

הטיפול בגרורות בודדות במוח – השוואה בין כריתה בניתוח, רדיוכירורגיה סטראוטקטית, קרינה כלל מוחית ומודלים משולבים בהקשר של הישרדות, מצב תפקודי ושיקולים נוספים

תקציר

ליאת אוקסמן

אנדרו א' קנר

יוסף לביב

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

גרורות במוח הן סיבה מובילה לתחלואה ותמותה במטופלים עם ממאירות ממושטת, ויכולות להופיע בעד מחצית מחולי סרטן. בשני העשורים האחרונים, חל שיפור משמעותי ביכולת השליטה על מחלת הסרטן מחוץ למוח, דבר שהעלה באופן מובהק את יכולת ההישרדות של חולי סרטן וכתוצאה מכך את מספר המטופלים החיים זמן ארוך מספיק כדי לפתח גרורות במוח. במקביל, ההתפתחות הטכנולוגית בתחום הנורוכירורגיה ובטיפול בקרינה הביאו לכך שכריתה בניתוח ורדיוכירורגיה סטראוטקטית הפכו להיות חלק בלתי נפרד מהכלים העומדים בפני הצוות המטפל בגרורות במוח. השילוב של מספר אפשרויות טיפול בחולים עם 1-4 גרורות במוח, כריתה בניתוח, רדיוכירורגיה סטראוטקטית, קרינה כלל מוחית ולאחרונה גם טיפולי מטרה ביולוגיים ואימונולוגיים, תרם לצבירת ידע ספרותי עצום אך לעיתים מבלבל.

במאמרנו הנוכחי, אנו סוקרים את המחקרים בעלי בקרת הקצאה אקראית שפורסמו בשלושת העשורים האחרונים, אשר משווים צורות טיפול שונות בגרורות בודדות במוח. בעשורים אלה נעשתה התקדמות אדירה בתחום הטיפול בגרורות במוח, מתקופת ההקרנות הכלל מוחיות והטיפול בסטראואידים לכל מטופל ועד התקופה הנוכחית המאופיינת בטיפול מותאם אישית. בחירת צורת הטיפול המועדפת והנכונה ביותר עבור כל מטופל היא מאתגרת, מצריכה מעורבות של צוות רב תחומי וצריכה להיות מותאמת אישית למטופל. בבחירת צורת הטיפול, יש להתחשב בהשפעה על ההישרדות הכללית, על הסיכוי להישנות מחלת המוח, השפעות קוגניטיביות, השפעות על איכות חיים ולעיתים גם בשיקולים כלכליים. בנוסף, הטיפול צריך להיות מותאם אישית ולהתחשב במדדי הפרוגנוזה ובפרופיל המולקולרי עבור כל סוג סרטן בנפרד. מחקרים מבוקרי הקצאה אקראית שיערכו בעתיד יצטרכו אף הם להתחשב בשיקולים בררניים אלה, למרות הקושי הרב בגיוס משתתפים בצורה זו.

מילות מפתח: רדיוכירורגיה; גרורות במוח/גרורות מוחיות; קרניוטומיה; רדיוכירורגיה; סטראוטקטי; קרינה כלל מוחית.

Keywords: Neurosurgery; Brain metastases; Stereotactic radiosurgery; Whole brain radiation therapy; Surgical resection.

הקדמה

גרורות במוח הן סיבה מובילה לתחלואה ותמותה במטופלים עם ממאירות ממושטת. שיעור של 10%-50% מהמטופלים עם ממאירות מפתחים גרורות במוח בשלב מסוים של מחלתם – מצב שהופך גרורות לראשונה השכיחה שרופא מומחה בנורוכירורגיה חווה בעבודתו. בשיעור של 25%-30% מהמטופלים זוהי גרורה בודדת למוח (ג"מ)¹ [1]. הקושי העיקרי בטיפול בג"מ הוא היעדר חדירות של טיפולי הכימותרפיה למחסום דם-מוח. מעל

חמישים שנים שטיפול בקרינה כלל מוחית (קכ"מ)² וטיפול תרופתי בקורטיקוסטרוואידים נחשבים לטיפול המקובל במטופלים עם ג"מ. טיפול זה איפשר הקלה בתסמינים העצביים וייתכן שאף שיפר ב-3-6 חודשים את ההישרדות הכללית [2].

עם זאת, בשני העשורים האחרונים, חל שיפור משמעותי ביכולת השליטה על מחלת הסרטן מחוץ למוח, דבר שהעלה באופן מובהק את יכולת ההישרדות של חולי סרטן ובעקבות כך את מספר המטופלים שמפתחים ג"מ. במקביל, ההתפתחות הטכנולוגית בתחום

1 ג"מ – גרורה למוח/גרורה מוחית.

