

שיטה חדשה לדירוג האגרסיביות של סרטן הערמונית

בשנים האחרונות התפתחה שיטה חדשה לדירוג האגרסיביות של סרטן הערמונית. הפתולוג המפענח את הביופסיה והרופאים המטפלים מאמצים את השיטה החדשה ולכן כדאי שגם המתמודדים עם סרטן הערמונית יבינו את משמעותה.

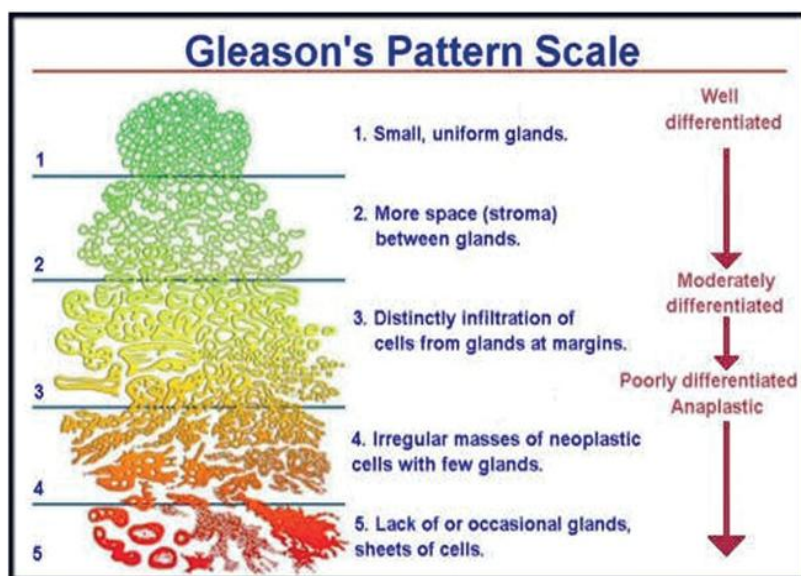
להלן ההסבר על השיטה הזו:

כפי שידוע לכל מי שאובחן בסרטן הערמונית, אבחון אגרסיביות המחלה נעשית ע"י רופא פתולוג שבדק את רקמות הערמונית שהוצאו בביופסיה ועל פיהן הוא קובע את אגרסיביות המחלה בסולם הנקרא גליסון (Gleason score).

הפתולוג עושה זאת על ידי השוואת צורת רקמות הביופסיה לסכמות אופייניות המתארות את ההבדלים בין רקמות סרטניות לבין רקמות בריאות. שיטה זו פותחה לפני שישים שנה בערך על ידי אורולוג אמריקאי בשם דונאלד גליסון, והיא נחשבת עד היום לדרך הכי אמינה להגדיר את פוטנציאל הפולשנות של הסרטן.

השיטה שגליסון פיתח מבוססת על המורפולוגיה (הצורה) בלבד של הרקמה, כאשר הרקמה הנראית הכי דומה לרקמה בריאה מדורגת מספר אחד, והרקמה הכי אגרסיבית מדורגת מספר חמש, ראו ציור 1:

ציור 1: דוגמאות הפיזור של התאים בסולם גליסון (בסולם הישן):



Source: John Murtagh, Jill Rosenblatt, Justin Coleman, Clare Murtagh: *John Murtagh's General Practice, 7e*
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

במשך הזמן, הניסיון הקליני הראה שלרקמות בסולם גליסון אחד ושניים אין סיכוי כלל להתפשט, ולכן סרטן ממשי, הכי עצל, מדורג שלוש בסולם גליסון, והסרטן הכי פולשני והכי אגרסיבי מדורג חמש באותו הסולם.

כמו כן, הניסיון הראה שברוב המדגמים מופיעות באותו מדגם רקמות מדרגות גליסון שונות, ושיש חשיבות לסוג הסרטן הדומיננטי במדגם דהיינו, לסוג השכיח יותר. לכן הגיעו להסכמה שהסיכום הפתולוגי בסולם גליסון - Gleason score ייוצג על ידי שני מספרים, שהמספר הראשון מדרג את הרקמה השכיחה יותר במדגם והמספר השני את הרקמה השכיחה פחות. לדוגמה, אבחנה נפוצה היא גליסון 3+4, דהיינו שהסרטן הדומיננטי הוא בדירוג 3 והשכיח פחות בדירוג 4. יש לציין שעקרונות יכולים להמציא שלושה דירוגים באותו מדגם, אבל זה נדיר, ואם קורה, לא מיחסים לזה חשיבות קלינית בדרך כלל.

