

# גליומה הסננתית נמוכת-ממאירות: כריתה בניתוח "תפור מידות" בעידן של רפואה אונקולוגית מותאמת אישית

תקציר:

גליומה הסננתית נמוכת-ממאירות (diffuse low grade glioma) היא שאת ראשונית הסננתית של המוח הגדלה באופן איטי, אך עקבי, ועוברת בסופו של דבר התמרה ממארת לגליומות בעלות דרגת ממאירות גבוהה. כיום, לא ניתן ליצור הכללה בגישה הטיפולית לשאתות אלו. למעשה, הודות למספר משתנים גנטיים וקליניים, קיים פער רחב בגישות הטיפוליות בין מטופלים שונים. פער זה מחייב התאמה אישית של הטיפול לאורך זמן. למרות התקדמות משמעותית באפיון המולקולארי של שאתות אלה בשנים האחרונות, לא קיים טיפול אונקולוגי (חיסוני או ביולוגי) מכוון מטרה לשאתות אלה. יחד עם זאת, מזה כשני עשורים חל היפוך מגמה בגישה הטיפולית, וההמלצה כיום היא לבצע כריתה נרחבת בניתוח, ככל שניתן, כקו טיפול ראשון. הרצון לשמור על תפקוד גבוה של המטופלים לאורך תקופה ממושכת (הישרדות כללית ממוצעת של 15 שנים), במקביל לרצון לדחות את ההתמרה הממארת רחוק ככל שניתן, הוביל לעלייה משמעותית בביצוע ניתוחי ערות במטופלים אלה. בזמן ניתוח ערות, המטופל מבצע מטלות תפקודיות בסיסיות תוך כדי גירוי חשמלי של האזור המנותח. בטכניקה זו מתבצעת כריתה של השאת בהתאם לגבולותיו התפקודיים (ולא רנטגניים-אנטומיים), מצב המאפשר כריתה רחבה אך בטוחה, תוך שמירה על רמת תפקוד גבוהה של המנותח. כריתה זו בניתוח מותאמת באופן אישי למטופל, תוך התחשבות הן במאפייני השאת והן בשאיפות המטופל. הטיפול בחולים הלוקים בגליומה הסננתית נמוכת-ממאירות הוא ארוך טווח, וההתאמה האישית מתבצעת בכל צומת החלטות שבו נדרשת הערכה מחדש של האיזון העדין בין מצבו התפקודי של המטופל ובין התקדמות השאת מבחינה אונקולוגית. במאמר זה, נסקרות אפשרויות הטיפול המותאם אישית בחולים עם גליומה הסננתית נמוכת ממאירות, ומודגשת בו חשיבות ניתוחי הערות במטופלים אלו.

יוסף לביב

המחלקה לנוירוכירורגיה, בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה  
הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח:  
:KEY WORDS

גליומה הסננתית נמוכת ממאירות; ניתוח ערות; טיפול מותאם אישית.  
.Diffuse low grade glioma; Awake craniotomy; Personalized treatment; Targeted therapy

## הקדמה

גליומה הסננתית נמוכת-ממאירות (diffuse low grade glioma, גהנ"מ<sup>1</sup>) היא שאת ראשונית הסננתית של המוח הגדלה באופן איטי, אך עקבי, ועוברת בסופו של דבר התמרה ממארת לגליומות בעלות דרגת ממאירות גבוהה. האחרונות גורמות לנכות נוירולוגית מתקדמת, ומצריכות טיפול אונקולוגי מוגבר וממושך. בנוסף, תוחלת החיים הנלווית אליהן קצרה באופן משמעותי מזו של גהנ"מ<sup>1</sup>. גהנ"מ מופיעות לרוב במבוגרים צעירים (20-40 שנים) הנהנים מחיי משפחה ומפעילויות חברתיות-מקצועיות נמרצות. לרוב הן מתגלות עקב הפעת פרכוסים או כממצא אקראי (בדיקת דימות של המוח המתבצעת עקב כאבי ראש, חבלת ראש או סיבה נוירולוגית אחרת). בזמן האבחנה, המטופל מסתמן עם סימנים קלים

בלבד או כלל ללא חסרים עצביים/הכרתיים (קוגניטיביים) [2]. גהנ"מ מהוות כ-15% מכלל שאתות המוח הראשוניות, בקצב היארעות שנתי של כ-1:100,000 שנות אדם [3]. בישראל מאובחנים כ-90 מטופלים חדשים בשנה.

מזה כעשור וחצי אנו עדים להתפתחות משמעותית בתחום הטיפול המותאם אישית, בעיקר זה האונקולוגי. טיפול אונקולוגי מותאם אישית מבוסס על טיפול מכוון מטרה (targeted therapy). תחום זה צמח הודות להתפתחויות מרחיקות לכת בתחום מחקר הבסיס המולקולארי של השאתות. על ידי אפיון מולקולארי רחב, ניתן לזהות שינויים גנטיים ואפיגנטיים ברקמה הפתולוגית של השאת. בשאתות מסוימות ניתן להתאים לממצאים מולקולאריים אלה טיפול תרופתי סגולי (ספציפי) העשוי לעכב את התפתחות השאת. טיפול כזה יכול להשפיע ברמה של מערכת החיסון (immunotherapy) או לתקוף ישירות גנים וחלבונים מוטנטיים בשאת (biotherapy). אף גהנ"מ ניתנות לאפיון ברמה מולקולארית מפורטת.