2 קכ"מ – קרינה כלל מוחית.

יותר באופן מובהק לאחר כ"נ וקכ"מ (40 שבועות חציון) בהשוואה לקבוצה שעברה קכ"מ בלבד (15 שבועות חציון), וההישרדות המשופרת אף הייתה מלווה בשמירה ארוכה יותר על עצמאות תפקודית (38 שבועות בקבוצה שנותחה לעומת 8 שבועות בקבוצה שלא נותחה).

Vecht וחב' [6] דיווחו על חציון הישרדות ארוך יותר באופן מובהק ($p = 0.04$) לאחר כ"נ וקכ"מ (43 שבועות) לעומת טיפול בקכ"מ בלבד (26 שבועות). בנמ"א נוסף [7] על 63 מטופלים נצפה, כי במטופלים עם מחלה חוץ מוחית יציבה, כ"נ לפני קכ"מ משפרת חציון הישרדות (12 חודשים בקבוצת הטיפול המשולב מול 7 חודשים בקבוצה שעברה קכ"מ בלבד, $p=0.02$). במטופלים עם מחלה חוץ מוחית פעילה, טיפול משולב של קכ"מ וכ"נ אינו עדיף על פני קכ"מ בלבד מבחינת הישרדות כללית (חציון של 5 חודשים בכל קבוצה). בנמ"א אחר [8], 43 חולים טופלו בקכ"מ בלבד ו-41 בטיפול משולב של כ"נ וקכ"מ. שלא בדומה למחקרים הקודמים בנושא, מחקר זה לא הוכיח כל עליונות בהוספת כ"נ לקכ"מ (ע"פ קכ"מ בלבד), עם הישרדות חציונית של 6.3 חודשים לעומת 5.6 חודשים בשתי הקבוצות, בהתאמה ($p=0.24$).

מסקנת ביניים היא, כי טיפול משולב בכ"נ בתוספת קכ"מ עדיף על פני טיפול בקכ"מ בלבד לגרורה בודדת למוח, הן מבחינת הישרדות כללית והן מבחינת תפקוד המטופל.

טיפול מקומי (כריתה/ניתוח או רדיוכירורגיה סטראוטקטית) עם או ללא הוספת קרינה כלל מוחית

בשנת 1998, Patchell וחב' [9] פרסמו נמ"א שבדק השפעה של הוספת קכ"מ לאחר כ"נ וכריתה מלאה של ג"מ בודדת. סך הכול 49 מטופלים טופלו בכ"נ ולאחריה בקכ"מ ו-46 מטופלים טופלו בכ"נ בלבד. הישנות של גרורה בכל מקום במוח הייתה משמעותית נמוכה יותר בקבוצה שקיבלה קכ"מ (18% לעומת 70%, $p<0.001$). הבדל מובהק זה נשמר גם לגבי חזרה מקומית באזור הגרורה שנותחה וגם לגבי שאר אזורי המוח (הישנות מרוחקת).

שיעור התמותה מסיבה נירולוגית היה נמוך משמעותית בקבוצה שטופלה בקכ"מ (14% לעומת 44%, $p=0.003$). לא נצפה הבדל בין הקבוצות לגבי משך ההישרדות הכללית ולגבי משך הזמן שבו נשמר תפקודו העצמאי של המטופל. Aoyama וחב' [10] פרסמו תוצאות נמ"א על טיפול בר"ס עם ובלי תוספת של קכ"מ במטופלים עם 1-4 ג"מ. בדומה למחקרו של Patchell [9] על כ"נ עם וללא קכ"מ, גם הפעם לא נצפתה יעילות מבחינת הישרדות כללית או שמירה על תפקוד עצמאי בהוספת קכ"מ לטיפול מקומי. עם זאת, הוספת קכ"מ לאחר ר"ס הפחיתה באופן מובהק סיכון להישנות המחלה במוח (46.8% לעומת 76.4%, $p < 0.001$) וכן את הצורך בטיפולי הצלה (Salvage) עקב התפשטות

הנורוכירורגיה ובטיפול בקרינה הביאו לכך שכריתה בניתוח (כ"נ)³ ורדיוכירורגיה סטראוטקטית (ר"ס)⁴ הפכו להיות חלק בלתי נפרד מהכלים העומדים בפני הצוות המטפל בג"מ. העלייה בגילוי המוקדם של ג"מ קטנות, אי תסמיניות, באמצעות דימות תהודה מגנטית הגדילה אף יותר את השימוש בר"ס [2]. בעולם הנורוכירורגיה, מרבית חולי הסרטן שבהם נטפל הם בעלי 1-4 ג"מ, מכיוון שאלה המטופלים שלגביהם ק"נ היא בעלת משמעות הישרדותית ותפקודית [3].