ב-2016, אירגון הבריאות העולמי (WHO) קיבל את המלצת ארגוני האורולוגים לפשט את הסיכום הפתולוגי, בטענה העיקרית שהיא מבלבלת את החולים. במקום שתי ספרות בסולם גליסון הוחלט ליצור סולם בעל סיפורה אחת, שיקרא "דירוג גליסון". (Grade Group או בקיצור GG)

השיטה החדשה אמורה להחליף את הישנה בסיכום הרפואי המובא לידיעת החולה (ואולי גם לידיעת רופא המשפחה, הגם הוא אולי איננו בקיא) בלי לפגוע בדיוק המעשי שלה. השיטה החדשה לא החליפה את הישנה, אלא היא בנויה עליה אך ורק להקל על החולה. הקשר בין שתי השיטות מסוכם יפה בציר מספר 2 (בהמשך).

אחד המאמרים שנכתבו על מנת לשכנע את ארגון הבריאות העולמי וארגונים ציבוריים אחרים באמינות של השיטה החדשה נתפרסם במרץ 2016 בג'ורנל היוקרתי *European Urology* בשם

[A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283815005576?via%3Dihub)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283815005576?via%3Dihub>

המאמר הסתמך על סקר רטרוספקטיבי* של כ- 26 אלף חולי סרטן הערמונית שטופלו בניתוח להסרת הערמונית או בהקרנות לערמונית, והכוונה הייתה למצוא את הקשר בין הדירוג החדש לבין כישלון הטיפול המתבטא בעליה של ה PSA.

* סקר רטרוספקטיבי הוא סקר שבדק במבט אחורה מאפיינים של קבוצה מסוימת ביחס לתחלואה.

תוצאות הסקר הראו קשר חזק בין הדירוג החדש לבין הסיכוי שהסרטן לא יחזור חמש שנים אחרי הטיפול. בעקבות הניתוח הסטטיסטיקה נראית כך:

- Grade Group 1: 96%
- Grade Group 2: 88%
- Grade Group 3: 63%
- Grade Group 4: 48%
- Grade Group 5: 26%

המשמעות היא שעבור Grade Group 1, 96% מכלל המאובחנים, שעברו ניתוח להסרת הערמונית, הסרטן לא חזר במהלך 5 השנים אחרי הניתוח. ובאופן דומה עבור Grade Group 2, 88% מכלל המאובחנים, שעברו ניתוח להסרת הערמונית, הסרטן לא חזר במהלך 5 השנים אחרי הניתוח וכך הלאה.

ציור 2 - דירוג גליסון החדש (GG = Grade Group)

לעומת סולם גליסון הישן (Gleason score):

המקור: <https://radiopaedia.org/articles/gleason-score-1?lang=us>

ISUP Prostate Cancer Grade Groups

Grade group	Gleason score	Gleason pattern
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 or 10	4+5, 5+4, or 5+5

השיטה החדשה נבדקה גם לגבי חולים שטופלו בהקרנות, אך בקבוצה זו התיאום עם תוצאות הטיפול לא היה טוב כמו קבוצת החולים שנותחו. בציורים 3,4 נראים גרפי קפלן-מאייר של אלה שנותחו לעומת אלה שעברו הקרנות. נראה שגרף ההקרנות לוקה במעט נתונים, וזה יכול להסביר חלקית אבל לא לגמרי את ההבדל.

ציור 3 - ההסתברות לאי הישנות המחלה בשנים לאחר כריתה רדיקלית של

הערמונית בשכבות לפי דרגת ביופסיה טרום ניתוח להסרת הערמונית:

