხვა მეტაბოლური მდგომარეობები, რომლებიც ასოცირებულია ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის მატებასთან, დაკავშირებულია კოლორექტალური კიბოს განვითარებასთან. II ტიპის შაქრიანი დიაბეტი ზრდის კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკს 30%-მდე (Larsson *et al.*, 2005). ერთერთი ჰიპოთეზის მიხედვით ინსულინის და თავისუფალი IGF-1-ის დონის მატება იწვევს ნაწლავის ამომფენი ეპითელიუმის პროლიფერაციის ზრდას. რისკი განსაკუთრებით მაღალია იმ პაციენტებში, ვინც მკურნალობას იტარებს ინსულინით. უფრო მეტიც, სიმსივნის პროგრესირება ჰიპერინსულინემიის თანაარსებობის

პირობებში უფრო სწრაფად ხდება და სიკვდილიანობაც უფრო მაღალია. ამიტომ ყველა პაციენტს, ვისაც აღენიშნება ჰიპერინსულინემია, აუცილებლად უნდა ჩაუტარდეს კოლონოსკოპია ინსულინოთერაპიის დაწყებამდე და სკრინინგს შორის ინტერვალმა არ უნდა გადააჭარბოს 5 წელიწადს (Berster et al 2008).

თამბაქოს მოხმარება არა მხოლოდ ზრდის კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკს, არამედ ხელს უწყობს მის განვითარებას უფრო ადრეულ ასაკში. თამბაქოში შემავალი ჰეტეროციკლური ამინები, ნიტროზამინები და პოლიციკლური ნახშირწყალბადები ასევე განაპირობებენ კიბოს პრეკურსორი-ადენომატოზური პოლიპების განვითარებას (Botteri *et al.*, 2008). ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, რაც გულისხმობს მინიმუმ 100გ სასმლის მოხმარებას კვირაში, ზრდის კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკს დაახლოებით 19%-ით როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში. ეს გამოწვეულია აცეტალდეჰიდის პირდაპირი ზემოქმედებით დნმ-ზე და მისი დაზიანებით (Moskal *et al.*, 2007). რაც შეეხება მედიკამენტებს, ესტროგენი ამცირებს ნაღვლის მჟავების სინთეზს, ასევე ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის (IGF 1) დონეს (Campagnoli *et al.*, 2009) და შესაბამისად კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკსაც.

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ასევე დამცველობითი თვისებებით ხასიათდებიან. 2003 წელს ჩატარდა რანდომიზებული კვლევა, რომელშიც 1000 პაციენტი მონაწილეობდა. კვლევაში მონაწილე პაციენტებს აღენიშნებოდათ პოლიპოზის ანამნეზი და ისინი ყოველდღიურად მოიხმარდნენ ასპირინს. დადგინდა, რომ ასპირინის მოხმარების შედეგად მცირდებოდა განმეორებით პოლიპების განვითარების რისკი (Baron *et al.*, 2003). სხვადასხვა მონაცემების მიხედვით, არასტეროიდული საშუალებები ასევე ამცირებენ ადენოკარცინომის პროგრესირების რისკსაც (Peleg *et al.*, 1994).

2.5 ნაწლავის ანთებითი დაავადებები.

ნაწლავის ანთებითი დაავადებები-კრონის დაავადება და წყლულოვანი კოლიტი და პირველადი მასკლეროზებელი ქოლანგიტი წარმოადგენენ კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორებს. მთავარი პათოგენეზური მექანიზმი დაკავშირებულია ქრონიკულ ანთებით პროცესთან, რომლის დროსაც ხდება ციკლოოქსიგენაზას (COX-2), ანთებითი ციტოკინების და ქემოკინების გამოთავისუფლება. ეს ერთერთი ის მაგალითია, რომლის დროს ანთების

საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები დამცველობით ფაქტორად გვევლინება, რაც განპირობებულია ამ პრეპარატების მიერ ციკლოოქსიგენაზას ინჰიბირებით. თავის მხრივ, ციკლოოქსიგენაზა ასტიმულირებს ანთებითი ფაქტორების: ინტერლეიკინ 1-ის, γ -ინტერფერონის და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α -ს მომატებას (Azer SA. 2013). TNF გამოთავისუფლდება მაკროფაგების და T ლიმფოციტების მიერ, უკავშირდება TNF რეცეპტორს და იწვევს ანთებას და კოლიტთან დაკავშირებული კიბოს განვითარებას. თუმცა TNF-ის გარდა მნიშვნელოვანია სხვა ციტოკინების როლიც და გარემო ფაქტორების ზეგავლენაც (Fan W, Maoqing W, Wangyang C, et al., 2011). ოქსიდაციური სტრესი ასევე მონაწილეობს კანცეროგენეზის პროცესში, რადგან თავისუფალი რადიკალები აზიანებენ ცილებს და ნუკლეინის მჟავებს და იწვევენ დენატურაციას. ოქსიდაციური სტრესის გამომწვევი არის ანთებითი რეაქცია და ამ დროს ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების მიერ გამომუშავებული რეაქტიული ჟანგბადი და აზოტის ნაერთები. ანთებით ქსოვილში იზრდება NO-სინთეტაზას ექსპრესია (Klaunig JE, et al 1998). საბოლოოდ კი ხდება ისეთი მნიშვნელოვანი გენების დაზიანება, როგორიცაა p53 და დნმ-ის თანმიმდევრობის დაზიანების აღმდგენი გენები (Kraus S, Arber N. 2009).

3. კოლორექტალური კიბოს განვითარების მოლეკულური მექანიზმები

3.1 APC/ β კატენინის გზა

ხასიათდება ქრომოსომული არასტაბილურობით, რომელიც იწვევს ონკოგენების და სიმსივნის სუპრესორი გენების მუტაციების ეტაპობრივ დაგროვებას. ამ დროს ჯერ ვითარდება მცირე ზომის ადენომა, შემდეგ კი დისპლაზია და ავთვისებიანი სიმსივნე. გენეტიკური ცვლილებებიდან მნიშვნელოვანია APC გენის დელეცია. მისი ლოკუსია 5q21 და აკოდირებს ცილას, რომელიც უკავშირდება მიკრომილაკებს, განაპირობებს უჯრედების მიგრაციას და ადჰეზიას და ასევე მონაწილეობს β კატენინის რეგულაციაში. კოლორექტალური კიბოს შემთხვევათა 80%-ზე მეტში ვლინდება APC გენის მუტაცია, 50%-ში კი β კატენინის მუტაცია. β კატენინი შედის კადჰერინების ადჰეზიურ კომპლექსში, ბირთვში გადაადგილებისას კი წარმოადგენს ტრანსკრიფციის ფაქტორს. ბირთვში მის ტრანსპორტირებაში მონაწილეობს ტრანსკრიფციის ფაქტორები: T-უჯრედული ფაქტორი (TCF) და

ლიმფოიდური გამაძლიერებელი ფაქტორი. β კატენინ-TCF-ის კომპლექსის მიერ გააქტივებული გენები (c-MYC, D1 ციკლინი) მონაწილეობენ უჯრედების პროლიფერაციასა და აპოპტოზში. ამიტომ APC გენის დელეცია იწვევს უჯრედის ადჰეზიის შემცირებას და პროლიფერაციის გაძლიერებას. გარდა ამისა, 1 სმ-ზე დიდი ზომის ადენომების 50%-ში და კარცინომების 50%-ში ვლინდება k-ras გენის მუტაცია, კარცინომის 70-80%-ში p53 გენის დელეცია და ტელომერაზას აქტივაცია.

3.2 მიკროსატელიტური არასტაბილურობის გზა

მიკროსატელიტური არასტაბილურობის გზა ხასიათდება დნმ-ის რეპარაციული გენების ანომალიით. მსხვილი და სწორი ნაწლავის მემკვიდრული არაპოლიპოზური სიმსივნეების სინდრომის დროს გამოვლენილია hMSH2 (2p22), hMLH1 (3p21), MSH 6 (2p21), hPMS1 (2q31-33) და hPMS2 (7p22) გენების მუტაცია, რაც იწვევს ნუკლეოტიდური მიკროსატელიტების არასტაბილურობას. ამ სინდრომის დროს პაციენტი იზადება გენის ერთი ალელის მუტაციით („პირველი დარტყმა“ Knudson-ის ჰიპოთეზის მიხედვით), ზოგიერთი ორგანოს (მსხვილი ნაწლავის, კუჭი, ენდომეტრიუმი) უჯრედებში მაღალია მგრძნობელობა მეორე სომატური მუტაციისადმი („მეორე დარტყმა“), რაც იწვევს ნორმალური ალელის ინაქტივაციას (ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა) და სიმსივნეების განვითარებას. სპორადული კარცინომების 10-15%-ში ვლინდება ანალოგიური რეპარაციული გენების მუტაციები, ზოგჯერ უჯრედის პროლიფერაციაში მონაწილე გენების (TGF- β და BAX) მიკროსატელიტური თანმიმდევრობის ცვლილება. მიკროსატელიტური არასტაბილურობა გამოვლენილია ჰიპერპლაზიურ პოლიპებშიც. კანცეროგენეზის ეს გზა განაპირობებს სიმსივნეში მუცინის ჭარბ შემცველობას და ლიმფოციტურ ინფილტრაციას, ხოლო პროგნოზი უკეთესია, ვიდრე პირველი გზის დროს (გ. ბურკადე, გ. ტურაშვილი, 2006).

4. სწორი ნაწლავის კიბოს ჰისტოპათოლოგიური ვარიანტები

კოლორექტალური კიბოს 90%-ზე მეტი შეადგენს ადენოკარცინომას, რომელიც ვითარდება კოლორექტალური ლორწოვანი შრის ეპითელური უჯრედებიდან. სხვა იშვიათი ვარიანტებია ნეიროენდოკრინული, ბრტყელუჯრედოვანი, ადენოსქვამოზური, თითისტარისებრუჯრედოვანი და არადიფერენცირებული კარცინომა. ჩვეულებრივ ადენოკარცინომა წარმოდგენილია ჯირკვლოვანი

ფორმაციით, რაც საფუძვლად უდევს სიმსივნის ჰისტოლოგიურ გრადაციას. კარგად დიფერენცირებული ადენოკარცინომის შემთხვევაში სიმსივნის 95%-ზე მეტი წარმოდგენილია ჯირკვლოვანი ფორმაციით, საშუალოდ დიფერენცირებულის დროს 50-95%, არადიფერენცირებულის დროს კი <50%. კოლორექტალური ადენოკარცინომების ძირითადი ნაწილი (~70%) საშუალოდ დიფერენცირებულია. სიმსივნის ასეთი ჰისტოლოგიური გრადაცია წარმოადგენს კლინიკური სტადირებისგან დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს, არადიფერენცირებული სიმსივნეები ხასიათდება უფრო ცუდი გამოსავლით კარგად და საშუალოდ დიფერენცირებულისგან განსხვავებით.

სწორი ნაწლავის სიმსივნეების უმრავლესობა დიაგნოსტირდება ენდოსკოპიური მასალის მორფოლოგიური კვლევით. მიკროსკოპული კვლევის მთავარი ასპექტი არის ინვაზიის ხარისხის განსაზღვრა. ეს კი საკმაოდ რთულია, თუ ბიოფსია ზედაპირულია. თუ შესაძლებელია ლორწოვანი გარსის კუნთოვანი შრის იდენტიფიცირება, უნდა განისაზღვროს სიმსივნური უჯრედების გავრცელება მასში. ინვაზიური კარცინომა როგორც წესი ვრცელდება ლორწოვანი გარსის კუნთოვანი შრის მიღმა, ჩაზრდილია ლორწვეშა შრეში და ზოგჯერ მჭიდრო ურთიერთობაშია ლორწვეშა შრის სისხლძარღვებთან. ინვაზიის სხვა მნიშვნელოვანი მახასიათებელია დესმოპლაზია ან დესმოპლაზიური რეაქციის არსებობა, სიმსივნური უჯრედების გარშემო ფიბროზული პროლიფერაცია სიმსივნის ინვაზიური ზრდის საპასუხოდ. ინვაზიური კოლორექტალური კარცინომის დროს ასევე შეინიშნება ნეკროზული დაშლის პროდუქტები ლორწოვან გარსში არსებული ჯირკვლების სანათურში. ეს მახასიათებელი ხშირად მიუთითებს უცნობი მეტასტაზური დაზიანების დროს პირველადი კერის ლოკალიზაციაზე.

ტერმინი ინვაზიის მნიშვნელობა განსხვავებულია კოლორექტალური და სხვა გასტროინტესტინული (საყლაპავი, კუჭი, წვრილი ნაწლავი) სიმსივნეების დროს. ამ უკანასკნელის შემთხვევაში ინვაზიური კარცინომა დიაგნოსტირდება მაშინ, როდესაც აღინიშნება ინვაზია ლორწოვან შრეში (pT1). კოლორექტალური კიბოს დროს კი pT1-ის დიაგნოზის დასასმელად საჭიროა ინვაზია ლორწვეშა შრეში. ამის მიზეზი კი ისაა, რომ ლიმფური კვანძების სიმცირის გამო, საკუთარ ფირფიტასა და ლორწოვანი გარსის კუნთოვან შრეში ინვაზია არ ხასიათდება ნოდალური ან შერეული მეტასტაზირების გაზრდილი რისკით. შესაბამისად, ლორწოვანში ინვაზია

the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual-ის მიერ კლასიფიცირდება, როგორც carcinoma in situ.

4.1 მუცინური ადენოკარცინომა

ამ ჰისტოლოგიური ვარიანტის დროს სიმსივნის მოცულობის 50%-ზე მეტი წარმოდგენილია ექსტრაცელულური მუცინით. მუცინურ ადენოკარცინომას ახასიათებს დიდი ზომის ჯირკვლოვანი სტრუქტურების და მუცინის ტბების არსებობა. ასეთი ტიპის სიმსივნეში ასევე შესაძლებელია სხვა მრავალი სახის, მაგალითად ბეჭდისებრი უჯრედის ნახვა. მუცინური ადენოკარცინომის პროგნოზი განსხვავდება ჩვეულებრივი ადენოკარცინომის პროგნოზისგან, რაც ნაჩვენებია რამდენიმე კვლევით (Verhulst J, et al 2005). მუცინური ადენოკარცინომა ძალიან ხშირად გვხვდება მემკვიდრეობითი არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბოს (HNPCC ან ლინჩის სინდრომი) და მიკროსატელიტური არასტაბილურობის (high-level MSI, Microsatellite instability) მქონე სიმსივნეების დროს.

4.2 ბეჭდისებრუჯრედოვანი ადენოკარცინომა

კოლორექტალური ბეჭდისებრუჯრედოვანი ადენოკარცინომა საკმაოდ იშვიათია და გვხვდება შემთხვევათა დაახლოებით 1%-მდე. ასეთ დროს უჯრედების 50%-ზე მეტი ავლენს ბეჭდისებრუჯრედოვანი ადენოკარცინომისთვის დამახასიათებელ ნიშნებს, როგორიცაა ინტრაციტოპლაზმური მუცინის შემცველი ვაკუოლი, რომელიც უჯრედის ბირთვს გადაადგილებს პერიფერიისკენ. ბეჭდისებრუჯრედოვანი ადენოკარცინომა არის არადიფერენცირებული და ხასიათდება უფრო ცუდი პროგნოზით, ვიდრე მუცინური ადენოკარცინომა (Kang H, et al., 2005. Chen JS et al., 2010).

4.3 მედულური ადენოკარცინომა

სწორი ნაწლავის მედულური ადენოკარცინომა კიდევ უფრო იშვიათია, ვიდრე ბეჭდისებრუჯრედოვანი ადენოკარცინომა, სიმსივნის ეს ჰისტოლოგიური ვარიანტი ხასიათდება ეპითელიოიდური ნეოპლასტიური უჯრედების გროვებით, რომელთაც აქვთ დიდი ზომის ვეზიკულური ბირთვი, ბირთვაკი და საკმაოდ დიდი ზომის ციტოპლაზმა. მათ აქვთ მკაფიო საზღვრები და გარშემორტყმულია ინფილტრაციული ლიმფოციტებით. მედულური კარცინომა ასოცირებულია მიკროსატელიტური არასტაბილურობის (high-level MSI, Microsatellite instability) მქონე სიმსივნეებთან. ხასიათდება ძირითადად კარგი პროგნოზით.

4.4 იმუნოჰისტოქიმიური ფენოტიპი

ყველაზე გავრცელებული იმუნოჰისტოქიმიური მარკერებია ციტოკერატინი 20 (CK20) და 7 (CK7). კოლორექტალური ადენოკარცინომის ყველაზე ხშირი იმუნოფენოტიპია დადებითი ციტოკერატინ 20 და უარყოფითი ციტოკერატინ 7, თუმცა შემთხვევათა 20%-ში შეიძლება შეგვხვდეს უარყოფითი CK20/დადებითი CK7 ან უარყოფითი CK20/უარყოფითი CK7. CK20-ის ექსპრესიის შემცირება ან არარსებობა დაკავშირებულია მიკროსატელიტურ არასტაბილურობასთან. CDX2 არის ენტერალური დიფერენციაციის მარკერი და დადებითია კოლორექტალური ადენოკარცინომის შემთხვევათა 90%-ში, თუმცა იგი ასევე დადებითი ნებისმიერი ენტერული დიფერენციაციის მქონე კარცინომის დროს და ამიტომ ნაკლებად სპეციფიკურია. მედულური კარცინომა უმრავლეს შემთხვევაში ხასიათდება უარყოფითი CK20 და CK7-თ, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია მიკროსატელიტური არასტაბილურობის მაღალ მაჩვენებლებთან მედულური კარცინომის დროს (McGregor DK et al., 2004).

4.5 სწორი ნაწლავის კიბოს პათოლოგიური სტადირება

ქირურგიული ჩარევის დროს ამოკვეთილი პრეპარატის ჰისტოლოგიური გამოკვლევა შეუცვლელია სიმსივნის ინვაზიის სიღრმის (T) და ლამფური კვანძების დაზიანების (N) განსაზღვრისთვის. T1-გულისხმობს სიმსივნის ინვაზიას ლორწოვან შრეში, T2-ინვაზიას საკუთრივ კუნთოვან შრეში, T3-ინვაზიას საკუთრივ კუნთოვანი შრის მიღმა პერირექტალურ ქსოვილებში. T4a და T4b-ს განსაზღვრა შედარებით პრობლემატურია, ზოგადად T4a გულისხმობს სიმსივნის პენეტრაციას ვისცერალურ პერიტონეუმში, თუმცა ვისცერალური პერიტონეუმის დაზიანება შესაძლოა ვერ შეფასდეს იმ შემთხვევაში, როდესაც პრეპარატის ნიმუშები არასწორადაა არჩეული ჰისტოლოგიური გამოკვლევისთვის, გარდა ამისა ვისცერალური პერიტონეუმი შესაძლოა გავდეს რადიალურ ან მეზენტერულ კიდეს-არაპერიტონიზებულ ზედაპირს, რომელიც შექმნილი ქირურგიული რეზექციით. T3 სიმსივნე შესაძლოა მოიცავდეს რადიალურ კიდეს, T4-ს კი ჰქონდეს უარყოფითი რადიალური კიდე. ასევე ქირურგიული ჩარევის დროს განვითარებული (იატროგენული) პერფორაცია შესაძლოა წაგავდეს ჭეშმარიტ სიმსივნის პერფორაციას, ამიტომ ამ ორი მდგომარეობის დიფერენცირებაში აუცილებლად უნდა ჩაერთოს ქირურგი. მნიშვნელოვანია ისიც, რომ სხვა მეზობელ ორგანოსთან ადჰეზია არ ნიშნავს

აუცილებლად T4 სტადიის არსებობას. ჰისტოლოგიურად ადჰეზიური საიტი შესაძლოა წარმოდგენილი იყოს მხოლოდ ანთებითი რეაქციით და ფიბროზით.

T4a დაზიანება დიაგნოსტიკდება, როდესაც: 1.სეროზულ ზედაპირზე ვლინდება სიმსივნური უჯრედები ანთებითი რეაქციით, მეზოთელური ჰიპერპლაზიით და/ან ეროზიით. 2.სეროზულ ზედაპირზე აღინიშნება ცალკეული სიმსივნური უჯრედები და ასევე დაწყულულება. (College of American Pathologists (CAP)) (Matthew Fleming, 2012)

5. სწორი ნაწლავის კიბოს კლინიკური სურათი

სწორი ნაწლავის კიბოს ყველაზე ხშირი სიმპტომი არის სისხლდენა და იგი გვხვდება პაციენტთა 60 %-ში. როგორც წესი, გამოიყოფა მცირე რაოდენობით სისხლი, რომელიც შერეულია ფეკალურ მასებთან. ზოგიერთ შემთხვევაში სისხლდენასთან ერთად აღინიშნება ლორწოვანი გამონადენის არსებობაც. პროფუზული სისხლდენა და ანემია საკმაოდ იშვიათია. მეორე ყველაზე გავრცელებული სიმპტომი არის ნაწლავის მოქმედების შეცვლა, რაც აღინიშნება პაციენტთა დაახლოებით 43%-ში. ასეთ დროს ვლინდება დიარეა ან შეკრულობა ან მათი მონაცვლეობა. დიარეა საკმაოდ ხშირია, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნე აზიანებს ნაწლავის ხაოებსა და კრიპტებს. ასეთ დროს შესაძლოა გამოვლინდეს ჰიპოკალიემიაც. სიმსივნეები, რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან სწორი ნაწლავის ქვედა მესამედში ხასიათდებიან ტენეზმებით და დეფეკაციით ხშირი მოთხოვნილების არსებობით, რასაც თან სდევს მცირე რაოდენობით სისხლის, ლორწოს, ჩირქის და გაზების გამოყოფა. დეფეკაციის შემდეგ პაციენტებს აქვთ დაუკმაყოფილებლობის გრძნობა და რჩებათ სწორ ნაწლავში უცხო სხეულის შეგრძნება.

ლაბორატორიული ტესტი ფარულ სისხლდენაზე დადებითი შემთხვევათა 26 %-ში, მუცლის ტკივილი კი ვითარდება პაციენტთა დაახლოებით 20%-ში. იმ შემთხვევაში, როდესაც სიმსივნე ნაწილობრივ ახშობს ნაწლავის სანათურს, შესაძლოა განვითარდეს მუცლის ძლიერი ტკივილი და შებერილობა. ზურგის ტკივილი აღინიშნება დაავადების შორსწასულ შემთხვევაში და მისი გამომწვევი მიზეზია სიმსივნის ზეწოლა ნერვულ წნულებზე. თუ სიმსივნური ქსოვილი აწევა ან ჩაზრდილია შარდის ბუშტსა და პროსტატაში, ვლინდება დიზურიული მოვლენებიც.

