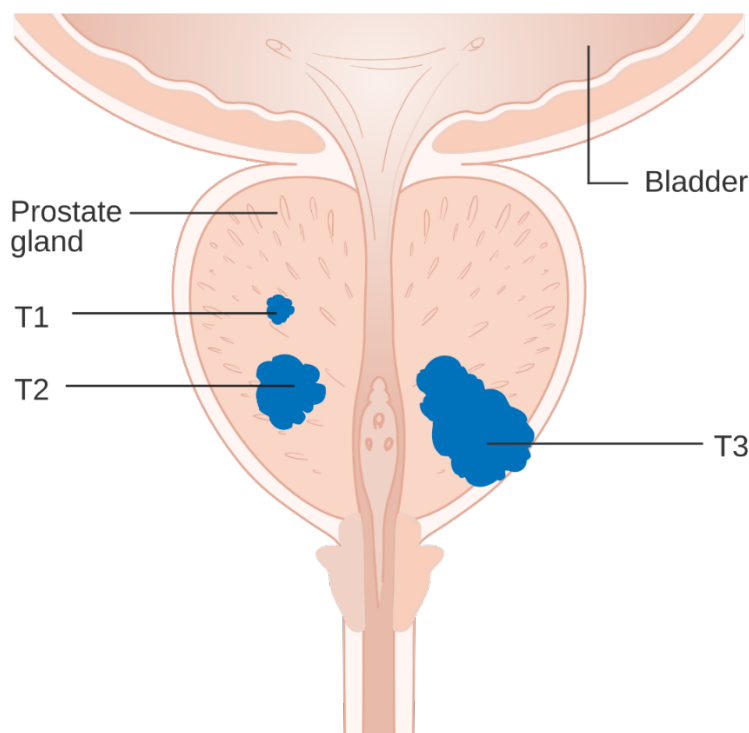


סרטן הערמונית ואפשרויות הטיפול החדשניות במחלה ממוקדת (Focal Therapy)

מאת: ד"ר דניאל סעידיאן, מומחה לכירורגיה אורו-אונקולוגית, רופא בכיר במרכז רפואי מאיר מקבוצת כללית

בלוטת הערמונית הינה איבר חשוב במערכת הרבייה הגברית ותפקידה ייצור חלק מנוזל הזרע. מיקומה האנטומי הוא תחת שלפוחית השתן והיא עוטפת חלק מהשופכה (צינור השתן). לרוב, גברים מגילאי 50 ומעלה יסבלו מהפרעות השתנה חסימתיות (זרם חלש, מקוטע, התרוקנות לקויה ועוד) משנית להגדלה שפירה של הערמונית, ואין בתסמינים אלו בהכרח להעיד על חשד להתפתחות סרטן הערמונית.

סרטן הערמונית הוא הסרטן השכיח ביותר בקרב גברים בעולם המערבי, כאשר מכל שישה גברים בעולם יחלו בו. בקרב האוכלוסייה היהודית בישראל הנתונים העדכניים אף גבוהים יותר (1:5). לרוב, תאובחן המחלה בגיל 65 (חציוני) ובניגוד לסוגי סרטן אחרים דוגמת סרטן שד, לבלב – סרטן הערמונית נחשב לסרטן "שקט" בו המטופל לא יחוש בתסמינים כלשהם בשלביה הראשונים של המחלה. גילוי מוקדם של המחלה מגדיל מאוד את סיכויי הצלחת הטיפול והריפוי ממנה. בשלבי מחלה מאוחרים, כאשר היא ממושטת, ניתן "להאט" את קצב התקדמותה אך לא לרפאותה.



בדיקת הסקר – PSA, מתי צריכה להידלק נורה אדומה?

בשל שכיחותה של המחלה ואופייה המתעתע, ישנה משמעות גדולה לבדיקת סקר המאבחנת את סרטן הערמונית בשלביה הראשונים – זו בדיקת ה- PSA. מדובר למעשה בבדיקת דם פשוטה המודדת את רמת החלבון המופרש מהערמונית ומצביעה על הסיכוי ללקות במחלה.

המלצות מירב האיגודים האורולוגיים הבינ"ל, ובתוכם איגוד האורולוגים הישראלי, הם לבצע בדיקת דם ל- PSA אחת לשנה-שנתיים (כתלות ברמה הראשונית) בכל גבר בין גילאי 50-70 ובלבד וישנה תוחלת חיים צפויה של 10 שנים לפחות, וזאת לאחר דיון משותף עם האורולוג המטפל. בקרב אוכלוסיות בסיכון גבוה (אפרו-אמריקאים, תחלואה משפחתית מרובה של סרטן הערמונית, וכן נשאי מוטציות גנטיות כגון BRCA, LYNCH ועוד) ההמלצה להתחיל מעקב כבר בשלבים מוקדמים יותר ולעיתים החל מגיל 40.

