

סיווג שאתות ראש וצוואר: המהדורה השמינית של הוועדה האמריקאית למשנתפת למחלות הסרטן - מה חדש?

תקציר:

ניר הירשהורן
ג'פרי וינברגר
רון אלישר

מחלקת אף-אוזן-גרון / ניתוחי ראש
וצוואר, בית החולים האוניברסיטאי
הדסה, ירושלים

סיווג שאתות בהתאם להנחיות הוועדה האמריקאית למשנתפת לסרטן הפך עם השנים לדרך המקובלת למיון, ומכאן לניבוי הישרדות ולתכנון טיפול. המהדורה השמינית כוללת שינויים המבוססים על ההתקדמות בהבנת התפתחות שאתות ראש וצוואר. נכללו בה שינויים בעלי תמיכה עובדתית איתנה השומרת על האיזון בין רפואה מבוססת אוכלוסייה ורפואה מותאמת אישית. נדון בשינויים העיקריים במהדורה השמינית לסיווג שאתות ראש וצוואר, יחד עם הצגת פרשות חולים מייצגות, תוך הבנת הרקע לשינוי וההשפעה על הטיפול ועל מדדי הישרדות.

השינויים העיקריים במהדורה החדשה כוללים: (1) סיווג נפרד עבור שאתות לוע הפה (oropharynx) הקשורות לנגיף הפפילומה (HPV) מתתי זנים (subtypes) העלולים לגרום בסיכון גבוה לממאירות. שאתות הלוע מסווגות כעת לשלוש קבוצות נפרדות – שאתות לוע האף (nasopharynx), שאתות לוע הפה הקשורות לנגיף פפילומה בסיכון גבוה (P16 חיובי), ושאתות התת לוע (hypopharynx) יחד עם שאת לוע הפה שאינה קשורה לנגיף הפפילומה (P16 שלילי). נדון על הסיווג הקליני/דימוי ובנפרד על הסיווג הפתולוגי, הן של השאת הראשונית והן של פיזור קשריות הלימפה בשאתות לוע הפה הקשורות לנגיף הפפילומה; (2) הטמעת פריצת קופסית קשריות הלימפה כמדד מנבא הישרדות עבור פיזור מחלה אזורית בשאתות שאינן קשורות למחולל שהוא נגיף; (3) שילוב עומק החדירה במיון שאתות חלל הפה, כך שכל 5 מ"מ של חדירה מעלה שלב במחלה, זאת כדי להשיג עקביות ויכולת ניבוי הישרדות של חולים באותה קבוצה, יחד עם הבחנה מבדלת בסוגיית הישרדות של חולים בקבוצות השונות; (4) שינוי שלב המחלה בשאתות לוע האף בהקשר של מעורבות השרירים הפטריגואידים (pterygoid muscles) ועוטפי עמוד השדרה (prevertebral muscle). נדון על הרקע לשינויים, תוך כדי המחשת ההבדלים בסיווג חולים הלוקים בשאתות ראש וצוואר באתרים שונים.

מילות מפתח: שאתות ראש וצוואר; סיווג שאתות; הוועדה האמריקאית למשנתפת לשאתות; נגיף הפפילומה.

KEY WORDS: Head and neck tumors; Tumor staging system; The American Joint Committee on Cancer; Human papillomavirus

הקדמה

הוועדה האמריקאית למשנתפת לשאתות החלה את עבודתה בשנת 1977, כאשר פרסמה לראשונה קווים מנחים ראשוניים לסיווג שאתות. הוועדה המשיכה את עבודתה במהלך השנים, והמהדורה השמינית תוקפה בתחילת שנת 2018 [1]. הוועדה כללה מומחים בעלי שם עולמי מתחומי מקצוע מגוונים, הכוללים בין השאר כירורגים, אונקולוגים, אונקולוגים, פתולוגים, רופאי דימות, סטטיסטיקאים, חוקרים, ומומחי תיעוד רפואי מכל העולם. החל משנת 1987 (מהדורה רביעית) חל איחוד בסיווג הוועדה האמריקאית למשנתפת לשאתות (AJCC) והאיגוד הבינלאומי לבקרת סרטן (UICC) [2].