■ בשני העשורים האחרונים חלה התקדמות משמעותית במגוון הטיפולים האפשריים עבור חולי סרטן עם גרורות בודדות במוח.

■ לרוב, טיפולים משולבי כריתה ניתוחית וקרינה הם בעלי השפעה משמעותית יותר על ההישרדות הכללית ועל מניעת הישנות השאת במוח, בהשוואה לטיפולים יחידניים.

■ טיפולים משולבים בחולי סרטן עם גרורות בודדות במוח חייבים להיות מותאמים אישית, ולכלול הן את מדדי הפרוגנוזה הפרטניים עבור כל סוג סרטן והן את הפרופיל המולקולרי האישי.

השילוב של מספר אפשרויות טיפול בחולים עם 1-4 ג"מ, הכוללים כ"נ, ר"ס, קכ"מ ולאחרונה גם טיפולי מטרה ביולוגיים ואימונולוגיים, תרם לצבירת ידע ספרותי עצום ולעיתים אף מבלבל, למרות קיומן של הנחיות קליניות עולמיות [4]. בשל כך, מטרת סקירתנו הנוכחית היא לרכז את המידע הקליני ואת העובדות המחקריות בעלות החוזק הרב ביותר העוסקים באפשרויות הטיפוליות ב-1-4 ג"מ. במאמרנו זה אנו סוקרים עבודות מחקר שעונות להגדרה של ניסוי מבוקר הקצאה אקראית (נמ"א⁵, Randomized controlled trial) וכולל גם מטא-אנליזות עיקריות שהשוו בין צורות הטיפול השונות ב-1-4 ג"מ. המאמר מחולק בהתאם להשוואות בין צורות הטיפול השונות.

קרינה כלל מוחית (קכ"מ) עם או ללא תוספת טיפול מקומי בכריתה/ניתוח (כ"נ)

Patchell וחב' [5] היו הראשונים להדגים את העליונות של טיפול משולב בכ"נ וקכ"מ על פני טיפול בקכ"מ בלבד. החוקרים כללו 47 מטופלים עם ג"מ בודדת, ציון תפקודי גבוה (לפי ניקוד קרנובסקי מעל או שווה ל-70) והתפשטות מוגבלת של הממאירות בגוף. שיעור ההישנות המקומי במוח היה נמוך באופן מובהק ($p < 0.02$) בקבוצה שעברה כ"נ וקכ"מ (20%) בהשוואה לקבוצה שעברה קכ"מ בלבד (52%). חשוב מכך, משך ההישרדות הכללית היה ארוך

3 ק"נ - קרינה בניתוח.

4 ר"ס - רדיוכירורגיה סטראוטקטית.

5 נמ"א - ניסוי מבוקר הקצאה אקראית.

טבלה 1: ניסוי מבוקר הקצאה אקראית ומטה – אנליזות המשוות צורות טיפול ב 1 – 4 גרורות מוחיות בודדות: מחקרים הכוללים כריטה בניתוח

שנה	מחבר	מספר מטופלים	מספר ג'מ	סוג הגרורה	סוג הטיפול (מספר מטופלים)	הישרדות (חציון, חודשים)	שיעור חזרה מקומית (%)	שיעור חזרה מרוחק (%)	מובהקות סטטיסטית \ הערות	טיפול מועדף (מסקנות החוקרים)
2020	Liu19 (מ"א)	1809	1	ל"צ	ר"ס מול כ"נ	יחס סיכון 0.96	יחס סיכון 1.02	יחס סיכון 0.78	לא	ללא עדיפות
2017	Brown22	194	1	ריאה – 59% אחר – 41%	כ"נ + ר"ס (98)	12.2	39.5	38.2	כן (לגבי שיעור חזרה בלבד) הדרדרות קוגניטיבית שכיחה יותר בקכ"מ	טיפול משלים בר"ס עדיף על טיפול משלים בקכ"מ
					כ"נ + קכ"מ (96)	11.6	19.5	12.9		
2017	Mahajan23	132	1–3	מלנומה – 21% ריאה – 21% שד – 17% אחר – 31%	כ"נ (68)	5.4	57	67	כן	ר"ס לאחר כ"נ עדיף ע"פ השגחה בלבד
					כ"נ + ר"ס (64)	7.5	28	58		
2017	Lamba25 (מ"א)	646	1–4	ל"צ	כ"נ + ר"ס (238) מול כ"נ + קכ"מ (406)	יחס סיכון 0.78	יחס סיכון 0.88	יחס סיכון 0.94	לא (למעט שיעור פיזור לפטומניגיאלי ונמק קרינתי גבוהים יותר לאחר ר"ס)	ללא עדיפות
2016	Kepka20	59	1	ריאה – 49% קולורקטלי – 15% שד – 12% מלנומה – 7% אחר – 17%	כ"נ + ר"ס (29)	הישרדות אחרי שנתיים – 10% (תמותה מסיבה מוחית – 66%)	26	42	כן	ר"ס אינה עדיפה על פני קכ"מ
					כ"נ + קכ"מ (30)	הישרדות אחרי שנתיים – 37% (תמותה מסיבה מוחית – 31%)	25	21		
2011	Roos15	21	1	ריאה – 47.6% אחר – 52.3%	ר"ס + קכ"מ (11)	6.2	18.2	27.3	לא	ללא עדיפות (עוצמת מחקר נמוכה)
					כ"נ + קכ"מ (10)	2.8	0	30		
2011	Kocher13	359	1–3	ריאה – 53% שד – 12% כליה – 12% קולורקטלי – 8% מלנומה – 5% אחר – 14%	ר"ס / כ"נ (179)	10.7	59 (כ"נ), 31 (ר"ס)	42 (כ"נ), 48 (ר"ס)	כן – לגבי חזרת מחלה מוחית ולגבי תמותה מסיבות נויורולוגיות	ללא עדיפות לחד משמעית (הוספת קכ"מ מפחיתה סיכון לחזרת מחלה מוחית ולמוות מסיבות נויורולוגיות, אך ללא השפעה על הישרדות כללית או על שמירה על תפקוד עצמאי)