სხვა ძალიან იშვიათი გამოვლინებებია პერიტონიტი (3%-ში, ნაწლავის პერფორაციის ფონზე) ან სიყვითლე (<1%), რომელიც ვითარდება ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანების ფონზე (Burt Cagir *et al.*, 2018).

6. სწორი ნაწლავის კიბოს კლასიფიკაცია

ყველაზე ფართოდ გავრცელებულია სწორი ნაწლავის კიბოს საერთაშორისო TNM კლასიფიკაცია, რომლის მიხედვითაც ხდება დაავადების სტადიის, გავრცელების განსაზღვრა და მკურნალობის მეთოდის შერჩევა.

T-პირველადი სიმსივნე, N-რეგიონული ლიმფური კვანძები, M-შორეული მეტასტაზები:

TX-პირველადი სიმსივნის გამოვლენა შესაფასებლად საკმარისი მონაცემები არ არის.

T0-პირველადი სიმსივნე არ ვლინდება.

Tis-პრეინვაზიური კარცინომა: სიმსივნის ინტრაეპითელური გავრცელება. სიმსივნე ვრცელდება საკუთარ ფირფიტამდე, თუმცა არ აღინიშნება ლორწოვანი გარსის კუნთოვანი შრის (muscularis mucosae) დაზიანება.

T1-სიმსივნე ვრცელდება ლორწვეშა შრეშიც, თუმცა არ აღინიშნება საკუთრივ კუნთოვან გარსში ჩაზრდა.

T2-სიმსივნე ჩაზრდილია საკუთრივ კუნთოვან გარსში.

T3-სიმსივნე ვრცელდება პერირექტალურ ქსოვილებში

T4-სიმსივნე ინვაზირებს ვისცერულ პერიტონეუმში ან ჩაზრდილია ირგვლივ მდებარე ორგანოებში.

- T4a-სიმსივნე ჩაზრდილია ვისცერულ პერიტონეუმში.
- T4b-სიმსივნე ჩაზრდილია სწორი ნაწლავის მეზობელ ორგანოებში.

NX-რეგიონული ლიმფური კვანძების შესაფასებლად საკმარისი მონაცემები არ არის.

N0-რეგიონული ლიმფური კვანძების დაზიანება არ აღინიშნება.

N1-დაზიანებულია 1-3 ლიმფური კვანძი, ან ვლინდება სიმსივნის დეპოზიტები და ყველა ლიმფური კვანძი ნეგატიურია.

- N1a-პოზიტიურია 1 რეგიონული ლიმფური კვანძი.
- N1b-პოზიტიურია 2 ან 3 რეგიონული ლიმფური კვანძი.

- N1c-ლიმფური კვანძები ნეგატიურია, თუმცა აღინიშნება სიმსივნური დეპოზიტები სუბსეროზულ, მეზენტერულ, პერიკოლიკურ ან პერირექტალურ/მეზორექტალურ ქსოვილში.

N2-პოზიტიური 4 ან მეტი რეგიონული ლიმფური კვანძი.

- N2a-პოზიტიურია 4-6 რეგიონული ლიმფური კვანძი.
- N2b-პოზიტიურია 7 ან მეტი რეგიონული ლიმფური კვანძი.

M0-შორეული მეტასტაზების არსებობის ნიშნები არ არის.

M1-ვლინდება მეტასტაზები ერთ ან მეტ შორეულ ორგანოში ან პერიტონეალურ ზედაპირზე.

- M1a-ვლინდება მეტასტაზები ერთ შორეულ ორგანოში, მაგრამ პერიტონეალური მეტასტაზების ნიშნები არ არის.
- M1b-ვლინდება მეტასტაზები ორ ან მეტ შორეულ ორგანოში, მაგრამ პერიტონეალური მეტასტაზების ნიშნები არ არის.
- M1c-ვლინდება მეტასტაზები მხოლოდ პერიტონეალურ ზედაპირზე ან სხვა შორეულ ორგანოებშიც.

სწორი ნაწლავის კიბოს სტადირება.

	T	N	M
სტადია 0	Tis	N0	M0
სტადია I	T1-T2	N0	M0
სტადია IIA	T3	N0	M0
სტადია IIB	T4a	N0	M0
სტადია IIC	T4b	N0	M0
სტადია IIIA	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0
სტადია IIIB	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	M0
სტადია IIIC	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-N2	M0
სტადია IVA	ნებისმიერი T	ნებისმიერი N	M1a
სტადია IVB	ნებისმიერი T	ნებისმიერი N	M1b
სტადია IVC	ნებისმიერი T	ნებისმიერი N	M1c

AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017.

7.სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობის ეფექტურობის

განმსაზღვრელი ფაქტორები

სწორი ნაწლავის კიბოს დროს არსებობს გარკვეული ფაქტორები, რომლებიც მეტნაკლებად განსაზღვრავენ ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობას და დაავადების გამოსავალს. აღნიშნული ფაქტორები შეგვიძლია პირობითად დავყოთ სამ ჯგუფად, ესენია: სიმსივნესთან ასოცირებული ფაქტორები, პაციენტებთან

დაკავშირებული ფაქტორები და მკურნალობის დაწყებამდე არსებული
ლაბორატორიული მონაცემები.

7.1 სიმსივნესთან ასოცირებული ფაქტორები

დიგიტალური რექტალური გამოკვლევით (DRE) შესაძლოა გამოვლინდეს
სიმსივნის ზომა, ლოკალიზაცია, დაწყლულების არსებობა და ფიქსაცია ირგვლივ
მდებარე ქსოვილებთან. DRE გვაძლევს ასევე წარმოდგენას სფინქტერის
მდგომარეობასა და ფუნქციაზე, რაც გასათვალისწინებელია სფინქტერ-
შემანარჩუნებელი ოპერაციის წარმოებისას. რამდენიმე კვლევის მონაცემებით
სიმსივნის ზომა <3სმ-ზე არის მნიშვნელოვანი ფაქტორი, რომელიც განსაზღვრავს
პრეოპერაციულ ქიმიოთერაპიულ თერაპიაზე სრულ პათოლოგიურ პასუხს.
გასათვალისწინებელია სიმსივნის ლოკალიზაცია: სხივური თერაპია ამცირებს
ადგილობრივ რეციდივს ყველა ლოკალიზაციის სიმსივნის დროს, თუმცა “Swedish
Trial”-კვლევის მიხედვით ეს ეფექტი უფრო მეტად გამოხატულია შუა (6-12 სმ
ანუსიდან) და ქვედა მესამედში (0-6 სმ) ლოკალიზებული სიმსივნეების შემთხვევაში,
“Dutch Trial”-კვლევის მიხედვით კი შუა მესამედში არსებული სიმსივნეების დროს.
“Dutch Trial” კვლევის მონაცემებით, სხივური თერაპიის ეფექტი იზრდება, ანუსიდან
სიმსივნემდე არსებული მანძილის ზრდასთან ერთად, თუმცა თუ გამოირიცხებიან
პაციენტები რეზექციის დადებითი კიდეებით (რაც უფრო ხშირია ქვედა მესამედში
ლოკალიზებული სიმსივნეების დროს), ადგილობრივი რეციდივის განვითარება
აღარ არის დამოკიდებული სიმსივნის ლოკალიზაციაზე.

ენდორექტალური ულტრაბგერით (ERUS) ძალიან ზუსტად არის შესაძლებელი
T სტადიის განსაზღვრა, განსაკუთრებით ისეთ შემთხვევაში, როდესაც საჭიროა T1-სა
და T2-ის ერთმანეთისგან განსხვავება, რადგან T1 სტადიის მქონე პაციენტებში
შესაძლოა ლოკალური ექსციზიის წარმოება დამატებითი რისკ-ფაქტორების გარეშე.
ასევე ენდორექტალური ულტრაბგერით შესაძლებელია T3 სტადიის პაციენტების
გამიჯვნა T2-სგან, რაც მნიშვნელოვანია ნეoadიუვანტური მკურნალობის
ჩასატარებლად. თუმცა კვლევის ამ მეთოდის გამოყენება შეუძლებელია მაღალი
ლოკალიზაციის სიმსივნეების და ნაწლავის სანათურის სტენოზის დროს. სიმსივნის
პერირექტალურ ცხიმში და მიმდებარე ორგანოებში ინვაზიაზე წარმოდგენას ERUS-
სთან შედარებით უფრო ზუსტად გვაძლევს კტ და მრტ კვლევა. მრტ კვლევა

განსაკუთრებით ზუსტია ანალური სფინქტერის, ანუსის ამწევი კუნთის და მეზორექტალური ფასციის პროცესში ჩართვის შესაფასებლად, განსაკუთრებით სწორი ნაწლავის ქვედა მესამედში მოთავსებული სიმსივნეების დროს.

პრეოპერაციული მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრის მიზნით განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია N-სტატუსის შეფასება. ლიმფური კვანძების მეტასტაზურ დაზიანებაზე მიუთითებს ზომა >9მმ-ზე, სიგნალის შერეული ინტენსივობა და არასწორი კონტურები. ლიმფური კვანძების მდგომარეობის შეფასება შესაძლებელია ERUS, რომელიც ზომის გარდა გასნაზღვრავს ფორმას, საზღვრების და კონტურების სისწორეს და ჰეტეროგენურ სტრუქტურას. მორფოლოგიური მახასიათებლების გარკვევით დადგენა შესაძლებელია, თუ ლიმფური კვანძების დიამეტრი მეტია 6მმ-ზე.

დაავადების ადგილობრივი და შორეული გავრცელების ერთერთი დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორი, კომბინირებული მკურნალობისა თუ მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის შემდგომ არის სიმსივნის გავრცელება მეზორექტალური რეზექციის კიდეებში. მრტ კვლევა საკმაოდ მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაძლევს CRM (circumferential resection margin)-ის შესახებ (განსაკუთრებით CRM< ან = 1 vs CRM>1 მმ). MERCURY კვლევის შედეგების მიხედვით პრეოპერაციული მრტ კვლევით შესაძლებელია გამოვლინდეს სიმსივნეები, რომლებიც დაშორებულია მეზორექტალური ფასციიდან მმ-ზე ნაკლები მანძილით და რომელთა შემთხვევაში განსაკუთრებით მაღალია პათომორფოლოგიური კვლევით დადებითი რეზექციის კიდეების არსებობის რისკი. (MERCURY Study Group (2007). თუმცა ერთეული ლოკალური, კარგად ინკაფსულირებული ლიმფური კვანძი, რომელიც ახლოსაა მეზორექტალურ ფასციასთან არ წარმოადგენს რისკ-ფაქტორს ადგილობრივი რეციდივით. მაგნიტო-რეზონანსული კვლევით ადგილობრივი რეციდივის განმსაზღვრელი ერთერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი პარამეტრის- T სტადიის შეფასება ხდება კრიტერიუმებით, რომელიც მოცემულია ცხრილში N5.

სწორი ნაწლავის კიბოს T სტადიის შეფასების კრიტერიუმები მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით.

T სტადია	გამოსახულება
1	დაბალი ინტენსივობის სიგნალი ლორწქვეშა შრეში, თუმცა არ ვლინდება სიგნალი ცირკულარულ ლორწოვან შრეში
2	საშუალო ინტენსივობის სიგნალი კუნთოვან შრეში. პერირექტალურ ცხიმში პათოლოგიური სიგნალი არ ვლინდება.
3	ფართო ამოზნექილი ან კვანძის ფორმის საშუალო ინტენსივობის სიგნალი კუნთოვანი შრის გარეთ.
4	ანომალური სიგნალი ვრცელდება მეზობელ ორგანომდე ან პერიტონეალურ ნაკეცამდე.

ადგილობრივი რეციდივი თანაბრად გვხვდება cT2 და T3a სტადიების შემთხვევაში, მაგრამ დიდად განსხვავდება T3a და T3b სტადიების დროს და დამოკიდებული N სტატუსზე.

მრტ კვლევით ხდება ასევე ექტრამურული ვასკულური ინვაზიის (EMVI) განსაზღვრა. ექტრამურული ვასკულური ინვაზია დიაგნოსტირდება, როცა სიმსივნური ინფილტრაცია ვრცელდება საკუთრივ კუნთოვანი შრის მიღმა არსებულ სისხლძარღვებში. დაავადების ამგვარი გავრცელება გვხვდება შემთხვევათა 50%-ში და ფასდება, როგორც T3-T4 სტადია. ცხრილი N6-ში მოწოდებულია ექტრამურული ვასკულური ინვაზიის შეფასების კლასიფიკაცია:

ექტრამურული ვასკულური ინვაზიის შეფასების კრიტერიუმები მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით.

EMVI-MRI	EMVI-STATUS	
0	-	სიმსივნის გავრცელების ზონაში სისხლძარღვი არ არის
1	-	მინიმალური გავრცელება სისხლძარღვის გასწვრივ, ინვაზიის გარეშე
2	-	მკაფიო გავრცელება სისხლძარღვის გასწვრივ, ინვაზიის გარეშე
3	+	საშუალო ინტენსიობის სიგნალი უმნიშვნელოდ გაფართოებული სისხლძარღვის სანათურში
4	+	სისხლძარღვის არასწორი კონტური, სიმსივნის დამადასტურებელი სიგნალი

Kwok H, Bissett IP, Hill GL (2000) Preoperative staging of rectal cancer.

ყველა აღნიშნული რისკ-ფაქტორი გვებმარება პრეოპერაციული მკურნალობის ტაქტიკის გადაწყვეტაში: მაგალითად ჩავატაროთ მხოლოდ RT კარგი პროგნოზული მახასიათებლების მქონე სიმსივნეების დროს (cT3a/b, cN0, ზედა და შუა მესამედებში ლოკალიზებული სიმსივნე, CRM >1 მმ) თუ ჩავატაროთ CRT საშუალო (>cT3a/b, CRM >1 მმ) და ცუდი პროგნოზული ფაქტორების მქონე სიმსივნეების დროს (T4; CRM < 1 მმ, cN2; ექტრამურული ვენური ინვაზია).

7.2 მკურნალობის დაწყებამდე არსებული ლაბორატორიული მონაცემები

კარცინომბრიონული ანტიგენის (CEA) მომატებული კონცენტრაცია დაავადების კლინიკური გამოვლინების პერიოდში არის უარყოფითი რისკ-ფაქტორი. ასეთ პაციენტებში უფრო მცირეა გადარჩენადობა და რადიკალური ქირურგიული ჩარევის შემდეგ დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი. ერთერთი კვლევის მიხედვით (კორეა) პაციენტებს, რომელთაც ნეოადიუვანტურ CRT-მდე ჰქონდათ CEA > 6 ნგ/მლ, ხოლო CRT მკურნალობის შემდეგ მისი კონცენტრაცია დაუქვეითდათ

70%-ით ან მეტით, აღნიშნულობდათ დაავადებისგან თავისუფალი უფრო ხანგრძლივი პერიოდი. (Yang SS et al (2011). ასევე ნეოადიუვანტურ ქიმიოსხივურ თერაპიამდე არსებული CEA-ს მაჩვენებელი $>5\text{ნგ/მლ}$ -ზე ასოცირებულია მკურნალობაზე სიმსივნის შედარებით სუსტ პასუხთან.

ასევე ერთერთი კვლევის მონაცემებით, მკურნალობამდე არსებული ანემია $\text{Hb}<9.0\text{ გ/დლ}$ ასოცირებულია CRT-ზე სიმსივნის ცუდ პასუხთან და შესაბამისად მკურნალობის დაწყებამდე და მის განმავლობაში მნიშვნელოვანია ანემიის კორექცია. (Park KS et al 2009)

7.3 პაციენტებთან დაკავშირებული ფაქტორები

კოლორექტალური კიბოს რეზექციის შემდეგ სიცოცხლის ხანგრძლივობა უფრო მეტია ქალებში მამაკაცებთან შედარებით. კვლევებით ნაჩვენებია, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ქალების საშუალო ასაკი უფრო მეტი იყო მამაკაცებთან შედარებით და ასევე მათ უტარდებოდათ უფრო ნაკლებად აგრესიული თერაპია, სიცოცხლის ხანგრძლივობა მაინც მეტი იყო აღნიშნულ ჯგუფში.

5 კლინიკური კვლევის მონაცემებით, პროგნოზირებული რადიოთერაპიის (სტანდარტული ფრაქციონირებით 5 FU-სთან კომბინაციაში ან მის გარეშე) შემდეგ საერთო გადარჩენადობა უფრო მაღალი იყო ქალებში მამაკაცებთან შედარებით, თუმცა არ აღინიშნებოდა განსხვავება სქესის მიხედვით დაავადების ადგილობრივი და შორეული გავრცელების თვალსაზრისით. (Lammering G et al 2011). ასევე CRT-სთან ასოცირებული მწვავე ტოქსიურობა უფრო მეტად გამოხატულია ქალებში. ეს სავარაუდოდ გამოწვეულია დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას (ფერმენტი, რომელიც მონაწილეობს 5-FU-ს მეტაბოლიზმში) ექსპრესიის განსხვავებული მაჩვენებლებით ქალებსა და მამაკაცებში.

სხეულის მასის ინდექსი ასევე ერთერთი რისკ-ფაქტორია. მაღალი BMI-ს არსებობის შემთხვევაში მამაკაცებში დაბალია სფინქტერის შენარჩუნების და მაღალია ადგილობრივი რეციდივის რისკი, თუმცა მაღალი BMI ასევე მცირეა მწვავე ტოქსიურობის (ლეიკოპენიის და სტომატიტის) რისკი 5-FU-თი მკურნალობის დროს.

7.4 ბიოქიმიური და მოლეკულური ფაქტორები

ნეოადიუვანტურ ქიმიო-სხივურ თერაპიაზე სიმსივნის პასუხი საკმაოდ ვარიაბელურია და დამოკიდებულია ისეთ ბიომარკერებზე, როგორიცაა p53,

ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი (EGFR), თიმიდინ სინთეტაზა (TYMS), ki-67, p21, bax/bcl2.

EGFR-არეგულირებს პროლიფერაციას, აპოპტოზსა და დიფერენციაციას. მისი ჰიპერექსპრესია ასოცირდება შედარებით ცუდ პროგნოზთან და მკურნალობაზე პასუხიც შედარებით უკეთესია მაშინ, როდესაც დაბალია მისი ექსპრესია.

კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია EGF რეცეპტორის ექსპრესიის ხარისხი და არა ის, დადებითია თუ უარყოფითი სიმსივნე EGFR-ის ექსპრესიაზე.

თიმიდინ სინთეტაზა (TYMS)-არის ფერმენტი, რომელიც მონაწილეობს დნმ-ის სინთეზში და არის სამიზნე ქიმიოპრეპარატ 5-FU-სთვის, შესაბამისად მისი ჰიპერექსპრესიის დროს აღინიშნება რეზისტენტობა ამ პრეპარატის მიმართ.

ki-67 ასევე პროლიფერაციის მარკერია. იგი, ისევე როგორც p53 გენის მუტაცია წარმოადგენს ცუდ პროგნოზულ ფაქტორს.

რაც შეეხება p21-ს, იგი წარმოადგენს სიმსივნის სუპრესორ გენს, აქტიურდება დნმ-ის დაზიანების დროს და წყვეტს უჯრედის ციკლს. მუტანტური p21 ახდენს აპოპტოზის სუპრესიას და ამ დროს იქნება ხელსაყრელი პირობები სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციისათვის. მუტანტური p21-ის ჰიპერექსპრესია ასევე საკმაოდ ცუდ პროგნოზულ ფაქტორად ითვლება და აქვეითებს მგრძნობელობას ქიმიო-სხივურ თერაპიაზე.

bax/bcl2 ცილები ჩართულია აპოპტოზის პროცესში. Bax გენის ფუნქციის დაკარგვა იწვევს რეზისტენტობას ქიმიოპრეპარატებზე, ხოლო bcl2-ის ჰიპერექსპრესია კი ასოცირებულია რადიაციით გამოწვეული აპოპტოზის ინჰიბირებასთან.

8. სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობა

სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობაში ძირითადი პრინციპია ონკოლოგიური რადიკალიზმის მკაცრი დაცვა. სწორედ ამიტომ ამ პათოლოგიის მკურნალობა საკმაოდ მრავალფეროვანია და გამოიყენება ისეთი მეთოდები როგორიცაა რადიკალური ქირურგიული ჩარევა, ქიმიოთერაპია და სხივური თერაპია, ხშირად გამომდინარე დაავადების გავრცელებიდან, პაციენტთა მკურნალობა ხდება ამ მეთოდების კომბინაციით.

8.1 სწორი ნაწლავის კიბოს ქირურგიული მკურნალობა

ქირურგიული ანატომიის თვალსაზრისით, სწორი ნაწლავი იყოფა სამ ნაწილად: ქვემო ამპულური (პერიანალური კანის დონიდან 6 სმ-ის სიმაღლემდე), შუა ამპულური (7-დან 11 სმ-მდე) და ზემო ამპულური (12-დან 18 სმ-მდე). ზოგჯერ გამოყოფენ ამპულის ზედა-რექტოსიგმოიდურ ნაწილს, რომელიც მიჩნეულია სწორი ნაწლავის სიგმოიდურში გადასვლის ზონად.

სიმსივნის განლაგების და გავრცელების მიხედვით ტარდება სხვადასხვა ტიპის ქირურგიული ჩარევა, კერძოდ:

- თუ სიმსივნე ლოკალიზებულია რექტოსიგმოიდურ და ზემო ამპულურ ნაწილში, არჩევის ოპერაციაა სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია.
- სწორი ნაწლავის შუა ამპულური ნაწილის კიბოს დროს არჩევის ოპერაციაა სწორი ნაწლავის აბდომინოანალური რეზექცია სიგმოიდური ნაწლავისა და კოლინკის სხვა ნაწილების ანალურ არხში ჩამოტანით.
- სწორი ნაწლავის ქვემო ამპულური ნაწილისა და ანალური არხის კიბოს დროს- სწორი ნაწლავის ექსტირპაცია ერთლულიანი სიგმოსტომის ფორმირებით (რ.ღვამიჩავა, მ.შავდია. 2010).