העקרונות הראשיים שעמדו בפני הוועדה כללו את היכולת לנבא הישרדות באופן עקבי בין חולים באותו שלב מחלה, היכולת להבדיל מדדי הישרדות מקבוצות חולים אחרות, ושמידה על היקף קבוצות חולים המאפשר חקירה סטטיסטית בהמשך [3], כל זאת תוך הקפדה על האיזון העדין שבין מורכבות תהליך הסיווג אל מול נוחות השימוש, והאיזון בין רפואה מותאמת אישית לרפואה מבוססת אוכלוסייה [4]. שיטת סיווג שאתות אחידה בכל מקום בעולם מאפשרת שפה משותפת, מעקב הדדי ושיתוף ידע [5]. מכיוון שהטיפול בחלק מהחולים, בחלק מאתרי השאתות, אינו משלב כריתה כירורגית, הוגדרו בנפרד סיווג קליני/דימוי ולעומתו סיווג פתולוגי (pTNM, cTNM), השונים זה מזה.

(כ-5% בשנה) במקביל לשינוי אפידמיולוגי מהותי (מחלה המופיעה יותר בצעירים ובלא מעשנים) [7]. קבוצות מחקר שונות בוחנות האם ניתן לשנות את הטיפול המומלץ, על ידי הפחתת העומס הטיפולי (de-escalation) [8]. לכן לראשונה, שאתות הלוע (פרינקס) מסווגות במהדורה השמינית לשלושה פרקים נפרדים: שאתות לוע האף (נאזופארינקס), שאתות הלוע התחתון (היפופארינקס) יחד עם שאתות לוע הפה שאינן קשורות לנגיף הפפילומה, ושאתות חלל הלוע הקשורות לנגיף הפפילומה בסיכון גבוה לממאירות.

הסיווג הנפרד לשאתות לוע הפה הקשורות לנגיף הפפילומה, מתגבר על הליקויים במהדורות המיון והסיווג הקודמות, שכשלו ביכולת ניבוי ההישרדות ובשמירה על עקביות הצלחת הטיפול באותה קבוצת חולים, בנוסף לכישלון ביכולת להבדיל בין סיכויי ההישרדות של חולים בשלבי מחלה אחרים.

האבחנה של נגיף הפפילומה מתבצעת במספר שיטות מעבדה. בעיקרן, צביעה אימונוהיסטוכימית של חלבון p16, אשר מוגדרת כחיובית אם לפחות 75% מהגרעינים (nuclear) נצבעים בעוצמה (intensity) בינונית +2/3. p16 הוא חלבון תאי מסוג מעכב (tumor suppressor protein) שרמתו עולה (משוב הפוך) עם פירוק p53 ופירוק pRB. כך הוא מהווה תחליף אמין להדגמה ישירה של נוכחות הנגיף (חלבון E7 נגיפי גורר חוסר פעילות pRB ובכך עלייה ברמת p16) [9]. שיטת מעבדה נוספת, אך יקרה ולרוב אינה נחוצה או זמינה, מתבססת על סליל גנומי המאתר רצף נגיפי על גבי הכרומוזום (In-situ hybridization) [10].

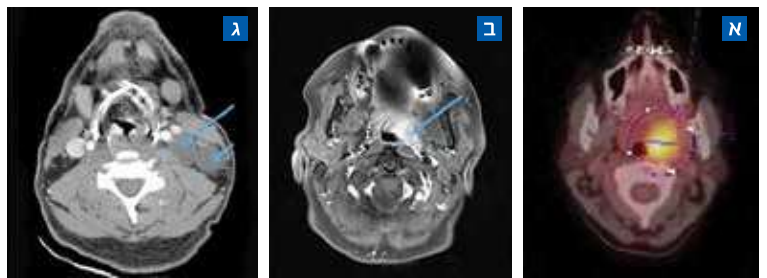
בנוסף לסיווג של שאתות חלל הלוע בהתאם להימצאות נגיף הפפילומה, ממינים שאתות על פי מדדים קליניים/דימויים או על פי תוצאות הבדיקה הפתולוגית. זאת כיוון שחלק ניכר משאתות חלל הלוע מטופלות בקרינה ובכימותרפיה ללא ניתוח.

