

שאתות ממאירות של הגרון (Larynx) בשלב המוקדם: תוצאות טיפול באמצעות ניתוח מיקרוסקופי בלייזר בגישה פומית

תקציר:

רקע: ניתוח מיקרוסקופי באמצעות לייזר בגישה פומית [Trans-oral laser microsurgery (TLM)] הוא אחד מטיפולי הבחירה בשאתות ממאירות של הגרון (larynx) בשלבים מוקדמים.

מטרת העבודה: הערכת תוקפם של גורמי ניבוי לשליטה מקומית, שימור הגרון והישרדות כוללת של חולים עם ממאירות גרון בשלבים מוקדמים, אשר טופלו בניתוח מיקרוסקופי עם לייזר בגישה פומית.

שיטות: עבודה רטרוספקטיבית שכללה את כל המטופלים שטופלו באמצעות ניתוח מיקרוסקופי עם לייזר בגישה פומית במחלקת א"ג (אף-אוזן-גרון) וניתוחי ראש צוואר, במרכז הרפואי כרמל, בין השנים 2009-2016. בעבודה זו, הערכנו את התוצאות לפי מדדים של שליטה מקומית, סטטוס גבולות הכריתה, שימור גרון והישרדות כללית. סוגי הקורדקטומיות סווגו על פי European Laryngological Society לפי סוגים I-V.

תוצאות: המחקר כלל 74 מטופלים, בגיל ממוצע של 68.2 ± 10.4 שנים, מהם 9 נשים ו-65 גברים. משך המעקב הממוצע היה 58 ± 28 חודשים (ערך החציון אף הוא 58 חודשים). חמישים ושלושה (53) מטופלים (73%) מהמטופלים הם מעשנים, בממוצע 65 שנות חפיסה למעשנים (טווח של 8-22 שנות חפיסה). שישים ושמונה (68) מטופלים (92%) הסתמנו עם שאת בגלוטיס (מיתרי הקול), חמישה מטופלים (7%) באזור הסופראגלוטי ומטופל אחד (1%) באזור סבגלוטי. דירוג השאת היה כלהלן: Tis - 18 מטופלים (24%); T1a - 35 מטופלים (47%); T1b - 10 מטופלים (14%) ו-T2 - 11 מטופלים (15%). מקרב 72 מטופלים (97%) נלקחו דגימות ביופסיה ממיטת הכריתה, מתוכם 64% (46 מטופלים) היו בעלי שוליים שליליים, בעוד 26 (36%) היו חיוביים; האחרונים המשיכו כריתה נוספת בלייזר (19%), או טיפול בקרינה (14%). שני מטופלים לא המשיכו לטיפול נוסף בעקבות ממצא של גבולות חיוביים, בשניהם נמצאה הישנות של המחלה בזמן ממוצע של 26 חודשים, ושניהם עברו כריתה גרון שלמה. שיעור הישרדות למשך חמש שנים לפי דירוג T היה כדלקמן: Tis-100%, T1a-80%, T1b-100%, T2-75%. שיעור השליטה המקומית למשך חמש שנים היה 83%, ללא הבדל משמעותי בין שוליים חיוביים או שליליים. שיעור הישרדות למשך חמש שנים היה 87%, ושיעור שימור הגרון היה 93%.

מסקנות: ניתוח מיקרוסקופי באמצעות לייזר בגישה פומית מספק שיעורים מצוינים מבחינת שליטה מקומית של השאת, שימור הגרון ושיעור ההישרדות הכללי של המטופלים. בעבודה הנוכחית, חולים עם שולי כריתה חיוביים עברו התערבות נוספת אשר קרוב לוודאי מנעה את הישנות השאת, ולפיכך שיעור השליטה המקומית ושיעור ההישרדות הכללית היו זהים בחולים עם שוליים חיוביים ובחולים עם שוליים שליליים.

יותם שיינר¹
ברק לוביאניקר²
אילנה דואק^{2,1}

¹מחלקת אף אוזן וגרון, ניתוחי ראש וצוואר; המרכז הרפואי כרמל על שם ליידי דייויס, חיפה
²הפקולטה לרפואה רפפורט, הטכניון - מכון טכנולוגי בישראל, חיפה

העבודה הוצגה בכנס החמישי של הפדרציה הבינלאומית של החברות לאונקולוגיה של הראש והצוואר, בואנוס איירס, ארגנטינה 1-4.9.2018

מילות מפתח: קרצינומה של תאי קשקש; סרטן מוקדם בגרון; קורדקטומיה; לייזר; קרינה. KEY WORDS: Vocal cordectomy; Squamous cell carcinoma; Early larynx cancer; Laser; Radiotherapy

הקדמה

בגרון ממוקמות באזור מיתרי הקול האמתיים, כלומר אזור הגלוטיס [2], ורוב המטופלים מסתמנים עם צרידות בשלבים מוקדמים של המחלה, בניגוד לשאת באתרים הסופראגלוטיים והסבגלוטיים אשר מאובחנים לרוב בשלבים

שאתות הגרון מהוות 20%-30% משאתות ראש-צוואר, והן השאת השכיחה ביותר בראש-צוואר [1]. מרבית השאתות

מטרת המחקר

הערכת גורמי ניבוי לשליטה מקומית, שימור גרון, והישרדות כוללת (overall survival) בקבוצת חולים שטופלו ב-TLM של סרטן מוקדם של הגרון, במחלקת אא"ג וניתוחי ראש צוואר במרכז הרפואי כרמל.