თუმცა მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ ქირურგიული მკურნალობის ისეთი თანამედროვე მეთოდებიც, როგორიცაა ტრანსანალური ლოკალური ექსციზია, რომელიც გამოიყენება T1, N0 ადრეული სტადიის სიმსივნეების დროს. მცირე ზომის (<3სმ), საშუალოდ ან კარგად დიფერენცირებული წარმონაქმნი, რომელიც მდებარეობს მაქსიმუმ ანუსიდან 8სმ-ს სიმაღლეზე, მოიცავს ნაწლავის გარშემოწერილობის 30%-ზე ნაკლებს და ლიმფური კვანძების დაზიანება არ აღინიშნება, შესაძლოა რადიკალურად მოიკვეთოს ტრანსანალური ლოკალური ექსციზიით (Willett CGet al 1994) თუ ტრანსანალური ლოკალური ექსციზიის შემდეგ პათმორფოლოგიური კვლევით გამოვლინდება ისეთი მახასიათებლები, როგორიცაა რეზექციის დადებითი კიდეები, ლიმფოვასკულური ინვაზია, დაბალი დიფერენციაციის ხარისხი ან ინვაზია ლორწოქვეშა შრის ქვედა მესამედში, რეკომენდირებულია რადიკალური რეზექცია (Nascimbeni R et al 2002) ამ მეთოდის უპირატესობაა ქირურგიულ გართულებებთან ასოცირებული მინიმალური ავადობა (რადგან იგი წარმოადგენს სფინქტერ-დამზოგველ მეთოდს) და სიკვდილიანობა და ხანმოკლე გამოჯანსაღების პერიოდი.

ტოტალური მეზორექტუმექტომია, რომელიც წამოაყენა და ფართოდ გაუწია პოპულარიზაცია ჰილდმა, გულისხმობს სწორი ნაწლავის მეზორექტული ფასციით გარშემორტყმული ლიმფო-ვასკულური პაკეტის სრულ ამოკვეთას. ტოტალური მეზორექტუმექტომიის მეთოდიკა სწორი ნაწლავის ქვემო და შუა ამპულური ნაწილების კიბოს ქირურგიული მკურნალობის “ოქროს სტანდარტად” იქცა. ამ მეთოდის დროს ხდება სწორი ნაწლავის, მის ირგვლივ მდებარე ცხიმოვანი ქსოვილის, ლიმფო-ვასკულური სტრუქტურების, მეზორექტალური ფასციის ერთ ბლოკად ამოკვეთა და ნერვული ბოჭკოების შენარჩუნება (Lindsetmo RO et al 2008). ტოტალური მეზორექტალური ექსციზიის დროს ხდება ანუსის ამწევი კუნთების პროქსიმალურად განლაგებული სიმსივნეების ლიმფური კვანძების სრული და რადიკალური ამოკვეთა (Schlag PM. 1996). რაც შეეხება თემოს სისხლძარღვების ირგვლივ განლაგებულ ლიმფურ კვანძებს, NCCN გაიდლაინის თანახმად, მათი დისექცია რეკომენდირებულია იმ შემთხვევაში, თუ ინსტრუმენტული კვლევებით ვლინდება მათი დაზიანების ნიშნები. მეზორექტუმექტომიის შესრულების დროს, თუ ანალური სფინქტერის ფუნქცია დარჩა ინტაქტური, ერთლულიანი კოლოსტომის ფორმირების ნაცვლად, რეკომენდირებულია კოლოანალური ანასტომოზის ფორმირება.

იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნე მოიცავს ანალურ სფინქტერს ან ანუსის ამწევ კუნთებს, რეკომენდირებულია აბდომინო-პერინეალური რეზექციის წარმოება ტოტალური მეზორექტალური ექსციზიის მეთოდის გამოყენებით. აბდომინო-პერინეალური რეზექცია უნდა ჩატარდეს ასევე იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნის რადიკალური ამოკვეთა (რეზექციის უარყოფითი კიდეებით) გამოიწვევს ანალური სფინქტერის ფუნქციის დაკარგვას და უნებლიე დეფეკაციას. აბდომინო-პერინეალური რეზექციის დროს ხდება რექტოსიგმოიდური ნაწილის, სწორი ნაწლავის, მეზორექტუმის (TME), პერიანალური რბილი ქსოვილების ამოკვეთა და მუდმივი კოლოსტომის ფორმირება (Marr Rmet al..., 2005).

სწორი ნაწლავის სიმსივნის ქირურგიული მკურნალობის დროს ონკოლოგიური რადიკალიზმის დაცვასთან ერთად ძალიან მნიშვნელოვანია პაციენტის სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება. ამიტომ აუცილებელია მენჯის ვეგეტატიური ნერვების ამოცნობა და მათი შენარჩუნება, რადგან მათი დაზიანება ასოცირებულია შარდ-სასქესო სისტემის დისფუნქციასთან. ტოტალური

მეზორექტალური ექსციზიის დროს უფრო გამარტივებულია ამ ნერვების იდენტიფიკაცია, ვიზუალური კონტროლით (პრაქტიკულად სისხლდენა არ ვლინდება) ხდება მათი პრეპარირება და შესაბამისად დაზიანების რისკიც მინიმალურია (Heald RJ, et al (1998)). სიმპატიკური ვეგეტატური ნერვული ბოჭკოები განლაგებულია უფრო პროქსიმალურად და მათი იდენტიფიკაცია შედარებით გამარტივებულია. სხვადასხვა მონაცემებით TME-ს დროს ამ სტრუქტურების ვიზუალიზაციისა და გამოყოფის ალბათობა მამაკაცებში 80-94% (Havenga K et al (1996), ქალებში კი 96%-ია (Hojo K, et al (1991)). პარასიმპატიკური ნერვების შემთხვევაში კი სიტუაცია განსხვავებულია, რადგან ისინი განლაგებულია უფრო ღრმად მენჯში, ფასციის ფურცლებს შორის და მჭიდრო კავშირში მენჯის ღრუს ორგანოებთან. ამ ნერვების შენარჩუნების მაჩვენებელი მერყეობს 53-დან 96%-მდე (Masui H et al (1996)). ოპერაციის ტექნიკის მიუხედავად არსებობს გარკვეული რისკ-ფაქტორები, რომლებიც ართულებენ ამ ნერვული ბოჭკოების გამოყოფას და შენარჩუნებას. ამ ფაქტორებიდან მნიშვნელოვანი თვითონ პაციენტთან დაკავშირებული მახასიათებლები, კერძოდ სიმსუქნე, მამრობითი სქესი, ანატომიურად ვიწრო მენჯის არსებობა (Sugihara K, et al (1996)).

გასათვალისწინებელია ასევე მკურნალობის სხვა მეთოდების გამოყენებაც, მაგალითად ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპია (Lange MM, et al (2008)). გავლენას ახდენს სიმსივნის სტადია და დაავადების გავრცელება (Kneist W et al 2007). და ბოლოს, ყველაზე მნიშვნელოვანი-ქირურგის გამოცდილება, რომელიც ამ შემთხვევაში დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორად გვევლინება (Kneist W et al (2003)).

ტოტალური მეზორექტალური ექსციზიის დროს ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა უნდა მოიცავდეს ამოკვეთილი მასალის ფოტოგრაფიული ჩანაწერს და TME-ს ხარისხის შეფასებას. ამ უკანასკნელისთვის მოწოდებულია შემდეგი კლასიფიკაცია:

ტოტალური მეზორექტალური ექსციზიის დროს ამოკვეთილი პრეპარატის შეფასების კრიტერიუმები.

მეზორექტალური სიბრტყე	ინტაქტური მეზორექტუმი, მხოლოდ მცირე ზომის უსწორმასწორო არეები გლუვ მეზორექტალურ ზედაპირზე. ყველა დეფექტის ზომა <5მმზე. სწორი CRM.
ინტრამეზორექტალური სიბრტყე	პრეპარატში არ არის ინტაქტური მეზორექტუმი. ვლინდება უსწორმასწორო არეები. არ ვიზუალიზდება საკუთრივ კუნთოვანი შრე. ვლინდება უსწორმასწორო CRM
საკუთრივ კუნთოვანი შრის სიბრტყე	ვლინდება მეზორექტუმის მხოლოდ მცირე ნაწილი, საკუთრივ კუნთოვანი შრის დეფექტებთან ერთად. აღინიშნება უსწორმასწორო CRM.

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.

სწორი ნაწლავის კიბოს დროს ლაპარასკოპიული ოპერაციული ჩარევა გარკვეულ სირთულეებთანაა დაკავშირებული, კერძოდ მენჯის ძვლოვანი კარკასი ერთგვარი ხელისშემშლელი ტექნიკური ფაქტორია და ამ პირობებში რთულია რადიკალიზმის დაცვა-ინტაქტური მეზორექტუმის რეზექცია და მენჯის ნერვული წნულების შენარჩუნება. რამდენიმე კვლევით დადასტურებულია ლაპარასკოპიის უპირატესობა შემცირებული პოსტოპერაციული გართულებების, ანალგეზიის ნაკლები საჭიროების, ჰოსპიტალიზაციის ხანმოკლე პერიოდის და ნაწლავის ნორმალური ფუნქციის სწრაფი აღდგენის თვალსაზრისით. პირველი რანდომიზებული კვლევა ჩატარდა „Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST)“-ის მიერ 2004 წელს და კვლევის ფარგლებში ერთმანეთს შედარდა ლაპარასკოპიული და ღია ქირურგიული ჩარევა კოლინჯის კიბოს მკურნალობაში. კვლევაში მონაწილეობდა 872 პაციენტი 48 ინსტიტუტიდან. ლაპარასკოპიულმა მეთოდმა აჩვენა უპირატესობა ანალგეტიკების ნაკლები საჭიროების, ხანმოკლე ჰოსპიტალური პერიოდის (ლაპარასკოპიისათვის საშუალოდ 5 დღე, ღია

ქირურგიული ჩარევისათვის 6 დღე $p < 0.001$) მხრივ. აღინიშნებოდა სიკვდილიანობისა და ავადობის, ასევე საერთო გადარჩენადობის და ადგილობრივი რეციდივის (16% vs 18%) თანაბარი მაჩვენებლები, 3 წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა ლაპარასკოპიული ჩარევისათვის იყო 86%, ღია ქირურგიული ჩარევისათვის კი 85%. რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, ადგილობრივი რეციდივი ქრილობის მიდამოში იყო 1% ორივე ჯგუფისათვის, რამაც საბოლოოდ ხაზი გაუსვა ლაპარასკოპიული ქირურგიის უპირატესობას და სარგებლიანობას პაციენტათვის (The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (2004). Aziz et al.-ის მიერ ჩატარებული მეტა ანალიზით შესწავლილ იქნა ლაპარასკოპიის როლი სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობაში. მეტა ანალიზი მოიცავდა 20 კვლევას და მასში მონაწილე 2071 პაციენტს, რომელთაგან 44 %-ს ჩაუტარდა ლაპარასკოპიული მკურნალობა, 56%-ს კი ღია ქირურგიული ჩარევა. ლაპარასკოპიის ყველაზე სარწმუნო უპირატესობა იყო სტომის შედარებით ადრეული ფუნქციონირება. დანარჩენი დადებითი მხარეები გამოიკვეთა ამ კვლევებშიც. განსხვავება არ გამოვლენილა ონკოლოგიური გამოსავლის მხრივ (Aziz O et al 2006). 2008 წელს Anderson et al.-ის მიერ წარმოდგენილ მეტა-ანალიზში ძირითადი აქცენტი კეთდებოდა ონკოლოგიური გამოსავლის თვალსაზრისით. მეტა-ანალიზის მასშტაბი შეადგენდა 24 კვლევას და მასში მონაწილე 3000 პაციენტს, რომელთაც უტარდებოდათ ან ლაპარასკოპიული ან ღია ქირურგიული ჩარევა სწორი ნაწლავის კიბოს გამო. შედეგები ლაპარასკოპიის და ღია ქირურგიული ჩარევის ჯგუფებში მოიცავდა შემდეგ მონაცემებს ამავე თანმიმდევრობით: რეზექციის დადებითი კიდეები-5% vs 8%, საერთო გადარჩენადობა-76% vs 69%, ადგილობრივი რეციდივი-7% vs 8%. ამ შედეგების მიხედვით ავტორებმა ივარაუდეს, რომ ონკოლოგიური გამოსავლის კუთხით განსხვავება არ არსებობს ლაპარასკოპიასა და ღია ქირურგიულ ჩარევას შორის (Anderson C et al 2008).

ყველაზე ბოლო, სარწმუნო მონაცემები წარმოდგენილია „COLOR II“ კვლევით. ამ მულტი-ცენტრულ კვლევაში მონაწილეობდა 30 კლინიკური ცენტრი და 1103 პაციენტი 2004-დან 2010 წლის ჩათვლით. პაციენტებს, რომელთაც უტარდებოდათ ლაპარასკოპიული მკურნალობა, აღენიშნებოდათ შედარებით ნაკლები მოცულობით სისხლის დანაკარგი ღია ქირურგიასთან შედარებით. რეზექციის კიდეების

პოზიტიურობის ან ამოკვეთილი ლიმფური კვანძების პოზიტიურობის მხრივ განსხვავება არ გამოვლენილა. ამ კვლევამაც კიდევ ერთხელ გაუსვა ხაზი ლაპარასკოპიის უპირატესობას ნაწლავის მოქმედების სწრაფი აღდგენის, ანალგეზიის ნაკლები საჭიროების და ჰოსპიტალიზაციის ხანმოკლე პერიოდის მხრივ. ყოველივე ზემოთ აღნიშნულის მიუხედავად, ლაპარასკოპია ჯერჯერობით მაინც ვერ ჩაითვლება ე.წ „ოქროს სტანდარტად“ სწორი ნაწლავის კიბოს ქირურგიულ მკურნალობაში.

კიდევ ერთი საკამათო საკითხი ბოლო პერიოდის განმავლობაში იყო განმტკიცრთავი სტომის აუცილებლობა სწორი ნაწლავის ქვედა წინა რეზექციის დროს. ამ ოპერაციის დროს დაბალი ანასტომოზის ფორმირებისას ერთერთი მთავარი გართულებაა ანასტომოზის უკმარისობა-გამონაჟონი, პრესაკრალური აბსცესი, რექტოვაგინალური ფისტულა და ა.შ. ეს გართულება გვხვდება პაციენტთა 2-39%-ში. „International Study Group of Rectal Cancer“-ის მიერ მოწოდებულია კლასიფიკაცია, რომელიც ერთდროულად გვიჩვენებს ანასტომოზის უკმარისობის ხარისხს და ამა თუ იმ ჩარევის აუცილებლობას:

ცხრილი N8.

ანასტომოზის უკმარისობის ხარისხის შეფასების კრიტერიუმები.

GRADE A	ანასტომოზის უკმარისობა ასიმპტომურია.
GRADE B	აღინიშნება გამონაჟონი ან აბსცესი, რომლის მართვა შესაძლოა დაიწყოს კონსერვატიულად.
GRADE C	საჭიროა რელაპარატომია.

(Hohenberger W et al (2010)

ანასტომოზის უკმარისობის რისკ-ფაქტორებია:

- ანასტომოზის სიმაღლე-რაც უფრო დაბლაა ანასტომოზი, უკმარისობის რისკი მით უფრო მაღალია.
- პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებები
- მამრობითი სქესი

- მეტასტაზური ან სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული სიმსივნე
- თამბაქოს მოხმარება
- ალბუმინის დაბალი დონე
- ხანდაზმული ასაკი
- სისხლის გადასხმა და ტექნიკური სირთულეები ოპერაციის დროს.

ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპია არის თუ არა ერთერთი რისკ-ფაქტორი, ეს საკითხი ჯერ კიდევ საკამათოა.

ანასტომოზის უკმარისობის თავიდან ასაცილებლად გამოიყენება ილეო ან კოლოსტომა. განავლოვანი მასების პასაჟის შემცირება ანასტომოზის მიდამოში განაპირობებს უფრო მცირედ გამოხატულ ბაქტერიულ კონტამინაციას. ქვედა წინა რეზექციის შემდეგ სტომის გამოტანით ანასტომოზიდან გამოწვეული მცირდება 19.6 %-დან 6.3 %-მდე, ხოლო ურგენტული რეოპერაციის საჭიროება 16.1%-დან 3.9%-მდე. სიკვდილიანობას შორის განსხვავება არ აღინიშნება (Montedori A, et al 2010). რაც შეეხება საკითხს, რომელია უმჯობესი კოლოსტომა თუ ილეოსტომა, ცნობილია, რომ კოლოსტომა შედარებით მეტადაა დაკავშირებული სტომის პროლაფსთან (Guenaga KF et al 2007), ზოგიერთი სხვა კვლევის შედეგების მიხედვით კოლოსტომა უფრო მეტად ხასიათდება ინფექციური გართულებებით (Rondelli F et al 2009). ამის საპირისპიროდ, ილეოსტომა უფრო მეტად ხასიათდება დეჰიდრატაციით და ჩაბრუნების შემდეგ უფრო ხშირია ობსტრუქცია.

8.2 სხივური თერაპია

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს სწორი ნაწლავის კიბოს რადიკალური ქირურგიული მკურნალობის მეთოდი, ადგილობრივი რეციდივის შესამცირებლად და სიცოცხლის ხანგრძლივობის გასაზრდელად მოწოდებულია სხივური თერაპია, რომლის ჩატარებაც რეკომენდირებულია პრეოპერაციულად. პოსტოპერაციულ მკურნალობისთან შედარებით პრეოპერაციული სხივური თერაპია გარკვეული უპირატესობებით ხასიათდება, კერძოდ: 1.ოპერაციამდე სიმსივნური ქსოვილის სისხლმომარაგება დარღვეული არ არის და შესაბამისად ოქსიგენაცია ზრდის სხივური თერაპიის მიმართ მგრძნობელობას. 2.პრეოპერაციული ნეოადიუვანტური სხივური თერაპია იწვევს სიმსივნის მოცულობის ზომაში შემცირებას, რაც

გამოიხატება R0 რეზექციის რისკის ზრდით და ანალური სფინქტერის შენარჩუნების მაღალი მაჩვენებლებით. 3. ნეოადიუვანტური სხივური თერაპიის შემდეგ სიმსივნურ სქოვილში აღინიშნება ნეკროზი შემდგომი ფიბროზული ცვლილებებით, რაც ამცირებს ოპერაციის დროს სიმსივნური უჯრედების მოთესვის ალბათობას. 4. მწვავე ტოქსიურობის ხარისხი გაცილებით ნაკლებია პოსტოპერაციულ სხივურ თერაპიასთან შედარებით (Yi Li, et al 2016). პრეოპერაციული სხივური თერაპიის ჩატარება შესაძლებელია ორი სხვადასხვა რეჟიმის გამოყენებით:

- სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსი რომლის დროსაც დასხივების ჯამური დოზაა 25 გრეი, ფრაქციების რაოდენობა კი-5. ამ რეჟიმის ხანგრძლივობაა 1 კვირა, რასაც ხანმოკლე პერიოდის შემდეგ (პირველი დასხივების პროცედურიდან 10 დღეზე ნაკლები) მოჰყვება ქირურგიული ჩარევა. თუმცა ოპერაცია შესაძლებელია ჩატარდეს უფრო მოგვიანებითაც. ასეთ შემთხვევაში გამოსავალი იგივეა, პოსტოპერაციული გართულებები კი უფრო მცირედ გამოხატული (Erlandsson J et al 2017.).
- სხივური თერაპიის ხანგრძლივი კურსი, იგი მოიცავს 5 კვირიან მკურნალობას, რომლის დროსაც ჯამური დოზის-45-50.4 გრეის განაწილება ხდება 25-28 ფრაქციაში. ასეთ დროს ქირურგიული ჩარევის განხორციელება შესაძლებელია სხივური თერაპიის კურსის დასრულებიდან 6-8 კვირაში.

მალიან რთულია მკაფიო მახასიათებლების გამოყოფა, თუ რა დროს უნდა ჩატარდეს სხივური თერაპიის ხანმოკლე ან ხანგრძლივი კურსი. თუმცა მიჩნეულია, რომ თუ არსებობს პოზიტიური CRM-ის და R1 რეზექციის რისკი TME-ს დროს, უმჯობესია ჩატარდეს სხივური თერაპიის ხანგრძლივი კურსი (Braendengen M et al 2008)

ასევე მოწოდებულია გარკვეული რისკ-ფაქტორები, რომლებსაც ვითვალისწინებთ მკურნალობის მეთოდის არჩევისას, კერძოდ:

რისკ-ფაქტორები, რომლებიც გამოიყენება სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობის მეთოდის არჩევისას.

დაბალი რისკ- ჯგუფი	-cT1-2, N0 -cT3, N0 ➤ ექსტრამურული ინვაზია <5მმ ➤ მეზორექტალური ფასციიდან დაშორება >1მმ	TME
საშუალო რისკ- ჯგუფი	-cT1-3, N1 -cT3, N0 ➤ ექსტრამურული ინვაზია >5მმ ➤ მეზორექტალური ფასციიდან დაშორება >1მმ	5x5 გრეი სხივური თერაპია და TME
მაღალი რისკ- ჯგუფი	-ნებისმიერი T +N2, -ნებისმიერი T +საექვო ექსტრამეზორექტალური ლიმფური კვანძები -cT3 კიბოს დაშორება მეზორექტალური ფასციიდან <1მმ -cT4	ნეოადიუვანტური CRT და TME (თუ შესაძლებელია)

(Rectal Cancer - MR staging 2.0. Rhiannon van Loenhout, Frank Zijta, Max Lahaye, Regina Beets-Tan and Robin Smithuis, 2015.)

სწორი ნაწლავის ზედა ნაწილში (ანუსიდან 12 სმ-ში), პერიტონეალური ნაკეცის ზემოთ განლაგებული სიმსივნეების დროს ნეოადიუვანტური სხივური თერაპიის ჩატარებას სარგებელი არ მოაქვს, ამიტომ ასეთი სიმსივნეების მკურნალობა ხდება ისეთივე მიდგომით, როგორც გამოიყენება კოლინჯის კიბოს დროს. იმ შემთხვევაში, თუ აღინიშნება cT4 სიმსივნე, რომელიც ჩაზრდილია მეჩხის ღრუს სხვა ორგანოებში, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური ან მხოლოდ ქიმიოთერაპია (Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017).

დასასხივებელი სამიზნე მოცულობის განსაზღვრა ხდება დაავადების გავრცელებიდან გამომდინარე. იგი აუცილებლად უნდა მოიცავდეს უშუალოდ სიმსივნეს, მეზორექტუმს და პრესაკრალურ არეს. რაც შეეხება რეგიონულ ლიმფურ კვანძებს, T3 სიმსივნისთვის აუცილებელია თემოს შიგნითა სისხლძარღვების ირგვლივ არსებული ლიმფური კვანძების დასხივებაც, T4-სთვის კი უნდა დასხივდეს თემოს გარეთა ლიმფური კვანძები და ის მეზობელი ორგანოც, რომელშიც ჩაზრდილია სიმსივნე (დასასხივებელი მოცულობა უნდა გადადიოდეს 1-2 სმ-ით აღნიშნულ ორგანოზე). საზარდულის ლიმფური კვანძების დასხივება საჭიროა მაშინ, თუ სიმსივნე ვრცელდება ანალურ არხში, პერიანალურ კანში ან ვლინდება ამ არის მეტასტაზური დაზიანება. პროქსიმალურად კლინიკური სამიზნე მოცულობა უნდა გრძელდებოდეს L5-S1 მალთაშუა სივრცემდე. რისკ-ორგანოებად განისაზღვრება შარდის ბუშტი, წვრილი ნაწლავი და ბარდაყის ძვლის თავები.