השינויים העיקריים בגידולי חלל הלוע הקשורים לנגיף הפפילומה הם: (1) במיון שאתות ראשוניות (T) בשלב מתקדם (T4), אין תת-חלוקה נוספת (T4b ו-T4a), מכיוון שלא נמצא הבדל בהישרדות במחלה מתקדמת שמקיפה את העורק התרדמני (carotid artery) או מערבת את השרירים הפטריגואידים [11]; (2) לפריצה מגבולות קופסית קשרית לימפה (Extra Nodal Extension) אין משמעות בסיווג; (3) סיווג קליני של פיזור מחלה בקשריות לימפה מושפע מצד הפיזור (ipsilateral, contralateral) ומגודל הקשריות (סף 6 סנטימטרים). סיווג פתולוגי מושפע ממספר הקשריות המעורבות (סף 4 קשריות); (4) שלב המחלה (stage), התלוי בשילוב פרמטרים אודות השאת הראשונית (T) והפיזור הלימפטי (N), השתנה משמעותית, כך שמחלה עם פיזור לימפטי N1, או מחלה ראשונית בגודל 2-4 סנטימטרים (T2), עדיין מוגדרות כשלב 1 (Stage 1).

המחשת העדכונים במהדורה השמינית: בתמונה הראשונה מוצג חולה בן 59 שנים שהסתמן עם שאת בשקד (tonsil), משמאל, שנמצא חיובי לצביעת p16. בירור בבדיקת דימות העלה, כי השאת הראשונית היא בגודל של 3 ס"מ, אינה מערבת את השרירים הפטריגואידים ואינה מקיפה את העורק התרדמני. בנוסף, קיים פיזור של מספר קשריות לימפה חד צדדיות בגודל הקטן מ-6 ס"מ. על פי המהדורה השמינית לסיווג שאתות ראש וצוואר, החולה מוגדר כ-T2N1M0, דהיינו בשלב מחלה 1 (stage). המהדורה השביעית

תמונה 1:

שאת בלוע הפה (oropharynx) חיובית לצביעת p16. א. שאת בקוטר 3 סנטימטרים הקולטת סימון רדיואקטיבי בשקד (tonsil) השמאלי על פי הדמית PET באמצעות סוכר מסומן. ב. חתך אקסילי בתהודה מגנטית ברצף T2 המדגים גידול בשקד השמאלי (מסומן בחץ ג). חתך אקסילי בטומוגרפיה מחשבית (CT) עם חומר ניגוד המדגים מספר קשריות לימפה מוגדלות בצוואר השמאלי בקוטר קטן מ-6 סנטימטרים. (מסומנות בחיצים)



עם זאת, יש להמשיך ולתעד נתונים שונים הקשורים לחולה שאינם מופיעים כיום בתהליך הסיווג, וזאת כדי לבחון בעתיד את שילובם בסיווג ובהנחיות. לדוגמה, מחלות רקע, מצב נפשי, עישון (מספר שנות קופסה), צריכת אלכוהול, מצב תזונתי, אובדן משקל (עשירות ממשקל הגוף בשלושה חודשים) ותפקוד יומיומי (כדוגמת סיווג על שם קרנופסקי או ECOG). באותו אופן, יש להקפיד על תיעוד נתונים הקשורים למחלה, כגון תיאור השאת הראשונית – ממוקדת או רב-מוקדית, חדירה לכלי לימפה או דם, חדירה לעצב בעל שם, הימצאות תאי שאת באיים מרוחקים (tumor satellites) מהשאת העיקרית (worst pattern of invasion), ותיאור מידת הפיזור הלימפטי (תחנה צווארית מעורבת) [4].

במהדורה השמינית חלו מספר שינויים בסיווג שאתות. העדכונים העיקריים מתייחסים לשאתות חלל הלוע (oropharynx), למעורבות קשריות לימפה (nodal staging), לסיווג שאתות לוע האף (nasopharynx), לשאתות חלל הפה (oral cavity), לשאתות תאי אפיתל מסוג תאי שקש ממקור לא ידוע (primary unknown cancer) ולשאתות עור באזור הראש והצוואר שאינן מלנומה (cutaneous non-melanoma carcinoma) ואינן קרצינומה על שם מרקל (Merkel cell carcinoma).