בדיקת ה- PSA נחשבת ל"רגישה" אבל לא מאוד "ספציפית", שכן גורמים נוספים עלולים לגרום לעלייה ב- PSA דוגמת: גיל המטופל, נפח הערמונית, הפרעות השתנה, דלקות בדרכי שתן, יחסי מין לפני קיום הבדיקה או כל פעילות ספורטיבית מאומצת דוגמת רכיבה על אופניים. לפיכך, לא ניתן לקבוע ערך סף אבסולוטי שמעליו נוכל לאבחן בוודאות סרטן ערמונית. ערכי הסף המקובלים כחשודים ומעלים צורך בהמשך בירור הם: מעל 2.5 בשנות ה- 40, מעל 3.5 בשנות ה- 50, ומעל 4.5 בשנות ה- 60.

במידה ומתקבלת תוצאה חשודה, תערך בדיקה נוספת כעבור מס' שבועות, ואם אכן מדובר בתוצאה גבוהה באופן עקבי יומלץ על המשך בירור באמצעות MRI ערמונית מולטי-פרמטרי.

MRI ערמונית מולטי-פרמטרי

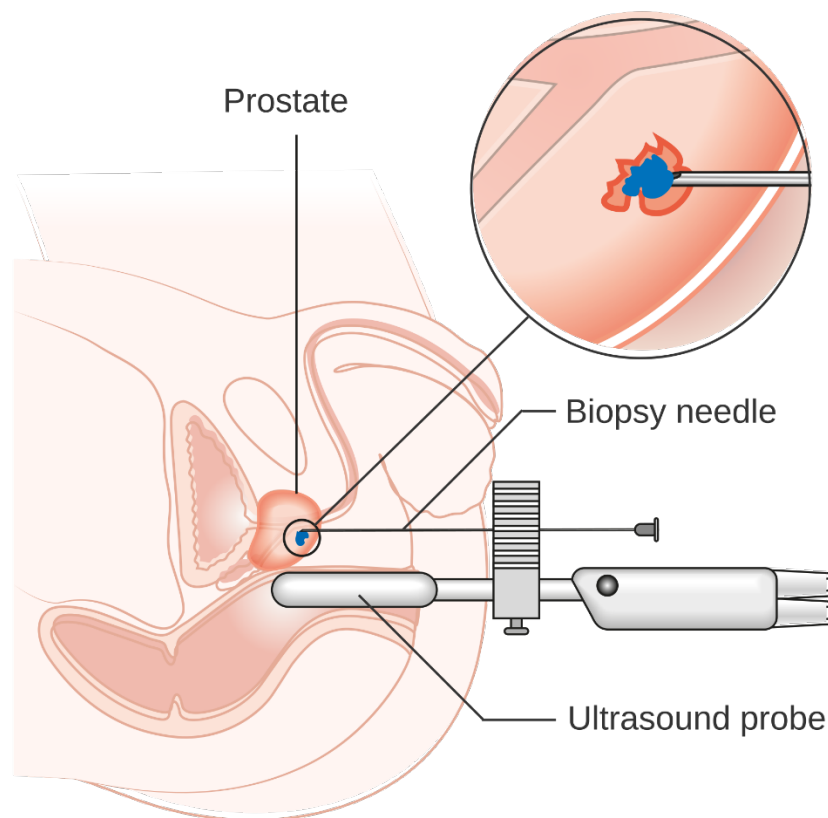
בעשור האחרון הצטרף למהפכת האבחון המוקדם בסרטן הערמונית כלי מצוין לארסנל - MRI ערמונית מולטי-פרמטרי (Multi-Parametric Prostate MRI). בדיקת הדמיה מתקדמת זו מאפשרת לנו לראות בצורה טובה יותר את הערמונית ולזהות בה אזורים החשודים לממאירות. ייחודיותה של בדיקת ה- MRI המולטי-פרמטרי היא בכך שמעבר לתמונה האנטומית המדויקת ומיקומו המדויק של הנגע בתוך הערמונית, היא גם מאפשרת לנו "לראות" את הפעילות המטבולית של כל אזור חשוד, ע"י רצפי הסריקה השונים המבוססים על תנועה של מולקולות מים וזרימת הדם בתוך הערמונית, ובכך לסווג את דרגת החשד של הנגע.