ბოლო პერიოდში გაიზარდა ინტერესი ინტრაოპერაციული სხივური თერაპიის (IORT) მიმართ. დაახლოებით 15 კვლევის სისტემური მიმოხილვის შედეგების მიხედვით, ადგილობრივად გავრცელებული სწორი ნაწლავის კიბოს დროს IORT-ს გამოყენებით კომპლექსური მკურნალობის პირობებში 5-წლიანი ადგილობრივი კონტროლის მაჩვენებელი აღწევს 80%-ს, გადარჩენადობა კი 65%-ს. IORT-ს გამოყენებისას ლოკალური რეციდივი დასხივებული მოცულობის ზონაში ვითარდება შემთხვევათა 10%-ში. რაც შეეხება ტოქსიურობას, ამ მხრივ ეს მეთოდი სრულიად უსაფრთხოა (Cantero-Muñoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A (2011).

ფრანგული მულტი-ინსტიტუციონალური რანდომიზებული კვლევის მიხედვით, რომელში მონაწილეობდა 142 პაციენტი, T3-T4 ან N+, M0 სტადიით და რომელშიც გამოყენებულ იქნა 40 გრეი პრეოპერაციული სხივური თერაპია და +/- 18 გრეი ბუსტი IORT-ს გამოყენებით, არ გამოვლინდა რაიმე უპირატესობა ლოკალური კონტროლის ან დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდის მხრივ (Dubois JB et al 2011). 5 -წლიანი ადგილობრივი კონტროლის მაჩვენებლები იყო 91.8 მხოლოდ პრეოპერაციული სხივური თერაპიის ჩატარებისას, 92.8% კი IORT-ს დამატებისას, ტოქსიურობის ფონზე განვითარებული პოსტოპერაციული გართულებები კი 19.1% vs 29.6% (+IORT)

($p = 0.15$). კვლევებში მენჯის ღრუში განვითარებული რეციდივის ტოპოგრაფია და IORT-ს ჩატარების ტექნიკა არ იყო აღწერილი.

სხვა რანდომიზებული კვლევებში, რომელიც მოიცავდა 4 ევროპულ ინსტიტუტს და რომელშიც მონაწილეობდა 605 პაციენტი, გამოიყენებოდა პრეოპერაციული სხივური თერაპია (64% ქიმიო-სხივური თერაპია), ქირურგიული ჩარევა IORT-სთან ერთად და ადიუვანტური ქიმიოთერაპია (42%) (Kusters M, Marijnen CA, Van de Velde CJ et al (2010). ადგილობრივი რეციდივი აღინიშნა 61 პაციენტში (12% 5 წლის განმავლობაში). ლოკალური რეკურენსის რისკ-ფაქტორები იყო: სიმსივნის უცვლელი ზომა ჩატარებული მკურნალობის მიუხედავად, ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის არ-ჩატარება. იმ პაციენტებში, ვისაც ჩაუტარდა ადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ადგილობრივი რეციდივი აღინიშნა 5.5%-ში, ხოლო იმ პაციენტებში, რომელთაც არ ჩაუტარდათ-12% ($p = 0.026$). პოსტოპერაციულმა ქიმიოთერაპიამ გააუმჯობესა ადგილობრივი რეციდივის მონაცემები 21.6%-დან 12.3%-მდე ($p = 0.03$) იმ პაციენტებში, ვისაც ჰქონდა სიმსივნის უცვლელი ზომა ჩატარებული მკურნალობის მიუხედავად ან აღენიშნებოდათ რეზექციის დადებითი კიდეები 23.8% vs 53.4% ($p = 0.03$). ქიმიოთერაპიის ასეთ ეფექტზე დაკვირვებისას აღმოჩნდა, რომ IORT-ს დროს მიწოდებული სხივური თერაპიის მაღალი დოზა განაპირობებს ადგილობრივად ქსოვილების სენსიბილიზაციას ქიმიოპრეპარატების მიმართ. ამ კვლევებით გამოიკვეთა არა მხოლოდ IORT-ს როლი დაავადების ადგილობრივი კონტროლის მხრივ, არამედ მათ შედეგებზე დაყრდნობით ჩამოყალიბდა პროგნოზული კრიტერიუმებიც:

5-წლიანი გადარჩენადობის პროგნოზული კრიტერიუმები.

ასაკი >70 წელზე	კი: 0.60 არა: 0
მამრობითი სქესი	კი: 0.36 არა: 0
სიმსივნის ზომაში შემცირება ნებისმიერი ხარისხით	კი: 0 არა: 0.30
პოზიტიური ლიმფური კვანძები	კი: 0.86 არა: 0
რეზექციის დადებითი კიდეები	კი: 0.70 არა: 0
ადიუვანტური ქიმიოთერაპია	კი: 0 არა: 0.64

5 წლიანი გადარჩენადობა მერყეობს 90%-ის ფარგლებში, თუ ამ ქულების მაჩვენებელი არის 0-0.5 ფარგლებს შორის.

IORT-ს გამოყენების ჩვენებებია:

- CRM და N პოზიტიური დაავადება, რომლის დროს არ ვლინდება სიმსივნის ზომაში შემცირება. IORT არის დოზის ესკალაციის ალტერნატივა.
- T4 დაავადების არსებობა სიმსივნის მენჯის წინა ორგანოებში ჩაზრდით
- კარგი ადგილობრივი შედეგები, კეთილსაიმედო რისკ-ფაქტორების არსებობის პირობებში.
- რეკურენტული სიმსივნეების არსებობა.

ნეoadიუვანტური EBRT-ს შემდეგ IORT-ს საშუალებით ინტრაოპერაციული ბუსტის, 10-15 გრეის დამატება არ ზრდის ტოქსიურობას და ამცირებს ადგილობრივი რეციდივის რისკს. ბუსტი ძირითადად გამოიყენება პრესაკრალურ სივრცეზე, რადგან ყველაზე ხშირად ამ ადგილას ხდება ადგილობრივი რეციდივის განვითარება. ამავდროულად, პრესაკრალური არის სრულად დაფარვა სავსებით შესაძლებელია ინტრაოპერაციულად. ასეთ დროს საჭიროა ტრანსაბდომინალური მიდგომა, თუმცა ვენტრალური არეების დასხივება შესაძლებელია შორისიდანაც. IORT-ს ჩატარების უკუჩვენებებია ინტრაოპერაციულად დიდი მოცულობის სისხლის დანაკარგი.

რაც შეეხება ბრაქიტერაპიას, ეს მეთოდი გულისხმობს დასხივებას მოკლე ფოკუსური მანძილიდან (<6სმ) და მის ჩასატარებლად არსებობს 2 მეთოდი: iridium 192 ან iodine 125-ის შემცველი პერმანენტული იმპლანტი ან რენტგენის სხივზე დაფუძნებული იგივე კონტაქტური ბრაქიტერაპია. ამ მეთოდის დროს გამოყენებული დოზა არაჰომოგენურია. ზოგადად ბრაქიტერაპია შესაძლოა გამოვიყენოთ სწორი ნაწლავის იმ სიმსივნეების დასასხივებლად, რომელთა მოცულობაც ნაკლებია 40 სმ³-ზე. ბრაქიტერაპია შესაძლოა გამოვიყენოთ ქირურგიასთან კომბინაციაში, იმისათვის რომ გაიზარდოს ლოკალური კონტროლის ხარისხი ადგილობრივად გავრცელებული სიმსივნეებისათვის და ასევე გაიზარდოს კონსერვატიული მკურნალობის ეფექტი დისტალური სიმსივნეების დროს ან როგორც დამოუკიდებელი მეთოდი ადრეული სტადიის სიმსივნეების სამკურნალოდ.

iridium 192-ის შემცველი აპლიკატორი გამოიყენება ენდოლუმინალურად, ზოგადი ანესთეზიის გარეშე. წყარო შესაძლებელია იყოს მოთავსებული როგორც აპლიკატორის პერიფერიულ ნაწილში ან მის შუაში. ამ უკანასკნელ შემთხვევაში უფრო მეტად უზრუნველყოფილია სწორი ნაწლავის ნორმალური ლორწოვანი გარსის დაცვა (Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C et al (2006). თუმცა ამ მეთოდის გამოყენება შეუძლებელია იმ სიმსივნეების შემთხვევაში, რომლებიც ნაწლავის სანათურს ცირკულარულად ავიწროვებენ. Vuong et al მიხედვით, 285 პაციენტს უმკურნალეს iridium 192-ით (ჯამური დოზა 26 გრეი 4 ფრაქციაში). ოპერაცია ტარდებოდა სხივური თერაპიის დასრულებიდან 4-6 კვირაში. ypCR აღინიშნა პაციენტთა 27%-ში, ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებელი 5 წლის განმავლობაში იყო 5% (Vuong T, Richard C, Niazi T (2010).

ინსტერსტიციალური ბრაქიტერაპია ტარდება ზოგადი ანესთეზიის ქვეშ და გამოიყენება პერინეალური იმპლანტი. ეს მეთოდი ეფექტურია ანუსიდან 5 სმ-ის მანძილზე განვითარებული სიმსივნეების შემთხვევაში. თუ მხოლოდ ბრაქიტერაპია გამოიყენება, ასეთ დროს ხდება 36-38 გრეის მიწოდება 10 ფრაქციაში 5 დღის განმავლობაში, ხოლო როდესაც ამ მეთოდის კომბინირება ხდება EBRT-სთან, მაშინ ბრაქიტერაპიით მიწოდებული ჯამური დოზა შეადგენს 12-14 გრეის და მისი გადანაწილება ხდება 3 ფრაქციაში 2 დღის განმავლობაში. ინსტერსტიციალური

ბრაქიტერაპიით შესაძლებელია ხანგრძლივი ლოკალური კონტროლი T3N0 ინოპერაბელური სიმსივნეების დროს (Gerard JP, Romestaing P, Chapet O (2003)).

ბრაქიტერაპიის ჩატარების კიდევ ერთი მეთოდია კონტაქტური X-Ray 50 kV (CXRT), იგი წარმოადგენს ამბულატორიულ პროცედურას, თუმცა საჭიროებს რექტოსკოპიის კარგ კლინიკურ პრაქტიკასაც. მეთოდის განსახორციელებლად საჭიროა 3სმ-მდე დიამეტრის აპლიკატორი, ვიზუალური კონტროლის ქვეშ ხდება 15-დან 40 გრემდე დოზით დასხივება. უშუალოდ დასხივება გრძელდება მხოლოდ 1-3 წუთი. თუმცა დოზის განსაზღვრა მეტ-ნაკლებად გამომდინარეობს კლინიკური მახასიათებლებიდან, მაგალითად, თუ აღინიშნება პოსტექსციზიური მდგომარეობა, დასხივება ხდება ჯამური დოზით 50 გრეი 3 ფრაქციაში, 3 კვირის განმავლობაში ან 90-130 გრეი 4 ან 5 ფრაქციაში 5-8 კვირის განმავლობაში. T1N0 სტადიის სიმსივნეების შემთხვევაში ადგილობრივი კონტროლი მიიღწევა შემთხვევათა 80-90%-ში, პრაქტიკულად ერთადერთი გართულება რაც მკურნალობის განმავლობაში აღინიშნება ეს არის საშუალო ინტენსივობის სისხლდენა რადიაციული ტელეანგიექტაზიების გამო (Gerard JP, Romestaing P, Chapet O (2003)).

როდესაც პაციენტებს აღენიშნებათ T4 სიმსივნე, მრავლობითი მეტასტაზურად დაზიანებული რეგიონული ლიმფური კვანძები ან ადგილობრივი რეციდივი, ასეთ დროს ძალიან რთულია ტელეტერაპიით 55 ან 60 გრეიზე მაღალი დოზით დასხივება. არარადიკალური რეზექციის დროს (განსაკუთრებით R2), ზოგიერთ ინსტიტუტში გამოიყენება ინტრაოპერაციული ბრაქიტერაპია. ამისათვის ძირითადად გამოიყენება ელექტრონები, თუმცა ამის განხორციელება შესაძლებელია iridium 192-თ ან ზოგიერთ ექსპერიმენტულ შემთხვევაში CXRT-ც.

რაც შეეხება უშუალოდ დოზის ესკალაციას, ჩატარებული კვლევებიდან აღსანიშნავია „lyon R96-02“ რანდომიზებული კვლევა, რომელშიც ბუსტ-დოზისათვის გამოიყენებოდა კონტაქტური ღრუსშიდა დასხივება. კვლევაში მონაწილეობდნენ პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებოდათ სწორი ნაწლავის კიბო, ლოკალიზაციით რექტუმის ქვედა მესამედში, სტადიით T2 ან T3, Nx და M0, რომელიც დადგენილი იყო ენდორექტალური ულტრაბგერით. სიმსივნე არ მოიცავდა სწორი ნაწლავის დიამეტრის 2/3-ზე მეტს. პაციენტების გადანაწილება ხდებოდა რანდომულად ორ ჯგუფში, საიდანაც ერთში დასხივება ხდებოდა პრეოპერაციულად EBRT-ს

საშუალებით (39 გრეი 13 ფრაქციაში), მეორეში კი ტელეთერაპიის იმავე რეჟიმს ემატებოდა ბუსტ დოზა-85 გრეი 3 ფრაქციაში. კლინიკური სრული პასუხი აღინიშნა EBRT-ს შემთხვევაში პაციენტთა 2%-ში, EBRT+ბუსტის შემთხვევაში პაციენტთა 24%-ში. რაც შეეხება სფინქტერის შენარჩუნებას, პირველ შემთხვევაში იგი შესრულდა პაციენტთა 44%-ში, ხოლო ბუსტის დამატებისას კი პაციენტთა 76%-ში ($P=0.004$). ამ კვლევაში მონაწილე პაციენტების მეთვალყურეობის საშუალო პერიოდი იყო 35 თვე. ამ დროის განმავლობაში არ გამოვლინდა განსხვავება ავადობის, ადგილობრივი რეციდივის და 2 წლიანი საერთო გადარჩენადობის მხრივ (Gerard JP, Chapet O et al, 2004).

8.3 ქიმიოთერაპია

ქიმიოთერაპიას მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს სწორი ნაწლავის კიბოს კომბინირებულ მკურნალობაში. იგი გამოიყენება როგორც ნეoadიუვანტური, ასევე ადიუვანტური თერაპიისათვის და მეტასტაზური კიბოს მართვის დროს. დღესდღეობით სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს მართვის ეტაპები შედგება პრეოპერაციული ქიმიო-სხივური თერაპიის, რადიკალური ტრანსაბდომინალური ქირურგიული ჩარევის და პოსტოპერაციული ქიმიოთერაპიისაგან. ქიმიოთერაპია აერთიანებს რამდენიმე მედიკამენტს, რომელთა მკურნალობის პროცესში ჩართვა ხდება საჭიროებისამებრ. ძირითადი და ბაზისური პრეპარატი არის 5 ფლუოროურაცილი (5-FU), რომელიც წარმოადგენს ანტიმეტაბოლიტს და პირიმიდინის ანალოგს და მოქმედებს, როგორც თიმიდინ-სინთაზას ინჰიბიტორი, რაც იწვევს თიმიდინ მონოფოსფატის დეფიციტს და სიმსივნური უჯრედის სიკვდილს დნმ-ის სინთეზის დარღვევის გამო (Airley, Rachel 2009). კალციუმის ფოლინატი-ლეიკოვორინი ხელს უწყობს 5-FU-თიმიდინ მონოფოსფატის კომპლექსის სტაბილურობას და აძლიერებს 5-FU-ს ეფექტს. ასევე საკმაოდ ხშირად გამოიყენებადი მედიკამენტია კაპეცატაბინი (ქსელოდა), რომელიც ინიშნება პერორალურად და ძალიან ხშირად გამოიყენება კომბინაციაში სხივურ თერაპიასთან. ორგანიზმში მოხვედრისას იგი გარდაიქმნება 5-FU-დ. ამ ქიმიოპრეპარატების კომბინირებით სხივურ თერაპიასთან გაუმჯობესდა დაავადების ადგილობრივი კონტროლი. 5-FU და ლეიკოვორინის დამატებით გაიზარდა მწვავე ტოქსიურობის მაჩვენებლები, თუმცა ამავდროულად გაიზარდა პათოლოგიური

სრული პასუხის რიცხვი და შემცირდა ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებლები. რაც შეეხება საერთო გადარჩენადობას და სფინქტერის შენარჩუნებას, ეს მაჩვენებლები პრაქტიკულად არ შეცვლილა. ამჟამად მიმდინარეობს ახალი ქიმიოთერაპიული რეჟიმების გამოცდა (მაგალითად ორალურ 5-FU-ზე ირინოტეკანის და ოქსალიპლატინის დამატება), თუმცა 5-FU-ს შემცველი ქიმიოსხივური თერაპია მაინც ითვლება სტანდარტულ მკურნალობად სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული და რეკურენტული სიმსივნეების დროს.

თუმცა ბოლო დროს განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა EGFR და VEGF ინჰიბიტორების გამოყენებას სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობაში. EGFR არის გლიკოპროტეინი, რომელსაც აქვს ექტრაცელულური ლიგანდ-დამაკავშირებელი დომენი, ტრანსმემბრანული რეგიონი, ინტრაციტოპლაზმური დომენი თიროზინ-კინაზას აქტივობით. EGFR არეგულირებს უჯრედების ზრდას და დიფერენციაციას, ანომალური EGFR-ის ექსპრესია კი იწვევს უჯრედების უკონტროლო ზრდას. EGFR ინჰიბიტორებს მიეკუთვნება ისეთი მედიკამენტები, როგორიცაა ცეტუქსიმაბი, პანიტუმუმაბი, რომლებიც თავისი ბუნებით წარმოადგენენ ექსტრაცელულური დომენის საწინააღმდეგოდ მიმართულ მონოკლონურ ანტისხეულებს. გეფიტინიბი და ერლოტინიბი მოქმედებენ თიროზინ-კინაზაზე, რითაც ხელს უშლიან ინტრაცელულურ დომენზე ატფ-ის დაკავშირებას და აუტოფოსფორილირებას.

EGFR ინჰიბიტორების სწორი ნაწლავის კიბოს დროს შესაძლოა ზრდიდეს მგრძნობელობას სხივური თერაპიის მიმართ, თუმცა ეს ეფექტი უფრო მეტად გამოხატული გვაქვს თავ-კისრის სიმსივნეების შემთხვევაში. სწორი ნაწლავის კიბოს დროს EGFR ინჰიბიტორების კომბინირება ნეოადიუვანტურ ქიმიო-სხივურ თერაპიასთან, განსაკუთრებულად არ ზრდის ტოქსიურობას, თუმცა არ აქვს გამოხატული ეფექტი pCR-ის ზრდაზე. EGFR-ის ექსპრესიის დადგენა იმუნოჰისტოქიმიით ვერ განსაზღვრავს სიმსივნური უჯრედების პასუხს EGFR ინჰიბიტორებით მკურნალობაზე, მაგალითად მეტასტაზური სწორი ნაწლავის კიბოს დროს. EGFR-ის მაკოდირებელი გენების კოპირების ხარისხის (GCN) განსაზღვრა FISH მეთოდით უფრო ზუსტი მარკერია. სიმსივნური უჯრედები განსაკუთრებით კარგად პასუხობენ ცეტუქსიმაბი+5 FU-CRT კომბინირებულ მკურნალობას, როდესაც ერთდროულად აღინიშნება GCN-ის მაღალი მაჩვენებლები და KRAS wild type (KRAS

გვხვდება ადგილობრივად გავრცელებული სწორი ნაწლავის კიბოს შემთხვევათა 30-40%-ში). EGFR-ს დაუნ-რეგულაციაში შესაძლოა მონაწილეობდეს BRAF და PIK3CA პროტეინები, თუმცა მათი პროგნოზული ღირებულება უცნობია.

რაც შეეხება VEGF-ინჰიბიტორებს, ასევე დიდ ინტერესს იწვევს მათი როლი სწორი ნაწლავის კიბოს მკურნალობაში. ნეოანგიოგენეზის დროს ანომალური სისხლძარღვების გამო ვითარდება ჰიპოქსია, მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობა იხრება მჟავიანობისკენ, იზრდება ინტერსტიციუმის სითხის წნევა. ანომალური სისხლძარღვების გამტარობა მაღალია სიმსივნური უჯრედების და ციტოტოქსინების მიმართ. VEGF-ინჰიბიტორების გამოყენება ამცირებს ვასკულურ ანომალიებს, ზრდის ოქსიგენაციას და ამცირებს ინტერსტიციუმის სითხის წნევას. გაზრდილი ოქსიგენაცია კი თავის მხრივ იწვევს მგრძნობელობის გაზრდას სხივური თერაპიის მიმართ. ინტერსტიციუმის სითხის წნევის შემცირება კი ზრდის ციტოტოქსიური წამლების ტრანსპორტს. VEGF-ინჰიბიტორებს მიეკუთვნება ბევაციზუმაბი ანუ ავასტინი, რომელიც ასევე წარმოადგენს მონოკლონურ ანტისხეულს. ავასტინის კომბინირება ქიმიოთერაპიასთან ზრდის გადარჩენადობას მეტასტაზური კიბოს დროს. ავასტინის დამატება პრეოპერაციულ ქიმიო-სხივურ თერაპიაზე არ მოქმედებს სიმსივნის ზომაში შემცირებაზე, ასევე არ არის მონაცემები თუ რამდენად ამცირებს მეტასტაზირების ხარისხს VEGF-ინჰიბიტორებითა და ქიმიოთერაპიით კომბინირებული მკურნალობა. VEGF-ს დონე არ არის კორელაციაში მკურნალობაზე პასუხის ხარისხთან სწორი ნაწლავის კიბოს დროს განსხვავებით პანკრეასის და კუჭის კიბოსაგან.