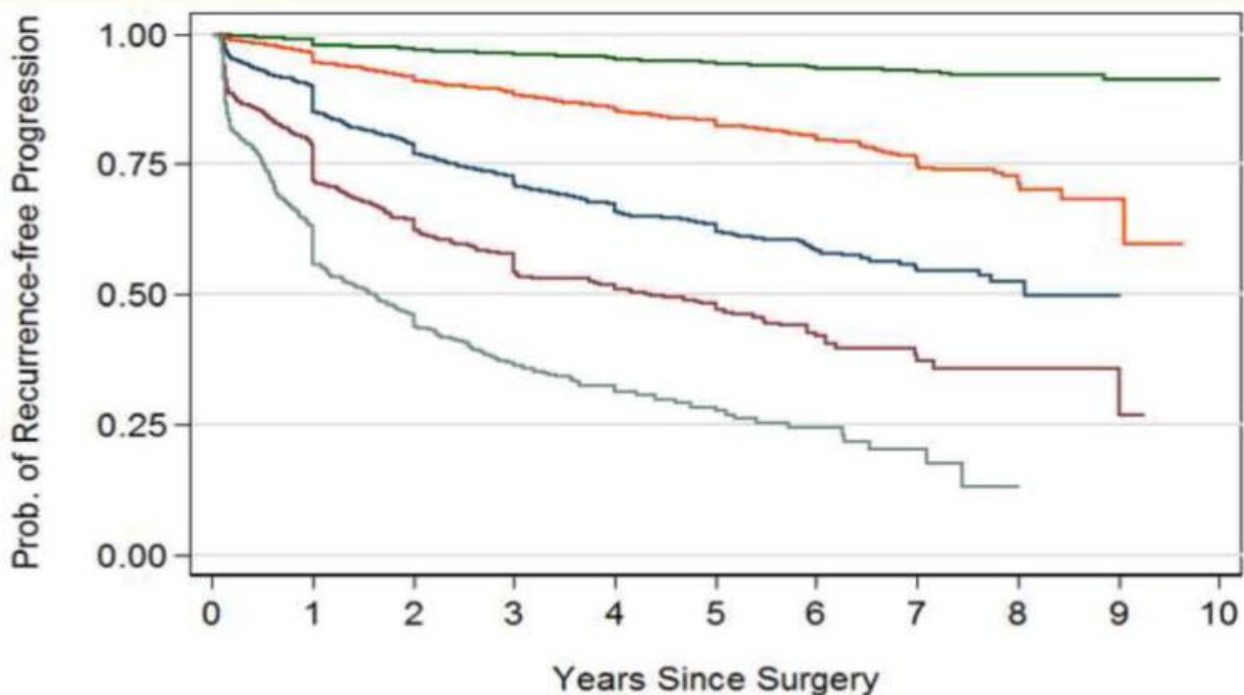
קו ירוק: מדד גליסון (ישן) 6, דרוג גליסון (חדש) =1 <----- **.GG1**