<sup>1</sup>גהנ"מ - גליומה הסננתית נמוכת-ממאירות

ככלל, הרווח האונקולוגי מכריתה בנייתוח ניתן לסיווג שלוש דרגות [12]: (1) רווח מיטבי עקב כריתה מעבר לגבולות הדימות של השאת (supra-complete); (2) רווח זניח במקרה של שארית שאת בנפח העולה על 10-15 סמ"ק או אחוז כריתה נמוך מ-40%-50%; (3) רווח ביניים בכל שאר הכריתות. לעיתים, בהתאם למיקום וגודל השאת, ולדומיננטיות הצד המנותח, הרווח האונקולוגי בא על חשבון רווח תפקודי. על מנת לשמר את תפקודם הגבוה של המטופלים, הן בתקופה המיידית שלאחר הניתוח וחשוב מכך, לאורך שנים לאחר מכן, הכריתה בנייתוח מתבצעת תוך כדי שיתוף פעולה של המטופל. טכניקת ניתוח זו קרויה ניתוח ערות (awake craniotomy) עם גירוי חשמלי ישיר (direct electrical stimulation). תפקיד הניתוח בעירות עם

בשנים האחרונות, תגליות חדשות לגבי שינויים גנטיים בגנה"מ הביאו לשינוי הסיווג הפתולוגי של שאתות אלו. למעשה, על סמך סיווג שאתות מוח של ארגון הבריאות העולמי לשנת 2016, ההגדרה הפתולוגית כיום של גהנ"מ כוללת הן מרכיב מורפולוגי של אסטרוציטומה (astrocytoma) לעומת אוליגודנדרוגליומה (oligodendroglioma), והן מרכיב גנטי של נוכחות מוטציה בגן *isocitrate dehydrogenase 1/2* (IDH1/2), ואובדן משותף (codeletion) של כל הזרוע הקצרה של כרומוזום 1 (1p) וכל הזרוע הארוכה של כרומוזום 19 (19q) [4]. לאפיון מולקולארי זה התווספו בשנים האחרונות מאפייני זיהוי אחרים שנועדו לתרום לאבחון מדויק ככל שניתן. מאפיינים אלה כוללים אובדן ביטוי *ATRX* בגרעין, הצטברות החלבון *p53* בגרעין ומוטציה ב-*TERT promoter* [5]. לאחרונה אף התגלה כי נקודת ביקורת חיסונית (immune checkpoint) המערבת את הפרוטוטור (קודמן) לגן *Programmed cell death protein 1* (PD-1) היא בעלת משמעות פרוגנוסטית חיובית בגנה"מ [6]. עם זאת, המשמעות הטיפולית התרופתית של ממצאים אלה אינה ברורה עדיין. למעשה, בניגוד לשאתות אחרות בגוף, טרם נמצא טיפול ביולוגי/חיסוני מכוון מטרה כנגד גהנ"מ [7].

**גליומה הסנתית נמוכת ממאירות (גהנ"מ) מצריכה איזון ארוך טווח בין שמירה על יכולת תפקוד גבוהה של המטופל לבין מניעת מעבר לגליומה בעלת דרגת ממאירות גבוהה (איזון תפקודי-אונקולוגי).**

**על אף התקדמות משמעותית במחקר בתחום האפיון המולקולארי של גהנ"מ, טרם נמצא טיפול אונקולוגי מכוון מטרה. יחד עם זאת, בשל הבדלים קליניים וגנטיים בין המטופלים, נדרש טיפול מותאם אישית לאורך זמן.**

**כריתה בנייתוח במצב ערות של המנותח, תוך ניטור תפקודו, היא קו הטיפול הראשוני. טכניקה זו מאפשרת כריתה מרבית ובטוחה ויכולה להיות מותאמת באופן אישי, בהתאם למאפייני השאת ולשאיפות המטופל.**

■ הגירוי החשמלי הישיר הוא להפחית ככל שניתן את הפגיעה בתפקוד מבלי לפגוע ברווח האונקולוגי (ולעיתים אף להשיג רווח אונקולוגי גדול יותר הודות לכריתה מעבר לגבולות הדימות וכריתה באזורים שבעבר נחשבו לא נתיחים).

■ בנייתוח מסוג זה, בחלק של כריתת השאת, המטופל ער ומבצע מספר מטלות תפקודיות של תנועה ושפה. המנתח מגרה חשמלית אזורי מוח שונים הנמצאים בקרבת השאת, הן בחומר האפור השטחי (קליפת המוח; cortex) והן בחומר הלבן העמוק (תת קליפתי). מצב זה מאפשר זיהוי אזורי תפקוד (eloquent) ושמירה עליהם ועל ידי כך שימור התפקוד הנוירולוגי של המטופל, תוך כריתה מרבית של התהליך השאתי (maximal safe resection) [13]. למעשה, שיטה זו של כריתה בנייתוח מאפשרת, בנוסף לשמירה על תפקוד גבוה