ქიმიოთერაპიის კომბინირებით სხივურ თერაპიასთან გაუმჯობესდა დაავადების ადგილობრივი კონტროლი. 5-FU და ლეიკოვორინის დამატებით გაიზარდა მწვავე ტოქსიურობის მაჩვენებლები, თუმცა ამავდროულად გაიზარდა პათოლოგიური სრული პასუხის რიცხვი და შემცირდა ადგილობრივი რეციდივის მაჩვენებლები. რაც შეეხება საერთო გადარჩენადობას და სფინქტერის შენარჩუნებას, ეს მაჩვენებლები პრაქტიკულად არ შეცვლილა (Bosset J F, Calais G, Daban A, et al. 2004). მხოლოდ ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის გამოყენება კომბინირებულ ნეოადიუვანტურ ქიმიო-სხივურ თერაპიამდე ან მის შემდეგ შესწავლილია ძალიან ბევრი კლინიკური კვლევის ფარგლებში. მხოლოდ ნეოადიუვანტური

ქიმიოთერაპიის გამოყენება კომბინირებული ქიმიო-სხივური თერაპიის ნაცვლად ფლუოროპირიმიდინით და ოქსალიპლატინით ან მათი კომბინირებით ტარგეტულ აგენტებთან დასაშვებია მხოლოდ ისეთი cT3 სიმსივნეების დროს, რომელთა გავრცელებაც არ არის მოსალოდნელი CRM-ში, ასევე სწორი ნაწლავის ზედა და შუა მესამედში არსებული cT4 სიმსივნეების დროს (მიზანია პოტენციური მიკრომეტასტაზური დაზიანების მკურნალობა) (Deng Y, Chi P, Lan P et al. 2016).

ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შემდეგ pCR-ის მაჩვენებელი იზრდება 25 %-მდე შედარებით ადრეული სტადიების არსებობის დროს. მიუხედავად ამისა, მხოლოდ ქიმიოთერაპიული მკურნალობის გამოყენება ნეოადიუვანტურ რეჟიმში დაავადების ლოკალიზებული და არამეტასტაზირებული ვარიანტის დროს არ არის რეკომენდირებული კლინიკური კვლევის ფარგლებს გარეთ.

რაც შეეხება ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიას, პოსტოპერაციული პათომორფოლოგიური სტადირებით (ypTNM) შესაძლებელია განისაზღვროს ადგილობრივი და შორეული გავრცელების რისკები, თუმცა ეს ჯერ კიდევ არ უსვამს ხაზს ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის საჭიროებას. ცალკეული კლინიკური კვლევებით და მეტა-ანალიზის მონაცემებით, სწორი ნაწლავის კიბოს დროს მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის შემდეგ 5-FU შემცველი ადიუვანტური რეჟიმის გამოყენება გავლენას ახდენს დაავადებისგან თავისუფალ პერიოდსა (DFS) და საერთო გადარჩენადობაზე (OS) (Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J et al. 2007;). თუმცა კომბინირებული ნეოადიუვანტური და ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ, ინდივიდუალური რანდომიზებული კვლევებით (Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. 2014) და მეტა-ანალიზით (Breugnot AJ, Swets M, Bosset JF et al. 2015) მხოლოდ 5-FU შემცველ ადიუვანტურ რეჟიმს არ მოაქვს სარგებელი ამ მხრივ. ოქსალიპლატინის დამატებამ შესაძლოა გააუმჯობესოს მონაცემები DFS-ის მხრივ (Zhao L, Liu R, Zhang Z et al. 2016) თუმცა ეს მაჩვენებლები არც ისე მყარია და არ აღინიშნება გავლენა საერთო გადარჩენადობაზე. ერთი რანდომიზებული კვლევის თანახმად ოქსალიპლატინის დამატება 5-

FU/ლეიკოვორინის კომბინაციაზე (mFOLFOX6) აუმჯობესებს დაავადებისგან თავისუფალ პერიოდს და საერთო გადარჩენადობას მაღალი რისკის კიბოს დროს (Hong YS, Nam BH, Kim KP et al. 2014) თუმცა რა თქმა უნდა ეს რეჟიმი არ უნდა იქნას გამოყენებული ყველა პაციენტთან მიმართებაში. ასევე უცნობია რამდენად

მართებულია კლინიკური ან პათმორფოლოგიური სტადიურობის გამოყენება
ადიუვანტური მკურნალობის სარგებლის განსაზღვრის მიზნით.

ცხრილი N11.

მკურნალობის მეთოდები რისკ-ჯგუფების და გავრცელების მიხედვით
(ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს დროს)

რისკ-ჯგუფი	TN სტადია	მკურნალობის მეთოდები
ძალიან ადრეული	➤ cT1 (sm1), N0 (EUS, MRI)	ლოკალური ექსციზია, თუ სიმსივნე >2სმ, G3, V1, L1-რადიკალური რეზექცია (TME)
ადრეული (კარგი)	➤ cT1-cT2 ➤ cT3a/b კიბოს ზედა ან შუა მესამედში მდებარეობისას ➤ N0 (N1 კიბოს ზედა მესამედში მდებარეობისას). ➤ დაუზიანებელი MRF, არ ვლინდება EMVI	რადიკალური რეზექცია (TME). თუ აღინიშნება CRM+, N2, რეკომენდირებულია პოსტოპერაციული ქიმიო-სხივური ან მხოლოდ ქიმიოთერაპია.
საშუალო	➤ cT3a/b კიბოს ქვედა მესამედში მდებარეობისას, დაუზიანებელი ანუსის ამწევი კუნთები ➤ cT3a/b კიბოს ზედა ან შუა მესამედში მდებარეობისას ➤ N1-2, არ ვლინდება EMVI	რადიკალური რეზექცია (TME), შესაძლებელია სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსი და შემდეგ TME.

ცუდი	➤ cT3c/d კიბოს ქვედა მესამედში მდებარეობისას, დაზიანებული ანუსის ამწევი კუნთები. ➤ cT3c/d კიბოს შუა მესამედში მდებარეობისას ➤ N1-2, ვლინდება EMVI ➤ cT4aN0	ნეოადიუვანტური სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსი ან კომბინირებული ქიმიო-სხივური თერაპია, შემდეგ-რადიკალური რეზექცია (TME)
გავრცელებული	➤ cT3 და დაზიანებული MRF ➤ T4b ➤ დაზიანებული ლატერალური ჯგუფის ლიმფური კვანძები	პრეოპერაციული ქიმიო-სხივური თერაპია და შემდეგ-რადიკალური რეზექცია (TME) ან პრეოპერაციული სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსი+FOLFOX და დაყოვნებული ქირურგიული ჩარევა.

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.

9. სიმსივნის მორფოლოგიური პასუხი ნეოადიუვანტურ ქიმიო-სხივურ თერაპიაზე სწორი ნაწლავის კიბოს დროს სიმსივნური უჯრედები მკურნალობას პასუხობენ აშკარა რეგრესიით, რომელიც შესაძლოა გამოიხატოს კიბოს უჯრედების გაქრობით და ფიბროზული ან ფიბროანთებითი ქსოვილით მათი ჩანაცვლებით. შესაძლოა ვიზუალიზდეს ჰემოსიდერინით მდიდარი, ე.წ. ქაფიანი მაკროფაგებიც. დასხივების შემდგომ ხშირად სიმსივნურ ქსოვილში ვლინდება „კოლოიდური“ პასუხი ანუ „მუცინური ტბები“.

9.1 კოლოიდური პასუხი

პრედომინანტური კოლოიდური ცვლილებები გამოიხატება, როგორც დიდი ზომის მუცინის ტბების და ძალიან მცირე ზომის იდენტიფიცირებადი სიმსივნური უჯრედების არსებობა ნაწლავის კედელში.

ასეთ დროს ძალიან მნიშვნელოვანია კოლოიდური პასუხის დიფერენცირება მუცინური კოლორექტალური კიბოსაგან. დასხივებული რექტალური კარცინომის შემთხვევაში მუცინის შემცველობა 80-90%-ია, აღინიშნება სიმსივნური უჯრედების მცირე გროვებიც, ხოლო მუცინის ტბები ნაკლებად ბაზოფილურია, ვიდრე არანამკურნალები კოლოიდური კარცინომის დროს. ავტორთა უმრავლესობა აცელულურ მუცინის ტბებს არ მიიჩნევს რეზიდუალურ სიმსივნედ, ამის მიუხედავად, მისი გამოვლენისას აუცილებელია რეზიდუალური პრეპარატში სიმსივნური უჯრედების ძალიან დაკვირვებით მოძებნა. თუ მუცინის ტბები ვიზუალიზდება რეზეციის კიდეებში, უმჯობესია ქირურგიული მასშტაბის გაზრდა (თუ ეს კლინიკურად შესაძლებელია), იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც სიმსივნური უჯრედების არსებობა არ დასტურდება ინტრაოპერაციული მიკროსკოპული გამოკვლევით.

რეზიდუალური სიმსივნური უჯრედები ხასიათდება ეოზინოფილური ციტოპლაზმით ან განიცდის ონკოციტურ დიფერენციაციას. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით ასეთი უჯრედები დადებითია მიტოქონდრიის საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე. ეოზინოფილური ციტოპლაზმა, ბირთვული ჰიპერქრომაზია და ატიპია ყველაზე ხშირად გვხვდება სხივური თერაპიის შემდეგ, ზოგჯერ კი დასხივების შემდგომ სიმსივნურ უჯრედებს აქვთ ბრტყელუჯრედოვანი

შესახედაობა, რაც შეეხება მიტოზს, იგი პრაქტიკულად არ გვხვდება ან ძალიან იშვიათია. აღსანიშნავია ისიც, რომ დასხივებული ადენოკარცინომა ზოგჯერ ხასიათდება ნეიროენდოკრინული დიფერენციაციით, ყოველივე ამის ვიზუალიზაცია შესაძლებელია რუტინული მიკროსკოპიით და იმუნოჰისტოქიმიით (ანტისხეულები ქრომოგრანინის წინააღმდეგ). (Maura O'Neil, Ivan Damjanov et al, 2009)

ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიაზე სიმსივნის პასუხის შესაფასებლად მოწოდებულია შემდეგი კლასიფიკაცია (AJCC Cancer staging manual 7th edition and CAP guidelines):

0-სრული პასუხი-სიმსივნური უჯრედები არ ვიზუალიზდება.

1-ზომიერად გამოხატული პასუხი-სიმსივნური უჯრედები ვლინდება მხოლოდ მცირე ზომის კლასტერების ან ცალკეული უჯრედების სახით.

2-მინიმალური პასუხი-ვლინდება რეზიდუალური სიმსივნეც, თუმცა ძირითადი ნაწილი წარმოდგენილია ფიბროზით.

3-სუსტად გამოხატული პასუხი-რეზიდუალური სიმსივნე იკავებს ძირითად ნაწილს, სიმსივნური უჯრედების კვდომა ძალიან უმნიშვნელოდ ან საერთოდ არ არის გამოხატული. (NCCN guidelines, rectal cancer 2018, REC-B1, 2 of 6)

2.3. კვლევის მეთოდოლოგია

2015 წლის თებერვლიდან 2018 წლის მარტამდე ჩვენს ინსტიტუტში 37 პაციენტს ჩაუტარდა ნეოადიუვანტური მკურნალობა სტანდარტული სქემით: 45 გრეი 25 ფრაქციაში, დამატებით ბუსტი-5.4 გრეი 3 ფრაქციაში და კაპეციტაბინი 825 მგ/მ² დღეში 2 ჯერ. ამავდროულად, 2016 წლის სექტემბრიდან 2018 წლის აპრილამდე 22 პაციენტმა იმკურნალა სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტით, რაც გულისხმობს კლინიკური სამიზნე მოცულობის დასხივებას 46 გრეი დოზით და უშუალოდ სიმსივნის დასხივებას 57.5 გრეი დოზით 23 ფრაქციაში. აღნიშნულ ჯგუფში სხივურ თერაპიასთან ერთად ასევე ტარდებოდა ქიმიოთერაპია კაპეციტაბინით, 825 მგ/მ² დღეში 2 ჯერ. ყველა პაციენტს ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის დაწყებამდე უტარდებოდა სადიაგნოსტიკო კოლონოსკოპია, მუცლისა და მენჯის მაგნიტო-რეზონანსული ტომოგრაფია ინტრავენური კონტრასტირებით, ასევე გულმკერდის კომპიუტერული ტომოგრაფია და კოლორექტალური კიბოს მარკერები-CEA და CA19-9. უშუალოდ სხივური თერაპიის დაწყების წინ ჩვენს ინსტიტუტში ორივე ჯგუფში ჩართულ ყველა პაციენტს უტარდებოდა სისხლის საერთო ანალიზი, გაფართოებული კოაგულოგრამა, ღვიძლის ფუნქციური სინჯები (ALT, AST), კრეატინინის და შარდოვანას კოცენტრაციის განსაზღვრა. არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა შორეული მეტასტაზების არსებობა (M0).

პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 59 წელს (მერყეობდა 36-დან 84 წლამდე), 59 პაციენტიდან 33 იყო მამაკაცი (55.9%), 26 კი ქალი (44.1%). სწორი ნაწლავის კიბოს სტადირება ვარირებდა I (T2)-დან III-მდე, თუმცა უმრავლესობას (72.9%) აღენიშნებოდა III სტადია. სიმსივნის სტადიის განაწილება მოცემულია ცხრილში N12. ყველა მათგანის მორფოლოგიური დიაგნოზი იყო ადენოკარცინომა. სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის განაწილება მოცემულია ცხრილში N13.

ცხრილი N12.

სიმსივნის სტადიის განაწილება კვლევაში მონაწილე სამკურნალო ჯგუფების მიხედვით.

			სამკურნალო ჯგუფი	
			Standard	SIB
სტადია	I	n	2	2
		%	5.4%	9.1%
	II	n	5	7
		%	13.5%	31.8%
	III	n	30	13
		%	81.1%	59.1%
სულ		n	37	22
		%	100.0%	100.0%

ცხრილი N13.

სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის განაწილება კვლევაში მონაწილე სამკურნალო ჯგუფებს შორის.

			სამკურნალო ჯგუფი	
			Standard	SIB
დიფერენცია ციის ხარისხი	G1	n	11	9
		%	29.7%	40.9%
	G2	n	20	12
		%	54.1%	54.5%
	G3	n	6	1
		%	16.2%	4.5%
სულ		n	37	22
		%	100.0%	100.0%

ყველა პაციენტის სიმულაცია და მკურნალობა ჩატარდა ზურგზე მწოლიარე მდგომარეობაში, სავსე შარდის ბუშტის და დაცლილი სწორი ნაწლავის პირობებში CT სიმულაცია განხორციელდა Siemens Somatom AS კომპიუტერული ტომოგრაფიით, ჭრილის სისქე-3მმ (სურ. N1)

სურათი N1.

CT სიმულაცია. აქსიალურ (ა) და საგიტალურ (ბ) CT ჭრილებზე ვიზუალიზდება სავსე შარდის ბუშტი და დაცლილი სწორი ნაწლავი.

ა.

ბ.



სამიზნე მოცულობა განისაზღვრა SomaVision 13.7 (Varian Medical Systems). კომპიუტერული ტომოგრაფიის გამოსახულებებზე განსაზღვრულ იქნა დასასხივებელი სამიზნე მოცულობა და რისკ-ორგანოები. უშუალოდ წარმონაქმნის ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებულ იქნა დიგიტალური რექტალური გასინჯვის და ენდოსკოპიის შედეგები, ასევე სადიაგნოსტიკო კტ, მრტ და პეტ-კტ კვლევები. CTV მოიცავდა GTV-ს და პარარექტალურ არეს. GTV გულისხმობდა ფიზიკალური და ინსტრუმენტული კვლევებით შეფასებულ წარმონაქმნს და ყველა ხილულ და დაზიანებულ ლიმფურ კვანძს. რეგიონული ლიმფური კვანძები წარმოდგენილი იყო: თეძოს შიგნითა, პრესაკრალური და პერირექტალური ჯგუფის კვანძებით. სხივდებოდა ასევე: თეძოს გარეთა ლიმფური კვანძებიც თუ სიმსივნე ვრცელდებოდა გინეკოლოგიურ ან უროლოგიურ სტრუქტურებში ან სადიაგნოსტიკო კვლევებით აღინიშნებოდა მათი მეტასტაზური დაზიანება და საზარდულის ლიმფური კვანძები

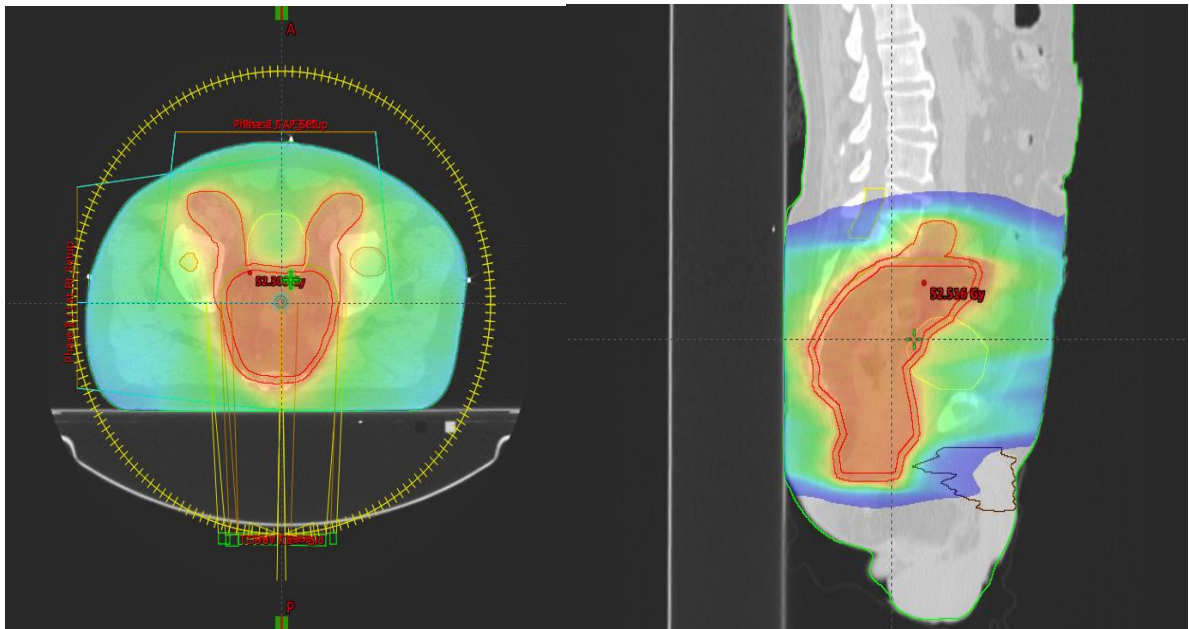
თუ სიმსივნე ვრცელდებოდა ანალურ არხში, პერიანალურ კანში ან ვლინდებოდა ამ არის მეტასტაზური დაზიანება. PTV განისაზღვრა, როგორც 5მმ CTV-ს გარშემო, სიმეტრიულად. წვრილი ნაწლავი, შარდის ბუშტი, ბილატერალურად ბარძაყის ძვლის თავი და ყელი, ასევე პროსტატის ჯირკვალი და სათესლე ბუშტუკები მიჩნეულ იქნა რისკ-ორგანოებად (სურ. N2).

სურათი N2.

აქსიალურ (ა) და საგიტალურ (ბ) გამოსახულებებზე მოცემულია დასასხივებელი სამიზნე მოცულობა და დოზის განაწილება.

ა.

ბ.



ყველა პაციენტი ნამკურნალები იყო Truebeam linac-ზე 6 MV ფოტონური ენერგიის და Millennium MLC (120 leaves) გამოყენებით (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). პაციენტების განთავსება მკურნალობის დაწყებამდე კონტროლირდებოდა ყოველდღიურად CBCT-ის გამოყენებით, რაც განაპირობებს მენჯის ორგანოების, კერძოდ შარდის ბუშტის და სწორი ნაწლავის მოძრაობის ვიზუალიზაციას. ყველა პაციენტი სხივდებოდა მაშინ, როდესაც დასასხივებელი მოცულობის ზუსტი ზედდება ხდებოდა დაგეგმარებისა და უშუალოდ მკურნალობის წინ გადაღებულ გამოსახულებაზე.

ოპტიმიზაცია და დოზის კალკულაცია განხორციელდა Eclipse-ის დაგეგმარების სისტემის გამოყენებით (ვერსია 13.7). დოზიმეტრიული მონაცემები ფასდებოდა დოზა-მოცულობა-ჰისტოგრამის (DVH) გამოყენებით. მოწმდებოდა დოზის განაწილება როგორც სამიზნე მოცულობაზე, ასევე კრიტიკული ორგანოების სხვადასხვა მოცულობაზე ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements)-ის მიხედვით. რისკ ორგანოებზე დოზის განაწილება ფასდებოდა ორგანოს სრული მოცულობის გათვალისწინებით, მაქსიმალური დოზის და ორგანო/მოცულობის ამათუიმ პროცენტულ მაჩვენებელზე დოზის განაწილების შეფასებით. სამიზნე მოცულობის დაფარვის შესასწავლად ხდებოდა ისეთი პარამეტრების გამოთვლა, როგორიცაა V95% (მოცულობა, რომელიც იფარება დოზის 95%-ით) და V100%, D99% (დოზა მოცულობის 99%-ზე) და მიახლოებითი მოცულობა, რომელიც იღებდა დოზის 107%-ს (V107%, ანუ V53.928 Gy). რაც შეეხება კრიტიკულ ორგანოებს, შარდის ბუშტის შემთხვევაში მოწმდებოდა V40 Gy (მოცულობა, რომელიც იღებდა 40 Gy-ს) და Dmax (მოცულობა რომელიც იღებს დოზის მაქსიმუმს და განისაზღვრება, როგორც $<0.035\text{სმ}^3$), წვრილი ნაწლავის შემთხვევაში- V50 Gy და V40 Gy, ბარძაყის ძვლის თავისთვის კი- V45 Gy. ჯანმრთელ ქსოვილებში დოზის განაწილების შესასწავლად ვახდენდით დოზის ჰომოგენურობის და კონფორმულობის ინდექსის განსაზღვრას. კონფორმულობის ინდექსი PTVp და PTV node-სთვის განისაზღვრებოდა როგორც მოცულობა, რომელიც იფარება იზოდოზის 95%-ით შეფარდებული სამიზნე მოცულობაზე. ჰომოგენურობის ინდექსი ასევე PTVp და PTV node-სთვის ითვლებოდა ფორმულით: $(D2\% - D98\%) / D50\%$. ჯანმრთელი ქსოვილებისათვის ვითვლიდით ასევე სხეულის იმ მოცულობებს, რომლებიც იღებდა დაბალ დოზებს (V5, V10, and V20 Gy). ყველა პაციენტი კვირაში ერთხელ აბარებდა სისხლის საერთო ანალიზს და გეგმიურად უტარდებოდა კონსულტაცია, რომლის დროსაც ხდებოდა ჩივილის აღწერა და მწვავე ტოქსიურობის ხარისხის შეფასება. მკურნალობის პერიოდში განვითარებული მწვავე ტოქსიურობების განსაზღვრისთვის გამოიყენებოდა შეფასების სისტემა- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ვერსია 3.0, 2003 წელი. რადგან სწორი ნაწლავის დასხივების დროს ძირითად კრიტიკულ ორგანოებად განიხილება შარდის ბუშტი და წვრილი ნაწლავი, მწვავედ გამოხატულ გართულებებს ველოდებით სწორედ ამ ორგანოების მხრივ, კერძოდ ესაა დიარეა და

რადიაციული ცისტითი. ასევე სწორი ნაწლავის კიბოს დასხივების დროს ძალიან ხშირია შორისის და ანუსის მიდამოში კანის გაღიზიანება-რადიაციული დერმატიტი. ცხრილში N14 მოცემულია სწორედ ამ გართულებების ხარისხები და მათი შეფასების კრიტერიუმები.