חולים ושיטות

נערך מחקר רטרוספקטיבי המקיף את כל החולים שאובחנו כלוקים בסרטן מוקדם של הגרון וטופלו במיקרוכירורגיה פומית באמצעות לייזר במחלקתנו בין השנים 2009–2016. האבחנה אוששה בבדיקה היסטופתולוגית באמצעות ביופסיה שבוצעה טרם לכן בלרינגוסקופיה ישירה תחת הרדמה כללית. הוצאו מהמחקר חולים אשר טופלו בעבר בשאת מסוג זה, בעלי ממאירות ראש-צוואר קודמת או בעלי שאת טבה (benign tumor). כל החולים היו במעקב למשך שנה לפחות. דירוג המחלה נעשה בהתאם ל-7th American Joint Committee on Cancer 2010 staging system; of Cancer 2010 staging system; הדירוג נעשה על פי הערכה טרום ניתוחית באמצעות אנדוסקופ גמיש עם סיב-אופטי, ולפי טומוגרפיה מחשבתית (CT). הכריתה בלייזר נעשתה בלייזר CO² המצומד למיקרוסקופ ניתוחי, בעוצמה של 6 וואט באופן פעולה של super pulse mode. הכריתה סווגה בהתאם ל-European Laryngological Society Proposal 2000 [6].

במהלך הכריתה נלקחו ביופסיות נוספות משולי הכריתה אשר עברו הערכה נפרדת, ולפיכך הוגדרו כשוליים חיוביים (עם עדות לשארית גידול) או שליליים. מעקב אחר המטופלים התבצע בשימוש בסיב אופטי גמיש אחת לארבעה שבועות במהלך השנה הראשונה הבתר ניתוחית, ובהמשך התבצע מעקב אחת לחודשיים בשנה השנייה ואחת לשלושה חודשים בשנה השלישית לאחר האבחון, ובהמשך אחת לשישה חודשים. אם בבדיקת השוליים התקבלה תוצאה חיובית, בוצעה כריתה נוספת בלייזר תוך פרק זמן שאינו עולה על שמונה שבועות. חולים עם מחלה נשנית עברו טיפול נוסף ב-TLM בניסיון לכריתה מלאה של המחלה. מועמדים לכריתה חוזרת בעלי חשיפה בעייתית של הגרון, או חולים עם מספר תשובות עוקבות של שוליים חיוביים, הופנו לטיפול בקרינה, בכימוטרפיה, או לטיפול בכריתה שלמה של הגרון.

תוצאות

המחקר כלל 74 מטופלים, בגיל ממוצע של 68.2±10.4 שנים, מהם תשע נשים ו-65 גברים. משך המעקב הממוצע היה 58±28 חודשים (ערך החציון אף הוא 58 חודשים). חמישים ושלושה (53) מהמטופלים (73%) הם מעשנים, בממוצע 65 שנות חפיסה למעשנים (טווח של 8–22 שנות חפיסה). קבוצת המעשנים הייתה צעירה במעט (67.7 שנים) ביחס ללא מעשנים (70.7 שנים), הבדל שאינו מובהק. לא היה הבדל במין בין המעשנים ללא מעשנים.

בסיווג לפי מיקום השאת: 68 מטופלים (92%) הסתמנו עם שאת בגלוטיס (מיתרי הקול), חמישה מטופלים (7%) באזור הסופרא-גלוטי ומטופל אחד (1%) באזור סב-גלוטי, ללא הבדל בין מעשנים ולא מעשנים במיקום. בפילוח של

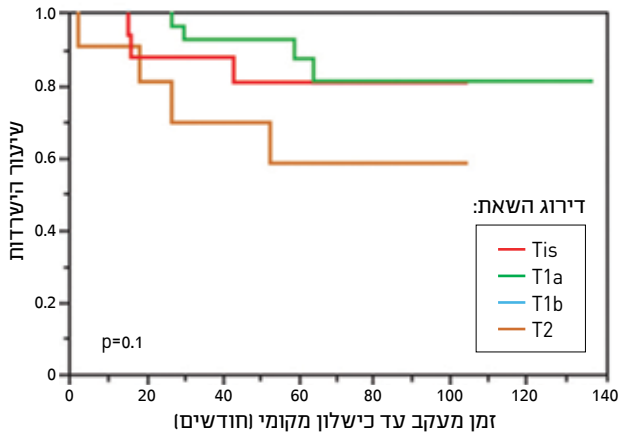
מתקדמים יותר. הרוב המכריע של השאתות הוא מסוג סרטן תאי קשקש (SCC) שמקורם באפיתל תאי קשקש. גורמי הסיכון הנפוצים ביותר הם שימוש בטבק וצריכת אלכוהול [3], המעלים את הסיכון לחלות באופן סינרגיסטי. שאתות הגלוטיס מדורגות לפי הערכה קלינית של היקף השאת, מידת המעורבות של מיתרי הקול וההשפעה של מידת תנועתם, וכמו כן ממצאים המתגלים בבדיקת דימות: שאתות המוגבלות לגלוטיס עם תנועתיות תקינה של מיתרי הקול מדורגים כ-T1, עם תת הסינוג של T1 המתבססת על מעורבות של מיתר אחד (T1a) או שניהם (T1b). דירוג T2 מצביע על התפשטות לאזור סופרא-גלוטיס ו/או לסב-גלוטיס ו/או על הגבלה בתנועתיות של מיתר הקול. שימוש במונח "סרטן מוקדם של הגרון" מתייחס לגידולים החל מדירוג Tis (כלומר ממצא של carcinoma in situ או אף severe dysplasia) ועד לדירוג T2, כלומר ללא מעורבות החלל הפארא-גלוטי וסחסי הגרון. סרטן מתקדם של הגרון מתייחס לדירוגים T3–T4 [1].