במקביל להתפתחות הטיפול האונקולוגי המותאם אישית, מזה כשני עשורים חל שינוי משמעותי גם בגישה הטיפולית לגהנ"מ: ממצב של מעקב קליני ודימותי בלבד ("wait and watch") לגישה יוזמת של ניתוח נרחב ככל שניתן כטיפול ראשוני [8]. גישה זו הביאה לעלייה משמעותית בהישרדות כללית ממוצעת (median overall survival), משש שנים במנותחים שעברו ניתוח דגימת רקמה (ביופסיה) בלבד [8], ל-15 שנים במנותחים שעברו כריתה נרחבת [9]. למרות שינוי מגמה זה, עדיין קשה לדבר על טיפול מיטבי בגנה"מ. לא רק שחלקים שונים באבחנה ובטיפול עדיין שנויים במחלוקת, גם ההתנהגות הביולוגית של שאתות אלו אינה אחידה כלל, עם תוחלת חיים הנעה משנתיים עד למעלה מעשרים שנה, כתלות במשתנים קליניים ומולקולאריים [10]. לכן, לא ניתן ליצור הכללה בגישה הטיפולית לשאתות אלו. לדוגמה, מטופל הלוקה בגנה"מ יכול לעבור כריתה ניתוחית נרחבת של השאת ולאחריה שילוב של ניתוחים חוזרים, סבבים של כימותרפיה והקרנות, ולעומתו מטופל אחר הלוקה בגנה"מ יכול להיות במעקב קליני ודימותי בלבד, ללא כל טיפול. פער כה רחב בגישות הטיפוליות, המבוסס על משתנים רבים לאורך זמן ממושך, מחייב התאמה אישית של הטיפול.

במאמר זה, נסקור את אפשרויות הטיפול המותאם אישית בחולים הלוקים בגהנ"מ.

## ניתוח מותאם אישית ושמירה על איזון תפקודי-אונקולוגי

לכריתה נרחבת של השאת בנייתוח יש מספר יתרונות: (1) איפיון פתולוגי/מולקולארי שלם של כלל חלקי השאת ועל ידי כך הקטנת הסיכון לתוצאה שלילית כזוהה (false negative) לגבי דרגת ממאירות גבוהה יותר; (2) עצירת המשך גדילת השאת ובאופן זה מניעת פגיעות נוירולוגיות בעתיד; (3) הקטנת הסיכון למעבר לגליומות מדרגת ממאירות גבוהה; (4) הקטנת תדירות, משך וחומרת הפרוסים ולעיתים אף היעלמותם, תוך גמילה מתרופות נוגדות כפיון (אפילפסיה) [11].

של המטופל, הן כריתה נרחבת יותר של השאת והן כריתה של גהנ"מ מאזורי מוח שבעבר נחשבו "לא נתיחים" או בעלי דרגת סיכון גבוהה מאוד.

מכיוון שקיים קשר בין אחוז הכריתה של השאת, גודל השארית של השאת לאחר ניתוח וההישרדות הכללית של המטופל [14], ניתוחים אלו מאפשרים למעשה לשפר את הפרוגנוזה הרפואית ולהאריך את תוחלת החיים של המטופלים. במחקר רטרוספקטיבי שנבדק בו הקשר בין גודל שארית השאת לאחר כריתה בנייתוח ובין הסיכון להתקדמות השאת בעתיד, נצפה כי שיעור ההתקדמות במעקב של חמש שנים היה 26% בשארית שקטנה מ-1 סנטימטר לעומת שיעור התקדמות של 89% כשהשארית גדולה מ-2 סנטימטרים [15]. במחקר אחר נצפה קשר בין שארית שאת לאחר ניתוח, אפיון מולקולארי של השאת וההישרדות הכללית של המטופל. בבדיקה של 228 מטופלים עם גהנ"מ נראה כי אפילו שארית שקטנה (בנפח של 0.1-5 סמ"ק) בשאתות עם המוטציה

ראייה מרחבית, כושר שיפוט, יכולות מוטוריות, ריכוז, קבלת החלטות, זיהוי סמלים ועוד. פגיעה באחד ממרכיבים אלו עלולה למנוע מהמטופל את יכולתו לנהוג, הן מבחינה פיזית והן מבחינה חוקית. איכות חייו של מטופל שהקריירה שלו תלויה ביכולתו לנהוג ברכב באופן עצמאי, יכולה להיזק באופן משמעותי אם יכולת זו תיפגע בזמן ניתוח. לכן ניתן להתאים לו מטלות בזמן הניתוח המאפשרות לבדוק ברמה כזו או אחרת את התפקודים המוזכרים לעיל ועל ידי כך להימנע מפגיעות בשדה הראייה (hemianopsia) [22], בשליטה ובהתייחסות למרחב (Neglect) [23], וביכולות של ריכוז וקבלת החלטות [24]. מטופל אחר יכול לבחור "להקריב" את יכולת הנהיגה שלו בתמורה לכריתה נרחבת יותר של השאת. בהקשר זה, יש להדגיש כי במקרים רבים, עצם ההחלמה מפרוסים והפסקת נטילת תרופות נוגדות פרוס לאחר הניתוח, מאפשרות לקבל אישור נהיגה מחדש, ומכאן שוב החשיבות בביצוע כריתה מרבית ובטוחה [18].

