

გიორგი მეტივიშვილი, სოფო მჭედლიშვილი
კოლორექტალური კიბოს მართვის თანამედროვე მიდგომები
კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2025.02.22>

GIORGI METIVISHVILI, SOPHO MCHEDLISHVILI
MODERN APPROACHES OF COLORECTAL CANCER MANAGEMENT
Institute of Clinical Oncology

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, and the second most common cause of cancer-related death. Accordingly, there is ongoing research aiming to find new and improved treatment modalities for CRC that can increase survival and decrease overall morbidity and mortality. Current management strategies for CRC include surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy, in addition to their combination. Nevertheless, CRC management remains a major challenge. This review summarizes the most recent therapeutic approaches for CRC, with special emphasis on new strategies that are currently being studied and have great potential to improve the prognosis and lifespan of patients with CRC.

Keywords: CRC, TAMIS, IMRT, EGFR, IC

განხილვა. კოლორექტალური კიბო (CRC) შეადგენს კიბოს ყველა შემთხვევის დაახლოებით 10%-ს, უმეტეს შემთხვევაში გვხვდება 50 წელს გადაშორებულ პირებში. პროგნოზულად 2035 წლისთვის CRC შემთხვევები გაიზრდება 71.5%-ით მამაკაცებში და 60.0%-ით ქალებში. ეს აქცევს CRC-ს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მთავარ საკითხად იმ დიდი ეკონომიკური ტვირთის შედეგად, რომელიც მას აქვს მსოფლიოს ქვეყნებზე.

ჩვეულებრივ CRC-ს სკრინინგი ხორციელდება ფეკალური ფარული სისხლის ტესტით და ენდოსკოპიური სკრინინგით (კოლონოსკოპია) [1]. ოქროს სტანდარტია ფიზიოტერაპია და ბიოთერაპია. სხვა დიაგნოსტიკური პროცედურები მოიცავს კონტრასტულ კომპიუტერულ ტომოგრაფიას, მაგნიტურ-რეზონანსულ გამოსახვას, პოზიტრონულ-ემისიურ ტომოგრაფიას, ბიომარკერების კვლევებს, ონკომარკერებს (CEA, CA19-9). მიუხედავად იმისა, რომ მნიშვნელოვანი პროგრესი იქნა მიღწეული CRC-ის სკრინინგთან, დიაგნოზთან და მკურნალობასთან დაკავშირებით, პროგნოზი რჩება ცუდი და ძირითადი გამოწვევები ჯერ კიდევ არსებობს.

ქირურგიული რეზექცია განიხილება რეზექტაბელური CRC-ს მკურნალობის ძირითად მეთოდად, ხოლო სტანდარტული თერაპია, მათ შორის ქიმიოთერაპია, რადიოთერაპია სამიზნე და იმუნოთერაპია გამოიყენება არარეზექტირებადი შემთხვევებისთვის. აღნიშნული თერაპიის ზოგიერთი ნაკლი მოიცავს არასპეციფიკურობას და ციტოტოქსიკურობას ნორმალური უჯრედებისთვის, რაც იწვევს მეორად გართულებებს.

ბიომარკერების კვლევა მათი სარგებელიანობის გამო თერაპიის ინდივიდუალიზაციაში დადებითად აისახება პაციენტის გადარჩენადობაზე.

CRC-ის მართვა მოითხოვს მულტიდისციპლინურ მიდგომას [2]. CRC ადრეული სტადიის მკურნალობის მიმდინარე სტრატეგიები მოიცავს ლორწოვანის ენდოსკოპიურ რეზექციას და ენდოსკოპიურ სუბმუკოზურ დისექციას. მეტასტაზური ლიმფური კვანძების მაღალი სიხშირის გათვალისწინებით, ლიმფური კვანძების დისექცია ასევე წარმოადგენს კოლორექტალური კიბოს მკურნალობის აუცილებელ კომპონენტს.

უკანასკნელი მიღწევები CRC ქირურგიაში. მიუხედავად იმისა, რომ მკურნალობის სხვა მეთოდები სწრაფად ვითარდება, ქირურგიული მკურნალობა მაინც ერთადერთი რადიკალური მეთოდია CRC-ის მართვაში [3].

მსხვილი ნაწლავის ლოკალური რეზექტაბელური კიბოსთვის, კოლინჯის და რექტალური ქირურგიების ამერიკული საზოგადოება რეკომენდაციას უწევს კოლექტომიას, როგორც პირველადი მკურნალობის მეთოდი. დამატებითი მოსაზრებები მოიცავს რეზექციის ზომას, რომელიც უნდა შეესაბამებოდეს მსხვილი ნაწლავის კიბოს ლოკალიზაციას, ლიმფადენექტომია უნდა იყოს სრული და ერთ ბლოკად წარმოდგენილი ნაწლავის სეგმენტთან. ბიოფსია ნაჩვენებია კლინიკურად დადებითი ლიმფური კვანძებისთვის, რომლებიც მდებარეობენ სტანდარტული რეზექციის ველის გარეთ და რომლებშიც არსებობს მეტასტაზური დაავადების ეჭვი. ასევე უნდა განხორციელდეს ინვაზიური მემბრანული ორგანოების რეზექცია. კოლექტომია და რეგიონული ლიმფური კვანძების დისექცია ასევე რეკომენდებულია NCCN გაიდლაინებით რეზექტაბელური არამაობსტრუქციურებელი მსხვილი ნაწლავის კიბოს სამკურნალოდ. გარდა ამისა, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია შეიძლება განხილული იქნას კლინიკური T4b დაავადებისთვის.