בסקירה הנוכחית נציג את השינויים העיקריים במהדורה החדשה ונעמוד על משמעותם. כמו כן, נצרך דוגמאות של חולים בהם סיווג המחלה השתנה באופן דרמטי במעבר מהמהדורה השביעית למהדורה השמינית, וזאת כדי להמחיש את הנקודות העיקריות שבהן דנה הוועדה.

סיווג שאתות חלל הלוע (Oropharynx)

השינוי המשמעותי ביותר בסיווג שאתות ראש וצוואר חל בהתייחסות לשאתות חלל הלוע. מאמרים רבים שפורסמו בשנים האחרונות מדגישים את ההבדל בתוצאי הטיפול בשאתות חלל הלוע הקשורות לנגיף הפפילומה (HPV) מתתי זנים (sub-types) בסיכון גבוה לממאירות (ובעיקרם זנים 16, 18), שבהם ההצלחה הטיפולית טובה לאין ערוך בהשוואה לשאתות חלל הלוע שאינן קשורות לנגיף הפפילומה [6]. כל זאת, תוך כדי הבנה כי בעשור האחרון, ההיארעות של שאתות לוע הפה הקשורות לנגיף הפפילומה עולה באופן הדרגתי

ומנבא הישרדות. בעבודות מחקר עדכניות הודגמו ממצאים דומים [14]. עומק חדירת השאת הראשונית בלשון לא שולב בהגדרת שלב המחלה עד כתיבת המהדורה השמינית לשאתות ראש וצוואר.

מנגד, עד יישום המהדורה השמינית, חדירה לשרירי הלשון החיצוניים (extrinsic tongue muscles) העידה על שלב מחלה מתקדם (T4), אף כי הודגמה אי התאמה וחוסר אחידות בין האבחנה הקלינית/דימוית לבין האבחנה הפתולוגית ביחס למעורבות שרירי הלשון החיצוניים [15]. חוסר ההתאמה גרר חוסר אחידות, בלבול, ופגיעה ביכולת ניבוי ההישרדות. השינויים העיקריים בסיווג שאת ראשונית של הלשון:

- (1) עומק חדירה מעלה את דרגת המחלה. עומק חדירה עד 5 מ"מ מוגדר כ-T1, חדירה בין 5-10 מ"מ מוגדרת כ-T2, ועומק חדירה מעל 10 מ"מ מוגדר כ-T3;
- (2) הוסרה ההגדרה של שאת מתקדמת על פי מעורבות שרירי הלשון החיצוניים.

המחשת העדכונים במהדורה השמינית: חולה עם שאת לשון של חלל הפה בגודל 19 מ"מ ועומק חדירה של 14 מ"מ מוגדר על פי המהדורה השמינית בשלב T3, ובהתאמה, מוגדר בשלב (stage) 3. מנגד, אותו חולה הוגדר במהדורה השביעית כ-T1 ובהתאמה, בשלב 1.

סיווג שאתות לוע האף (Nasopharynx)

עם השנים התפתחו אמצעי הדימויות וחל שיפור באופן מתן הטיפול הלא כירורגי בשאתות לוע האף ממקור תאי אפיתל. שינויים אלה גררו, בהתאמה, שיפור באבחון מעורבות האזור התת-טמפוראלי (Infra temporal space) לעומת מעורבות שרירי

הלעיסה (masticator muscle), יחד עם שיפור בהישרדות בתגובה לטיפול בקרינה גם בחולים עם מעורבות השרירים הפטריגואידים (pterygoid muscles) והשרירים העוטפים את עמוד השדרה (pre vertebral muscles) [16]. בנוסף, התברר כי ההגדרה שהייתה קיימת במהדורה השביעית לגבי פיזור לימפטי מעל עצם הבריש (supra clavicular), אינה בהירה דיה, ועל כן יש להוסיף סמן אנטומי (land mark) על פי גבול התחתון של סחוס הקריקואיד (cricoid).