באופן כללי, סרטן מוקדם של הגרון ממקור תאי קשקש (squamous cell carcinoma) מטופל בשיטת טיפול אחת (single modality). האפשרויות הטיפוליות הן רדיותרפיה וטיפוליים כירורגיים, כגון כריתה חלקית של הגרון בגישה פתוחה (Partial Laryngectomy) או כריתה באמצעות לייזר בגישה פומית (TLM – Transoral Laser Microsurgery). המטרות העיקריות בטיפול הן שיעורי שליטה מקומית ושיעורי הישרדות טובים, אשר נראים דומים ב-2 האפשרויות. הגורם חשוב נוסף הוא שימור אנטומי ופונקציונאלי טוב של הגרון [2,3]. האפשרויות הטיפוליות תלויות במיקום השאת, אפשרות החשיפה לחיזיון של הגרון, איכות הקול, פונקציונאליות הבליעה ומשך זמן הטיפול. יש להביא בחשבון את ניסיון המרכז הרפואי בכל אחת מאפשרויות הטיפול הזמינות ואת העדפתו האישית של המטופל: יש להביא בחשבון שטיפול בקרינה אורך כשישה שבועות וטומן בחובו השפעות לוואי מוקדמות ומאוחרות. TLM נסמכת על שימוש בקרן לייזר עם פחמן דו חמצני ושימוש במיקרוסקופ בחדר הניתוח. בין היתרונות של שימוש בשיטת טיפול זו, ניתן למנות שיעורי תחלואה ואובדן פונקציונלי נמוכים יותר, שימור טוב יותר של יכולת הבליעה בהשוואה לטכניקות אחרות, שיעור גבוה יותר של שימוש אנטומי של הגרון, אפשרות התערבות חוזרת מהירה אם חלה הישנות מקומית, שיעור גבוה יותר של שליטה בעת דימום, ובנוסף הימנעות מסיבוכים מבוססי קרינה וחיסכון כספי בהתאם. עם כל זאת, גם לאפשרות ניתוחית באמצעות לייזר יש מספר חסרונות, כך לדוגמה, חוסר היכולת למשש את אזור השאת, צריבה של חלק מהתכשיר הפתולוגי ושימוש במיקרוסקופ אשר עלול להגביל את טווח החשיפה. אחד החסרונות של טיפול בכריתה בלייזר הוא איכות הקול המתקבלת לאחר הניתוח.

הספרות מדווחת לרוב אודות איכות קול נמוכה בטיפול בכריתה בלייזר בהשוואה לטיפול קרינתי. עם זאת, לא קיימת תמימות דעים בנושא, וישנם מחקרים אחרים המדווחים כי לא קיים הבדל משמעותי בין שתי שיטות הטיפול [4]. בין הסיבוכים של שימוש באפשרות הטיפול בלייזר, ניתן למנות: כוויות בפנים או בנתיב האוויר, חבלות (contusions) בלשון וקשיי בליעה. דימום משני פתאומי הוא הסיבוך המסוכן ביותר של TLM [5].

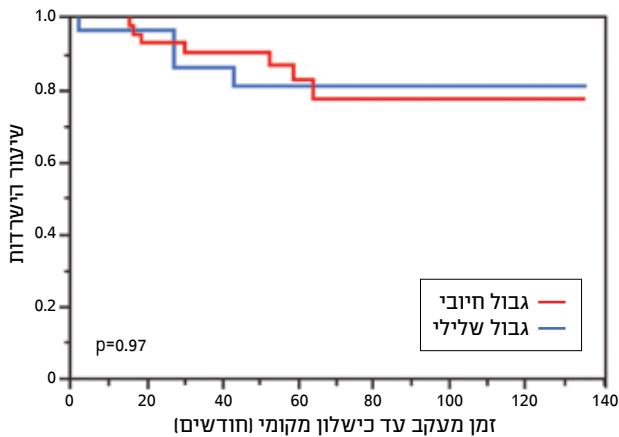
תרשים 2:

שיעור השליטה המקומית ביחס לדירוג השאת



תרשים 3:

שיעור שליטה מקומית ביחס לגבולות הכריתה

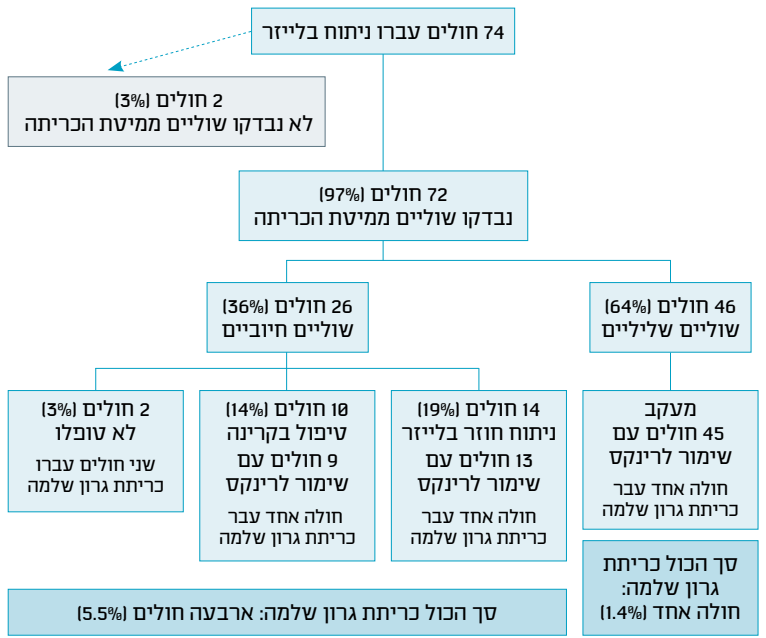


לחולה בודד (1%) נמצאה שארית מחלה בכריתה החוזרת – כמוקד מיקרוסקופי של SCC. מתוך קבוצת החולים עם שוליים חיוביים, עשרה מטופלים (14%) הופנו לאפשרות טיפול נוספת בין אם טיפול בקרינה ובין טיפול משולב בקרינה ובכימותרפיה. שני חולים נוספים (3%) מתוך קבוצת החולים עם שוליים חיוביים, לא הופיעו למעקב סדיר ועל כן לא עברו התערבות חוזרת לאור השוליים החיוביים. בשניהם נמצאה הישנות של המחלה בטווח ממוצע של 26 חודשים, ושניהם עברו כריתת גרון שלמה.

שיעור השליטה המקומית במחלה (local control rate) היה 83%. פרק הזמן הממוצע לכישלון היה 32.2±19.6 חודשים (חציון 26.8 חודשים). שיעור השליטה המקומית בשאת ביחס לדירוג השאת מובא בתרשים 2. שיעורי השליטה המקומית למשך 5 שנים הם כלהלן: 81.5% עבור Tis, 88% עבור T1a, 100% עבור T1b ו-58% עבור T2. הבדלים אלה אינם משמעותיים מבחינה סטטיסטית. כשנבדק שיעור השליטה המקומית (local control rate) במחלה לפי ממצאי שולי הכריתה, לא נראה הבדל מובהק בין מטופלים עם שוליים חיוביים או שליליים (p=0.97) (תרשים 3).

תרשים 1:

התפלגות אוכלוסיית המחקר לפי מצב שולי הכריתה ותוצאות הטיפול בהתייחס לשימור הלרינקס:



דירוג השאת הראשונית, 17 מטופלים הסתמנו בדירוג Tis (23%), 36 מטופלים בדירוג T1a (48.5%), 10 מטופלים בדירוג T1b (13.5%) ו-11 מטופלים בדירוג T2 (15%). נמצא הבדל בהסתמנות בין החולים המעשנים ללא מעשנים – בקרב המעשנים שיעור גבוה יותר נמצא בדירוג Tis (34%) לעומת 10% בקרב הלא מעשנים, זאת בעוד ש-52% מקבוצת המעשנים נמצאו בשלב T1 לעומת 75% מקבוצת הלא מעשנים. הבדל זה אינו מובהק סטטיסטית (p=0.11).

דרגת הכריתה בלייזר תוארה בקרב 56 חולים עם שאתות גלוטיות: 11 מטופלים (15%) עברו קורדקטומיה סוג I, 18 מטופלים (24%) סוג II, 13 מטופלים (18%) סוג III, 4 מטופלים (5%) סוג IV ו-10 מטופלים (14%) סוג V. לגבי 12 חולים לא היה מידע לגבי סוג הקורדקטומיה. בשישה חולים עם שאתות סופרא-גלוטיות וסב-גלוטיות הכריתה אינה מסווגת כקורדקטומיה. המספר הממוצע של כריתות עד לקבלת שוליים שליליים היה 1.45, כאשר טווח מספר ההתערבויות נע בין 1-6 פעמים, החציון – כריתה אחת למטופל. כל השאתות שנכרתו נשלחו לבדיקה פתולוגית, ומ-97% מהמטופלים (72 מקרים) נלקחו ביופסיות משולי הכריתה, אשר עברו הערכה היסטופתולוגית נפרדת מהממצא הראשי. בתשובות הפתולוגיות עולה, כי ב-19 מטופלים (27%) לא היה כל זכר לשאת בפרפרט הראשי (משמע השאת נכרתה בשלמותה במהלך הביופסיה האבחונית). גבולות כריתה שליליים משאת הושגו ב-46 מטופלים (64%) לאחר הכריתה הראשונית, בעוד שב-26 מטופלים (36%) התקבלו גבולות חיוביים (תרשים 1). מתוך קבוצה זו, 14 מטופלים (19%) עברו התערבות חוזרת באמצעות לייזר: ב-10 מהחולים שעברו כריתה חוזרת בלייזר, לא הייתה שאת בפרפרט הפתולוגי שנשלח לבדיקה, ובשלושה חולים נוספים נצפתה דיספלזיה בלבד. מתוך קבוצה זו, רק



ACRO BUSINESS CAMPUS



ההדמיה להמחשה בלבד

ACRO BUSINESS CAMPUS

פארק העסקים החדש בצומת סביון

בליבו של רובע העסקים והבילוי החדש MY ONO שבקריית אונן, יוקם פארק עסקים חדשני על פני 45,000 מ"ר, ובו 3 בנייני משרדים בסטנדרט יוקרתי ומגוון מוקדי מסחר, בילוי ופנאי. זו ההזדמנות שלכם להגיע לפני כולם אל העתיד העסקי של גוש-דן.