სწორი ნაწლავის კიბოს მქონე პაციენტებში, ASCRS 2013 შესწორებული მართვის გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევს პირველად ქირურგიულ მკურნალობას დაბალი რისკის ადრეული სტადიის კიბოს მქონე პაციენტებისთვის. ნეოადიუვანტური სხივური თერაპია ან ქიმიოთერაპია ნაჩვენებია ქირურგიულ ჩარევამდე ლოკალურად განვითარებული ან მაღალი რისკის დაავადების სამკურნალოდ.

ლაპაროსკოპიული ქირურგია პირველად დაინერგა, როგორც ღია ქირურგიის შესაძლო ალტერნატივა მსხვილი ნაწლავისა და სწორი ნაწლავის დაავადებების დროს 1990-იან წლებში [4]. CRC-სთვის ლაპაროსკოპიული ქირურგიის უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით გარკვეული შემოფოტების შემდეგ, ის სწრაფად გახდა მკურნალობის ერთ-ერთი მთავარი მეთოდი და ახლა რეგულარულად ტარდება მთელ მსოფლიოში.

ლაპაროსკოპია ხარჯთეფექტურია და დაკავშირებულია ინფექციის ნაკლებ რისკთან ვიდრე ღია ოპერაცია. თუმცა, რეკომენდებულია პაციენტებისათვის ქირურგიული მეთოდის ფრთხილად შერჩევა. ამ პაციენტებში შედის მაღალი სხეულის მასის ინდექსი, სიმსივნის ზომა ≥ 6 სმ და კლინიკურად N2 და T4 დაავადება(5).

მიუხედავად იმისა, რომ ლაპაროსკოპიული ქირურგია უსაფრთხო და ეფექტურია CRC-სთვის, მისი გამოყენება განივი კოლინჯის კიბოსთვის კითხვის ნიშნის ქვეშ დგას ანატომიური გამონეგების გამო (სისხლძარღვთა ანატომია და ლიმფური კვანძების დისექციის სტანდარტიზებული გაიდლაინების ნაკლებობა) [6]. თუმცა, კვლევებმა აჩვენა ლაპაროსკოპიული ქირურგიის მიზანშეწონილობა და დადებითი შედეგები განივი კოლინჯის კიბოს მკურნალობაში. მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ ლაპაროსკოპიული განივი კოლექტომია უზრუნველყოფს გადარჩენის მსგავს მაჩვენებლებს, უფრო სწრაფ გამოჯანმრთელებას და ხანმოკლე საავადმყოფოში ყოფნის პერიოდს, ვიდრე ღია ოპერაცია.

მიუხედავად იმისა, რომ ლაპაროსკოპიული ქირურგია უსაფრთხო და ეფექტურია სწორი ნაწლავის კიბოსთვის, ჯერ კიდევ არსებობს კამათი იმის შესახებ, არის თუ არა ის ისეთივე ეფექტური, როგორც ღია ოპერაცია ონკოლოგიური შედეგების თვალსაზრისით. რამდენიმე რანდომიზებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ლაპაროსკოპიული ქირურგია მსგავსი გრძელვადიანი ონკოლოგიური შედეგებით ხასიათდება შედარებით ღია რეზექციაზე, როგორც რეზექციის კიდევით ასევე ლიმფური კვანძების რაოდენობით.

გამონაკლისი იყო ACOSOG Z6051 და AlaCaRT რანდომიზებული კვლევები, რომლებმაც ვერ დაადასტურეს, რომ ლაპაროსკოპიული და ღია ქირურგიის მოკლევადიანი ონკოლოგიური შედეგები იყო ექვივალენტური, მაშინაც კი, როდესაც ოპერაციები ჩატარდა ექსპერტი ლაპაროსკოპიული ქირურგიების მიერ. ამრიგად, სიფრთხილე უნდა გამოიჩინოთ სწორი ნაწლავის კიბოს ქირურგიული მკურნალობის შესახებ გადანეწყვიტების მიღებისას.

რობოტული ქირურგია. რობოტის დახმარებით მსხვილი ნაწლავის კიბოს ქირურგია პირველად დაინერგა 2002 წელს. რამდენიმე უპირატესობა ტრადიციულ ლაპაროსკოპიულ ქირურგიასთან შედარებით, მათ შორისაა გაუმჯობესებული სიზუსტე, სტერეოსკოპული ხედვა და ლიმფური კვანძების უფრო ზუსტი დისექციის შესაძლებლობა, ასევე ინტრაკორპორალური ანასტომოზები. კვლევები ვარაუდობენ, რომ რობოტით დამხმარე კოლექტომიამ შეიძლება გამოიწვიოს უკეთესი გრძელვადიანი გადარჩენადობა I-III სტადიის მსხვილი ნაწლავის კიბოს მქონე პაციენტებში ლაპაროსკოპიულ მიდგომებთან შედარებით [7]. თუმცა, რობოტულ ქირურგიას აქვს გარკვეული უარყოფითი მხარეები. ის მოითხოვს უფრო მეტ ოპერაციულ პერიოდს, უფრო მაღალ ხარჯებს და სპეციფიურ სწავლებას.