השיפור המשמעותי בתוחלת החיים של מנותחי גהנ"מ העלה את הרצון והצורך לשמור על תפקוד חברתי-מקצועי גבוה לתקופה ארוכה. במקביל, הידע וההבנה את התפקידים הנירולוגיים-קוגניטיביים של אזורי קליפה ומסלולים תת-קליפתיים שונים הועמק בצורה משמעותית. שילוב של הנ"ל הביא לעלייה במספר ניתוחי הערות המבוצעים גם במטופלים שבהם השאת אינה מערבת אזורי שפה או תנועה מובהקים ולעלייה ביכולות התאמת המקצוע של המטופל למטלות הנבדקות בזמן הניתוח. לדוגמה, יכולות חישוב אצל מתמטיקאי; הפעלה מוטורית וקואורדינציה דו צדדית בנגנים (כולל שימוש בכלי הנגינה בזמן הניתוח); יכולת תחביר (syntax) בסופרים; יכולת ראייתית-מרחבית אצל רקדנים וספורטאים; זיכרון עבודה אצל מנהלים; יכולת שיפוט לעורכי דין ועוד [25]. השאיפה היא, כי היכולת לנטר ולבדוק מטלות אלו תלך ותגדל ככל שיעמיק הידע על התפקידים של אזורי המוח השונים ומסילות החומר הלבן. כיום, רק כ-20% מניתוחי הערות בגהנ"מ מבוצעים במחצית המוח הימנית, הלא דומיננטית, שבה אזורי השפה פחות מובהקים ופחות משמעותיים. אולם תפקוד יומיומי גבוה מצריך גם שמירה על יכולות של קריאת מצבים, ריכוז, חלוקת קשב, זיכרון מילולי ולא מילולי, תקשורת לא מילולית, הבנת המופשט, כושר שיפוט, התמצאות במרחב, עיבוד מידע מהיר ועוד. תפקודים אלה נמצאים באזורים רבים ושונים במוח, כולל בהמיספרה הלא-דומיננטית, מה שמצריך ניתוחי ערות עם גירוי חשמלי גם באזורים אלו [26]. בתרשים 1 מסוכמות המטלות השונות שמומלץ לבדוק בניתוחי ערות בהתאם לאונת המוח שבה נמצאת השאת (תרשים 1). הרצון של המטופל לשמור על תפקוד גבוה וחזרה לחיים נורמליים ככל שניתן, גם במחיר של השאת חלק מהשאת, הוא לעיתים תלוי תרבות ומדינה [21]. נערכו עבודות ממדינות מסוימות, שבהן שיעור החסרים הנירולוגיים הקבועים לאחר ניתוח ערות לכריתת גהנ"מ עומד על 2% [27]. לעומתן, מנתחים ממדינות אחרות מדווחים על שיעור של 12%-17% בחסרים נירולוגיים קבועים לאחר ניתוח "היפר-אגרסיבי" ומתארים זאת כ"אחוז סיבוכים מקובל וקטן מהמצופה" [28]. גם אם יש נטייה תרבותית לכאן או לכאן, לכל מטופל יש את הזכות להביע את הרצון שלו ולהיות שותף מלא בקבלת ההחלטה לגבי שמירה על תפקוד מלא ככל שניתן, גם במחיר של השאת חלק מהשאת.

בגן IDH הייתה קשורה להישרדות כללית גבוהה יותר [16]. יתרה מכך, הכריתה הרחבה של השאת מביאה לשליטה על פרוסום ולעיתים אף להיעלמותם בשיעור גבוה יותר [17,18]. ייחודיות הניתוח בעירות עם הגירוי החשמלי הישיר היא בכך שלכל מטופל מתאפשרת כריתה בניתוח המותאמת אישית, בהתאם לגבולות השאת התפקודיים (פונקציונליים) המייחדים כל מטופל ומטופל.

שוני זה בין מטופלים הוא תוצאה של הפתופיזיולוגיה המאפיינת גהנ"מ. הגדילה האיטית, הממושכת וההסננתית של גליומות אלו לאורך סיבי העצב בחומר הלבן גורמת ל"הזהה" ולארגון מחדש במרחב של תפקודים נירולוגיים קליפתיים (קורטיקליים). כתוצאה מכך, הקשר המקובל וה"סטנדרטי" בין המיקום האנטומי של קפל קליפת מוח ובין שיוכו לתפקוד נירולוגי כזה או אחר מאבד משמעות בנוכחות גהנ"מ. תופעה זו קרויה הפלסטיות (plasticity) של המוח [13]. פלסטיות זו מצריכה למעשה ליצור מפה אנטומית-תפקודית חדשה ואישית עבור כל מטופל. בעוד שקיימים מספר אמצעי דימות לא פולשניים המאפשרים יצירת מפה שכזו (functional magnetic resonance imaging; trans cranial magnetic resonance stimulation; diffusion magnetic resonance and tractography) [19] ושניתנים אף לשימוש בזמן ניתוח [20], המפה המדויקת ביותר, בעלת הרגישות והסגוליות הגבוהים ביותר, היא זו שמתקבלת בחדר ניתוח, בזמן שהחולה ער ומשתף פעולה, תוך כדי הגירוי החשמלי הישיר. יתרה מכך, בניגוד לשיעור הפלסטיות והארגון מחדש של אזורים תפקודיים המתבצע ברמת הקליפה, המסלולים התת-קליפתיים הם לרוב מקובעים ואינם עוברים ארגון מחדש. לכן, פגיעה במסלול כזה, שהיא חלק מרשת תפקודית מקושרת (connectome), עלולה להביא לנזק נירולוגי בלתי הפיך. מכאן החשיבות בהבנה בזמן אמת של המעגל התפקודי הקליפתי-תת-קליפתי תוך כדי כריתת השאת, דבר הניתן להשיג רק על ידי מיפוי אזורים אלו וניטורם במצב ערות [1].