ცხრილი N14.

სხივური თერაპიის დროს განვითარებული მწვავე გართულებების-დიარეის, რადიაციული ცისტიტის და დერმატიტის ხარისხი და შეფასების კრიტერიუმები Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ვერსია 3.0-ის მიხედვით.

მწვავე გართულ ება	გართულების ხარისხი				
	I (G1)	II (G2)	III (G3)	IV (G4)	V
რადიაცი ული დერმატი ტი	მსუბუქად გამოხატულ ი ერითემა ან მშრალი დესქვამაცია	საშუალოდ გამოხატულ ი ერითემა ან ქატოსებრი ან სველი დესქვამაცია ძირითადად კანის ნაოჭების მიდამოში. საშუალო ხარისხის ედემა.	სველი დესქვამაცია კანის ნაოჭების გარეთაც. სისხლდენა მცირე ტრავმის ან შეხების შედეგად.	კანის ნეკროზი ან დაწყლულებ ა, რომელიც მოიცავს მთლიანად დერმას. სპონტანური სისხლდენა.	სიკვდი ლი

დიარეა	ნაწლავის მოქმედება < დღეში 4-ჯერ ან სტომის ფუნქციონირების საშუალოდ მომატება.	ნაწლავის მოქმედება დღეში 4-6 ჯერ ან სტომის ფუნქციონირების საშუალოდ მომატება. საჭიროა სითხეების ინტრავენური ინფუზია.	ნაწლავის მოქმედება დღეში 7-ჯერ ან მეტად ან სტომის ფუნქციონირების ძლიერად მომატება. საჭიროა სითხეების ინტრავენური ინფუზია და პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია	სიცოცხლისთვის საშიში მდგომარეობა (ჰიპოვოლემური შოკი)	სიკვდილი
რადიაციული ცისტეტი	ასიმპტომური	დისურული მოვლენები. მაკროჰემატურია	საჭიროა ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებების ინფუზია და შარდის ბუშტის ირიგაცია	ძლიერი სისხლდენა	სიკვდილი

მცირე მენჯისა და მუცლის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა ინტრავენური კონტრასტით ტარდებოდა სხივური თერაპიის დასრულებიდან 6 კვირაში, ქირურგიული ჩარევა კი საშუალოდ 8 კვირაში. მცირე მენჯის მრტ კვლევის ძირითადი მიზანი იყო სიმსივნის ზომის შემცირების შეფასება. ოპერაციული ჩარევის შემდგომ კი ხდებოდა მიღებული მასალის მორფოლოგიული კვლევა, რომლითაც ფასდებოდა მკურნალობაზე სიმსივნის პათომორფოლოგიური პასუხის ხარისხი.

კვლევის შედეგების სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა SPSS 16.0 პროგრამის გამოყენებით. აღწერითი სტატისტიკური მონაცემები წარმოდგენილ იქნა სტანდარტული გადახრით ან მედიანით (მინიმალური და მაქსიმალური მაჩვენებლებით) ორდინალური ცვლადებისათვის, ხოლო პროცენტული მაჩვენებლებით (%) -ნომინალური ცვლადებისათვის. ორდინალური ცვლადების შესადარებლად გამოყენებულ იქნა ფიშერის ზუსტი კრიტერიუმი, ასევე დამოუკიდებლობის ხი-კვადრატ კრიტერიუმი. P-მნიშვნელობა <0.05 მიღებულ იქნა, როგორც სტატისტიკურად სარწმუნო.

ყველა პაციენტი ინფორმირებული იყო მკურნალობის მეთოდებზე, შესაძლო გართულებებსა და მოსალოდნელ შედეგებზე. კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტმა მოაწერა ხელი ინფორმირებულ თანხმობას. კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის: „ადამიანზე ჩატარებული სამედიცინო კვლევის ეთიკური საკითხები“-ის მიხედვით.

2.4. კვლევის შედეგები

ორივე ჯგუფის ყველა პაციენტს ჩატარდა რადიკალური ქირურგიული ჩარევა. მკურნალობაზე სიმსივნის პასუხის შეფასება ხდებოდა RECIST 1.1 კრიტერიუმით. R0 რეზექცია მიღწეულ იქნა ყველა პაციენტში. სხივური თერაპიის დასრულებიდან 6 კვირაში ჩატარებულ მენჯის და მუცლის ღრუს მაგნიტურ-რეზონანსულ კვლევაზე შეფასდა მკურნალობაზე სიმსივნის კლინიკური პასუხის მაჩვენებლები. საკონტროლო (სტანდარტულ) ჯგუფში ycT0N0 აღინიშნა 12 (32.4%) პაციენტთან (სურ N3), სიმსივნის ზომის შემცირება-22 (59.5%) პაციენტთან და დაავადების სტაბილიზაცია-3 (8.1%) პაციენტთან. ძირითად (SIB) ჯგუფში ycT0N0 აღინიშნა 15 (68.2%) პაციენტთან (სურ N4), სიმსივნის ზომის შემცირება 6 (27.3%) პაციენტთან და დაავადების სტაბილიზაცია 1 (4.5%) პაციენტთან ($p=0.028$). საკონტროლო ჯგუფში T სტადიის გადანაწილების მაჩვენებლები იყო შემდეგი: ycT1=0 (0%), ycT2=11 (29.7%), ycT3=10 (27%), ycT4=4 (10.8%), ძირითად (SIB) ჯგუფში მონაცემები შემდეგნაირად გადანაწილდა: ycT1=0 (0%), ycT2=4 (18.1%), ycT3=2 (9.09%), ycT4=1 (4.54%).

საკონტროლო (სტანდარტულ) ჯგუფში პათოლოგიური სრული პასუხი გამოვლინდა 11 (29.7%) პაციენტთან, ძირითად (SIB) ჯგუფში კი 13 (59.1%) პაციენტთან ($p=0.026$). პათმორფოლოგიური ypT სტადიის განაწილება მოცემულია ცხრილში N15. კლინიკურად მწვავე ტოქსიურობა: დიარეა, ცისტეტი და რადიაციული დერმატიტი აღინიშნა თანაბრად ორივე ჯგუფში-ცხრილი N16.

ცხრილი N15.

პათმორფოლოგიური ypT სტადიის განაწილება სამკურნალო ჯგუფების მიხედვით.

ypT სტადია	Standard (n=37)	SIB (n=22)
ypT0	11 (29.7%)	13 (59.1%)
ypT1	2 (5.4%)	0 (0%)
ypT2	9 (24.3%)	3 (13.6%)
ypT3	10 (27%)	5 (22.7%)
ypT4	5 (13.5%)	1 (4.54%)

მწვავე ტოქსიურობის განაწილება ჯგუფებს შორის

		სამკურნალო ჯგუფი		P value
		Standard (n=37)	SIB (n=22)	
დიარეა	G1	20 (54.1%)	13 (59.1%)	0.706
	G2	16 (43.2%)	9 (40.9%)	0.861
	G3	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0.437
ცისტიტი	G1	25 (67.6%)	14 (63.6%)	0.758
	G2	9 (24.3%)	5 (22.7%)	0.889
	G3	3 (8.1%)	3 (13.6%)	0.497
დერმატიტი	G1	15 (40.5%)	10 (45.5%)	0.712
	G2	18 (48.6%)	10 (45.5%)	0.812
	G3	4 (10.8%)	2 (9.1%)	0.833

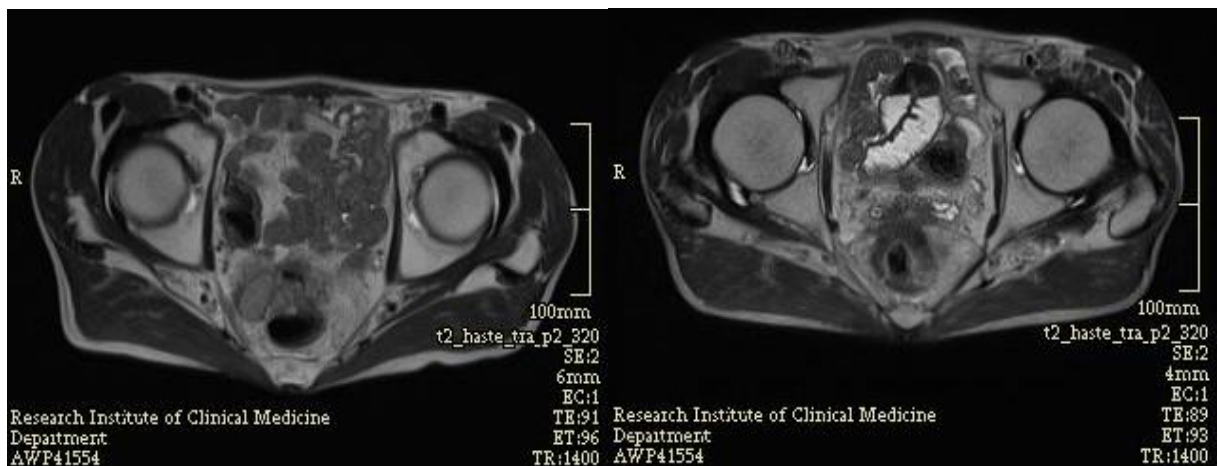
მრტ კვლევა ჩატარებული მკურნალობამდე (ა) და მკურნალობის შემდეგ (ბ).

მამაკაცი, 56 წლის. T3N1M0 (IIIb სტადია), G1. მკურნალობა ჩაუტარდა

სტანდარტული სქემით: ჯამური დოზა 45 გრეი 25 ფრაქციაში + Boost – 5.4 გრეი 3 ფრაქციაში

ა.

ბ.



მრტ კვლევა ჩატარებული მკურნალობამდე (ა) და მკურნალობის შემდეგ (ბ).

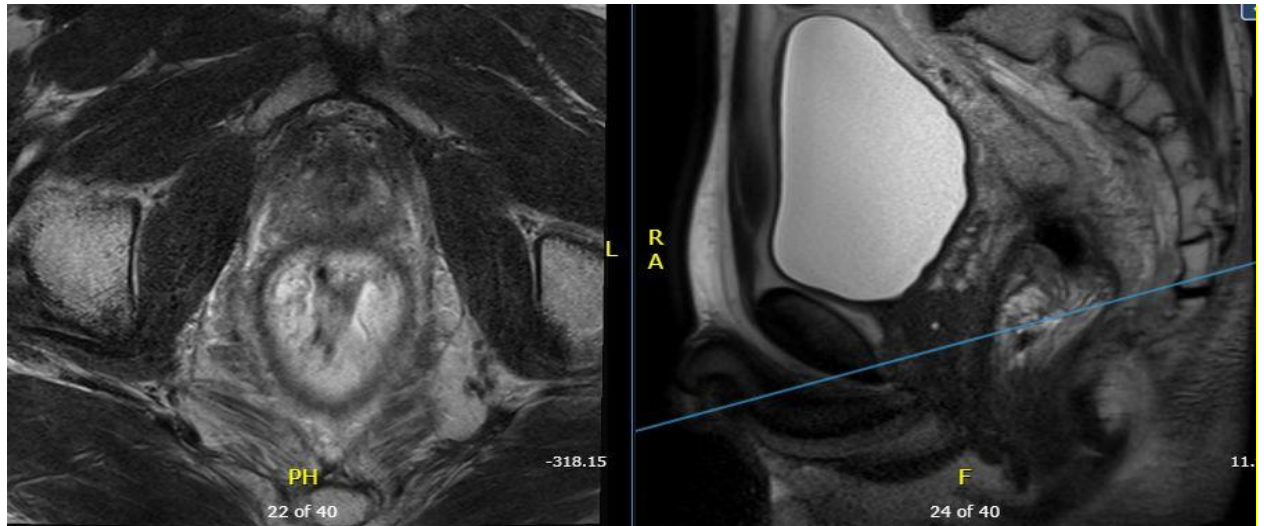
მამაკაცი, 53 წლის. T3N2M0 (IIIb სტადია), G2. მკურნალობა ჩატარდა SIB-VMAT

ტექნიკით: კლინიკური სამიზნე მოცულობა დასხივდა 46 გრეი დოზით და

უშუალოდ სიმსივნის კი 57.5 გრეი დოზით 23 ფრაქციაში.

ა.

ბ.



როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კვლევის მეორადი ამოცანა იყო შეგვეფასებინა, ზრდიდა თუ არა სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტის გამოყენება მენჯის ღრუში განვითარებული ფიბროზის ხარისხს და სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციების რაოდენობას.

რადგან ერთერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი სფინქტერის შენარჩუნებისათვის არის სიმსივნის ლოკალიზაცია, კერძოდ მისი მდებარეობა, დოზის ესკალაციის ეფექტის შეფასებას ამ კუთხით ვახდენდით იმ პაციენტებში, რომელთაც აღვნიშნებოდათ სიმსივნე ანუსიდან 6 სანტიმეტრის ფარგლებში. ორივე ჯგუფში შევარჩიეთ მხოლოდ ასეთი პაციენტები და მათი მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში N17.

პაციენტთა საშუალო ასაკი, მათი რაოდენობა და ანუსიდან სიმსივნის ლოკალიზაციის საშუალო მაჩვენებლები ჯგუფების მიხედვით.

სამკურნალო ჯგუფი	პაციენტთა საშუალო ასაკი	სიმსივნის მდებარეობა (საშუალო მაჩვენებელი, სმ)	პაციენტების რაოდენობა
სტანდარტული ჯგუფი	59.55	2.35	20
SIB-VMAT ჯგუფი	59	3.6	11

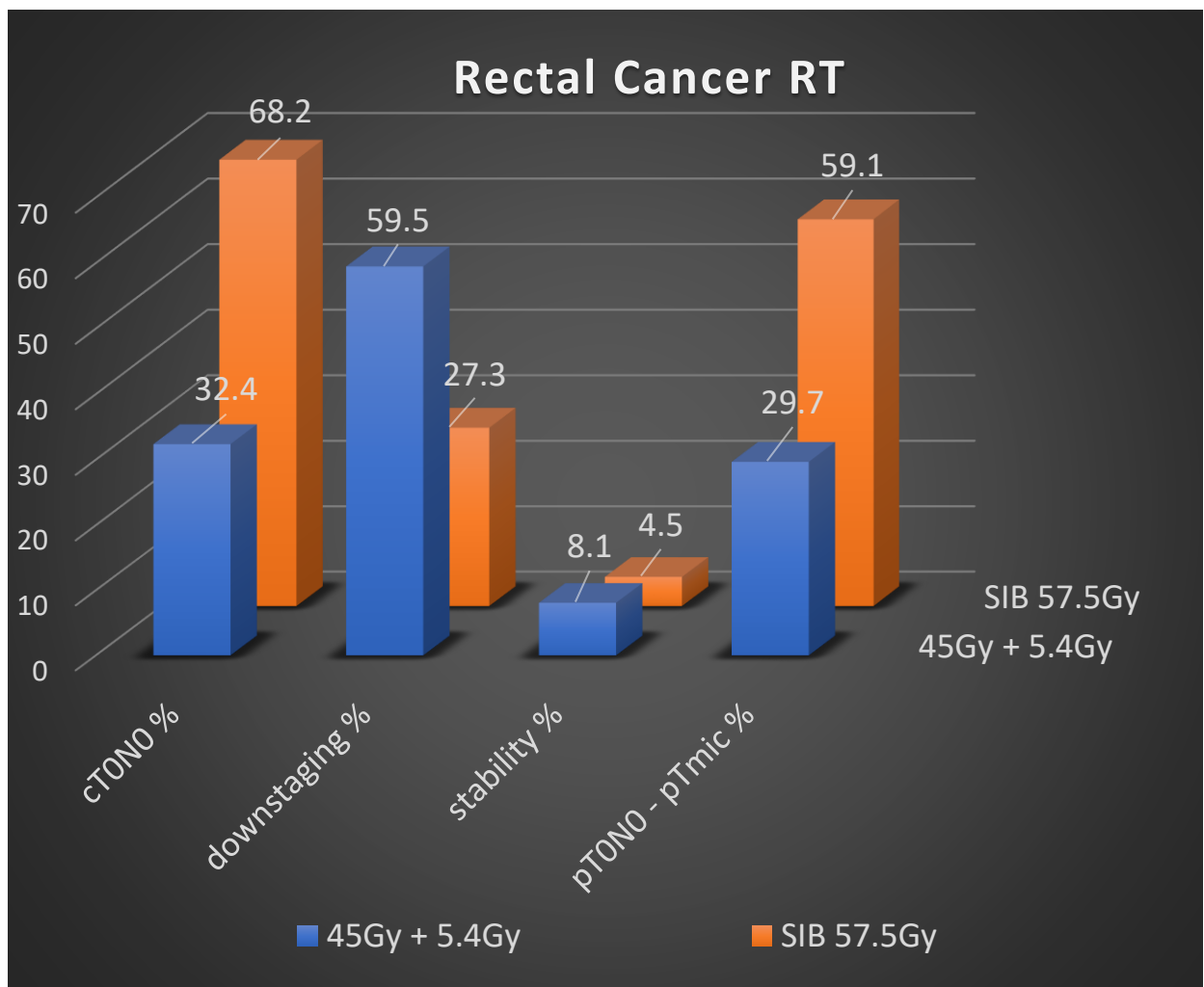
სტანდარტულ ჯგუფში არსებული 20 პაციენტიდან, რომელთა შემთხვევაში სიმსივნე იწყება ანუსიდან საშუალოდ 2.35 სმ-ზე, სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის ჩატარება შესაძლებელი აღმოჩნდა 5 (25 %) შემთხვევაში, ხოლო რაც შეეხება SIB-VMAT ჯგუფის მონაცემებს, ყველა ზემოთ აღნიშნულ კატეგორიას აკმაყოფილებდა 11 პაციენტი, რომელთათვისაც სიმსივნის მდებარეობის საშუალო მაჩვენებელი იყო 3.6 სმ. სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის ჩატარება მოხერხდა 7 (63.6 %) შემთხვევაში.

2.5. კვლევის შედეგების განხილვა

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა SIB-VMAT ტექნიკის უპირატესობას სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს მკურნალობაში, რაც გამოიხატება სამიზნე მოცულობის უკეთეს დაფარვაში, მწვავე ტოქსიურობის იგივე მაჩვენებლებსა და პათოლოგიური სრული პასუხის გაუმჯობესებულ მონაცემებში (დიაგრამა 1).

დიაგრამა N1.

მკურნალობის შემდგომ კლინიკური და პათომორფოლოგიური სრული პასუხის, სიმსივნის ზომის შემცირებისა და დაავადების სტაბილიზაციის პროცენტული მონაცემების შედარება ჯგუფებს შორის.



VMAT ტექნიკის ერთერთი მთავარი უპირატესობაა მკურნალობის დროის შემცირება და ორგანოების მოძრაობის უკეთესი კონტროლი. პაციენტთა მკურნალობა სტანდარტული კურსის პირობებში გრძელდებოდა 28 დღე, SIB-VMAT ტექნიკის გამოყენებისას კი 23 დღე. მკურნალობის ხანმოკლე კურსის და უშუალოდ სიმსივნის უფრო მაღალი დოზით დასხივების მიუხედავად, არ გაზრდილა კრიტიკული ორგანოების დაზიანებით გამოწვეული მწვავე ტოქსიურობის მაჩვენებლები. SIB ჯგუფში არ დაფიქსირებულა მძიმე ხარისხით გამოხატული დიარეა, ასევე პრაქტიკულად იგივე პროცენტულ მაჩვენებელს აღწევდა მსუბუქი და საშუალო ხარისხის დიარეა ორივე ჯგუფში. იგივე შეიძლება ითქვას ცისტიტსა და რადიაციულ დერმატიტზე. აღნიშნული გართულებების მართვა ხდებოდა სხვადასხვა მედიკამენტების დახმარებით და არცერთ პაციენტთან არ შეწყვეტილა მკურნალობა გართულებების სიმძიმის გამო. მწვავე ტოქსიურობის ყველა მოვლენა უკუგანვითარდა მკურნალობის დასრულების შემდგომ. კვლევის ფარგლებში დაკვირვება ხდებოდა მხოლოდ სხივურ თერაპიასთან ასოცირებულ გართულებებზე და მხედველობაში არ იქნა მიღებული ქიმიოთერაპიულ მკურნალობასთან დაკავშირებული გამოვლინებები, როგორიცაა გულისრევა-ღებინება, დისპეფსიური მოვლენები და მიელოსუპრესია.

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის ერთერთი მნიშვნელოვანი საფეხური იყო ნეოადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპიის დასრულებიდან 6 კვირაში ინსტრუმენტული გამოკვლევების მგრძნობიარე მეთოდის შერჩევა, რათა ზუსტად განვსაზღვროთ ის პაციენტები, ვისაც აღენიშნება ჭეშმარიტი სრული პასუხი მკურნალობაზე. ზოგიერთი ავტორის მიხედვით, სრული კლინიკური პასუხის განმარტება უნდა ემყარებოდეს ძალიან მკაცრ ენდოსკოპიურ და კლინიკურ კრიტერიუმებს: გამოკვლევის დროს ზედაპირული წყლულის, არასწორი კონტურების, ლიმფური კვანძების აღმოჩენა უნდა მივიჩნიოთ რეზიდუალურ სიმსივნედ. სრულ კლინიკურ პასუხად კი შეიძლება ჩაითვალოს ლორწოვანი გარსის თეთრი შეფერილობა, ტელეანგიექტაზიები ლორწოვანი გარსის მთლიანობის დაღვევის გარეშე. ასეთი შეფასების დროს გამოყენებულ უნდა იქნას კვლევის ისეთი მეთოდები, როგორიცაა დიგიტალური რექტალური გამოკვლევა, ენდოსკოპია და

ბიოფსია, თუმცა რა თქმა უნდა პროცესის გავრცელების შესაფასებლად ეს არასაკმარისია.