על בסיס נתונים אלו ניתן דרוג לרמת החשד לסרטן משמעותי קלינית בתמונת ה- MRI – PIRADS Score, זהו ציון שערכיו נעים בין 1-5. ציוני PIRADS 1-2 נתפסים כאזורים בעלי חשד

נמוך מאוד, ולרוב, אינם מצריכים בירור נוסף. ציוני PIRADS 3, 4 ו-5 נחשבים כנגעים בדרגת חשד נמוך, בינוני וגבוה בהתאמה, וכתלות בפרמטרים נוספים (כגון גיל המטופל, תחלואה נלווית ועוד) בד"כ יגררו המלצה להמשך בירור בדמות ביופסיית ערמונית.

ביופסיות היתוך (פיוז') לערמונית

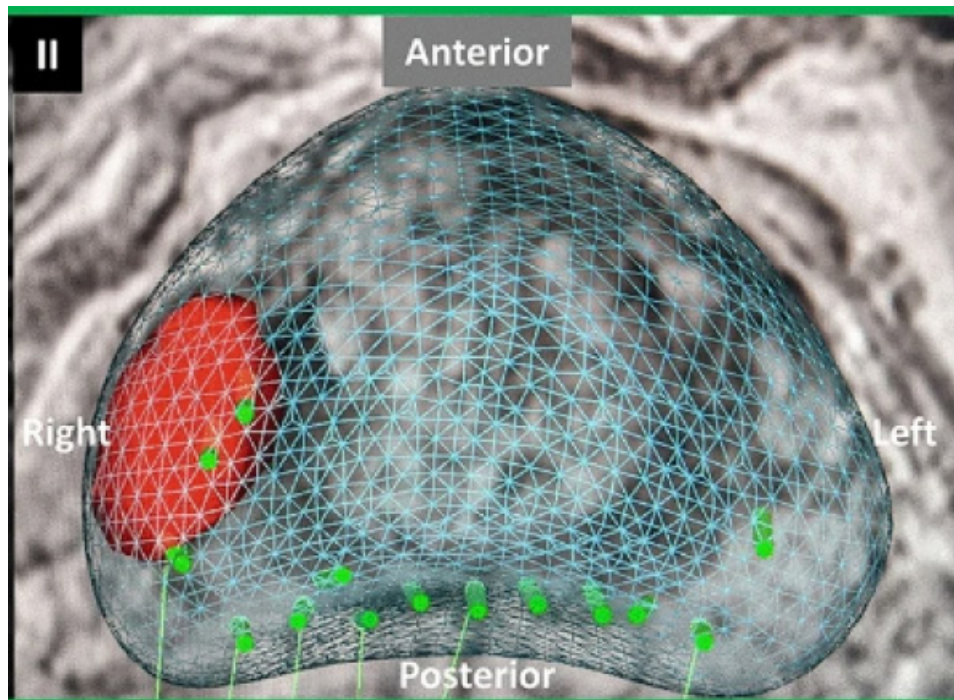
ביופסיית הערמונית משמשת לשלילה או חלילה אבחון של ממאירות בערמונית. הגישה המומלצת כיום היא ביופסיית פיוז'ן טרנס-פרינאלית, שנמצאה מדויקת ובטוחה יותר ביחס לשיטות הישנות



בהינתן ממצא חשוד ב-MRI, האבחון הוודאי מבוצע באמצעות ביופסיית ערמונית, אותה ניתן לבצע בשיטות וגישות שונות. בעבר הביופסיה הייתה מבוצעת ע"י דגימה אקראית של הערמונית ("סיסטמטית") ובגישה טרנס-רקטלית (דקירה דרך פי הטבעת). באופן טבעי, שיעורי הדיוק של פעולה זו לא היו גבוהים במיוחד, ניתן לדמותה לניסיון פגיעה במטרה בעיניים קשורות.

כיום, הודות להתפתחות האבחון באמצעות MRI וזיהוי הנגע החשוד באופן ממוקד בערמונית, ניתן לבצע דגימה מדויקת לאזור החשוד (ROI – Region Of Interest). פעולה זו נקראת

ביופסיית "היתוך" (Fusion) והיא למעשה מתבססת על הצלבה בין תמונת ה- MRI שבוצע מבעוד מועד, ותמונת הסונר (US) שמבוצעת במהלך הביופסיה.