לניתוח בהתאמה אישית יש משמעות נוספת. מעבר לעובדה ששאת באותו אזור אנטומי במוח יכולה לגרום למפות תפקודיות שונות אצל מטופלים שונים (דבר המחייב כאמור מיפוי אישי בכל ניתוח), גם המטלות שאותן נדרש המנותח לבצע תוך כדי הניתוח יכולות להיות מותאמות אישית אליו. ברמה הבסיסית, הן מותאמות לתפקודו של המטופל לפני הניתוח ולחסרים הנירולוגיים שעמם הסתמן (הפרעת דיבור, קשיי הבנה, חולשה מוטורית), אך גם לרמת ההשכלה הכללית של המטופל, לשפת האם שלו, לרקע החברתי-תרבותי שלו, למידת שיתוף הפעולה שיכולה להיות בזמן הניתוח, ולמוטיבציה שלו לקחת חלק פעיל בכריתת השאת. מעבר לכך, במקרים פרטניים ובהתאם למיקום השאת, ניתן "לתפור" מטלות תפקודיות פחות שגרתיות בהתאם למקצועו, לתחביביו ולאורח חייו של המנותח [21]. למעשה, המטופל עצמו הופך להיות שותף מלא בבחירת מטלות אלו בשלב לפני הניתוח, דבר העשוי להגביר את מידת שיתוף הפעולה והמוטיבציה שלו בזמן הניתוח עצמו ואף לאחר מכן, בזמן השיקום, במטרה להשיב לו את תפקודו באופן המלא והמהיר ביותר שניתן (בדגש על חזרה לעבודתו הקודמת והמשך הקריירה).

היכולת לנהוג לאחר ניתוח לכריתת גהנ"מ היא דוגמה ליתרונות של ניתוח ערות מותאם אישית. נהיגה היא פעולה מורכבת המצריכה שיתוף בין מספר תפקודים גבוהים, כולל

**תרשים 1:**

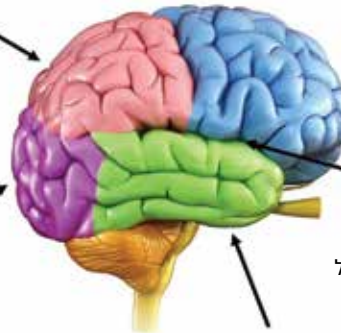
מטלות תפקודיות המומלצות למיפוי וניטור בזמן ניתוח במצב ערות לכריתת גליומה הסנטנית נמוכת ממאירות בהתאם לאונת המוח המעורבת

**אונה מצחית (frontal)**

- תנועה וכוח גס: כיפוף ויישור גף עליון
- שטף דיבור (articulation) - ספירה
- שיום - זיהוי תמונות
- זיכרון עבודה: ריכוז - ביצוע 2 פעולות במקביל
- כתיבה
- כושר שיפוט והקשרים (semantic associations): מבחן פירמידות ועצי דקל
- תקשורת לא מילולית: זיהוי פרצופים/הבעות פנים (ימין)

**אונה קודקודית (parietal)**

- תפקוד תחושתית-תנועתי: כיפוף ויישור גף עליון; שינויים תחושתיים
- שיום: זיהוי תמונות (שמאל)
- זיכרון עבודה: ביצוע 2 פעולות במקביל
- הזנחת צד (neglect): מבחן נקודת אמצע (ימין)
- ספירה (שמאל)



**אונה אינסולרית (insula)**

- תנועה וכוח גס: כיפוף ויישור גף עליון
- שיום: זיהוי תמונות
- זיכרון עבודה: ריכוז - ביצוע 2 פעולות במקביל

**אונה עורפית (occipital)**

- שדה ראייה: שיום תמונות ברביעים מנוגדים
- קריאה (שמאל)

**אונה רקתית (temporal)**

- שיום: זיהוי תמונות
- זיכרון עבודה: ריכוז; ביצוע 2 פעולות במקביל
- כושר שיפוט והקשרים (semantic associations): מבחן פירמידות ועצי דקל
- שדה ראייה

תפקודם הגבוה של המטופלים נשמר לאורך כל הדרך. מאידך גיסא, זוהי שאת טרום-ממאירה המצריכה כריתה נרחבת ככל שניתן כקו טיפול ראשוני, על מנת לדחות ואולי אף למנוע התמרה ממארת שלהן. שמירה על איזון עדין זה בין תפקוד גבוה ובין מצב אונקולוגי "שפיר" מחייבת התאמה אישית של הטיפול בכל צומת שבו נדרשת קבלת החלטות טיפוליות. השמירה מתחילה משלב בניית ניתוח מותאם אישית (על סמך נתונים הקשורים לשאת ולשאיפותיו של המטופל) וממשיכה בקווי הטיפול הבאים (על סמך המאפיינים המולקולאריים של השאת, קצב הצמיחה שלו ומידת הפלסטיות המאפשרת כריתה נרחבת נוספת). ככל שנעמיק את הידע על התפקודים של אזורי המוח השונים, כך נוכל לחדד את סוג ומספר המטלות שבהן נרצה להשתמש לצרכי מיפוי וניטור ניתוחיים. דבר זה יגביר את שיעור ניתוחי הערות במטופלי גהנ"מ מחד גיסא, ומאידך גיסא יתפוך את הניטור למדויק יותר. שילוב זה ישפר עוד יותר את היכולת לשמור על תפקוד גבוה של המטופלים לאורך זמן. במקביל, העמקת המחקר הגנטי-מולקולארי בגליומות נמוכות ממאירות יביא למציאת גורמים מנבאים רבים יותר ואף ירחיב את אפשרויות הטיפול הביולוגי והחיסוני מכוון המטרה. השאיפה היא, כי התפתחויות אלו יגדילו את אפשרויות הטיפול המותאם אישית, ויעזרו בשמירה על מאזן תפקודי-אונקולוגי מיטבי לאורך זמן. ●