2000 წელს, EORTC-ის, US National Cancer Institute-ის და სხვა ინსტიტუტების მიერ წარმოდგენილი იქნა სოლიდური სიმსივნეების მკურნალობაზე პასუხის გამოკვლევის კრიტერიუმები (RECIST), რის მიხედვითად მკურნალობაზე პასუხი შესაძლოა დაფიქსირდეს 4 კატეგორიად: სრული პასუხი (CR), ნაწილობრივი პასუხი (PR), დაავადების სტაბილიზაცია (ST) და დაავადების პროგრესირება (PD). სრულ პასუხად შეფასებულია მდგომარეობა, როდესაც მკურნალობის შემდეგ ყველა დაზიანება გამქრალია. სიმსივნის მაქსიმალური დიამეტრის შემცირება $\geq 30\%$ -ით მიიჩნევა ნაწილობრივ პასუხად, 20%-ით ან მეტით გაზრდა ან დაავადების ახალი კერების გაჩენა კი დაავადების პროგრესირებად. სიმსივნის მოცულობის ანალიზი გვამღვებს უფრო საიმედო და ზუსტ მონაცემებს, ვიდრე ჩვეულებრივი გაზომვები, რომლებიც ძალიან ხშირად არაზუსტია სწორი ნაწლავის ანატომიური თავისებურებების გამო. 2009 წელს მოხდა RECIST-ის განახლება RECIST 1.1-ად და ეს განპირობებული იყო აღნიშნულ გაიდლაინში FDG-პეტ გამოკვლევის შეტანით.

მრტ კვლევა საკმაოდ ზუსტია მკურნალობის დაწყებამდე სიმსივნის სტადირებისათვის თუმცა გარკვეულ ცდომილებას იძლევა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შემდგომ, როდესაც ადგილი აქვს რექტუმის კედლის ფიბროზულ გასქელებას. მკურნალობის ჩატარებამდე სიმსივნეს T2-გამოსახულებებზე აქვს სიგნალის საშუალო ინტენსიობა, რომელიც გარდამავალია მაღალი ინტენსიობის ცხიმოვან ქსოვილსა და დაბალი ინტენსიობის კუნთოვან შრეს შორის. ქიმიო-სხივური თერაპიის შემდეგ სიგნალის ინტენსიობის შემცირება მიუთითებს ფიბროზული ქსოვილით სიმსივნის ჩანაცვლებაზე. ასეთ შემთხვევაში რთულია ypT0, ypT1 და ypT2-ს ერთმანეთისგან გარჩევა, რადგან გასქელებულ ჰიპოინტენსიურ კედელში გაძნელებულია შრეების ერთმანეთისგან დიფერენცირება. ქიმიო-სხივური თერაპიის შემდეგ ზოგიერთ სიმსივნეში ვითარდება ე.წ „კოლოიდური“ პასუხი მუცინის ჭარბი სეკრეციით, რაც T2 გამოსახულებებზე გამოვლინდება მაღალი ინტენსიობის სიგნალით. დასხივებულ სიმსივნურ ქსოვილში მუცინის კომპონენტმა შესაძლოა მიაღწიოს ძირითადი მოცულობის 80-90%-ს. რადგან მრტ კვლევით რთულია მუცინური პასუხის და ფიბროზითი ქსოვილის განსხვავება რეზიდუალური სიმსივნისგან, მკურნალობის შემდგომ

რექტუმის ნორმალური კედლის ვიზუალიზაცია გასქელების გარეშე ითვლება სრულ პასუხად. სოლიდური ნარჩენი ქსოვილის არსებობა საშუალო ინტენსივობის სიგნალით T2 გამოსახულებებზე მიიჩნევა რეზიდუალურ სიმსივნედ. ყოველივე აღნიშნულიდან გამომდინარე, მრტ კვლევა გარკვეულ ცდომილებას გვაძლევს ჭეშმარიტი სრული პასუხის აღმოჩენის დროს.

DWI-მრტ კვლევის პრინციპი დაფუძნებულია წყლის მოლეკულების ქსოვილებს შორის გადაადგილებაზე. ნორმალურ ქსოვილებში წყლის მოლეკულები შეუფერხებლად გადაადგილდება, რაც იწვევს სიგნალის გაქრობას DWI-ზე. სიმსივნურ ქსოვილში კი დიფუზია გაძნელებულია, რაც ვლინდება მაღალი სიგნალით DWI-ზე. მთელი ეს პროცესი მათემატიკურად გამოისახება, როგორც პირდაპირი დიფუზიის კოეფიციენტი (ADC). შეზღუდული დიფუზიის უნარის მქონე ქსოვილებს ახასიათებს დაბალი ADC, ნორმალურს კი შედარებით მაღალი. აქედან გამომდინარე, DWI-მრტ კვლევით შესაძლებელია მკურნალობაზე სიმსივნის ადრეული პასუხის შეფასება. სიცოცხლისუნარიან სიმსივნურ უჯრედებს კვლავ შეუძლიათ შეზღუდონ წყლის მოლეკულების გადაადგილება, მაშინ როდესაც ნეკროზულ სიმსივნურ ქსოვილში აღნიშნული მოძრაობა პირიქით გაძლიერებულია. მულტიცენტრული კვლევის მონაცემებით (Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B et al 2011) მრტ + DWI გაცილებით ზუსტად განსაზღვრავს მოსალოდნელ pCR-ს სტანდარტულ MRi-სთან შედარებით ნეოადიუვანტური ქიმიოსხივური თერაპიის შემდეგ (pCR-ს აღმოჩენის ალბათობა 16-დან 52 % მდე გაიზარდა). MRI + DWI-ს დროს შესაძლებელია მცირე ზომის რეზიდუალური სიმსივნის და ფიბროზის უბნების დიფერენცირება, შესაბამისად მკურნალობაზე პასუხის განსაზღვრაც უფრო ზუსტად ხდება. თუმცა გარკვეული არტეფაქტები ამ კვლევის დროსაც ვლინდება განსაკუთრებით ჰაერსა და ქსოვილს შორის სივრცეებში. აღნიშნული მულტიცენტრული კვლევის მიხედვით, მრტ + DWI-ს სპეციფიკურობა 90%-ია და აღმოაჩენს 2-5მმ ზომის დაზიანებებსაც.

მკურნალობის შემდგომ ჩატარებულ მრტ-ზე ყურადღებას ვაქცევთ შემდეგ მახასიათებლებს:

- სიმსივნის მორფოლოგიური შესახედაობა, მოიცავს თუ არა იგი მუცინურ ან ნეკროზულ კომპონენტს

- ანუსიდან სიმსივნის დაშორება (აუცილებელია შედარება მკურნალობამდელ გამოსახულებებთან)
- სიმსივნის სიგრძივი ზომა და გავრცელება (აუცილებელია შედარება მკურნალობამდელ გამოსახულებებთან)
- სიმსივნის რეგრესიის ხარისხი
- ექსტრამურული გავრცელების მაქსიმალური სიღრმე
- მრტ კვლევით შეფასებული T სტადია და T სუბსტადია, გასათვალისწინებელია ექსტრამურული გავრცელების მაქსიმალური სიღრმე
- ექსტრამურული ვენური ინვაზია (EMVI)
- ლიმფური კვანძების დაზიანების ხარისხი
- პერიტონეუმის ნაკეცის მიღმა სიმსივნის გავრცელება

ყურადღება უნდა გავამახვილოთ ლიმფური კვანძების დაზიანების ხარისხის შეფასებაზე, რადგან ამ უკანასკნელს ძალიან მნიშვნელოვანი როლი აკისრია პროგნოზისა თუ მკურნალობის შემდგომი ტაქტიკის განსაზღვრისათვის. თუ მკურნალობის შემდგომ ჩატარებულ მაგნიტო-რეზონანსულ კვლევაზე ლიმფური კვანძები არ ვიზუალიზდება, ითვლება, რომ N სტადია არის 0. თუ ლიმფური კვანძების რაოდენობა 8-ზე მეტია და ასევე ვლინდება 2 ან მეტი მორფოლოგიული მახასიათებელი, შეიძლება ჩაითვალოს, რომ ლიმფური კვანძები პოზიტიურია, ხოლო თუ მათი რაოდენობა ნაკლებია 7-ზე, მაგრამ მორფოლოგიის დადგენა ზუსტად ვერ ხერხდება, აუცილებლად უნდა გავითვალისწინოთ T სტატუსი. თუ მრტ კვლევით ვიზუალიზდება მცირე ზომის ლიმფური კვანძი, რომელსაც ახასიათებს არასწორი კონტურები და ჰეტეროგენურია, შესაძლებელია ჩაითვალოს რომ N სტატუსი პოზიტიურია. ყველა სხვა შემთხვევაში ითვლება, რომ ლიმფური კვანძების სტატუსი გაურკვეველია.

FDG პეტ-კტ კვლევის გამოყენება მკურნალობის დაწყებამდე, სიმსივნის პირველადად სტადირების მიზნით ნაჩვენებია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში (ადგილობრივად გავრცელებული კიბო, ორაზროვანი პასუხი ჰისტოლოგიური კვლევისას, CEA-ს მაღალი ციფრები). სწორი ნაწლავის კიბოს შემთხვევების 95-100% ვიზუალიზდება FDG პეტ-კტ კვლევის დროს. ცრუ-უარყოფითი პასუხი შესაძლოა მივიღოთ მუცინური ან ძალიან მცირე ზომის სიმსივნეების შემთხვევაში. ასევე FDG პეტ-კტ კვლევის დროს ზუსტად ვერ განვსაზღვრავთ სიმსივნის გავრცელებას

მეზორექტალურ ფასციაში და ლიმფური კვანძების დაზიანებას (მგრძნობელობა 30-35%, სპეციფიკურობა 85%). მკურნალობის შემდგომ ჩატარებული FDG პეტ-კტ კვლევა აჩვენებს FDG-ს შემცირებულ ჩართვას ნაწილობრივი პასუხის დროს, ხოლო FDG-ს უმნიშვნელო ჩართვა ვლინდება სრული და თითქმის სრული პასუხის დროს. თუმცა მხედველობაში უნდა მივიღოთ ისიც, რომ ხანდახან ვლინდება ცრუ-უარყოფითი პასუხი, რაც განპირობებულია ხანგრძლივი ქიმიოსხივური თერაპიის შედეგად FDG-ს ათვისების დარღვევით ან გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევით, რაც პეტ-კტ კვლევის დროს ემსგავსება სრულ ან ნაწილობრივ პასუხს. ცრუ-დადებითი პასუხი შესაძლოა განპირობებული იყოს სხივური თერაპიის შემდგომი ანთებით. სხივური თერაპიის შედეგად გააქტივებული მაკროფაგები, ნეიტროფილები, ფიბრობლასტები და გრანულარული ქსოვილი ძალიან ინტენსიურად ჩაერთავენ FDG-ს და ასეთ შემთხვევაში ანთების უბნები ემსგავსება რეზიდუალურ სიმსივნურ ქსოვილს.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, სიმსივნის კლინიკური პასუხის შესაფასებლად, ნეoadიუვანტური მკურნალობის დასრულებიდან 6 კვირაში ხდებოდა DWI-მრტ კვლევის ჩატარება და სიმსივნის მოცულობის რეგრესიის შეფასება RECIST 1.1 კრტერიუმებით.

რაც შეეხება პათოლოგიური სრული თუ ნაწილობრივი პასუხის მაჩვენებლებს, მათი შეფასება ხდებოდა მკურნალობის დასრულებიდან თანაბარი პერიოდის შემდეგ, ქირურგიული ჩარევა ტარდებოდა სხივური თერაპიის დასრულებიდან 8 კვირაში. SIB-VMAT ჯგუფში სიმსივნის გამოხატული რეგრესია არ იყო გამოწვეული ქირურგიული ჩარევის დაყოვნებით, თუმცა ოპერაციული მკურნალობის დროს აღნიშნულ ჯგუფში უფრო მეტად ვლინდებოდა ფიბროზული ცვლილებები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

რადიაციით გამოწვეული ფიბროზი არის სხივური თერაპიის მოგვიანებითი გართულება, რომელიც ვითარდება დასასხივებელი მოცულობის მიმდებარე ქსოვილებსა და ორგანოებში. რადიაციით გამოწვეული დაზიანება იწვევს ანთებით რეაქციას და მიოფიბრობლასტებისა და ფიბრობლასტების პროლიფერაციას. მიოფიბრობლასტები ასინთეზირებენ ჭარბი რაოდენობით კოლაგენსა და სხვა უჯრედშორისი მატრიქსის კომპონენტებს. ეს კი იწვევს ფიბროზული ქსოვილის

განვითარებას, რაც ამცირებს ქსოვილების დრეკადობას და აუარესებს პაციენტების სიცოცხლის ხარისხს.

არსებობს გარკვეული ფაქტორები, რომლებიც ხელს უწყობენ ფიბროზის განვითარებას. პირველ რიგში კი ეს უკავშირდება სხივურ თერაპიას, კერძოდ ჯამურ დოზას და ფრაქციონირებას, დასასხივებელი სამიზნე მოცულობის სიდიდეს და დროს, რომლის განმავლობაშიც ჩატარდა სხივური თერაპია. რაც უფრო მაღალია დასასხივებელი დოზა და რაც უფრო მცირეა იმ ფრაქციების რაოდენობა, რომელშიც ხდება ჯამური დოზის გადანაწილება, მით უფრო ინტენსიურადაა გამოხატული ფიბროზული ცვლილებები (Davis AM, O'Sullivan B et al 2005). სხვა, მკურნალობასთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორები უკავშირდება კონკურენტულ ქიმიოთერაპიას და ქირურგიულ ჩარევას (Toledano A, Garaud P, et al 2008). ფიბროზის განვითარებას ასევე ხელს უწყობს წინასწარგანწყობა ან შემადგენელ-ქსოვილოვანი დაავადებების არსებობა ანამნეზში, მაგალითად სისტემური სკლეროდერმია, სისტემური წითელი მგლურა და მარფანის სინდრომი (Suarez EM, Knackstedt RJ, et al 2014).

მენჯის ღრუზე ჩატარებული რადიოთერაპიის დროს, ვითარდება რადიაციული ენტერიტი, პროქტიტი და რადიაციული ცისტიტი. აღნიშნული ანთებითი მოვლენები და მასთან ერთად ფიბროზი განსაკუთრებით ინტენსიურად მიმდინარეობს პირველი 3 თვის განმავლობაში. ზოგადად რადიაციის შემდგომი ფიბროზი შესაძლოა დავეყოს მწვავე და ქრონიკულ პროცესად. მწვავეა ფიბროზი, თუ იგი ვითარდება სხივური თერაპიის მიმდინარეობის განმავლობაში, სხივური თერაპიის დასრულებიდან მყისიერად ან 3 თვის განმავლობაში. ძირითადი სიმპტომები მოიცავს დიარეას, გულისრევა-ღებინებას, ტენეზმებს, ლორწოვან გამონადენს, განავლის შეუკავებლობას, მადის დაქვეითებასა და სისხლდენას. ასეთმა ჩივილებმა შესაძლოა მოახდინოს ინფექციის იმიტაცია. სისხლდენა ვითარდება პაციენტთა დაახლოებით 50%-ში და გამოწვეულია რადიაციით განპირობებული ტელეანგიექტაზიებით სწორი ნაწლავის წინა კედელზე (Andreyev HJ, Wotherspoon A, et al 2011). ყველაზე ხშირად ეს ჩივილები თავს იჩენს სხივური თერაპიის დასრულებიდან 2 კვირაში და პიკს აღწევს 5-6 კვირაში (Stacey R, 2014). ოპერაციული მკურნალობის დროს სხივური თერაპიის დასრულებიდან 8 კვირაში, აღინიშნება სწორედ ეს მოვლენები და კარგად გამოხატული ფიბროზული ქსოვილი, რაც ხელს

უშლის ქირურგს ქსოვილების პრეპარირებასა და სიმსივნური კონგლომერატის გამოყოფაში. ჩვენი კვლევის ფარგლებში, ვივარაუდეთ, რომ დოზის ესკალაციის ფონზე, უფრო ინტენსიურად გამოხატული ფიბროზული ცვლილებები გამოვლინდებოდა SIB-VMAT ჯგუფში. ქირურგიული ჩარევის დროს, მართლაც მკვეთრად გამოხატული ფიბროზი ვლინდებოდა სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტ-მეთოდით ნამკურნალებ პაციენტებში, კერძოდ ოპერაციის დროს გამოხატული ტექნიკური სირთულეები აღინიშნა 16 პაციენტში (72.7%), ხოლო სტანდარტული სქემით ნამკურნალებ პაციენტებში კი ეს მაჩვენებელი შეადგენდა 18-ს (48.6%). შესაბამისად, ამის მონაცემების საფუძველზე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ დოზის ესკალაცია იწვევს უფრო ინტენსიურად გამოხატულ ფიბროზულ ცვლილებებს, ვიდრე სტანდარტული სქემით მკურნალობა.

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის ფარგლებში ერთერთი მნიშვნელოვანი საკვლევი საკითხი იყო სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის რიცხვის ზრდა დოზის ესკალაციის გავლენით, რაც საგრძნობლად აუმჯობესებს პაციენტის სიცოცხლის ხარისხს. რადგან შორეული შედეგების-მოგვიანებითი ტოქსიურობის, სიმსივნისგან თავისუფალი პერიოდისა და საერთო გადარჩენადობის განსაზღვრას ესაჭიროება უფრო ხანგრძლივი დაკვირვების პერიოდი, ჩვენთვის აქტუალური საკითხი იყო დაგვედგინა კავშირი სიმსივნის მოცულობის შემცირებასა და სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციების სიხშირის ზრდას შორის.

პირველ რიგში აუცილებელია იმ სიმსივნეების ზუსტი აღმოჩენა, რომელთაც ამ კუთხით მეტი პოტენციალი გააჩნიათ. Wang XJ et al.-ის მიერ შეფასებულ იქნა სფინქტერის შემანარჩუნებელი ოპერაციისათვის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორები და ამავდროულად პრეოპერაციული ქიმიო-სხივური თერაპიის როლი ამ პროცესში. აღნიშნულ კვლევაში მონაწილეობდა 541 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ რადიკალური ქირურგიული სწორი ნაწლავის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს (cT3-4Nx და cTxN+) გამო, რომელიც მდებარეობდა ანუსიდან 6 სმ-ის მანძილზე. ამ პაციენტთაგან ნაწილს (n=208) ჩაუტარდა ნეoadიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპია. რეტროსპექტულად ამ მონაცემებზე დაკვირვებით გამოვლინდა რამდენიმე ხაზგასასმელი რისკ-ფაქტორი, რომელიც ხელს უწყობს სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის წარმოებას. ესენია: სიმსივნის ლოკალიზაცია (მისი

დაშორება ანუსიდან), პათმორფოლოგიური T სტადია და სიმსივნის ჰისტომორფოლოგიური ტიპი. სიმსივნე ლოკალიზაციით ანუსიდან 4.5 სმ-ის სიმაღლეზე და უფრო კრანიალურად, არამუცინური და ბეჭდისებრუჯრედოვანი ადენოკარცინომა, პათმორფოლოგიური სტადია >T3 წარმოადგენს სფინქტერის შემანარჩუნებელი ოპერაციის ხელშემწყობ ფაქტორებს. რაც შეეხება ნეოადიუვანტურ ქიმიო-სხივურ თერაპიას, იგი ასევე მიეკუთვნება ერთერთ დამხმარე ფაქტორს აღნიშნული ოპერაციის წარმოებისას, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც სიმსივნე ლოკალიზებულია ანუსიდან 3 და 5 სმ მანძილებს შორის (Wang XJ et al 2016).

ჩვენს კვლევაში აღინიშნა სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის მაჩვენებლების ზრდა ძირითად ჯგუფში, რაც განპირობებულია დოზის ესკალაციითა და სიმსივნის კლინიკური და პათოლოგიური სრული პასუხის უფრო მაღალი მაჩვენებლებით SIB-VMAT მეთოდის გამოყენებისას. იმისათვის, რომ დაგვედასტურებინა კავშირი დოზის ესკალაციასა და სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციების სიხშირის ზრდას შორის, განვიხილეთ და შევადარეთ სხვა, ამ ოპერაციისათვის მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორებიც, რომლებიც წარმოდგენილია ცხრილში N18

სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხისა და T სტადიის განაწილება სამკურნალო ჯგუფის მიხედვით.

		სამკურნალო ჯგუფი	
		სტანდარტული (n=20)	SIB-VMAT (n=11)
სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხი	G1	5 (25%)	2 (18.2%)
	G2	11 (55%)	8 (72.7%)
	G3	4 (20%)	1 (9.1%)
T სტადია	T1	0 (0%)	0 (0%)
	T2	2 (10%)	0 (0%)
	T3	16 (80%)	10 (90.9%)
	T4	2 (10%)	1 (9.1%)

აღნიშნული რისკ-ფაქტორების მიხედვით, სამკურნალო ჯგუფებს შორის არ აღინიშნება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება, რაც გვაფიქრებინებს, რომ დოზის ესკალაციის ფონზე სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციის მაჩვენებლების ზრდა არ არის განპირობებული დამატებით სხვა ფაქტორებით, როგორცაა სიმსივნის ნაკლებად აგრესიული მორფოლოგია ან მისი ნაკლებად გავრცელებული სტადია.

სამომავლოდ მნიშვნელოვანია ახალი ტექნოლოგიების უფრო ინტენსიური ჩართვა, კერძოდ გენების ექსპრესიის და ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მიმართ რეზისტენტობის განმსაზღვრელი მარკერების კვლევა პაციენტების მკურნალობის დაწყებამდე, რათა უფრო ზუსტად მოხდეს იმ პაციენტთა იდენტიფიკაცია, რომელთათვისაც ნამდვილად გამართლებული და სარგებლის მომტანი იქნება ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპიის ჩატარება.

2.6 დასკვნები და რეკომენდაციები

დასკვნები:

1. შეფასებულ იქნა სწორი ნაწლავის II-III სტადიის ადენოკარცინომის კომბინირებული მკურნალობის მეთოდი SIB-VMAT რადიოთერაპიის და ქიმიოპრეპარატ კაპეციტაბინის ერთობლივი გამოყენებით. კლინიკური აპრობაციისას გამოვლინდა მკურნალობის აღწერილი მეთოდის მაღალი ეფექტურობა და უსაფრთხოება.

2. SIB-VMAT რადიოთერაპიითა და ქიმიოპრეპარატ კაპეციტაბინით კომბინირებული მკურნალობის შედეგების შეფასებისას დადგენილი იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო კლინიკური და პათოლოგიური სრული პასუხის მაჩვენებლები პაციენტებთან სწორი ნაწლავის II და III სტადიის კიბოთი. კლინიკური სრული პასუხის მაჩვენებლებმა ძირითად ჯგუფში შეადგინა 68.2 %, საკონტროლო ჯგუფში 32.4 % ($p=0.028$), პათოლოგიური სრული პასუხის მაჩვენებლებმა კი, შესაბამისად, 59.1 % და 29.7 % ($p=0.026$).

3. კომბინირებული მკურნალობისას გამოვლინდა მწვავე სხივური რეაქციები, რაც არ ახდენდა ნეგატიურ ზეგავლენას წინასაოპერაციო პერიოდის მიმდინარეობაზე და არ საჭიროებდა მკურნალობის გაუთვალისწინებელ შეფერხებებს ან დროებით შეჩერებას.