שנה	מחבר	מספר מטופלים	מספר ג"מ	סוג הגרורה	סוג הטיפול (מספר מטופלים)	הישרדות (חציון, חודשים)	שיעור חזרה מקומית (%)	שיעור חזרה מרוחק (%)	מובהקות סטטיסטית \ הערות	טיפול מועדף (מסקנות החוקרים)
					ר"ס / כ"נ + קכ"מ (180)	10.9	27 (כ"נ), 19 (ר"ס)	23 (כ"נ), 33 (ר"ס)		
2008	Muacevic17	64	1	ריאה – 33% שד – 17% מלנומה – 14% אחר – 36%	ר"ס (31)	10.3	3.2	25.8	כן – רק לגבי שיעור חזרה מרוחקת	ללא עדיפות
					כ"נ + קכ"מ (33)	9.5	18	3		
1998	Patchell9	95	1	ריאה – 60% שד – 9.5% מלנומה – 2.1% אחר – 28.4%	כ"נ (46)	10.75	46	37	רק לגבי שיעור חזרת מחלה	כ"נ + קכ"מ (ללא השפעה על הישרדות כללית)
					כ"נ + קכ"מ (49)	12	10	14		
1996	Mintz8	84	1	ריאה – 53.6% שד – 11.9% כליה – 3.6% אחר – 30.9%	קכ"מ (43)	6.3	ל"צ	ל"צ	לא	ללא עדיפות
					כ"נ + קכ"מ (41)	5.6	ל"צ	ל"צ		
1994	Noordijk7	63	1	ריאה – 52.4% שד – 19% מלנומה – 9.5% כליה – 6.3% אחר – 12.8%	קכ"מ	6	ל"צ	ל"צ	כן, אך רק בהיעדר מחלה חוץ מוחית בפעילה	כ"נ + קכ"מ
					כ"נ + קכ"מ	10	ל"צ	ל"צ		
1993	Vecht6	63	1	ריאה – 52.4% שד – 19% מלנומה – 9.5% כליה – 6.3% אחר – 12.8%	קכ"מ (31)	6	ל"צ	ל"צ	כן	כ"נ + קכ"מ
					כ"נ + קכ"מ (32)	10	ל"צ	ל"צ		
1990	Patchell5	48	1	ריאה – 77.1% שד – 6.3% מלנומה – 6.3% אחר – 10.3%	קכ"מ (23)	3.75	52.2	ל"צ	כן	כ"נ + קכ"מ
					כ"נ + קכ"מ	10	20	ל"צ		

ג"מ=גרורות במוח; כ"נ=כריתת בנייתוח; ל"צ=לא צויין; מ"א=מטה-אנליזה; קכ"מ=קרינה כלל מוחית; ר"ס=רדיוכירורגיה סטראוטקטית.