השינויים העיקריים בסיווג שאתות לוע האף: (1) שאת המערבת שרירים פטריגואידים (מרכזי וצדי – lateral, medial) והעוטפים את עמוד השדרה מוגדר עדיין בשלב שאת מוקדם יחסית, T2; (2) קשרית לימפה הנמצאת מעל עצם הבריש תוגדר כעת כקשרית הנמצאת מתחת לגבול התחתון של

תמונה 2:

דימויות של הצוואר בחולה עם שאת ראשונית בלשון שבה מודגמת חדירת קופסית קשרית לימפה (Extra Nodal Extension). חתך אקסילי בהדמיה ממוחשבת (CT) עם חומר ניגוד בו מודגמת קשרית לימפה בודדת, בגודל 2.5 סנטימטרים, בתחנה צווארית 1A, עם סימני פריצת קופסית לכוון רקמה רכה מסביב. (מסומן בחץ)



הייתה מסווגת את אותו חולה כ-T2N2bM0, דהיינו בשלב מחלה מתקדם מאוד של 4a.

סיווג קשריות לימפה (Nodal staging)

בעבודות מחקר שונות שנחקרו בהן שאתות ראש וצוואר שאינן קשורות לגניפים (דהיינו, שאתות שאינן קשורות לגניף הפפילומה HPV-, או לגניף אפשטיין בר – EBV), נמצא כי לפריצת השאת מעבר לקופסית קשריות הלימפה (Extra Nodal Extension) קיימת השפעה שלילית על הישרדות החולה [12]. על כן, הוחלט כי פריצת הקופסית מעלה את סיווג המחלה הלימפטית. פריצת הקופסית מאובחנת לרוב בבירור דימוי וקליני (מעורבות עור מעל קשריות, חיבור צבר קשריות, חדירה לשריר או לעצב). אומנם קיימת תת-חלוקה של מידת פריצת הקופסית, עד 2 מ"מ פריצה מינימאלית (micro) לעומת פריצה מעל 2 מ"מ, או פריצה הנראית ללא מיקרוסקופ (macro), אך נכון להיום, עדיין הסיווג במהדורה השמינית אינו מבדיל בין תתי סוגי הפריצה.

השינויים העיקריים בסיווג פיזור קשריות לימפה בשאתות ראש וצוואר שאינם קשורים לגניפים: (1) הרעת שלב המחלה אם מוגדרת פריצת קופסית; (2) פריצה המוגדרת בחקירה היסטולוגית מעלה שלב מחלה אחד ביחס לפיזור דומה אם לא קיימת פריצה; (3) פריצה המובחנת קלינית/דימוית מוגדרת כ-N3b.

המחשת העדכונים במהדורה השמינית: בתמונה השנייה מוצגת פרשת חולה בת 41 שנים עם שאת ראשונית בקצה הלשון. בבדיקה גופנית ניתן להבחין כי העור באזור תחנה 1A, מעל קשרית מוגדלת נמושה, הוא דבוק ומעורב. גם בבדיקת דימויות הודגמה קשרית בודדת, מוגדלת, חריגה, בגודל 2.5 סנטימטרים, עם פריצת מחלה לרקמה הרכה שמסביב לקשרית. במהדורה השמינית לסיווג שאתות ראש וצוואר, מוגדר פיזור המחלה הלימפטית כ-N3b, בעוד שבמהדורה הקודמת הוא היה מוגדר כ-T1. קיימת החמרה בשלב המחלה על משמעותי הטיפולים ומנבאי ההישרדות.

סיווג שאתות חלל הפה (Oral cavity)

עוד באמצע שנות השמונים [13] הודגם, כי עומק חדירת גידול בלשון (בדומה לשאתות העור) מנבא פיזור לימפטי

בניגוד למהדורות הקודמות, הסיווג נמצא כעת יחד עם שאר שאתות ראש וצוואר; (2) במהדורות הסיווג הקודמות הוגדרו מדדים מנבאי הישרדות נמוכה, כגון, עומק חדירה מעל 2 מ"מ, חדירה עצבית ורמת התמיינות (differentiation) נמוכה, אשר הובילו להתייחסות שונה לחולה, ללא השפעה על דרגת המחלה. במהדורה השמינית, חלק ממדדים אלה הוטמעו למערכת הסיווג, כך שעובי חדירה מעל 6 מ"מ וחדירה עצבית מוגדרים כעת כ-T3; (3) שאת בעור מעבר ל-4 ס"מ מוגדרת כ-T3[17].