ტრანსანალური მინიმალური ინვაზიური ქირურგია (TAMIS) და ტრანსანალური ტოტალური მეზორექტალური ამოკვეთა (TaTME) არის ახალი ტექნიკა სწორი ნაწლავის კიბოს ქირურგიისთვის, რომელიც ხორციელდება ტრანსანალური მიდგომით. ეს მიდგომა შეიძლება გამოყენებულ იქნას ადრეული სტადიის სწორი ნაწლავის კიბოს სამკურნალოდ. თუმცა, TAMIS ძირითადად გამოიყენება კეთილთვისებიანი დაავადების დროს, სწორი ნაწლავის ქვედა და შუა ამპულარული ნაწილის ვილოზური და ტუბულოვილური ადენომების ქირურგიული მკურნალობისათვის. TAMIS-მა მნიშვნელოვანი როლი ითამაშა, როგორც საფეხური TaTME-ს დანერგვისათვის, რომელიც მოიცავს მეზორექტუმის ამოღებას ლიმფურ კვანძებთან ერთად [8]. 2010 წელს TaTME-ს დანერგვის დღიდან მრავალი პუბლიკაცია გამოქვეყნდა სადაც გამოვლინდა ორამროვანი ან უმაღლესი შედეგები მისი შედარებით სტანდარტულ ან ლაპაროსკოპიულ ქირურგიასთან. მიუხედავად ამისა, TaTME-ს აქვს თავისი ნაკლოვანებები. ეს მოიცავს სპეციფიურ საოპერაციო ტექნიკას, მიმდებარე სივრცისა და პერიტონეუმის დრუს ბაქტერიებით ან ავთვისებიანი უჯრედებით დაბინძურების რისკს, ურეთრის დაზიანების რისკს, ანასტომოზის უკმარისობას, ნაწლავის დაზიანებას, შარდის დისფუნქციასა და სისხლდენას. TAMIS-TME გვთავაზობს ტრანსანალური ქირურგიის მნიშვნელოვან უპირატესობას რექტალური კიბოს ტრადიციულ მეთოდებთან შედარებით, პროცედურის დროს ქვედა მეზორექტუმის უმაღლესი ხილვადობის უზრუნველყოფით. ეს გაძლიერებული ვიზუალიზაცია იძლევა სიმსივნის ადექვატურ რეზექციას და ამცირებს არასასურველი გართულებების რისკს. ორივე TAMIS და TAMIS-TME არის მინიმალური ინვაზიური CRC ქირურგიული პროცედურები, რომლებიც არ საჭიროებს ლაპარატომიას. მათი უპირატესობა ტრადიციულ ღია ქირურგიასთან შედარებით, მათ შორის ხანმოკლე საავადმყოფოში ყოფნა, ნაკლები ტკივილი და უფრო სწრაფი რეაბილიტაცია. მეტა-ანალიზით დგინდება რექტალური კიბოს რობოტული ქირურგიის უკეთესი თერაპიული ეფექტი და მსგავსი ონკოლოგიური შედეგები ლაპაროსკოპიულ ქირურგიასთან შედარებით. გარდა ამისა, რობოტულმა ქირურგიამ შეიძლება უზრუნველყოს უპირატესობები მენჯის ნერვული წნულების შენარჩუნებისა და პოსტოპერაციული შარდისა და სექსუალური დისფუნქციის შემცირებაში.

ნავიგაციური ქირურგია. ნავიგაციის ტექნოლოგიამ მნიშვნელოვნად გაზარდა კოლორექტალური ქირურგიის უსაფრთხოება და სიზუსტე. არტერიაში ინდოციანინ მწვანეს (ICG) ინექცია იძლევა მსხვილ ნაწლავსა და სწორ ნაწლავში სისხლის ნაკადის რეალურ დროში ვიზუალიზაციას, რაც შეიძლება გამოყენებულ იქნას რეკონსტრუქციის დასაგეგმად და კოლორექტალური ანასტომოზის პერფუზიის შესაფასებლად [9]. ICG ასევე გამოიყენება ლიმფური კვანძების შესაფასებლად. მოდარაჯე ლიმფური კვანძების იდენტიფიკაცია არის ტექნიკა, რომელიც გამოიყენება ლიმფურ გზაზე პირველიდან მეოთხე ლიმფური კვანძების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებიც ყველაზე მეტად შეიცავს მიკრომეტასტაზებს. თუმცა, ფლუორესცენტული სიგნალი მხოლოდ ლიმფური კვანძების არსებობაზე მიუთითებს და არა მეტასტაზირებაზე. ამიტომ სიმსივნის

სპეციფიკური ფლუორესცენტური გამოსახულების SGM-101-ის გამოყენებით სავარაუდოდ იქნება შესაძლებელი ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობის გამოვლენა.

სისხლძარღვების ანატომიის იდენტიფიცირება სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია მსხვილი ნაწლავის კიბოს სამკურნალოდ ლიმფური კვანძების დისექციისა და სისხლძარღვთა რეზექციისთვის. სამგანზომილებიანმა კომპიუტერულმა ტომოგრაფიულმა ანგიოგრაფიამ კომპიუტერულ ტომოგრაფიულ კოლონოგრაფიასთან ერთად შეიძლება ხელი შეუწყოს ლაპაროსკოპიულ კოლორექტალურ ქირურგიას, ქირურგებისთვის საიმედო წინასაოპერაციო სისხლძარღვების ანატომიის მიწოდებას. სისხლძარღვების ანატომიის შესახებ წინასაოპერაციო ინფორმაცია ხელს უწყობს სისხლძარღვებთან თავისუფალ მანიპულირებას, ინტრაოპერაციული სისხლძარღვთა დაზიანების თავიდან აცილებას და ლიმფური კვანძის დისექციის სათანადო მასშტაბის განსაზღვრას.