קו כתום: מדד גליסון (ישן) 3+4, דרוג גליסון (חדש) =2 <----- **.GG2**

קו כחול כהה: מדד גליסון (ישן) 4+3, דרוג גליסון (חדש) =3 <----- **.GG3**

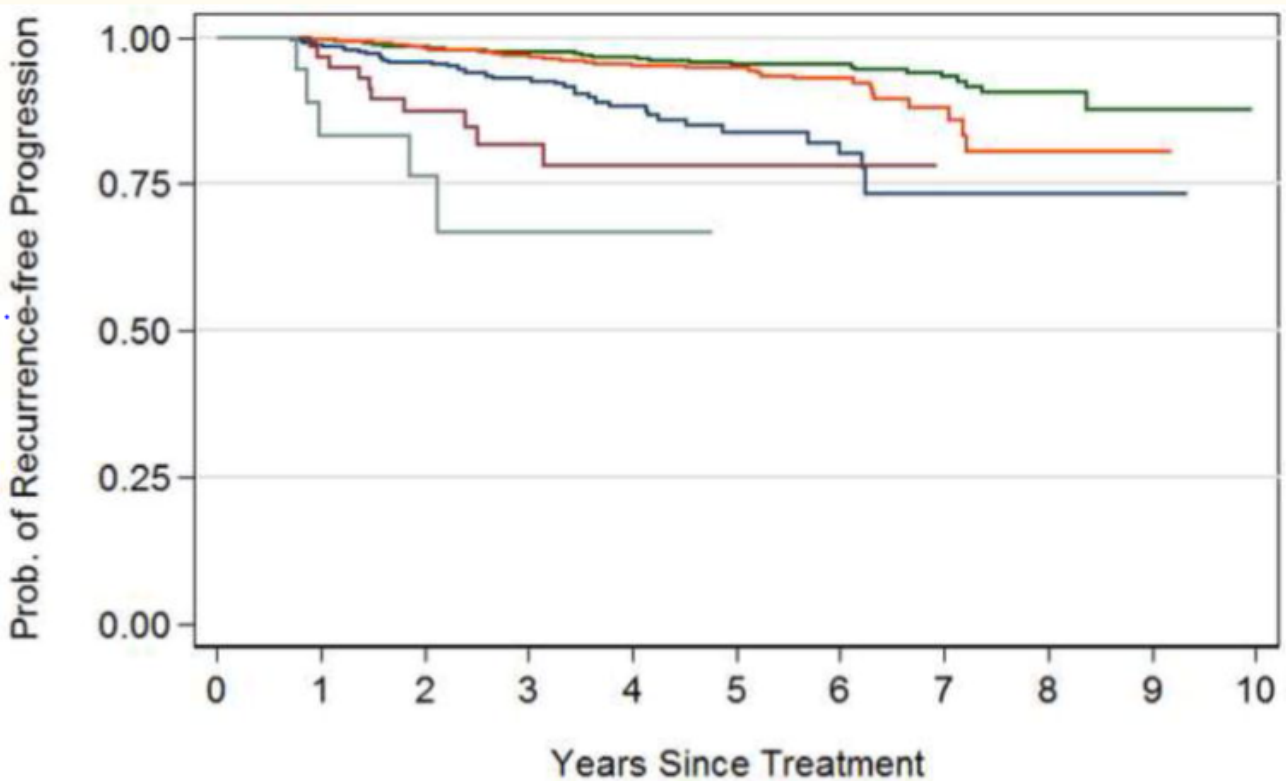
קו חום: מדד גליסון (ישן) 8, דרוג גליסון (חדש) =4 <----- **.GG4**

אפור שורה: מדד גליסון (ישן) $9 \leq$, דרוג גליסון (חדש) =5 <----- **.GG5**



ציור 4 - ההסתברות לאי הישנות המחלה בשנים לאחר הקרנות לערמונית בשכבות לפי דרגת ביופסיה

- קו ירוק: מדד גליסון (ישן) 6, דרוג גליסון (חדש) = 1 <----- **.GG1**
- קו כתום: מדד גליסון (ישן) 3+4, דרוג גליסון (חדש) = 2 <----- **.GG2**
- קו כחול כהה: מדד גליסון (ישן) 4+3, דרוג גליסון (חדש) = 3 <----- **.GG3**
- קו כחול: מדד גליסון (ישן) 8, דרוג גליסון (חדש) = 4 <----- **.GG4**
- אפור שורה: מדד גליסון (ישן) $9 \leq$, דרוג גליסון (חדש) = 5 <----- **.GG5**



הערות וסיכום:

1. השיטה החדשה הנקראת דרוג גליסון (**GG= Grade Group**) אינה פוסלת את הישנה, אלא היא בנויה עליה וכוונתה לתת לחולים ולמטפלים, שאינם פתולוגים או אורולוגים, אבחנה פשוטה יותר וקלה יותר להבנה.
2. דיוק השיטה החדשה אומת ע"י סקר רטרוספקטיבי של חולים שרמת ה-PSA שלהם עלה אחרי טיפול, ולא נבדק לגבי במקרים של אבחון גרורות או מוות כתוצאה מסרטן הערמונית אחרי טיפול.

3. הערות הסיכום במאמר מעלות שאלות שלא ניתנת להן תשובה, והעיקרית שבהן היא לגבי סרטן בדירוג אחד (**GG1**) לפי ממצאי ביופסיה. הרי צויין במאמר שאחוז אלה שנותחו ושה- PSA שלהם לא עלה אחרי חמש שנים הוא 96%. אבל בהערות הסיכום צויין שבכ- 30 עד 40 אחוז מהחולים שנותחו מתגלה, לפי הפתולוגיה של הערמונית, כולה נמצא סרטן ברמה 4, (Gleason pattern 4), מה שמדרג את הסרטן **GG2**.
4. מה שניתן להבין הוא שסרטן אמיתי מסוג **GG1** הוא באמת לא פולשני, אבל הבעיה היא לוודא שהוא אכן כזה מבלי להוציא את הערמונית!!

כתב: איתן בוגר

עריכה: איצי באר