אפשרות נוספת של טיפול מותאם אישית הייחודית לגהנ"מ (ולא מקובלת לדוגמה בגליומות בדרגת ממאירות גבוהה או בגרורות במוח) היא מתן כימותרפיה כטיפול טרום-ניתוחי (neoadjuvant). אפשרות זו קיימת כאשר המטופל מסתמן עם שאת ממושטת המסוננת אזורים תת קליפתיים חשובים. במטופלים אלו, שבהם ברור שהכריתה תהיה מינימאלית וללא השפעה על הישרדותו או על תפקודו של המטופל, ניתן לנסות טיפול ב-temozolamide לצורך הקטנת הגוש השאתי ולאחר מכן לבצע כריתה ניתוחית לפי עקרונות הגבולות התפקודיים [29].

ככלל, לאחר כריתה ראשונית, גם אם היא תת שלמה, ניתן לבצע מעקב קליני ודימותי בלבד, במיוחד במקרים של שארית קטנה, הצומחת לאט (כ-4 מ"מ בשנה) ובמיקום קליפתי שטחי. תנאים אלו הם אידיאליים לתופעת הפלסטיות של המוח שבה האזור התפקודי החשוב (שבעטיו בוצעה כריתה תת שלמה) מתרחק מאזור שארית השאת. דבר זה מאפשר ניסיון כריתה נוסף בפרק זמן של 6-12 חודשים ממועד הניתוח הראשון, ללא צורך בטיפול אונקולוגי משלים [30]. גם הניתוח הנוסף יהיה על בסיס אותה טכניקה של ערות ולפי אותם כללים של הגעה לגבולות תפקודיים כפי שהיו בניתוח הראשון. בשאר המצבים (שארית גדולה, קצב צמיחה מהיר, מיקום עמוק), יש עדיפות לטיפול אונקולוגי מוקדם, על מנת למנוע ככל שניתן את המשך גדילת השאת וההתמרה הממארת.

**לסיכום**

גהנ"מ הן שאתות ייחודיות. מחד גיסא, בשל גדילתן האיטית ותוחלת החיים הארוכה הנלווית אליהן מגיל צעיר, יש לוודא כי