לפתח הדרדרות קוגניטיבית ובעלי סיכון גבוה לאיכות חיים טובה יותר כעבור 3 חודשים מהטיפול, לעומת מטופלים שקיבלו ר"ס וקכ"מ. זמן להישנות המחלה במוח היה קצר יותר משמעותית במטופלים עם ר"ס בלבד, אך לא היה הבדל בין שתי הקבוצות מבחינת עצמאות תפקודית והישרדות כללית. בשנת 2011, פורסמו תוצאות נמ"א מטעם הארגון האירופאי למחקר וטיפול בסרטן שבדק השפעה של תוספת קכ"מ לטיפול מקומי מסוג כ"נ או ר"ס למטופלים עם 1-3 ג"מ [13]. סך הכול 199 מטופלים קיבלו ר"ס, מהם 99 קיבלו תוספת של קכ"מ,

מחלה של המוח. בנמ"א שבדק השפעה קוגניטיבית להוספת קכ"מ לטיפול בר"ס במטופלים עם 1-3 ג"מ [11], נמצא כי אומנם הוספת קכ"מ הקטינה באופן משמעותי שיעור הישנות מחלה במוח כעבור שנה (27% לעומת 73%, $p<0.0003$), אך מנגד הגדילה באופן משמעותי את הסיכון לפתח ליקויי למידה וזיכרון בתוך 4 חודשים מסיום הטיפול (52% לעומת 24%). תוצאות אלו תוקפו על ידי נמ"א דומה שהשווה בין טיפול בר"ס בלבד לטיפול משולב בר"ס וקכ"מ למטופלים עם 1-3 ג"מ [12]. מטופלים שקיבלו ר"ס בלבד היו בעלי סיכון מופחת

9.5 חודשים בקבוצה שעברה כ"נ בשילוב עם קכ"מ ושל 10.3 חודשים בקבוצה שטופלה בר"ס, אך ההבדל לא הגיע למובהקות סטטיסטית. החוקרים הגיעו למסקנה, שהתוצאות תומכות בכך ששתי צורות הטיפול שוות מבחינת השפעתן על ההישרדות הכללית.

בשנת 2018 פורסם על ידי Churilla [18] ניתוח נתונים להערכת הישגות מקומית במטופלים שעברו כ"נ לעומת ר"ס מתוך המאגר של הארגון האירופאי למחקר וטיפול בסרטן. ניתוח הנתונים החדש הזה התבסס על המחקר הקליני EORTC 22952-26001 שבו [13], לאחר קבלת טיפול מקומי בכ"נ או ר"ס, מטופלים עם 1-3 ג"מ סווגו באקראי לטיפול בקכ"מ או להשגחה בלבד. בניתוח הנתונים שבוצע על 268 מטופלים (154 ר"ס ו-114 כ"נ) נמצא, כי הישגות מקומית הייתה דומה בהשוואה בין הקבוצות (יחס סיכונים 1.15, ללא מובהקות סטטיסטית). מטופלים שעברו כ"נ היו בסיכון מוגבר להישגות מקומית מוקדמת, תוך 0-3 חודשים (יחס סיכונים 5.94), אך הסיכון יורד עם הזמן ואף מתהפך. לאחר תשעה חודשים הקבוצה שעברה כ"נ הייתה בעלת סיכון הישגות מקומית נמוך יותר (יחס סיכונים 0.36). מסקנת הכותבים הייתה, כי ר"ס נמצאת קשורה עם סיכון מופחת להישגות מקומית מוקדמת, זאת למרות שהיתרון היחסי דועך עם הזמן ואף מתחלף בסיכון מוגבר להישגות מקומית מאוחרת (לעומת כ"נ).

במטא-אנליזה עדכנית (2020) שפורסמה על ידי Liu [19], נבחנו 20 מאמרי עוקבה הכוללים 1,809 מטופלים שעברו כ"נ לעומת ר"ס כטיפול ראשוני בג"מ. החוקרים לא מצאו הבדל מובהק מבחינת הישגות מחלת מוח מקומית בהשוואה בין כ"נ לר"ס (יחס סיכונים 1.02) או בתת קבוצות שטופלו בכ"נ בשילוב עם ר"ס לעומת ר"ס בלבד, כ"נ בשילוב עם קכ"מ לעומת ר"ס בשילוב עם קכ"מ או כ"נ בשילוב עם קכ"מ לעומת ר"ס בלבד. אי הופעת מחלה תוך מוחית מרוחקת גם לא הייתה בעלת הבדל מובהק בין הקבוצה שטופלה בכ"נ לעומת ר"ס (יחס סיכונים $p = 0.49, 0.78$) וגם לא בניתוח של תתי הקבוצות שהוזכרו. בנוסף, ההישרדות הכללית לא הייתה שונה במובהק בניתוח העיקרי (יחס סיכונים $p = 0.57, 0.91$) או בתת הקבוצות. מסקנת מחקר זה הייתה, כי בטיפול ראשוני בג"מ בודדת, ר"ס מראה תוצאות דומות לכ"נ לגבי הישגות מחלה תוך מוחית מקומית, הישגות מחלה תוך מוחית מרוחקת והישרדות כללית.