הגישה המומלצת לביצוע הביופסיה כיום הינה הגישה הטרנס-פרינאלית (דרך "חיץ הנקבים", זהו אזור העור שנמצא בין שק האשכים לפי הטבעת), שכן היא מאפשרת גישה ישירה לערמונית, ולפי מחקרים רבים גם משפרת את אחוזי הדיוק באבחון הסרטן, ומפחיתה את שיעורי הזיהום לאפסיים. ביופסיית פיוז'ן טרנס-פרינאלית ניתן לבצע תחת הרדמה כללית, ובאופן בטוח ונינוח גם תחת הרדמה מקומית בלבד, פעולה הרווחת במרכזי-על רבים בעולם וצוברת תאוצה גם בישראל.

סרטן הערמונית – אפשרויות הטיפול

ביופסיית הערמונית מעניקה לנו את הפרמטר החשוב ביותר בתהליך קבלת ההחלטה הטיפולית – הפתולוגיה, ולמעשה את מידת ה"אגרסיביות" של הנגע הסרטני, המבוטא באמצעות ציון גליסון. ערכי הגליסון נעים בין 6-10, ויחד עם פרמטרים קליניים נוספים (PSA), ממצאי הבדיקה הרקטלית), מסייעים לסווג את "דרגת הסיכון" להתקדמות המחלה בעתיד: גליסון 6 – סיכון נמוך, גליסון 7 – סיכון בינוני, גליסון 8-10 סיכון גבוה. בהתאם לדרגת סיכון זו נגזרות אפשרויות הטיפול הרלוונטיות.

משרעת הטיפול (למחלה ממוקמת) כוללת מנעד רחב שניתן לחלקו קטגוריאלית גם כן ל- 3 אפשרויות – מעקב פעיל (Active Surveillance, AS), טיפולים פוקאליים (Focal Therapy, FT), וטיפולים רדיקליים (כריתה רדיקלית של הערמונית או קרינה +/- טיפול הורמונלי).

מהו מעקב פעיל?

בחלק גדול מהמקרים תאובחן מחלה בסיכון נמוך בלבד. כיום אנו יודעים, שמחלה זו אינה משמעותית קלינית. דהיינו, סיכויי ההתקדמות למחלה ממושטת או להתפתחות תסמינים כלשהם בקרב מטופלים אלו הם נמוכים מאוד. במקרים אלו, לא נרצה להעניק "טיפולים מיותרים" שיתכן ולא יוסיפו לתוחלת החיים, וודאי שלא לאיכות החיים של המטופל, ולכן פרוטוקול המעקב המומלץ הוא "מעקב פעיל". לעיתים ניתן להכניס לפרוטוקול מעקב פעיל גם מטופלים שאובחנו במחלה בסיכון בינוני עם "מאפיינים טובים", אך יש לדון בכך עם האורולוג המטפל. פרוטוקול ה"מעקב הפעיל" כולל הערכה קלינית, וכן בדיקות PSA ו-MRI תקופתיות, בתדירות המשתנה לאורך השנים. בנוסף, מירב הפרוטוקולים כוללים ביצוע ביופסיה "מאשררת" כשנה מהכניסה למעקב ובכל מס' שנים לאחר מכן, אך חשוב להדגיש שאלו נקבעו בתקופה בה הביופסיות היו מבוצעות באופן סיסטמטי. כיום ידוע שבאבחנה שבוצעה באמצעות MRI וביופסיית פיז'ן מכוונת, שיעורי ה"פספוס" של מחלה משמעותית הם בין 5-10 אחוזים בלבד (ולרוב גם אלו יהיו בעלי נפח ופוטנציאל ממאירות נמוך), ולכן לא בהכרח נבצע ביופסיה מאשררת במקרים אלו. תמיד יש לדון על כל מקרה לגופו. קרוב ל- 30% מן המטופלים הנמצאים במעקב פעיל לאורך 5 שנים יאלצו לעבור לתכנית טיפול דפיניטיבי בשל התקדמות (לרוב מקומית) של המחלה.

בנוסף, חשובה לציון אפשרות ה"מעקב סביל" (Watchful Waiting), המיועד עבור מטופלים מבוגרים מאוד או בעלי תחלואה נלווית משמעותית, עם תוחלת חיים משוערת פחותה מ- 5-10 שנים. אפשרות זו מתאימה למחלה מקומית בכל דרגות הסיכון, וכוללת מעקבים תקופתיים להערכה כללית בלבד ושלילה של תסמיני מחלה גרורתית, בד"כ ללא צורך בבדיקות דם או MRI תקופתיים. במקרה של התפתחות תסמיני מחלה גרורתית, ניתן יהיה להציע טיפול הורמונלי שיפחית התסמינים ויעכב את התקדמות המחלה.