ბოლოდროინდელი მიღწევები CRC-სთვის სხივურ თერაპიაში. CRC-ის მკურნალობის გადამწყვეტი კომპონენტია სხივური თერაპია (RT). მაღალი ენერგიის რენტგენის ან გამა სხივების გამოყენება სიმსივნების ზრდის შესაჩერებლად ეფექტურია ადგილობრივი კონტროლისა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისათვის. რადიაციული ონკოლოგიის ამერიკული საზოგადოების კლინიკური პრაქტიკის სახელმძღვანელოს მიხედვით, ნეოადიუვანტური RT რეკომენდებულია II-III სტადიის სწორი ნაწლავის კიბოს დროს კონკურენტულ 5-FU ან კაპეციტაბინით ქიმიოთერაპიასთან. ნეოადიუვანტური RT და ქიმიოთერაპიის ეს კომბინაცია, რომელიც ცნობილია როგორც ტოტალური ნეოადიუვანტური თერაპია (TNT) სწორი ნაწლავის შუა და ქვედა ამპულარული ნაწილის კიბოს მკურნალობის სტანდარტია, რაც დასტურდება მრავალი კვლევიტ, მათ შორის RAPIDO, CAO/ARO/AIO-12, OPRA და PRODIGE-23.

კვლევაში, რომელიც ჩატარდა ადგილობრივად გავრცელებული 4 სტადიის CRC პაციენტებზე, რომლებსაც უტარდებოდათ სამკურნალო ოპერაცია, ადგილობრივი რეციდივი დაფიქსირდა პაციენტების 14%-ში, რომლებმაც არ მიიღეს RT, ხოლო რეციდივი არ დაფიქსირებულა მათში, ვინც იღებდა ნეოადიუვანტურ რადიოთერაპიას. წინასაოპერაციო RT უფრო მომგებიანი და ნაკლებად ტოქსიკური იყო ვიდრე პოსტოპერაციული RT.

მეტასტაზური CRC (mCRC) მქონე პაციენტებს ჩვეულებრივ მკურნალობენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიით, რაც მიზნად ისახავს სიმპტომების მართვას და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას. მულტიმოდალური თერაპია, მათ შორის ქირურგია, აბლაცია და RT ასოცირებული იყო გადარჩენის ზრდასთან.

გამოსახულებით მართვადი სხივური თერაპია (IGRT) არის თანამედროვე სამედიცინო ტექნიკა, რომელიც იყენებს მაღალი გარჩევადობის გამოსახულების გამოყენებას, როგორცაა კომპიუტერული ტომოგრაფია, კონუსური სხივით კომპიუტერული ტომოგრაფია, რენტგენი ან მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვა, რათა ზუსტად აღმოაჩინოს და სიმსივნის ზუსტი ფოკუსირებით განახორციელოს სხივური თერაპია [10]. ეს არა მხოლოდ აძლიერებს კიბოს უტრედების განადგურებას, არამედ ამცირებს ახლომდებარე ჯანსაღი ქსოვილების რადიაციას. IGRT ხშირად გამოიყენება მოძრავ ორგანოს სიმსივნური წარმონაქმნების მკურნალობის დროს, როგორცაა სწორი ნაწლავი და მებოროექტუმი.

ინტენსივობით მოდულირებული სხივური თერაპია IMRT. აღნიშნული მეთოდი იყენებს უახლეს ტექნოლოგიას სიმსივნისთვის რადიაციის ზუსტად მიწოდებისთვის, სიმსივნის დესტრუქციასა და ჯანსაღი ქსოვილების დაცვას შორის ბალანსის ოპტიმიზაციისთვის.

ჩვეულებრივი სხივური თერაპიისგან განსხვავებით, რომელიც იყენებს ერთგვაროვან დოზებს, IMRT ქმნის უაღრესად ზუსტი, სამგანზომილებიანი დოზის განაწილებას. ეს

პერსონალიზებული მიდგომა აძლიერებს თერაპიულ ზემოქმედებას სიმსივნეზე და ამცირებს რადიაციის ზემოქმედებას მიმდებარე ჯანსაღ ქსოვილებზე. შესაბამისად, აქვს პოტენციური შეამციროს მკურნალობასთან ასოცირებული გვერდითი ეფექტები შარდის ბუშტზე, მსხვილ და წვრილ ნაწლავზე.

სტერეოტაქსიური რადიოთერაპია. SBRT არის ინოვაციური და უაღრესად ზუსტი მკურნალობის მეთოდი, რომელიც გამოიყენება რადიაციული ონკოლოგიის სფეროში, გამოირჩევა მაღალი სიზუსტით სიმსივნურ უბნებზე რადიაციის მაღალი დოზების მიწოდების, ხოლო ახლომდებარე ჯანსაღი ქსოვილების ზემოქმედების მინიმუმამდე შემცირებით [11]. ეს სიზუსტე მიიღწევა დახვეწილი ტექნოლოგიისა და გამოსახულების სახელმძღვანელო სისტემების მეშვეობით, რომლებიც კლინიკისტებს საშუალებას აძლევს ზუსტად დაადგინონ სამიზნე სიმსივნე სამგანზომილებიან სივრცეში.