מסקנת ביניים היא, כי בהיעדר מחקרי נמ"א משמעותיים, קיים קושי להעריך יעילות של ר"ס לעומת כ"נ כטיפול ראשוני בג"מ בודדות. על כן בחירת הטיפול נתונה לשיקול הרופא המטפל, בהתאם ליתרונות היחסיים שיש לכל צורת טיפול.

טיפול משלים לאחר כריתה בניתוח: השוואה בין רדיוכירורגיה סטראוטקטית, קרניה כלל מוחית וטיפול שמרני

בשנת 2016 פורסם על ידי Kepka וחב' [20] נמ"א על 59 מטופלים לאחר כ"נ מלאה או תת מלאה של ג"מ

ו-166 קיבלו כ"נ, מהם 81 קיבלו תוספת של קכ"מ. אף תת קבוצה לא הראתה עדיפות מובהקת מבחינת הישרדות כללית או עצמאות תפקודית. עם זאת, הוספת קכ"מ לר"ס או לכ"נ הורידה באופן מובהק את שיעור הישגות המחלה המקומית והמרוחקת, את שיעור טיפולי ההצלחה וכן את שיעור התמותה בשל התקדמות המחלה במוח (44% לעומת 28% בקבוצה ללא ועם קכ"מ, בהתאמה).

בשנת 2014 פורסמה סקירה ב-Cochrane על היתרונות בהוספת טיפול בקכ"מ מיד לאחר כ"נ או ר"ס בטיפול ב-1-4 ג"מ בהשוואה לטיפול ללא קכ"מ [14]. הכותבים בחרו חמישה נמ"א שהוזכרו בסקירה הנוכחית [11, 13, 15, 9]. בסך הכול נכללו 663 מטופלים עם 1-4 ג"מ. הודגם כי הוספת טיפול בקכ"מ הפחיתה את הסיכון היחסי להתקדמות של כל מחלה מוחית בשנה הראשונה ב-53% (סיכון יחסי $p < 0.0001, 0.47$, רמת ראיות נמוכה), אך לא הייתה הוכחה להבדל בהישרדות הכללית (יחס סיכונים 1.11, $p = 0.47$, רמת ראיות נמוכה) ובהישרדות נטולת מחלה (יחס סיכונים 0.76, $p = 0.14$, רמת ראיות נמוכה). ניתוח משני של הנתונים העלה, כי ההשפעה על ההישרדות הייתה דומה, ללא קשר לסוג הטיפול המקומי (כ"נ לעומת ר"ס).

מסקנת ביניים היא, כי הוספת קכ"מ לטיפול מקומי (כ"נ או ר"ס) מקטינה את שיעור ההישגות של המחלה במוח, אך אינה משפיעה על ההישרדות הכללית ומעלה סיכון לנזק קוגניטיבי.

כריתה בניתוח לעומת רדיוכירורגיה סטראוטקטית

ר"ס נחשבת לצורת טיפול זעיר-פולשנית בעלת יתרונות רבים עבור חולי סרטן עם ג"מ. היא יכולה להינתן למטופלים שלא במסגרת אשפוז ולכן לעיתים קרובות מוצעת כקו טיפולי ראשון, בעיקר כאשר הנגעים קטנים (פחות מ-1 ס"מ), מרובים, לא נגישים מבחינה כירורגית או שנמצאים בעומק הרקמה. סיבה נוספת היא כאשר למטופלים מחלות רקע מרובות שלא יאפשרו להם לעמוד בטיפול הקונבנציונאלי הניתוחי. למרות זאת, לכ"נ ממשיך להיות תפקיד ייחודי בניהול נגעים הגורמים לאפקט מסה או לנגעים הגורמים לבצקת היקפית משמעותית או הידרוקן חריף, בייחוד בגומה האחורית [1].

בשנת 2008 הותחל נמ"א ראשון להשוואת הטיפול בר"ס לעומת כ"נ בג"מ בודדת. הגיוס למחקר היה נמוך והתוצאות הראשוניות דווחו בתקציר בלבד [16]. בניתוח רב משתנים, הודגם כי ר"ס הייתה קשורה לפי שלושה יותר סיכון להישגות מקומיות בהשוואה לכ"נ. מבחינת הישרדות כללית, הודגם יתרון מובהק לקבוצה שעברה כ"נ. בנמ"א אחר שפורסם באותה שנה על ידי Muacevic וחב' [17], מטופלים עם ג"מ בודדת קטנה (עד 3 ס"מ קוטר מירבי), ציון תפקודי גבוה וממאירות מערכתית יציבה סווגו באקראי לטיפול בר"ס או לטיפול משולב של כ"נ עם קכ"מ. מחקר זה תוכנן במקור לגייס 240 מטופלים אולם פעם נוספת, עקב גיוס נמוך, רק 64 מטופלים הוכללו במחקר. התוצאות העלו הישרדות חציונית של