- פרויקט יזמי
- גישה מהירה לצירי תנועה ראשיים
- בצמוד לתחנת הרכבת הקלה (העתידית)
- מסוף אוטובוסים סמוך
- תנאי תשלום גמישים
- תחילת ביצוע מרץ 2020
- אדריכלים: יסקי-מור-סיון

FIREWORKS

אקרו נדל"ן

מגוון שטחים למכירה החל מ-100 מ"ר

***3872**
acrocampus.co.il

כפי שתואר על ידי Peretti וחב' [7]. באחת העבודות הגדולות מסוגן, דיווחו Steiner וחב' [8] על שיעור שליטה מקומית של 90% בשאתות בדירוג T1a בהיעדר מעורבות של הקומיסורה הקדמית, ו-84% בנוכחות עירוב הקומיסורה הקדמית. שיעור השליטה המקומית ירד ל-73% בשאתות בדירוג T1b עם מעורבות הקומיסורה הקדמית, ו-74% בשאתות בגודל T2 [8]. תוצאות דומות עם שיעור הישנות של 14% דווחו על ידי Hartl וחב' [8] בשאתות גלוטיות בגודל T1a, T1b ו-Tis [9].

בעבודות נוספות דווח על שיעור שליטה מקומית של 86%-89% בשאתות בגודל T1a, T1b ו-Tis. במחקר של Winiarski [10] עומד שיעור זה על 82%. בסדרה נוספת של Bertino וחב' [11] הודגמו שיעורי הישנות של 23% בתקופה ממוצעת של 28 חודשים. O'hara וחב' [12] סיכמו 16 עבודות של טיפול בלייזר בשאתות גלוטיות, עם שיעור שליטה מקומית בשאתות T1a בשיעור של 88% (985 חולים), ושיעור שליטה של 78% (187 חולים) בשאתות T1b [12]. כאשר השאתות מדורגות כ-T2 ומעלה, או כאשר השאתות הן סופרא-גלוטיות, שיעור ההישנות המקומית הוא גבוה יותר. Pedregal-Mallo וחב' [12] מדווחים על 75.5% שיעור שליטה מקומית בשאתות T1-T3 גלוטיות וסופרא-גלוטיות. Ambrocsh וחב' [13] מדווחים על 76% שיעור שליטה מקומית בשאתות סופרא-גלוטיות בדירוג T1-T2.

בעבודה הנוכחית, שיעור השליטה המקומית בכלל הקבוצה היה 83%, בדומה לממצאים המתוארים בספרות הרפואית הנרחבת העולם. שיעור השליטה המקומית שונה בעבור שאתות קטנות בדירוג T1a ומגיע ל-88%, בעוד שבשאתות גדולות שיעור השליטה המקומית פחת באופן ניכר ל-58%. אמנם רוב קבוצת החולים בעבודה הנוכחית לוקים בשאתות גלוטיות, אך בשישה חולים (8%) השאת אינה גלוטית אלא סופרא-גלוטית או סב-גלוטית, ועל פי הספרות, תוצאות הטיפול בשאתות אלה טובות פחות מהמתואר עבור שאתות גלוטיות. בעבודה זו לא הודגמה השפעה של מצב השוליים שנלקחו בנפרד מהפרפרט העיקרי (בין אם הם חיוביים ובין אם שליליים) על שיעור ההישדות או על שיעור השליטה המקומית בשאת. יחד עם זאת, רוב החולים עם שוליים חיוביים עברו מיד התערבות נוספת, בין אם באמצעות ניתוח לייזר חוזר ובין אם באמצעות רדיותרפיה. יחד עם זאת, יש הבדל שאינו מובהק סטטיסטית בשיעור שימור הגרון בהשוואה לחולים עם שוליים חיוביים לחולים עם שוליים קיימים דווחים סותרים בספרות לגבי היחס בין שוליים חיוביים בניתוחי לייזר לבין שיעור השליטה המקומית בשאת, וההמלצות לטיפול אינן אחידות. Jäckel Ambrosch וחב' [15] הראו, כי לשוליים חיוביים בזמן כריתת השאת בלייזר אין השפעה מובהקת על הישרדות החולים, אך שיעור ההישנות המקומית היה גבוה יותר בחולים עם שוליים חיוביים.

בדומה, בסדרה עדכנית יותר של Hoffmann וחב' [16], לא הוכח קשר מובהק בין שוליים חיוביים לתוצאות הכירורגיות של הכריתה. יחד עם זאת, בסדרה זו נבדקו בעיקר שאתות המערבות את הקומיסורה הקדמית. לעומת זאת, Ansarin וחב' [17] מצאו, כי שוליים חיוביים העלו פי 2.53 את הסיכון להישנות מקומית, ואילו Gallet וחב' [18] הראו, כי במדיניות של watchful waiting עם קבלת שוליים חיוביים, נמצא שיעור הישנות מקומית של 21.5%. בכל העבודות שלעיל, השוליים

שיעור השליטה המקומית במשך 5 שנים שהושג היה 83% לחולים עם שוליים שליליים ועמד על 81% בחולים עם שוליים חיוביים. מתוך כל קבוצת המטופלים, חמישה חולים עברו בסופו של דבר כריתה שלמה של הגרון (total laryngectomy), נתון המצביע על שיעור שימור גרון של 93% (69 מטופלים). כל החולים שעברו כריתת גרון שלמה היו עם גידולים של הגלוטיס, באחד מהם נמצא שוליים שליליים, בעוד שבארבעה נמצאו שוליים חיוביים. הבדל זה גבולי מבחינה סטטיסטית (Fisher Exact test, p=0.054). מבחינת דירוג המחלה, שניים מהחולים דורגו כ-Tis, חולה אחד בדרגת T1, ושני חולים דורגו כ-T2. בסיום המחקר, 66 חולים (89%) היו בחיים וללא כל עדות למחלה פעילה. שמונה חולים נפטרו – ארבעה מתוכם נפטרו ממחלתם וארבעה נפטרו מסיבות אחרות. כל הנפטרים סבלו משאת במיתרי הקול (גלוטיס). שישה חולים דורגו כ-T1 ושניים דורגו כ-T2. בשלושה חולים נמצאו שוליים חיוביים, בעוד שבחמישה חולים השוליים היו שליליים. שיעורי ההישדות למשך חמש שנים לפי דירוג ה-T היו כדלקמן: T2 – 100%; T1a – 80%; Tis – 100%. הבדלים אלה לא נמצאו מובהקים מבחינה סטטיסטית (Log-rank test p=0.66) (תרשים 4).