ადაპტირებული რადიოთერაპია (ART). ადაპტური რადიოთერაპია იყენებს გამოსახულების მონაცემებს (კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვა) რადიაციული მკურნალობის გეგმის კორექტირებისთვის მკურნალობის მთელი კურსის განმავლობაში, პაციენტის ანატომიის ან სიმსივნის მახასიათებლების ცვლილებებზე დაყრდნობით [12]. ადაპტაციური რადიოთერაპიის სხვადასხვა ასპექტს, როგორიცაა კონტურირება, რეგისტრაცია, დაგეგმვა, ხარისხის უზრუნველყოფა და გადაწყვეტილების მიღება, შეუძლია ისარგებლოს ხელოვნური ინტელექტის (AI) ალგორითმებით. AI-ზე დაფუძნებული ავტომატური სეგმენტაციის ალგორითმები უფრო ზუსტია, ვიდრე ადრინდელი მეთოდები. ხელოვნური ინტელექტის გამოყენებას აქვს პოტენციური, გადააქციოს ოდესღაც რთული იდეების მიღწევა რეალურ შესაძლებლობებად, როგორიცაა ქსოვილის დამიზნება რეალურ დროში, პაციენტის გეგმების სწრაფად კორექტირება და დოზების რეალურ დროში გამოთვლა.

ნანონაწილაკების გამოყენებით რადიოთერაპია. ეს ტექნიკა იყენებს ნანონაწილაკებს რადიაციის გადასაცემად პირდაპირ სიმსივნეზე. ნანონაწილაკები დაფარულია ანტისხეულებით, რომელთა სამიზნე სიმსივნური უჯრედებია, რაც საშუალებას იძლევა რადიაცია მიეწოდოს სელექტიურად სიმსივნეს და შეამციროს მიმდებარე ჯანსაღი ქსოვილების დაზიანება [13]. ნანონაწილაკები ასევე იძლევა უპირატესობებს, როგორიცაა გაზრდილი ბიოშელწევადობა, დამიზნება, სტაბილურობა და დაბალი ტოქსიკურობა, რაც ზრდის ფოტოთერაპიის სამკურნალო პოტენციალს.

პროტონული სხივური თერაპია (PBT). აღნიშნული მეთოდი იყენებს დადებითად დამუხტულ ნაწილაკებს სიმსივნისკენ რადიაციის გადასაცემად. პროტონებს შეუძლიათ თავიანთი ენერგიის უფრო ზუსტად დეპონირება სიმსივნეში, ვიდრე ტრადიციული რენტგენის გამოსხივებას. აღნიშნული მეთოდი უკვე კლინიკურად გამოიყენება CRC-სთვის, მაგრამ ის ჯერ არ არის ფართოდ ხელმისაწვდომი [14].

მძიმე იონური თერაპია (HIT). იყენებს მძიმე იონებს (ნახშირბადი) სიმსივნემდე რადიაციის გადასაცემად. ნახშირბადის იონებით რადიოთერაპია განსაკუთრებით ეფექტურია რადიორეზისტენტული სიმსივნეების სამკურნალოდ, როგორიცაა CRC [15].

ბოლოდროინდელი მიღწევები კოლორექტალური სიმსივნის მედიკამენტოზურ მკურნალობაში. კოლორექტული კიბოს მკურნალობის არსებული ქიმიოთერაპიის სქემები ძირითადად შედგება ფლუოროპირიმიდინისგან (5-FU, ან კაპეციტაბინი) კომბინირებული ოქსალიპლატინთან და/ან ირინოთეკანთან [16]. ასევე რეკომენდებულია ამ კომბინაციაში ლეიკოვორინის დამატება. შერჩეული სქემა დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორზე, როგორიცაა

დაავადების სტადია (ადიუვანტური ქიმიოთერაპია არ არის რეკომენდებული 0 და 1 სტადიაზე), მედიკამენტების ხელმისაწვდომობა და პაციენტის ქიმიოთერაპიისადმი ტოლერანტობა. ბევაციზუმაბი, მონოკლონური ანტისხეული, ამჟამად გამოიყენება როგორც პირველი რიგის მკურნალობა ქიმიოთერაპიასთან ერთად. კლინიკური ონკოლოგთა ამერიკული საზოგადოების გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევს ადიუვანტური თერაპიის რუტინულ გამოყენებას მსხვილი ნაწლავის კიბოს IIB და IIC სტადიით. ის ასევე შეიძლება შესთავაზონ მსხვილი ნაწლავის კიბოს IIA სტადიის მქონე პაციენტებს მაღალი რისკის მახასიათებლებით. ადიუვანტური თერაპიის მნიშვნელობა მსხვილი ნაწლავის კიბოს II სტადიის მკურნალობაში სადავოა, მაგრამ მაინც განიხილება მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში.