על איכות חיי המטופלים. עלותם אף היא גדולה יותר. כ"נ יחד עם ר"ס נמצא כשילוב הטיפול היעיל ביותר מבחינת הישרדות ומשך תקופה ללא הישנות מחלת המוח [24]. מסקנת הביניים הייתה, כי לטיפול משולב של כ"נ וקרינה יש ככל הנראה עדיפות על פני כ"נ בלבד, עם עדיפות יחסית לר"ס על פני קכ"מ מבחינת סיכון לנזק קוגניטיבי.

לסיכום

במאמר זה, סקרנו את המחקרים בעלי בקרת הקצאה אקראית שפורסמו בשלושת העשורים האחרונים ושמשווים צורות טיפול שונות בגרורות בודדות במוח. שיטות הטיפול הקיימות כיום עבור מטופלים עם גרורות בודדות במוח הן מגוונות. בחירת צורת הטיפול המועדפת והנכונה ביותר עבור כל מטופל היא מאתגרת, מצריכה מעורבות של צוות רב תחומי וצריכה להיות מותאמת אישית למטופל. בבחירת צורת הטיפול יש להתחשב בהשפעה על ההישרדות הכללית, על הסיכוי להישנות מחלת המוח, השפעות קוגניטיביות, השפעות על איכות חיים ולעיתים גם בשיקולים כלכליים.

בנוסף, הצגנו בסקירתנו זו שני מחקרים שבאנליזה מאוחרת (כעבור שנים מהמחקר המקורי) המבוססת על מדדי פרוגנוזה חדשים, התקבלו תוצאות ומסקנות שונות מהמחקר הראשוני, כתלות בפרוגנוזה המשוערת עבור כל מטופל. התאמה אישית זו מקבלת משנה תוקף בעידן הנוכחי של טיפולים ביולוגיים ואימונולוגיים מוכוונים מטה. למרות הקושי הרב בגיוס כל כך בררני של מטופלים למחקרים מבוקרי הקצאה אקראית, אין מנוס מלהביא בחשבון הן את מדדי הפרוגנוזה האישיים המלווים כל תת סוג של גרורה במוח והן את הפרופיל המולקולרי של מחלת הסרטן.

בודדת. המנותחים סווגו באקראי לטיפול משלים בר"ס או בקכ"מ. שיעור התמותה שמקורו במוח כעבור שנתיים מהטיפול היה 66% בקבוצה שטופלה בר"ס לעומת 31% בקבוצה שטופלה בקכ"מ ($p = 0.015$), ושיעור ההישרדות הכללית היה 10% לעומת 37%, בהתאמה ($p = 0.046$). מסקנת הכותבים הייתה, כי לא נמצאה עדיפות במחקר לטיפול בר"ס במחקר, אך החוקרים מציינים את עוצמתו הנמוכה וכי יש צורך במחקרים נוספים. כמו כן, במחקר המשך לנוכחי נבדקו הבדלים באיכות חיים בין שתי הקבוצות. נמצא, כי למרות שהשפעות הלוואי היו גבוהות יותר בקבוצה שטופלה בקכ"מ, המצב הבריאותי הכללי, התפקוד הגופני והחשש מפני העתיד היו גרועים יותר בקבוצה שטופלה בר"ס [21].

בשנת 2017 פורסם על ידי Brown וחב' [22] נמ"א שמשווה טיפול בקכ"מ לעומת ר"ס במטופלים שעברו כ"נ של ג"מ בודדת. סך הכול 194 מטופלים סווגו באקראי לטיפול בר"ס או בקכ"מ. החוקרים בדקו את משך הזמן ללא הידרדרות קוגניטיבית והישרדות כללית. הקבוצה שטופלה בר"ס שמרה זמן רב יותר על המצב הקוגניטיבי ההתחלתי (חציון 3.7 חודשים לעומת 3 חודשים, בהתאמה; יחס סיכונים $0.47, p < 0.0001$). הידרדרות קוגניטיבית לאחר שישה חודשים הייתה פחות שכיחה במטופלים שטופלו בר"ס בהשוואה לאלו שטופלו בקכ"מ (52% לעומת 85%, בהתאמה; $p < 0.00031$). לא נמצא הבדל מובהק סטטיסטית בין שתי הקבוצות בחציון ההישרדות הכללית (12.2 חודשים ו-11.6 חודשים עבור ר"ס וקכ"מ, בהתאמה; $p = 0.7$). מסקנת הכותבים הייתה, כי ירידה קוגניטיבית שכיחה יותר בטיפול בקכ"מ לעומת ר"ס ללא הבדל בהישרדות הכללית, ולכן מומלץ לשקול ר"ס לאחר כ"נ של ג"מ בודדת.