**מחבר מכותב: יוסף לביב**

רחוב זאב ז'בוטינסקי 39, פתח תקווה, 4941492

טלפון: 03-9376408

פקס: 03-9219774

דוא"ל: yossilaviv@gmail.com

## ביבליוגרפיה

1. Duffau H, Is non-awake surgery for supratentorial adult low-grade glioma treatment still feasible? *Neurosurg Rev.* 2018;41(1):133-139. doi: 110.1007/s10143-10017-10918-10149. Epub 2017 Nov 10146.
2. Anja Smits ASJ, Clinical Presentation in Diffuse Low-Grade Gliomas In: Duffau H, ed. *Low-Grade Glioma in Adults.* 2nd ed. London: Springer 2017:199-213.
3. Bauchet L & Ostrom QT, Epidemiology and Molecular Epidemiology. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(1):1-16. doi: 10.1016/j.nec.2018.1008.1010.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G & al, The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi: 810.1007/s00401-00016-01545-00401. Epub 02016 May 00409.
5. Buckner J, Giannini C, Eckel-Passow J & al, Management of diffuse low-grade gliomas in adults - use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(6):340-351. doi: 310.1038/nrneurol.2017.1054. Epub 2017 May 1012.
6. Rover LK, Gevensleben H, Dietrich J & al, PD-1 (PDCD1) Promoter Methylation Is a Prognostic Factor in Patients With Diffuse Lower-Grade Gliomas Harboring Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutations. *EBioMedicine.* 2018;28:97-104.
7. Sloan AE, Okada H, Ryken TC & al, The role of emerging therapy in the management of patients with diffuse low grade glioma. *J Neurooncol.* 2015;125(3):631-635. doi: 610.1007/s11060-11015-11865-11063. Epub 2015 Nov 11063.
8. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmmel KS & al, Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1942-1948. doi: 1910.1093/annonc/mdx1230.
9. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E & al, Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1157-1168. doi: 1110.3171/2013.1151.JNS1121. Epub 2013 Mar 1115.
10. Bady P, Kurscheid S, Delorenzi M & al, The DNA methylome of DDR genes and benefit from RT or TMZ in IDH mutant low-grade glioma treated in EORTC 22033. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):601-615. doi: 610.1007/s00401-00018-01810-00406. Epub 02018 Jan 00424.
11. Duffau H, Surgery for diffuse low-grade gliomas: oncological considerations. In: Duffau H, ed. *Low-Grade Glioma in Adults.* 2nd ed. London: Springer; 2017:469-495.
12. Mandonnet E & Duffau H, An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:83-91.
13. Duffau H, Surgery for Diffuse Low-Grade Gliomas (DLGG) Functional Outcomes In: Duffau H, ed. *Low-Grade Glioma in Adults.* 2nd ed. London: Springer; 2017:497-533.
14. Xia L, Fang C, Chen G & Sun C, Relationship between the extent of resection and the survival of patients with low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):48. doi: 10.1186/s12885-12017-13909-x.
15. Shaw EG, Berkey B, Coons SW & al, Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg.* 2008;109(5):835-841. doi: 810.3171/JNS/2008/3109/3111/0835.
16. Wijnenga MMJ, French PJ, Dubbink HJ & al, The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro Oncol.* 2018;20(1):103-112. doi: 110.1093/neuonc/nox1176.
17. Bonney PA, Boettcher LB, Burks JD & al, Rates of Seizure Freedom After Surgical Resection of Diffuse Low-Grade Gliomas. *World Neurosurg.* 2017;106:750-756.
18. Shan X, Fan X, Liu X & al, Clinical characteristics associated with postoperative seizure control in adult low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2018;20(3):324-331. doi: 310.1093/neuonc/nox1130.
19. Larsen J, Hoggard N & McKeivitt FM, Imaging in low-grade glioma: a guide for neurologists. *Pract Neurol.* 2018;18(1):27-34. doi: 10.1136/practneurol-2017-001686. Epub 002017 Dec 001685.
20. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A & al, Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;22(1).
21. Vanacor C & Duffau H, The analysis of legal, cultural and socio-economic parameters in low-grade glioma management: variability across countries and implications for awake surgery. *World Neurosurg.* 2018;28(18):31938-31937.
22. Gras-Combe G, Moritz-Gasser S, Herbet G & Duffau H, Intraoperative subcortical electrical mapping of optic radiations in awake surgery for glioma involving visual pathways. *J Neurosurg.* 2012;117(3):466-473. doi: 410.3171/2012.3176.JNS111981. Epub 112012 Jul 111913.
23. Roux FE, Dufor O, Lauwers-Cances V & al, Electrostimulation mapping of spatial neglect. *Neurosurgery.* 2011;69(6):1218-1231. doi: 1210.1227/NEU.1210b1013e31822aefd31822.
24. Lemaitre AL, Herbet G, Duffau H & Lafargue G, Preserved metacognitive ability despite unilateral or bilateral anterior prefrontal resection. *Brain Cogn.* 2018;120:48-57.
25. Fernandez Coello A, Moritz-Gasser S, Martino J & al, Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor

location and functional networks. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1380-1394. doi: 1310.3171/2013.1386. JNS122470. Epub 122013 Sep 122420.

26. Vilasboas T, Herbet G & Duffau H, Challenging the Myth of Right Nondominant Hemisphere: Lessons from Corticosubcortical Stimulation Mapping in Awake Surgery and Surgical Implications. *World Neurosurg.* 2017;103:449-456.

27. Duffau H, A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg.* 2009;110(4):696-708. doi: 610.3171/2008.3178.JNS08741.

28. Sughrue M, Bonney PA, Burks JD & al, Multilobar Insular-Involving Gliomas: Results with Hyperaggressive Resection. *Cureus.* 2017;9(8):e1623. doi: 1610.7759/cureus.1623.

29. Blonski M, Taillandier L, Herbet G & al, Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol.* 2012;106(2):353-366. doi: 310.1007/s11060-11011-10670-x. Epub 12011 Jul 11022.

30. Ghinda CD & Duffau H, Network Plasticity and Intraoperative Mapping for Personalized Multimodal Management of Diffuse Low-Grade Gliomas. *Front Surg.* 2017;4(3).

כרוניקה

טכנולוגיה חדשה להתמודדות עם זיהומים בקרב בתי חולים



גז אמת, אלא טיפיות מיקרוניות, השיטה בדוקה וזהה ביעילות לגזים האמתיים (פורמלדהיד וכלורדיאוקסיד). שיטות האידוי של החומרים הללו משמידות את כל המיקרואורגניזמים, כולל נבגי חיידקים (מיחמצן אפילו מנטרלים פריונים). כל שיטות החיטוי בגז, דורשות מיומנות של הצוות המפעיל, תנאי לחות וטמפרטורה מסוימים, אטימת החדרים והפסקת מערכת האוורור, עד לסיום התהליך וסילוק שאריות החומרים.

לאחרונה (יוני 2019), מוצעת בישראל שיטה נוספת לחיטוי בעזרת מיחמצן "משופעלים" על ידי קשת פלסמה קרה (יינון בינארי). זו מספקת פתרונות יעילים לחיסול זיהומים בבתי חולים, מעבדות, חדרים נקיים ולמעשה בכל תסריט הדורש זאת. קשת הפלסמה החשמלית דרכה תרסיס מיחמצן בריכוז של 7.8%, גורמת לפירוק הקשר הכפול של מולקולת H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ונוצרים רדיקלים מחמצנים פעילים (ROS), שהעיקרי בהם הוא רדיקל הידרוקסיל OH.

AiHP - Activated Ionized Hydrogen Peroxide הוא מחמצן חזק הפוגע בחלבונים, בשומנים ובפחמימנים וכן בחומצות גרעין, ומחסל נגיפים, חיידקים, נבגים ועובשים בזמן קצר ביותר (מספר שניות) מרגע המגע. תוצרי הלואי של תהליך זה הם אדי מיס וחמצן.