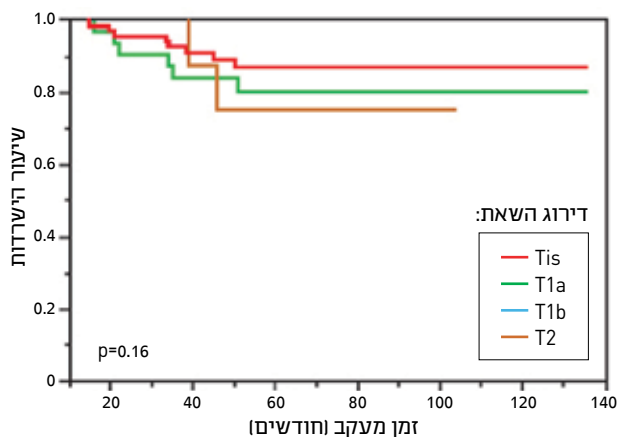
בנוסף, לא נמצא הבדל מובהק מבחינה סטטיסטית בהישדות לחמש שנים, בהשוואה בין החולים שנמצאו בהם שוליים חיוביים לבין החולים שנמצאו בהם שוליים שליליים. באופן יחסי, יותר חולים עם שאת מקומית מתקדמת (T2) עברו התערבות כירורגית של כריתת גרון שלמה (20%), לעומת 0% בקבוצת החולים עם T1 ו-11% מהחולים בקבוצת Tis.

דיון

בעבודה זו, נסקר פרק זמן של כשמונה שנים של ניתוחי לייזר לסרטן גרון מסוג SCC בשלבים מוקדמים במרכז הרפואי כרמל. אחד הפרמטרים החשובים בהערכת תוצאות טיפול הוא שיעור ההישנות המקומית של הגידול. שיעור הישנות של 13% ו-15.4% בשאתות גלוטיות T1 ו-T2, דווח על ידי Eckel וחב' [5], וכן דווח על שיעור הישנות של 18% בשאתות T2-Tis,

תרשים 4:

שיעור ההישדות לפי דירוג השאת



רושמים METFORMIN



אל תשכחו TRIBEMIN

לשיפור ניכר בסיפטומים (2,3). כמו-כן סוכרתיים עלולים לסבול גם מפגיעה בספיגת ויטמינים. לכן, חשוב לרשום לחולי הסוכרת שילוב של ויטמיני B כפי שנמצאים ב-*Tribemin*.

כשתרשמו Metformin אל תשכחו להוסיף *Tribemin*.

TRIBEMIN השילוב היחיד של ויטמינים מקבוצת **B** הרשום כתרופה וכלול בסל הבריאות.

Metformin הינה תרופה הנרשמת לעשרות אלפי סוכרתיים בישראל מדי שנה ופוגעת בספיגה של ויטמין B12 באופן ניכר (1). למסופלים ב-Metformin חיוני לתת תוספת של ויטמין B12.

מחקרים הראו שמתן ויטמינים מקבוצה B לסובלים מפולינורופתיה בכלל וניורופתיה סוכרתית בפרט, הביא



References:

1. PDR (2002), p1084
2. Cohen K.L. et al. (1984) Journal of the American Podiatry Association. Vol 74, No. 8, p394-397
3. Stracke et al (1996) Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. Vol. 104, p311-316.



בריאות מתקדמת אליך
www.meditec.co.il

מטופלים עם שיעור הישרדות לחמש שנים העומד על 88.7%. בעבודה זו, לא נצפה הבדל משמעותי סטטיסטית בהישרדות החולים לחמש שנים כתלות בדירוג השאת (T staging). אמנם ההישרדות של החולים שדורגו כ-T2 היא נמוכה יותר, אך הבדל זה אינו מגיע למשמעות סטטיסטית, קרוב לוודאי שעקב מיעוט החולים בקבוצה זו (11 חולים).

מסקנות

ניתוחי מיקרוכירורגיה בלייזר לכריתת שאתות מוקדמות של הגרון מניבים תוצאות טובות מבחינת שיעור ההישרדות המקומית, שימור הגרון וההישרדות של החולים. התוצאות טובות יותר עבור שאתות גלוטיות בדרגות T1a+T1b, ופחות טובות בשאתות גדולות. קיים טווח זמן ארוך יחסית להישנות המחלה, מה שמחייב המשך מעקב ארוך והדוק אחר החולים עם שאתות מוקדמות בגרון.