4. ქირურგიული მკურნალობის ეტაპის შედეგების შეფასებისას, დადგინდა, რომ ინტრაოპერაციული ფიბროზის სიხშირემ ძირითად ჯგუფში შეადგინა 72.7 %, საკონტროლო ჯგუფში - 48.6%.

5. პაციენტებთან სწორი ნაწლავის კიბოთი ქვედა ამპულარული მიდამოს დაზიანებით, რომლებსაც ჩაუტარდათ წინასაოპერაციო SIB-VMAT სხივური თერაპია, გაიზარდა სფინქტეროშემანარჩუნებელი ოპერაციების რიცხვი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით-63.6 % და 25%. განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ($P<0.05$).

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

1. მოცულობითი ინტენსივობა-მოდულირებული რკალური სხივური თერაპია და სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტი კაპეციტაბინით რადიოენსიბილიზაციის ფონზე ნაჩვენებია პაციენტებთან სწორი ნაწლავის ადენოკარცინომით II-III სტადია სიმსივნის გავრცელებისას ნაწლავის კედლის გარეთ ან რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობისას.
2. მოცულობითი ინტენსივობა-მოდულირებული რკალური სხივური თერაპია და სიმულტანურად ინტეგრირებული ბუსტი იძლევა საშუალებას, რომ ჯანმრთელი ორგანოების დაზიანების გარეშე მოხდეს დოზის ესკალაცია უშუალოდ სიმსივნურ ქსოვილზე, შემცირდეს მკურნალობისათვის საჭირო დრო, გაუმჯობესდეს სიმსივნური ქსოვილის პასუხი ჩატარებულ მკურნალობაზე და გაიზარდოს სფინქტერ-შემანარჩუნებელი ოპერაციების სიხშირე.
3. სხივური თერაპიის ხანმოკლე კურსის ჩატარება რეკომენდირებულია მაშინ , როდესაც არ ვლინდება ექსტრამეზორექტალური ლიმფური კვანძები, სიმსივნური ქსოვილი კი 1 მმ-ზე მეტადაა დაშორებული მეზორექტალური ფასციიდან და ოპერაციული მასალის მორფოლოგიული კვლევით ნაკლებად მოსალოდნელია რეზექციის დადებითი კიდეების არსებობა.
4. პროლონგირებული რადიოთერაპიის ჩატარება რეკომენდირებულია მაშინ, როდესაც აღინიშნება ექსტრამეზორექტალური ლიმფური კვანძების სიმსივნური დაზიანება, სიმსივნის ინვაზია მეზობელ ორგანოსა თუ ქსოვილში და მისი გავრცელება მეზორექტალური ფასციიდან 1 მმ-ზე ნაკლებ მანძილზე.

3. დასკვნითი ნაწილი:

3.1. ბიბლიოგრაფია

1. გ. ბურკაძე, გ. ტურაშვილი, ორგანოთა სისტემების პათოლოგია: 64. 2006.
2. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის სტატისტიკური ცნობარი, 2017.
3. ნ. გრიგოლია, ქირურგიული დაავადებები: 438-440. 2009
4. რ.ღვამიჩავა, მ.შავდია, ონკოლოგია: 403. 2010
5. Airley, Rachel (2009). Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic. John Wiley & Sons. p. 76
6. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017
7. Alejandro Recio-Boiles; Burt Cagir. Cancer, Colon. StatPearls. 2018
8. Amit Bahl, Arun S. Oinam, Satinder Kaur, Roshan Verma, Arun Elangovan, Sudhir Bhandari, Jaimanti Bakshi, Naresh Panda, and Sushmita Ghoshala. Evaluation of Acute Toxicity and Early Clinical Outcome in Head and Neck Cancers Treated With Conventional Radiotherapy and Simultaneous Integrated Boost Arc Radiotherapy. World J Oncol. 2017 Aug; 8(4): 117–121
9. Ana S. Pires, Cláudia R. Marques, Ana M. Abrantes, Inês A. Marques, Mafalda Laranjo, Rui Oliveira, João E. Casalta-Lopes, Ana C. Gonçalves, Ana B. Sarmento-Ribeiro, and Maria F. Botelho. Ascorbic Acid Chemosensitizes Colorectal Cancer Cells and Synergistically Inhibits Tumor Growth.Front Physiol. 9: 911, 2018
10. Anderson C, Uman G, Pigazzi A (2008) Oncological outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. J Cancer Surg 34:1135–1142
11. Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. Pelvic radiation disease: new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. Scand J Gastroenterol. 2011 Apr; 46(4):389-97

12. Azer SA. Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar; 25(3):271-81
13. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayatha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG (2006) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 13:413–424
14. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):891-9.
15. Bellizzi AM, Frankel WL . "Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review". *Advances in Anatomic Pathology*. 16 (6): 405–417, 2009
16. Berster JM, Göke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch Physiol Biochem*. 2008 Feb;114(1):84-98
17. Borschitz T, Junginger T. Value of local surgical therapy for rectal cancer. A literature analysis. *Zentralbl Chir*. 2003 Dec;128(12):1066-74.
18. Bosset J F, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, Bardet E, Pierart M, Briffaux A; EORTC Radiotherapy Group. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 40: 219–224, 2004
19. Bosset JF, Calais G, Mineur L. Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M, Marchal D, Van Laethem JL, Klein V6 Giralt J, Clavère P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: longterm results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 184–190

20. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23.
21. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):388-95
22. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687–3694.).
23. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200–207
24. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M (2006) Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 93(10):1215–1223
25. Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Peris C (2003) Differential effects of progestins on the circulating IGF-I system. *Maturitas* 46(Suppl 1): S39–S44.
26. Cancer Information, Research, and Treatment for all Types of Cancer | OncoLink Archived 2011-07-22 at the Wayback Machine
27. Cantero-Muñoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A (2011) Ef fi cacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Lett* 306:121–133
28. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1995 May 1;75(9):2269-75.

29. Chen Js, Hsien PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R, Changchien CR, Wu RC. Clinical outcome of signet-ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J*. 2010, 33 (1):51-7
30. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol*. 2011
31. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee JH, Krishna MC, Shacter E, Choyke PL, Pooput C, Kirk KL, Buettner GR, Levine M. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 22;104(21):8749-54.
32. C.J.H. van de Velde. Total mesorectal excision outcomes--The Dutch trial. *BCM J*, vol. 45 , No. 7. 2003.
33. Clausen N, Wolloscheck T et al (2008) How to optimize autonomic nerve preservation in total mesorectal excision: clinical topography and morphology of pelvic nerves and fasciae. *World J Surg* 32(8):1768–1775
34. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:4379–4386.
35. Cummings BJ (2007) Is there a limit to dose escalation for rectal cancer? *Clin Oncol* 19:730–737
36. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:219–224.
37. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Hammond A, Benk V, Kandel R, Goddard K, Freeman C, Sadura A, Zee B, Day A, Tu D,

Pater J, Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma *Radiother Oncol*. 2005 Apr; 75(1):48-53

38. Demeyer D, Mertens B, De Smet S, Ulens M. Mechanisms Linking Colorectal Cancer to the Consumption of (Processed) Red Meat: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Dec 9;56(16):2747-66

39. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, Chen D, Cao J, Wei H, Peng X, Huang Z, Cai G, Zhao R, Huang Z, Xu L, Zhou H, Wei Y, Zhang H, Zheng J, Huang Y, Zhou Z, Cai Y, Kang L, Huang M, Peng J, Ren D, Wang J. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3300–3307

40. DePinho RA, The age of cancer, *Nature* 2000 Nov 9;408(6809):248-54

41. Dubois JB, Bussieres E, Richaud Pro Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, Saint-Aubert B, Ychou M. Intraoperative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol* 2011 98:298–303

42. Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, Taghiyev AF, Du C, Knudson CM, Cullen JJ. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 15;16(2):509-20.

43. Duthoy W, De Gersem W, Vergote K et al (2004) Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:794–806

44. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 336–346

45. Fairley TL1, Hawk H, Pierre S. Health behaviors and quality of life of cancer survivors in Massachusetts, 2006: data use for comprehensive cancer control. *Prev Chronic Dis*. 2010 Jan;7(1):A09.

46. Fan W, Maoqing W, Wangyang C, Fulan H, Dandan L, Jiaojiao R, Xinshu D, Binbin C, Yashuang Z. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis. 2011 Apr; 19(4):432-7
47. Ferguson LR. Meat and cancer. Meat Sci. 2010 Feb; 84(2):308-13
48. Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K, Thomas H, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2006;49:1284–1292.
49. Fishel R, Kolodner RD. Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer. Curr Opin Genet Dev. 1995 Jun; 5(3):382-95
50. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5644-50
51. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. J Clin Oncol. 1999;17:2396
52. Fung TT, Brown LS, Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancer. Curr Nutr Rep. 2013 Mar 1;2(1):48-55.
53. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol. 2006 Feb;101(2):385-98
54. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweig J, Romestaing P, Coquard R, Barbet N, Maingon P, Mahe M, Baulieux J, Partensky C, Papillon M, Glehen O, Crozet B, Grandjean JP, Adeleine P. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22(12):2404-9
55. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M,

Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5

56. Gerard JP, Romestaing P, Chapet O (2003) Radiotherapy alone in the curative treatment of rectal carcinoma. *Lancet Oncol* 4(3):158–166

57. Guenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, Saconato H, Matos D (2007) Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004647

58. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ et al (2006) Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:907–916

59. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr, Silva e Sousa AH, Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240:711–717

60. Hampel H. Genetic counseling in patients with familiar risk for CRC. *NCCN 19th annual*. 2014

61. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Clendenning M, Sotamaa K, Prior T, Westman JA, Panescu J, Fix D, Lockman J, LaJeunesse J, Comeras I, de la Chapelle A. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10; 26(35):5783-8. Galiatsatos P, Foulkes WD Familial adenomatous poliposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:385-398

62. Havenga K, Enker WE McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. (1996) Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 182(6):495–502

63. Heald RJ, Moran BJ Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. (1998) Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 133(8):894–899

64. Hendriks YM1, de Jong AE Tops CM, Vasen HF, Wijnen JT, Breuning MH, Bröcker-Vriends AH. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary

nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2006 Jul-Aug;56(4):213-25

65. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Møller P, Genuardi M, Van Houwelingen H, Tops C, Van Puijenbroek M, Verkuijlen P, Kenter G, Van Mil A, Meijers-Heijboer H, Tan GB, Breuning MH, Fodde R, Wijnen JT, Bröcker-Vriends AH, Vasen H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology.* 2004 Jul; 127(1):17-25

66. Hojo K, Vernava AM III, Sugihara K, Katumata K. (1991) Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 34(7):532–539

67. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, Park JO, Kim SY, Kim TY, Kim JH, Ahn JB, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Yun SH, Kim JH, Park JH, Park HC, Jung KH, Kim TW. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1245–1253

68. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C et al (2006) Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(2):461–465

69. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2001;24:107–112

70. J M Bae, J H Kim, N-Y Cho, T-Y Kim and G H Kang. Prognostic implication of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancers depends on tumour location. *Br J Cancer.* 2013 Aug 20; 109(4): 1004–1012.

71. Junginger T, Kneist W et al (2003) Influence of identification and preservation of pelvic autonomic nerves in rectal cancer surgery on bladder dysfunction after total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 46(5):621–628

72. Kierkels RG, Backes WH, Janssen MH, Buijsen J, Beets-Tan RG, Lambin P, Lammering G, Oellers MC, Aerts HJ (2010) Comparison between perfusion computed tomography and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(2):400–408
73. Kim CW, Yu CS, Yang SS et al (2011) Clinical significance of Pre- to post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol* 18:3271–3277
74. Klaunig JE, Xu Y, Isenberg JS, Bachowski S, Kolaja KL, Jiang J, Stevenson DE, Walborg EF Jr. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 1998 Feb; 106 Suppl 1:289-95
75. Kang H, O'connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2005, June; 48 (6):1161-8
76. Kneist W, Junginger T (2007) Intraoperative electrostimulation objectives the assessment of functional nerve preservation after mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 22(6):675–682
77. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. *GeneReviews*, 2004
78. Kraus S, Arber N. Inflammation and colorectal cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Aug; 9(4):405-10
79. Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, Chang CC, Kung CH, Lin SE, et al. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy? *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:613–621
80. Kusters M, Marijnen CAM, van de Velde CJH (2010) Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 36:470–476
81. Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG et al (2008) Patterns of local recurrence in rectal cancer: a single-center experience. *Ann Surg Oncol* 16:289–296

82. Kusters M, Wallner C, Lange MM et al (2010) Origin of presacral recurrence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 97:1582–1588
83. Kwok H, Bissett IP, Hill GL (2000) Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 15(1):9–20
84. K Y Wolin, Y Yan, G A Colditz and I-M Lee. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009 Feb 24; 100(4): 611–616.
85. Lambrecht M, Haustermans K (2010) Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in gastro-intestinal tumors. *Radiother Oncol* 96:339–346
86. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Lambrecht M, Maas M, Haustermans K, Valentini V, Beets GL, Beets-Tan RG. (2011) Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 18(8):2224–2231
87. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, Wiggers T, Rutten HJ, Kranenbarg EK, van de Velde CJ; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. (2008) Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg* 95(8):1020–1028
88. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov 16;97(22):1679–87.
89. Lee SD, Park JW, Park KS et al (2009) Influence of anemia on tumor response to preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 24:1451–1458
90. Lidija Klampfer, Vitamin D and colon cancer, *World J Gastrointest Oncol*. 2014 Nov 15; 6(11): 430–437
91. Leif Hendrik Dröge, Hanne Elisabeth Weber, Manuel Gühlich, Martin Leu, Lena-Christin Conradi, Jochen Gaedcke, Steffen Hennies, Markus Karl Herrmann, Margret Rave-Fränk, and Hendrik Andreas Wolff. Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy. *BMC Cancer*. 2015; 15: 750

92. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*. 2008
93. Lupattelli M, Matrone F, Gambacorta MA, Osti M, Macchia G, Palazzari E, Nicosia L, Navarra F, Chiloiro G, Valentini V, Aristei C, De Paoli A. Preoperative intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost combined with Capecitabine in locally advanced rectal cancer: short-term results of a multicentric study. *Radiat Oncol*. 12(1): 139, 2017
94. Lynch HT, Boland CR, Rodriguez-Bigas MA, Amos C, Lynch JF, Lynch PMJ. Who should be sent for genetic testing in hereditary colorectal cancer syndromes? *Clin Oncol*. 2007 Aug 10; 25(23):3534-42.
95. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4633–4640
96. Mangan CE, Rubin SC, Rabin DS, Mikuta JJ, Lymph node nomenclature in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 1986 Feb;23(2):222-6
97. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, Dixon MF, Mapstone NP, Sebag-Montefiore D, Scott N, Johnston D, Sagar P, Finan P, Quirke P. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg*. 2005
98. Masui H, Ike H et al (1996) Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 39(10):1140–1145
99. Matthew Fleming, Sreelakshmi Ravula, Sergei F. Tatishchev, and Hanlin L. Wang. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep; 3(3): 153–173.
100. Maura O'Neil, Ivan Damjanov, Histopathology of Colorectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy, *The Op Path J*, 2009, 3, 92-93

101. McGregor DK, Wu TT, Rashid A, Luthra R, Hamilton SR, Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinoma with high levels of microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2004, Jun; 28 (6):712-8.
102. MERCURY Study Group (2007) Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 243:132–139
103. Moghaddam AA1, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Dec;16(12):2533-47.
104. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I (2010) Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 12(5):CD006878
105. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T et al (1997) Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 21:728–732
106. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007 Feb 1;120(3):664–71.
107. Movsas B, Diratzouian H, Hanlon A, Cooper H, Freedman G, Konski A, Sigurdson E, Hoffman J, Meropol NJ, Weiner LM, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation with a hyperfractionated radiation boost in locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 29(5): 435-41, 2006
108. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I et al (2009) Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:824–830
109. Mulcahy N, Test all colorectal cancer for Lynch syndrome. *NCCN*, 2014
110. Münch S, Aichmeier S, Hapfelmeier A, Duma MN, Oechsner M, Feith M, Combs SE, Habermehl D. Comparison of dosimetric parameters and toxicity in esophageal cancer

patients undergoing 3D conformal radiotherapy or VMAT. *Strahlenther Onkol.* 2016 Oct;192(10):722-9

111. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K et al (2001) Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 44:1274–1280

112. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2002 Feb;45(2):200-6

113. NCCN guidelines, rectal cancer 2018, REC-B1, 2 of 6

114. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al (2001) Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93:583–592

115. Nesbakken A, Nygaard K, Bull-Njaa T, Carlsen E, Eri LM. Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2000 Feb;87(2):206-10

116. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K et al., Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):2984-91

117. Nuri Faruk Aykan. Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncol Rev.* 2015 Feb 10; 9(1): 288

118. Padi SK, Zhang Q, Rustum YM, Morrison C, Guo B. MicroRNA-627 mediates the epigenetic mechanisms of vitamin D to suppress proliferation of human colorectal cancer cells and growth of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology.* 2013 Aug; 145(2):437-46

119. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, McKenzie M, Morris J, Otto K. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 15;72(4):996-1001

120. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1770–1776

121. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011;29:3753–3760
122. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ (2008) Technology insight: water diffusion MRI-a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 5(4):220–233
123. Peleg II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch Intern Med.* 1994;154:394–399.
124. Pires AS, Marques CR, Encarnação JC, Abrantes AM, Mamede AC, Laranjo M, Gonçalves AC, Sarmiento-Ribeiro AB, Botelho MF. Ascorbic acid and colon cancer: an oxidative stimulus to cell death depending on cell profile. *Eur J Cell Biol.* 2016 Jun-Jul;95(6-7):208-18.
125. Platell CFE, Thompson PJ et al (2004) Sexual health in women following pelvic surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 91(4):465–468)
126. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029
127. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W et al (2010) Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer, *Surgery* 147(3):339–351
128. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.
129. Rhiannon van Loenhout, Frank Zijta, Max Lahaye, Regina Beets-Tan and Robin Smithuis, Rectal Cancer - MR staging 2.0. 2015
130. Ries L AG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2005. Bethesda, MD: 2008.

131. Richetti A, Fogliata A, Clivio A, Nicolini G, Pesce G, Salati E, Vanetti E, Cozzi L. Neo-adjuvant chemo-radiation of rectal cancer with volumetric modulated arc therapy: summary of technical and dosimetric features and early clinical experience. *Radiat Oncol*. 2010 Feb 19; 5():14
132. Roels S, Duthoy W, Haustermans K et al (2006) Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:1129–1142
133. Roels S, Slagmolen P, Nuyts J et al (2009) Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: challenges and pitfalls. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:782–790
134. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A et al (2009) Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 24(5):479–488
135. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005;7:204–213.
136. Sato H, Maeda K, Maruta M et al (2006) Who can get the beneficial effect from lateral lymph node dissection for Dukes C rectal carcinoma below the peritoneal reflection? *Dis Colon Rectum* 49(10 Suppl):S3–S12
137. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731–40.
138. Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. *Oncologist*. 1996
139. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al (2009) Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 373(9666):811–820
140. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018.

141. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011
142. Sloothaak DA, Geijssen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100:933–939
143. Smith JD, Nash GM, Weiser MR, Temple LK, Guillem JG, Paty PB. Multivisceral resections for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99:1137–1143
144. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014 Jan; 5(1):15-29
145. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steele R, Grieve R, Couture J, Griffiths GO, Sebag-Montefiore D. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4233-9.
146. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH (2002) Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 38:911–918
147. Suarez EM, Knackstedt RJ, Jenrette JM. Significant fibrosis after radiation therapy in a patient with Marfan syndrome. *Radiat Oncol J.* 2014 Sep; 32(3):208-12
148. Sugihara K, Moriya Y (1996) Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma: oncologic and functional outcome. *Cancer* 78(9): 1871–1880
149. Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L et al (2008) Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:658–664
150. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (2004) A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2050–2059
151. Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N, Body G, Azria D, Le Floch O, Calais G. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy

after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1; 65(2):324-32.

Machta M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK.

Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26(21):3582-9.

152. Ueno M, Oya M, Azekura K et al (2005) Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 92:756–763

153. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM et al (2008) Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol* 87:449–474

154. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G et al (2011) Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 29:3163–3172

155. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, Taal BG, Moller P, Wijnen JT. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 15; 19(20):4074-80

156. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. "New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC". *Gastroenterology*. 116 (6): 1453–6, 1999

157. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, et al. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol* 2012;65:381-8, Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, et al. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1161-8

158. Viani GA, Stefano EJ, Soares FV, Afonso SL (2011) Evaluation of biologic effective dose and schedule of fractionation for preoperative radiotherapy for rectal cancer: meta-analyses and meta-regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:985–991

159. Vuong T, Richard C, Niazi T (2010) High dose rate endorectal brachytherapy for curable rectal cancer. *Semin Colon Rectal Surg* 21:115–119
160. Wallin U, Glimelius B, Jirström K, Darmanis S, Nong RY, Pontén F, Johansson C, Pählman L, Birgisson H. Growth differentiation factor 15: a prognostic marker for recurrence in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 May 10;104(10):1619-27.
161. Wallner C, Lange MM et al (2008) Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the cooperative clinical investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. *J Clin Oncol* 26(27):4466–4472
162. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) (2003) *Campbell's urology*. Elsevier Science, Philadelphia.
163. Wang XJ, Chi P, Lin HM, Lu XR, Huang Y, Xu ZB, Huang SH, Sun YW, Ye DX. Effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on the rates of sphincter preserving surgery in lower rectal cancer and analysis of their prognostic factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2016 Jun 1;54(6):419-423
164. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11)
165. Yang Y, Xing L (2005) Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT): selective IMRT dose escalation under the guidance of spatial biology distribution. *Med Phys* 32:1473–1484
166. Yi Li, Ji Wang, Xiaowei Ma, Li Tan, Yanli Yan, Chaofan Xue, Beina Hui, Rui Liu, Hailin Ma, and Juan Ren. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci*. 2016
167. Yu TK, Bhosale PR, Crane CH et al (2008) Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1175–1180

168. Zhang T, Liang ZW, Han J, Bi JP, Yang ZY, Ma H. Double-arc volumetric modulated therapy improves dose distribution compared to static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for adjuvant therapy of gastric cancer. *Radiat Oncol*. 2015 May 19;10:114
169. Zhao L, Liu R, Zhang Z, Li T, Li F, Liu H, Li G. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2016; 18: 763–772.)
170. Zwahlen DR, Bischoff LI, Gruber G, Sumila M, Schneider U. Estimation of second cancer risk after radiotherapy for rectal cancer: comparison of 3D conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy using different high dose fractionation schemes. *Radiat Oncol*. 2016 Nov 10; 11(1):149