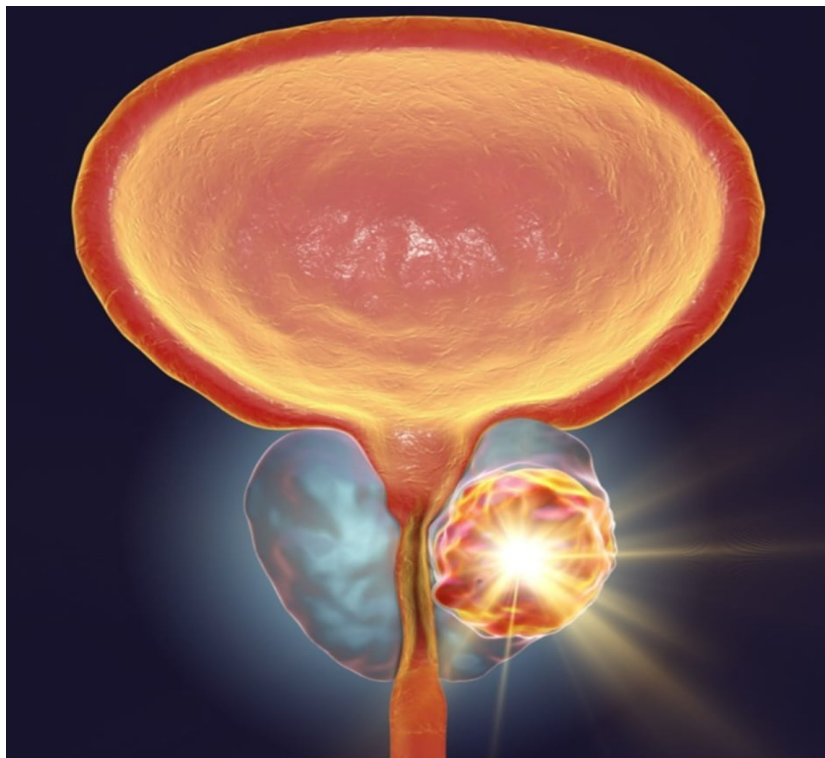
מהם הטיפולים הרדיקליים לסרטן הערמונית?

אפשרויות הטיפול הרדיקליות כוללות כריתה רדיקלית של הערמונית (המבוצעת כיום לרוב בסיוע רובוט) או קרינה, לעיתים עם טיפול הורמונלי מוסף לפרק זמן מוגבל. טיפולים אלו לרוב מומלצים עבור מטופלים שאובחנו עם מחלה מקומית מדרגת סיכון בינונית-גבוהה, או בעלת

נפח מחלה גבוה. יתרון הוא בכך שמדובר בטיפולים מוכרים עם ניסיון ארוך טווח, ושיעורי הצלחה אונקולוגית גבוהים מאוד, ולכן הם נחשבים כ- Standard Of Care במחלה ממוקמת. הטיפולים הרדיקליים ניתנים לכלל הערמונית ללא אבחנה בין רקמה סרטנית לרקמה בריאה. ה"מחיר" של טיפולים אלו הוא בהקשר התפקודי: כ- 60-70% יסבלו מפגיעה משמעותית בתפקוד המיני, כ- 10-20% יתמודדו עם דליפות שתן ויאלצו להסתובב עם אמצעי ספיגה גם שנה ושנתיים לאחר ניתוח רדיקלי, וכן אפשרות לפגיעה ארוכת-טווח באיברים סמוכים (שלפוחית, רקטום, גידולים שניוניים) לאחר הטיפול בקרינה חיצונית.

אז למה לא לטפל בסרטן בלבד? טיפולים פוקאליים לסרטן הערמונית

רעיון הטיפול הממוקד בנגע הסרטני בלבד ושימור הרקמה הבריאה איננו חדשני. למעשה זהו טיפול ישים בכלל סוגי הסרטן הסולידיים מלבד סרטן הערמונית עד כה (לדוג' סרטן השד, ריאה, כליה, שלפוחית ועוד). הסיבה לכך נעוצה בעיקר בעובדה שעד לשנים האחרונות לא התאפשר לנו "לראות" ולדגום באופן מדויק את הנגע הסרטני בתוך הערמונית. עם התקדמות הטכנולוגיה, ובעיקר השימוש ב- MRI המולטי-פרמטרי וביופסיות הפיז'ן התאפשרה מהפכת הטיפולים הפוקאליים לסרטן הערמונית.