სამიზნე თერაპია არის კიბოს მკურნალობა, რომელიც მიზნად ისახავს სპეციფიკური ბიოლოგიური მოლეკულების გამოყენებას სიმსივნური უჯრედების ზრდისა და პროლიფერაციის შესაჩერებლად [17]. CRC-ის განვითარებისა და გავრცელების ძირითადი პათოლოგიური გზების ანალიზით, შესაძლებელია ისეთი მედიკამენტების შემუშავება, რომლებიც შერჩევით კლავს ამ სიმსივნურ უჯრედებს.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) სამიზნე თერაპია [18]. მიტოგენ მააქტივებელი პროტეინ კინაზა (MARK) პათოლოგიური გზა აქტივიზირდება თიროზინ კინაზა რეცეპტორიდან, გამააქტივებელი მუტაცია არის ერთ-ერთ გენში, მათ შორის RAS, RAF ან ERK, რაც იწვევს უჯრედების არაკონტროლირებად პროლიფერაციას. აღნიშნული ჯგუფის მედიკამენტებია: ცეტუქსიმაბი, პანიტუმუმაბი, ფრეჯინიტიბი.

სისხლძარღვოვანი ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (VEGFR) სამიზნე თერაპია. არსებობს 3 სახის რეცეპტორი VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, რომლებიც მედიაციას უწევენ ნეოანგიოგენეზს და ლიმფანგიოგენეზს. ანგიოგენეზი სიმსივნის ზრდისა და მეტასტაზირების აუცილებელი კომპონენტია. აღნიშნულის გათვალისწინებით ანტი - VEGFR სამიზნე თერაპიას მეტასტაზური კოლორექტალური სიმსივნის მკურნალობაში ერთ-ერთი წამყვანი როლი უჭირავს. აღნიშნული ჯგუფის მედიკამენტებია: ბევაციზუმაბი, რამუცირუმაბი, აფლიბერცეპტი, რეგორაფენიბი.

BRAF მუტაციის სამიზნე თერაპია. BRAF ონკოგენი ლოკალიზებულია 7q34 ქრომოსომაში, რომელიც განუყოფელ როლს ასრულებს უჯრედების გამრავლების RAF/MEK/ERK სასიგნალო კასკადის გააქტიურებაში. დადგენილია, რომ CRC-ების 8%-12% შეიცავს BRAF-V600E მუტაციას [19]. აღნიშნულ სამიზნე თერაპიის ჯგუფში შედის: ენკორაფენიბი და ბინიმეტიბი.

ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2-ის (HER2) სამიზნე თერაპია. HER2 რეცეპტორი მიეკუთვნება ErbB თიროზინკინაზას რეცეპტორების ოჯახს. მისი ჰიპერექსპრესიის დროს თიროზინის ნარჩენები ციტოპლაზმურ დომენში განიცდის აუტოფოსფორილირებას. ეს იწვევს სასიგნალო გზების კასკადს, რომლებიც განაპირობებენ უჯრედულ პროლიფერაციას და დიდ როლს თამაშობენ სიმსივნის განვითარებაში. აღნიშნულ სამიზნე თერაპიის ჯგუფში შედის: ტრასტუზუმაბი და ტუკატინიბი.

თანამედროვე მიღწევები კოლორექტული კიბოს იმუნოთერაპიაში. კიბოს სანინაალმდეგო იმუნოთერაპია არის მიდგომა, რომელიც აძლიერებს ორგანიზმის იმუნურ სისტემას სიმსივნურ უჯრედებზე თავდასხმისთვის ნორმალურ უჯრედებზე რაიმე ტოქსიკური ზემოქმედების გარეშე. იმუნოთერაპიამ ცალკე ან ჩვეულებრივ მკურნალობასთან ერთად მიაღწია მნიშვნელოვან წარმატებას, როგორც სტანდარტული მკურნალობა სხვადასხვა სიმსივნეების დროს. ბოლო დროს, იმუნური მკურნალობის რამდენიმე მეთოდი შეიქმნა და თერაპიულად გამოიყენება იმუნური

საგუშავოს (IC) დათრგუნვა, ადაპტაციური უჯრედების ტრანსფერი (ACT), ციტოკინებით თერაპია და დენდრიტულ უჯრედული ვაქცინები.

იმუნური საგუშავოები (IC) არის ლიგანდ-რეცეპტორული კომპლექსები, რომლებიც იწვევს თანასტიმულატორულ ან ინჰიბიტორულ სიგნალს იმუნური პასუხის დროს. IC-ის დისრეგულაცია არის მნიშვნელოვანი მექანიზმი, რომლითაც სიმსივნე გაურბის იმუნურ პასუხს. მაგალითად, ზოგიერთი ინჰიბიტორული საკონტროლო პუნქტი ზედმეტად გამოხატულია სიმსივნის მიკროგარემოში, რაც იწვევს იმუნური პასუხის დაქვეითებას. ამიტომ, ინჰიბიტორული IC მოლეკულები შეიძლება დაიბლოკოს სიმსივნის წინააღმდეგ იმუნიტეტის გასააქტიურებლად. დაპროგრამებული სიკვდილი 1 (PD-1), დაპროგრამებული სიკვდილის-ლიგანდი 1 (PD-L1) და ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების ასოცირებული ცილა 4 (CTLA-4) არის უფრო ფართოდ შესწავლილი IC მოლეკულები სხვადასხვა სახის კიბოს მქონე პაციენტებში, მათ შორის CRC.