למרות שלא נמצא בעבודה זו יחס בין שולי הכריתה ותוצאות הטיפול, שוליים חיוביים מהווים הוריה להתערבות חוזרת. בעבודה הנוכחית, כל החולים עם שוליים חיוביים עברו התערבות נוספת על ידי כריתה חוזרת בלייזר או טיפול משלים בקרינה/ קרינה וכימותרפיה. שני חולים שלא עברו התערבות, סבלו מהישנות מקומית של המחלה בטווח של 26 חודשים ושניהם עברו כריתת שאת שלמה. הממצאים בעבודה תומכים במדיניות של התערבות חוזרת במקרים של שוליים חיוביים ולא במדיניות של המתנה. ●

מחבר מכותב: יותם שיינר

מחלקת אף אוזן וגרון, ניתוחי ראש וצוואר המרכז הרפואי כרמל על שם ליידי דייוויס, חיפה רחוב מיכ"ל 7, חיפה
yotamsh@clalit.org.il • דוא"ל: 7

שנבדקו היו מהתכשיר הניתוחי. מחברים ספורים בדקו שוליים שנלקחו משולי הכריתה והשפעתם על תוצאות הטיפול. Crespo וחב' [19] הראו, כי במטופלים עם שוליים חיוביים שנלקחו משולי הכריתה, שיעור ההישנות המקומית הוא 37.5%, בהשוואה ל-0% כאשר שולי הכריתה היו שליליים. Shoffel- Havakuk וחב' [20] הראו אף הם, כי שוליים חיוביים בצד החולה היו בעלי שיעור גבוה להישנות מקומית – עם Hazard Ratio=8.49.

בעבודה הנוכחית אין הבדל בשיעור הישנות המחלה ובשיעור הישרדות בין החולים עם שוליים חיוביים לחולים עם שוליים שליליים, קרוב לוודאי מאחר שבאופן עקרוני נקטנו בגישה של התערבות מיידית בכל מקרה של קבלת שוליים חיוביים (ואמנם, בחלק לא קטן מהחולים שעברו התערבות חוזרת, לא נמצאה שאת בפרפרט הניתוחי החוזר). יש להניח כי ההתערבות שלנו מטה את התוצאות בכך שלשוליים חיוביים אין משמעות: חלק מהחולים נותחו בשנית, חלק טופלו באמצעות אפשרויות טיפול אחרות כמו טיפול בקרינה וכתוצאה מכך הטיפולים מבטלים את אפקט השוליים הסופי. מחקר זה הוא רטרוספקטיבי, ולא נערכה השוואה בין חולים שעברו התערבות חוזרת לבין חולים שהופנו למעקב בלבד בהינתן שוליים חיוביים בצד החולה. אולם בשני חולים עם שוליים חיוביים שלא טופלו המחלה נשנתה באופן מקומי, 26 חודשים לאחר הטיפול, ושניהם עברו כריתת גרון שלמה.

שיעור שימור הגרון דומה לנתונים מעבודות דומות שנעשו במדינות שונות, כך, במחקר של Winiarski וחב' [10] הושג שיעור של 93.6% שהוא שיעור זהה לעבודתנו זו. למרות שבמחקרנו, ההבדל בשיעור שימור הגרון בין החולים עם שוליים חיוביים לחולים עם שוליים שליליים אינו מובהק סטטיסטית, ארבעה מתוך חמישה חולים שעברו כריתת גרון שלמה היו עם שוליים חיוביים. שיעור ההישרדות של החולים למשך חמש שנים עומד בעבודה זו על 86.5%, דומה למתואר בספרות. בעבודה של Winiarski וחב' [10] נכללו יותר מ-300

ביבליוגרפיה

1. Feinstein AR, A new staging system for cancer and reappraisal of "early" treatment and "cure" by radical surgery. *N Engl J Med* 279: 747, 1968.
2. Flint, Paul W, Cummings otolaryngology-head and neck surgery. Elsevier Health Sciences, 2014.
3. Argiris A, Athanassios MV, Raben D & al, "Head and neck cancer." *The Lancet* 371.9625 (2008): 1695-1709.
4. Greulich MT, Parker NP, Lee P & al, Voice outcomes following radiation versus Laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 May;152(5):811-9.
5. Hoffmann HT, Gailey MP, Pagedar NA & al, (ed) Management of Early Glottic Cancer, in Flint, Paul W., et al. Cummings otolaryngology-head and neck surgery. Elsevier Health Sciences, 2014; (1634-1654).
6. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H & al, Proposal for Revision of the Laryngological Society Classification of Endoscopic Cordectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 May;264(5):499-504.
7. Peretti G, Piazza C, Cocco D & al, Transoral CO(2) laser treatment for T(is)-T(3) glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients.; *Head Neck.* 2010 Aug;32(8):977-83.
8. Steiner W, Ambrosch P, Rödel RM & al, Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope.* 2004 Aug;114(8):1485-91.
9. Hartl DM, de Monès E, Hans S & al, Treatment of early-stage glottic cancer by transoral laser resection; *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007 Nov;116(11):832-6.
10. Winiarski P, Lewandowski A, Grzeczka G & al, Primary and salvage laser surgery of 341 glottic cancers-Comparison of treatment outcomes between University Head Neck Tertiary Referral Center and Local Head Neck Department;