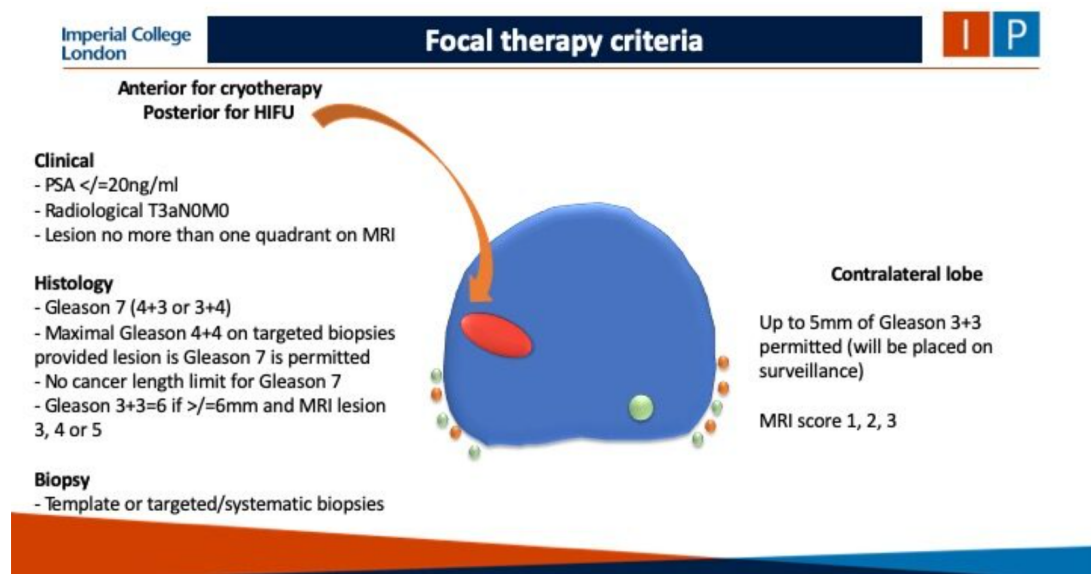


טיפול פוקאלי (ממוקד) לסרטן הערמונית הוא טיפול זעיר-פולשני המכוון לטפל באופן ממוקד ברקמה הסרטנית בלבד תוך שימור רקמת ערמונית בריאה. מטרת הטיפול היא, כמובן, לרפא

את התהליך הסרטני באופן מלא, תוך שימור המבנים החיוניים הסמוכים לערמונית בדגש על עצבי הזקפה וסוגר השתן החיצוני. ע"י כך ניתן להפחית באופן משמעותי את סיכויי הפגיעה התפקודית המוכרת מהטיפולים הרדיקליים. יתרון נוסף של טיפולים אלו הוא מהלך ניתוח קצר יחסית (כשעה וחצי בד"כ), שיעור סיבוכים נמוך, תהליך החלמה מהיר וקל, וכן במקרה של כשלון טיפולי (20-30%) ניתן לעיתים לטפל פוקאלית שנית, או להציע את אפשרויות הטיפול הרדיקליות ללא תוספת תחלואה משמעותית.

ישנם סוגי אנרגיה שונים ומגוונים המשמשים לטיפול פוקאלי (חום/קור, חשמל, לייזר ועוד), לכל סוג אנרגיה יש מאפיינים שונים, יתרונות וחסרונות. אלו מאפשרים לנו להתאים באופן אישי לכל מטופל את סוג הטיפול המתאים ביותר עבורו, בהתאם לאופי המחלה, מיקומה האנטומי ומאפיינים נוספים. אין כיום בנמצא סוג אחד של אנרגיה המתאימה לטיפול פוקאלי בכל המקרים, ויש להתאים כל מקרה לגופו.