PD-1 არის ინჰიბიტორული IC რეცეპტორი, ეკუთვნის იმუნოგლობულინების ოჯახს, რომელიც გამოხატულია სხვადასხვა იმუნურ უჯრედებზე, როგორცაა გააქტიურებული T უჯრედები, ნატურალური მკვლელი უჯრედები (ციტოტოქსიკური ლიმფოციტები) და დენდრიტული უჯრედები. PD-1 უკავშირდება სიმსივნის მიკროგარემოში არსებულ PD-L1-ს და ასტიმულირებს მარეგულირებელ T უჯრედებს (Treg), რაც ერთად იწვევს იმუნური პასუხის დათრგუნვას. ამიტომ, PD-1/PD-L1 გზის ბლოკირება გამოიყენება სიმსივნური უჯრედების წინააღმდეგ იმუნური სისტემის აქტივობის გასაძლიერებლად. ბოლო დრომდე, მხოლოდ სამი PD-1 ინჰიბიტორი იყო დამტკიცებული CRC-ის სამკურნალოდ პემბროლიზუმაბი, ნივოლუმაბი და დოსტარლიმაბი. აღნიშნული მედიკამენტები გამოიყენება არარეგულარული ან მეტასტაზური მაღალი მიკროსატელიტური არასტაბილურობის (MSI-H)/ნუკლეოტიდების შეუსაბამობის გამოსწორების დეფიციტის (dMMR) მქონე კოლორექტალურ სიმსივნეებში.

ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების ასოცირებული ცილა 4 (CTLA-4) ასევე ცნობილია როგორც CD152 არის იმუნური საგუშავო მოლეკულა, რომელიც მდებარეობს გააქტიურებული T უჯრედების ზედაპირზე ის უკავშირდება CD80-ს ან CD86-ს და თამაშობს როლს იმუნური რეაქციების დაქვეითებაში.(20) CTLA-4-ს ანტაგონისტია იპილიმუმაბი.

ადაპტაციური უჯრედული თერაპია (ACT) იყენებს ex vivo სტიმულირებულ აუტოლოგიურ ლიმფოციტებს სიმსივნის ერადიკაციისათვის. ამ ტიპის თერაპია შეიძლება დაიყოს ორ ჯგუფად მათი მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე. ადაპტაციური უჯრედული თერაპია, რომელიც იყენებს სიმსივნის მაინფილტრირებელ ლიმფოციტებს და T-უჯრედოვანი რეცეპტორების გენური თერაპია, როგორცაა ქიმერული ანტიგენური რეცეპტორის (CAR) მოდიფიცირებული T უჯრედების გამოყენება. აღნიშნული თერაპიის ეფექტურობა კოლორექტალური კიბოს მკურნალობაში კვლევის პროცესშია.

დასკვნა. ქირურგია ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიასთან, სხივურ თერაპიასთან, ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიასთან ერთად კოლორექტალური კიბოს მკურნალობის ძირითადი საფუძველია. მეცნიერების ბოლო მიღწევებით ადამიანის გენომური და ეპიგენეტიკური მონაცემები მეტად ხელმისაწვდომი გახდა, რითაც უფრო მეტად შესაძლებელია კოლორექტალური კიბოს პერსონალიზებული მკურნალობა. შემდგომი კლინიკური კვლევები ფოკუსირებული უნდა იყოს მკურნალობის ოპტიმიზაციაზე თერაპიის სხვადასხვა ვარიანტებისა და ინდივიდუალური პეტეროგენურობის გათვალისწინებით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, Rupinski M, Dekker E, Spaander M, Bugajski M, Holme Ø, Zauber AG, Pilonis ND, Mroz A, Kuipers EJ, Shi J, Hernán MA,