המכשיר בטכנולוגיה זאת מייצר ערפל של טיפיות מיקרוניות ותת-מיקרוניות המרוסס על משטחים מזהמים או לחלופין בחלל חדר. השיטה נבדקה בהשוואה לנבגי חיידקים המשמשים כסמנים ביולוגיים תקינים לחיטוי ועיקור, ונמצאה הפחתה בשישה סדרי גודל לפחות בחינניות (*Bacillus atrophaeus, Geobacillus stearothermophilus, Cl. difficile*). כמו כן, הוכחה יעילות השמדה בשישה סדרי גודל לפחות לגבי חיידקים וגטטיביים, נגיפים ועובשים. יעילות החיטוי ניתנת לניטור פרט לסמנים הביולוגיים, גם על ידי סמנים כימיים ואנזימטיים. לטכנולוגיה זאת מספר יתרונות על פני השיטות הקיימות: זמן החיטוי קצר ביותר (כשעה לחדר), אין צורך בהכנה מקדימה של החדר (לחיטוי משטחים), אין תלות בטמפרטורה או לחות, היא בטוחה לשימוש במגוון רחב של חומרים, דוגמת ברזל, עץ, פלסטיק, גומי (אך פחות יעילה במשטחים פורסיביים), ובטוחה לשימוש לכל ציוד אלקטרוני או רפואי. המערכת הנקראת SteraMist של חברת TOMI משווקת בארץ בלעדית על ידי חברת "קלין ביט", מוגנת בפטנט של DARPA, ולטכנולוגיה ולתמיסה יש אישור EPA ורישום של FDA וינוסף אישור אמ"ר של משרד הבריאות הישראלי (Paxton, H. *Applied Biosafety* 2017;22:172).

איתן ישראלי

בקרת זיהומים היא אחת מהפעילויות המרכזיות בבתי חולים ובמרכזים רפואיים המעידות על רמת השירות שהם מעניקים. תוכנית טובה לבקרת זיהומים בבתי חולים צריכה להקיף את כל מגוון הפעולות הרפואיות והנלוות, המתבצעות במוסדות הרפואיים, ולכלול אמצעי ביקורת להערכת רמתה.

התוכנית צריכה לפתח אמות מידה לאיכות הטיפול בחולים, ולהטמיע אותן בטכניקות הרפואיות. כדי להפחית את ההידבקות בבתי חולים, יש לאמוד, קודם לכן, את היקף הבעיה - על ידי זיהוי החיידקים הפתוגניים הנפוצים; עמידות החיידקים בפני אנטיביוטיקה; רגישויות בקרב החיידקים; דרכי התפשטותם והזיהומים הצולבים. לפיקוח מתמשך נדרשים כוח אדם; מערכת לקליטת נתונים ועיבודם; מערכת דיווח מסודרת ומערך תגובה נאות. תוצאותיו של מאמץ כזה מורגשות רק לאחר פרק זמן ארוך. פיקוח ממוקד נדרש כאשר יש צורך במידע מאזור מסוים שבו אירעה התפרצות של זיהום. זיהומים והדבקות מטופלים בקרב בתי חולים נגרמים לעיתים קרובות על ידי זני חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה. האסטרטגיות שנוקטות רשויות בקרת הזיהומים בבתי חולים מגוונות, ומתבססות על רחיצת ידיים וחיטוי בג'ל של הצוות, המטופלים והמבקרים, על חיטוי אביזרים רפואיים, טיפול במערכות אוורור ובידוד חולים מדבקים.

לאחרונה דווח על הפחתה בשיעורי הזיהומים בבית חולים הבנוי כולו מחדרים פרטיים למטופלים, אך גם ממצאים אלה לא פתרו את הבעיה בכללותה. שיטות החיטוי המקובלות לחדרי חולים, מעבדות וכיו"ב, מתבססות בדרך כלל על חיטוי באתנול 70%, תרכובות אמוניות רביעוני, היפוכלורית (אקונומיקה) וחומרים נוספים. מתוך חומרי החיטוי ששימוש, רק אלה המבוססים על כלור חופשי או גלוטראלדהיד, משמידים גם נבגי חיידקים. השימוש בחומרים אלה נעשה בדרך כלל על ידי ניגוב משטחים מזהמים במטליות ספוגות בחומר החיטוי, או לעיתים על ידי התזה בלתי מבוקרת, המפזרת לאוויר חומרים שלא רצוי לשאוף. במוסדות מחקר, בתעשייה ואף בבתי חולים, יש להתמודד לעיתים עם אזורים נרחבים שזוהמו בחיידקים, או שנחוץ לחטאם יסודית לשם ייצור מוצרים פרמצבטיים, ופעולת החיטוי בניגוב ידני אינה יעילה וגוזלת זמן רב ומשאבי אנוש. הפיתרון שאומץ על ידי המוסדות הנ"ל הוא חיטוי נפח על ידי גזים. בין הגזים המקובלים למשימות אלה נמנים, פורמלדהיד (שאינו מורשה בשימוש בתעשיית הפארמה), כלורדיאוקסיד, ומיחמצן בפאזה גזית. למרות שמיחמצן בפאזה גזית אינם מהווים