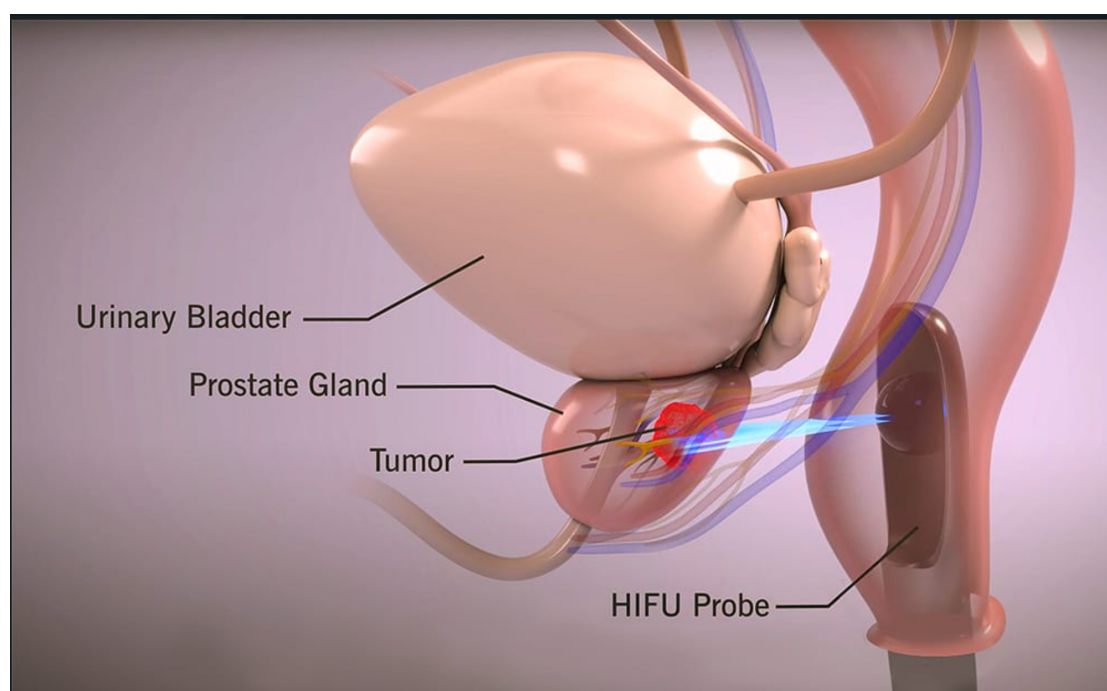
שני סוגי האנרגיה הנחקרים והמיושמים ביותר בעולם עד כה, כבר למעלה מ-20 שנים, הם טיפול באמצעות הקפאה - קריותרפיה (Cryotherapy), וצריבה באמצעות גלי סונר ממוקדים - HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound). שניהם מאושרי FDA, ומומלצים לטיפול בסרטן ערמונית (בסיכון בינוני, תחת רישום ב Prospective registry) ע"י איגודי האורולוגיה הבינ"ל המובילים (EAU, NICE). החלוקה הבסיסית המקובלת היא כי HIFU מתאים לטיפול בנגעים בחלקה האחורי של הערמונית (60-70% מהמקרים), וקריותרפיה לנגעים בחלקה הקדמי (10-20% מהמקרים בלבד).



קריטריוני ההכללה לטיפול פוקאלי כפי שמקובלים ב- UK בלבד, באדיבות Imperial College London

HIFU

High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU), הוא טיפול זעיר פולשני המשמש להרס תאים סרטניים באמצעות גלי סונר ממוקדים. הטיפול אינו כולל חתכים או שימוש במחטים, ומבוצע תחת הרדמה כללית באמצעות מתמר אולטרסאונד המוחדר דרך פי הטבעת (טרנס-רקטלי) בלבד. באמצעות גלי הסונר הממוקדים לנקודה מדויקת, ניתן לייצר טמפרטורות גבוהות עד כדי 100 מעלות צלסיוס, בתוך נקודה כגודל גרגר אורז במרחב הערמונית, מבלי לפגוע במבנים שמסביב. תהליך זה גורם למעשה לתהליך של הרס ונמק תאי ע"י אנרגיית החום המדויקת, והוא מתבצע באזור הנגע הסרטני וסביבו בלבד תוך כדי שימור רקמת הערמונית הבריאה.



משך הפעולה כשעה וחצי, לאחריה מושאר קטטר בד"כ לכ- 5-7 ימים. המטופל משתחרר לביתו לאחר התאוששות והשגחה קצרה בתום הפעולה, כשהוא מרגיש היטב וללא כאב או קושי משמעותי אחר.