Mahajan וחב' [23] פרסמו נמ"א שכלל 132 מטופלים עם כ"נ מלאה של 1-3 ג"מ וציון תפקודי גבוה. המטופלים סווגו באקראי לטיפול בר"ס עד 30 יום מהכריתה בניתוח (64 מטופלים) או להשגחה בלבד (68 מטופלים). הכותבים מצאו הבדל מובהק מבחינת הסיכון לחזרה מקומית לטובת הקבוצה שקיבלה ר"ס. שיעור המטופלים ללא חזרה מקומית במשך 12 חודשים מהטיפול היה 43% ו-72% בקבוצות ללא ועם ר"ס, בהתאמה (יחס סיכונים $0.46, p = 0.015$). מסקנת הכותבים הייתה, כי טיפול בר"ס במטופלים עם 1-3 ג"מ שעברו כ"נ מלאה מוריד הישנות מקומית לעומת השגחה בלבד. יתרה מכך, 46% מהמטופלים שעברו כ"נ בלבד ו-38% מהמטופלים שעברו כ"נ ור"ס קיבלו בסופו של דבר גם קכ"מ (ללא הבדל מובהק סטטיסטי).

בשנת 2015, Kimmell וחב' [24] פרסמו מחקר השוואתי שבו דירגו את אפשרויות הטיפול השונות בג"מ בודדת בהקשר של עלות מול תועלת והשפעה על איכות חיים. מאמר זה התבסס על מחקרים רטרוספקטיביים רבים, אך כלל גם מספר נמ"א. כל אחד מהטיפולים המשולבים (קרי כ"נ + ר"ס, קכ"מ + קכ"מ ור"ס + קכ"מ) נמצאו כיעילים יותר מהטיפולים הבודדים, ללא השפעה שלילית משמעותית

מחבר מכתוב: יוסף לביב
המחלקה לנוירוכירורגיה
בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין
פתח תקווה
רחוב זאב ז'בוטינסקי 39, 49100
דוא"ל: yossilaviv@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Schiff D*. Single Brain Metastasis. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3:89-99.
2. *El Shafie RA, Paul A, Bernhardt D*, et al. Evaluation of Stereotactic Radiotherapy of the Resection Cavity After Surgery of Brain Metastases Compared to Postoperative Whole-Brain Radiotherapy (ESTRON)-A Single-Center Prospective Randomized Trial. *Neurosurgery* 2018;83:566-573.
3. *Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ*. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79:210-216.
4. *Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M*, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:1537-1570.
5. *Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW*, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
6. *Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM*, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-590.
7. *Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H*, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711-717.
8. *Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP*, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-1476.
9. *Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF*, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama* 1998;280:1485-1489.
10. *Aoyama H, Shirato H, Tago M*, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;295:2483-2491.
11. *Chang EL, Wefel JS, Hess KR*, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-1044.
12. *Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV*, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;316:401-409.
13. *Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U*, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: EORTC 22952-26001 study results. *J Clin Oncol* 2011;29:134-141.
14. *Soon YY, Tham IW, Lim KH, Koh WY, Lu JJ*. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009454.
15. *Roos DE, Wirth A, Burmeister BH*, et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 2006;80:318-322.
16. *Lang F*. Conventional surgery versus stereotactic radiosurgery in the treatment of single brain metastases: a prospective study with both randomized and nonrandomized arms. . Seventy-sixth AANS 2008.
17. *Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW*. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87:299-307.
18. *Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E*, et al. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:243-247.
19. *Liu Z, He S, Li L*. Comparison of Surgical Resection and Stereotactic Radiosurgery in the Initial Treatment of Brain Metastasis. *Stereotact Funct Neurosurg* 98:404-415;2020
20. *Kępa L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K*, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2016;121:217-224.
21. *Kępa L, Tyc-Szczepaniak D, Osowiecka K, Sprawka A, Trąbska-Kluch B, Czeremyszynska B*. Quality of life after whole brain radiotherapy compared with radiosurgery of the tumor bed: results from a randomized trial. *Clin Transl Oncol* 2018;20:150-159.
22. *Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH*, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049-1060.
23. *Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF*, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1040-1048.
24. *Kimmell KT, LaSota E, Weil RJ, Marko NF*. Comparative Effectiveness Analysis of Treatment Options for Single Brain Metastasis. *World Neurosurg* 2015;84:1316-1332.
25. *Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC*, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2017;12:106.