- Adami HO, Regula J, Hoff G, Kaminski MF NordICC Study Group. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 2022;387:1547–1556. doi: 10.1056/NEJMoa2208375
2. Shinji S, Yamada T, Matsuda A, Sonoda H, Ohta R, Iwai T, Takeda K, Yonaga K, Masuda Y, Yoshida H. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. *J Nippon Med Sch*. 2022;89:246–254. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-310.
 3. Poston GJ, Figueras J, Giuliente F, Nuzzo G, Sobrero AF, Gigot JF, Nordlinger B, Adam R, Gruenberger T, Choti MA, Bilchik AJ, Van Cutsem EJ, Chiang JM, D'Angelica MI. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4828–4833. doi: 10.1200/JCO.2008.17.6453.
 4. Blackmore AE, Wong MT, Tang CL. Evolution of laparoscopy in colorectal surgery: an evidence-based review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4926–4933. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4926
 5. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, Katayama H, Watanabe M, Yamamoto S, Ito M, Saito S, Fujii S, Konishi F, Saida Y, Hasegawa H, Akagi T, Sugihara K, Yamaguchi T, Masaki T, Fukunaga Y, Murata K, Okajima M, Moriya Y, Shimada Y. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:261–268. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30207-2
 6. Matsuda T, Sumi Y, Yamashita K, Hasegawa H, Yamamoto M, Matsuda Y, Kanaji S, Oshikiri T, Nakamura T, Suzuki S, Kakeji Y. Optimal Surgery for Mid-Transverse Colon Cancer: Laparoscopic Extended Right Hemicolectomy Versus Laparoscopic Transverse Colectomy. *World J Surg*. 2018;42:3398–3404. doi: 10.1007/s00268-018-4612-z
 7. Mirkin KA, Kulaylat AS, Hollenbeak CS, Messaris E. Robotic versus laparoscopic colectomy for stage I-III colon cancer: oncologic and long-term survival outcomes. *Surg Endosc*. 2018;32:2894–2901. doi: 10.1007/s00464-017-5999-6
 8. Atallah S, Martin-Perez B, Albert M, deBeche-Adams T, Nassif G, Hunter L, Larach S. Transanal minimally invasive surgery for total mesorectal excision (TAMIS-TME): results and experience with the first 20 patients undergoing curative-intent rectal cancer surgery at a single institution. *Tech Coloproctol*. 2014;18:473–480. doi: 10.1007/s10151-013-1095-7
 9. Arezzo A, Bonino MA, Ris F, Boni L, Cassinotti E, Foo DCC, Shum NF, Brolese A, Ciarleglio F, Keller DS, Rosati R, De Nardi P, Elmore U, Fumagalli Romario U, Jafari MD, Pigazzi A, Rybakov E, Alekseev M, Watanabe J, Vettoretto N, Ciocchi R, Passera R, Forcignanò E, Morino M. Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis. *Surg Endosc*. 2020;34:4281–4290. doi: 10.1007/s00464-020-07735-w.
 10. Luh JY, Albuquerque KV, Cheng C, Ermoian RP, Nabavizadeh N, Parsai H, Roeske JC, Weiss SE, Wynn RB, Yu Y, Rosenthal SA, Hartford A. ACR-ASTRO Practice Parameter for Image-guided Radiation Therapy (IGRT) *Am J Clin Oncol*. 2020;43:459–468. doi: 10.1097/COC.0000000000000697
 11. Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, Dewese TL. Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:331–340
 12. Lavrova E, Garrett MD, Wang YF, Chin C, Elliston C, Savacool M, Price M, Kachnic LA, Horowitz DP. Adaptive Radiation Therapy: A Review of CT-based Techniques. *Radiol Imaging Cancer*. 2023;5:e230011. doi: 10.1148/rycan.230011
 13. Haque M, Shakil MS, Mahmud KM. The Promise of Nanoparticles-Based Radiotherapy in Cancer Treatment. *Cancers (Basel)* 2023;15 doi: 10.3390/cancers15061892
 14. Vaio EJ, Wo JY. Proton beam radiotherapy for anal and rectal cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11:176–186. doi: 10.21037/jgo.2019.04.03
 15. Mitin T, Zietman AL. Promise and pitfalls of heavy-particle therapy. *J Clin Oncol*. 2014;32:2855–2863. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1945
 16. Duarte D, Vale N. Combining repurposed drugs to treat colorectal cancer. *Drug Discov Today*. 2022;27:165–184. doi: 10.1016/j.drudis.2021.09.012

17. Padma VV. An overview of targeted cancer therapy. Biomedicine (Taipei) 2015;5:19. doi: 10.7603/s40681-015-0019-4
18. Neumann J, Wehweck L, Maatz S, Engel J, Kirchner T, Jung A. Alterations in the EGFR pathway coincide in colorectal cancer and impact on prognosis. Virchows Arch. 2013;463:509–523. doi: 10.1007/s00428-013-1450-0
19. Ros J, Rodríguez-Castells M, Saoudi N, Baraibar I, Salva F, Tabernero J, Élez E. Treatment of BRAF-V600E mutant metastatic colorectal cancer: new insights and biomarkers. Expert Rev Anticancer Ther. 2023;23:797–806. doi: 10.1080/14737140.2023.2236794
20. Koury J, Lucero M, Cato C, Chang L, Geiger J, Henry D, Hernandez J, Hung F, Kaur P, Teskey G, Tran A. Immunotherapies: Exploiting the Immune System for Cancer Treatment. J Immunol Res. 2018;2018:9585614. doi: 10.1155/2018/9585614.

გიორგი მეტივიშვილი, სოფო მჭედლიშვილი
კოლორექტალური კიბოს მართვის თანამედროვე მიდგომები
 კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

კოლორექტალური კიბო (CRC) არის მესამე ყველაზე გავრცელებული სიმსივნე მსოფლიოში და მეორე ყველაზე გავრცელებული მიზეზი კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობით. არსებობს მრავალი მიმდინარე კვლევა, რომელიც მიზნად ისახავს CRC-ის მკურნალობის ახალი და გაუმჯობესებული მეთოდების პოვნას, რომელსაც შეუძლია გაზარდოს გადარჩენადობა, შეამციროს საერთო ავადობა და სიკვდილიანობა. CRC-ის მართვის ამჟამინდელი სტრატეგიებია ქირურგია, რადიოთერაპია, ქიმიოთერაპია, სამიზნე თერაპია და იმუნოთერაპია, ასევე მათი კომბინაცია. მიუხედავად ამისა CRC მართვა დიდ გამოწვევად რჩება. კვლევის ტექნიკის მნიშვნელოვანმა გაუმჯობესებამ საშუალება მისცა CRC-ს მკურნალობის მიდგომები ხშირად განახლებულიყო, რაც განაპირობებს ახალი მედიკამენტების და თერაპიული სტრატეგიების ხელმისაწვდომობას. ჩვენ შევაჯამებთ CRC-ის მკურნალობის უახლეს მიდგომებს, განსაკუთრებული აქცენტით ახალ სტრატეგიებზე, რომლებიც ამჟამად შესწავლილია და აქვთ დიდი პოტენციალი CRC-ით დაავადებული პაციენტების პროგნოზისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობის გასაუმჯობესებლად.

✍