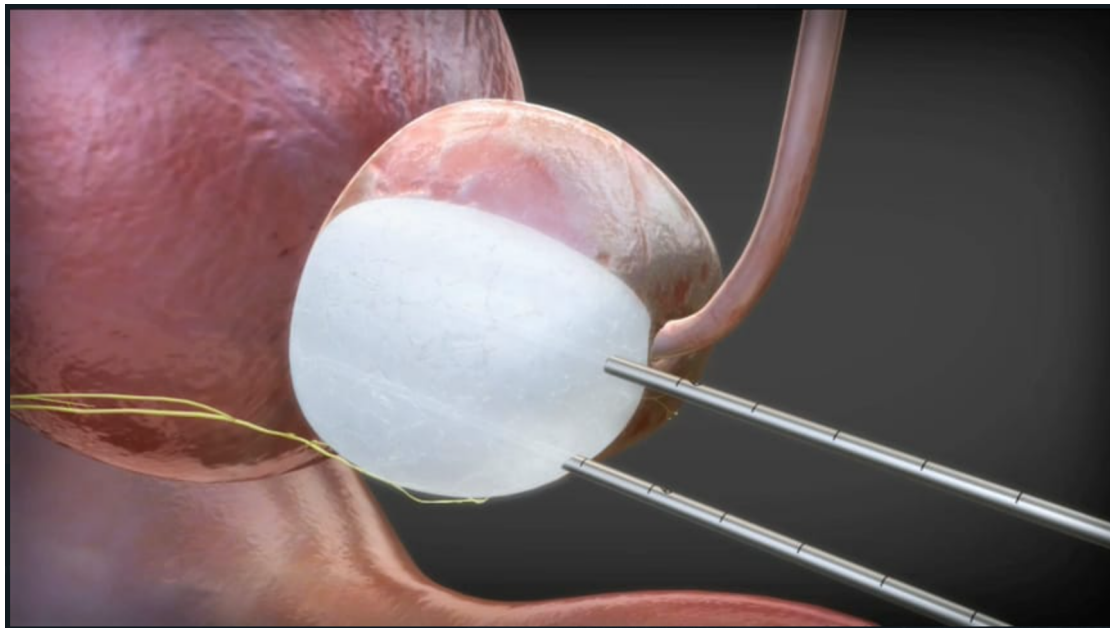
מחקרים רבים, לרבות מחקרי עוקבה עם מאות משתתפים לטווח הזמן הבינוני (7-8 שנים), הראו שיעורי יעילות אונקולוגית קרובים מאוד לטיפולים הרדיקליים (70-80% אחוזי הצלחה עבור מחלה בסיכון בינוני), עם פרופיל תופעות לוואי מינימלי, בדגש על שימור התפקוד המיני (80-90%) והשליטה במתן השתן (99%).

מגבלות האנרגיה הן בעיקר בשל התאבכות גלי הסונר מעבר למרחק מסוים או עיבוי של דופן השומן הפרי-רקטלי (ולכן היא אינה מתאימה לנגעים קדמיים/רחוקים), וכן הסתיידויות שיכולות

לגרום להסטה של גלי הסונר ופגיעה באפקט הרצוי (אלו לרוב נמצאים "קדמית" לאזור הטיפול ולכן לא יהוו מניעה אמיתית לטיפול). בניגוד לתפיסה הרווחת, גודל הערמונית אינו מהווה מניעה לשימוש בטכנולוגית ה-HIFU.

CRYO

קריותרפיה (Cryotherapy) של הערמונית הוא טיפול מבוסס מחטים, המוחדרות סביב הנגע הסרטני דרך הפרינאום, בדומה לביופסיית הפיז'ן. באמצעות מחטים אלו מבוצעים מס' סבבים של הקפאה מהירה (גז ארגון) והפשרה (הליום) של הנגע הסרטני, הגורמים לתהליך של הרס ונמק הרקמה הסרטנית ושימור הרקמה הבריאה. הפעולה מוכוונת באמצעות מתמר אולטרסאונד טרנס-רקטלי. משך הפעולה כשעה וחצי, לאחר מושאר קטטר ל 5-7 ימים, המטופל בד"כ משתחרר לביתו לאחר התאוששות והשגחה קצרה.



גם כאן מחקרי עוקבה הכוללים מאות משתתפים לטווח הזמן הבינוני (7-8 שנים), הראו שיעורי יעילות אונקולוגית קרובים מאוד לטיפולים הרדיקליים (70-80% אחוזי הצלחה עבור מחלה בסיכון בינוני), עם פרופיל תופעות לוואי מינימלי, בדגש על שימור התפקוד המיני (80-90%) והשליטה במתן השתן (97-99%).

מגבלות האנרגיה נובעות בעיקר מהיכולת המוגבלת לנטר את כדור הקרח שנוצר, וחוסר היכולת לדייק את תבנית הטיפול ברמה מילימטרית. לפיכך, קריותרפיה אינה מתאימה לטיפול בנגעים בחלקה האחורי של הערמונית.