- Lasers Surg Med. 2018 Apr;50(4):311-318.
11. Bertino G, Degiorgi G, Tinelli C & al, CO₂ laser cordectomy for T1-T2 glottic cancer: oncological and functional long-term results; Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Sep;272(9):2389-95.
 12. O'hara, Barkey A & Homer JJ, Transoral laser surgery versus radiotherapy for tumour stage 1a or 1b glottic squamous cell carcinoma: systematic review of local control outcomes.; J Laryngol Otol. 2013 Aug;127(8):732-8.
 13. Pedregal-Mallo D, Sánchez Canteli M, López F & al, Oncological and functional outcomes of transoral laser surgery for laryngeal carcinoma; Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Aug;275(8):2071-207.
 14. Ambrosch P, Gonzalez-Donate M, Fazel A, & al, Transoral Laser Microsurgery for Supraglottic Cancer. Front Oncol. 2018 May 9;8:158.
 15. Jäckel MC, Ambrosch P, Martin A & al, Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery; Laryngoscope. 2007 Feb;117(2):350-6.
 16. Hoffmann C, Cronu N, Hans S & al, Early Glottic Cancer Evolving the Anterior Commissure by Transoral Laser Cordectomy; Laryngoscope 2016 Aug;126(8):1817-22.
 17. Ansarin M, Cattaneo A, De Benedetto L & al, Retrospective analysis of factors influencing oncologic outcome in 590 patients with early-intermediate glottic cancer treated by transoral laser microsurgery; Head Neck. 2017 Jan;39(1):71-81.
 18. Gallet P, Rumeau C, Nguyen DT & al, "Watchful observation" follow-up scheme after endoscopic CO₂ laser treatment for small glottic carcinomas: A retrospective study of 93 cases. Clin Otolaryngol. 2017 Dec;42(6):1193-1199.
 19. Crespo AN, Chone CT, Gripp MF & al, Role of margin status in recurrence after CO₂ laser endoscopic resection of early glottic cancer; Acta otolaryngology. 2006 Mar;126(3) 306-10.
 20. Shoffel-Havakuk, Lahav Y, Shmuel Davidi Y & al, The role of separate margins sampling in endoscopic laser surgery for early glottic cancer; Acta Otolaryngology 2016;136(5):491-6.

כרוניקה

חיסונים עוזרים במלחמה בחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה



בניגוד לאנטיביוטיקה, אפשר להשתמש בחיסונים במשך שנים רבות ללא חשש מהתפתחות עמידות.

הדוח פונה לקובעי מדיניות הבריאות כדי שיתנו עדיפות לפיתוח תרכיבים חדשים ואף לשימוש בתרכיבים קיימים. מאז שנת 2016, ארגון הבריאות העולמי הסב תשומת לב לסוגיה זו, ואף ננקטו צעדים כדי לזרז השקעות בכיווני מחקר אלה. עם זאת, קשה לשכנע את חברות התרופות ואת שלטונות הבריאות להירתם למשימה, וכעת רק 3% מהשוק העולמי של התרופות כולל תרכיבים חדשים.

תהליך הפיתוח של תרכיב הוא ארוך ביותר ומתמשך על פני שנים (10-15) ולא תמיד הפיתוח מסתיים בהצלחה ובמוצר מסחרי. הדוח של **אוניל** קובע שצריך להשקיע 3-4 מיליארד דולר לשנה כדי לעודד חידושים בפיתוח תרכיבים, אך לא הוקצבו כספים למטרה זאת. בעיה נוספת במערכה היא אמון הציבור בחיסונים, אך המטרה להילחם בעמידות החיידקים אינה מועלית בדיונים בסוגיה זו. יחד עם זאת, יש הצלחות מסוימות במערכה זו, ואחת מהן היא התרכיב נגד 13 זנים של פנימוקוקוס, שמעריכים כי הטיפול בו חוסך 11.4 מיליון ימי אנטיביוטיקה לשנה בילדים מתחת לגיל חמש. המשמעות היא הפחתה של כ-47% בטיפול באנטיביוטיקה בדלקות ריאות. למרות שתרכיב זה הופץ ב-145 מדינות, כיסוי החיסון הוא מתחת ל-50% (Lancet 2019;3941793). איתן ישראלי

הסוגיה של עמידות לאנטיביוטיקה בקרב חיידקים מטופלת במספר מישורים, החל מהפחתת הטיפול באנטיביוטיקה בתחום בריאות הציבור ובחקלאות, וכלה במעקב צמוד ובאבחון מהיר. חיסונים הוצעו כאחת הדרכים היעילות להילחם בתופעה, בעיקר בסקירה שכתב **אוניל** בשנת 2016. עם זאת, לא נעשתה התקדמות ממשית בכיוון זה.

חשיבות החיסונים בהפחתת הטיפול האנטיביוטי הוכרה לפני עשרים שנים לפחות, וכן בתוכנית העולמית למניעת עמידות חיידקים שפורסמה בשנת 2015. ההערכות קובעות, כי אם לא יינקטו אמצעים מתאימים, אזי ימותו 10 מיליון איש כל שנה עד שנת 2050 עקב זיהומים בחיידקים עמידים, וההפסדים למערכות הבריאות מוערכים ב-100 טריליון דולר. הדוח של **אוניל** מציע עשר דרכים להילחם בתופעה, והששית שבהן גורסת כי יש לפתח תרכיבים חדשים לשימוש בבני אדם ובעלי חיים, או להגביר את הטיפול בתרכיבים הקיימים.

תרכיבים יכולים להילחם בעמידות החיידקים בכמה היבטים ראשית, הם יכולים לכוון לאתר העמידות של החיידק. על ידי הפחתת הזיהומים הם מקטינים את הדרישה לאנטיביוטיקה ומפחיתים את הלחץ הסלקטיבי. הפחתת מספר וסוגי החיידקים מאפשרת טיפול בחומרים אנטיביוטיים בעלי טווח פעולה צר יותר. כמו כן, אנטיביוטיקה נרשמת לעיתים בטעות גם למחלות נגיפיות, והפחתת הזיהומים הנגיפיים מפחיתה גם טיפול זה.