לסיכום

המהדורה השמינית לסיווג שאתות ראש וצוואר משמשת את הרופאים המטפלים החל מתחילת 2018. נודעת חשיבות רבה בהכרת ההבדל בין הסיווג הנוכחי והקודם בשאתות ראש וצוואר. שינוי בסיווג עלול לגרום להטיה בהבנה ובפירוש המלצות מחקרים המתבססים על שיטות סווג קודמות. המהדורה המעודכנת כוללת מספר שינויים, בעיקרם בסיווג שאתות חלל הלוע (oropharynx) הקשור לנגיף הפפילומה (HPV), בסיווג פיזור לימפטי (nodal staging) של שאתות ראש וצוואר שאינן קשורות לנגיפים, ובסיווג שאתות חלל הפה (oral cavity) ולוע האף (nasopharynx). השינויים שהוטמעו נבחנו בקפידה על פי אמינות המחקרים (אופן איסוף הנתונים, גודל המדגם, הוכחה חוזרת בקבוצות מחקר שונות), ועל פי ההשפעה על הישרדות החולים. כל זאת צריך להיעשות תוך שמירה על איזון עדין בין סיווג מבוסס אוכלוסייה אל מול רפואה מותאמת חולה (personalized medicine), על יכולת ניבוי הישרדות ועל עקביות בניבוי הישרדות בתוך קבוצות חולים והבדלתם מקבוצות חולים אחרות. במקביל, חשוב להקפיד על היקף חולים נרחב דיו בכל שלב מחלה שיאפשר לבצע ניתוחים סטטיסטיים.

מחבר מכותב: ניר הירשהורן

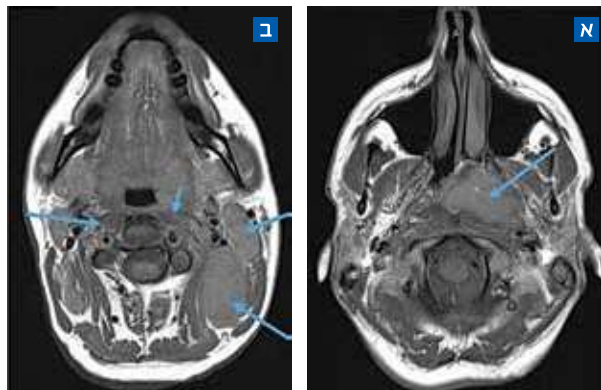
מחלקת אף-אוזן-גרונ / ניתוחי ראש וצוואר,
בית החולים האוניברסיטאי הדסה-עין-כרם
ירושלים, 91120
טלפון: 02-6776469
פקס: 02-6435090
דוא"ל: drnir@hadassah.org.il

ביבליוגרפיה

1. Bochner BH, Hansel DE, Efsthathiou JA & al, AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.; 2017. doi:10.1007/978-3-319-40618-3.
2. Huang SH & O'Sullivan B, Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(7). doi:10.1007/s11864-017-0484-y.
3. Groome PA, Schulze KM, Mackillop WJ & al, A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the tonsillar region. Cancer. 2001;92(6):1484-1494.

תמונה 3:

חולה עם שאת לוע האף (nasopharynx). חתכים אקסיליים בתהודה מגנטית המציגים א. שאת לוע האף (מסומן בחץ) הפורצת קדימה לחלל האף (nasal cavity) והצידה לחלל הלוע הצדדי (parapharyngeal space), מעורבות שריר פטריגואיד מרכזי (medial pterygoid muscle). ב. מעורבות קשריות לימפה מוגדלות עד 6 סנטימטרים צוואר שמאלי וקשריות לוע אחורי (retropharyngeal lymph nodes) (מסומן בחיצים).



סחוס הקריקואיד (עדיין אותו שלב פיזור לימפטי, N3); (3) בוטלה תת-החלוקה בשלב פיזור לימפטי מתקדם N3, כך שאין שלב מחלה נפרד לקשריות לימפה גדולה מ-6 ס"מ או לקשריות לימפה הנמצאות מתחת לגבול התחתון של הקריקואיד.

המחשת העדכונים במהדורה השמינית: בתמונה השלישית מוצגת חולה צעירה בת 24 שנים שאובחנה כלוקה בשאת לוע האף ממקור תאי אפיתל. השאת מערבת את חלל האף הקדמי, את חלל הלוע הצדי (parapharyngeal space) ואת שריר הפטריגואיד המרכזי (medial pterygoid muscle). יחד עם מעורבות קשריות לימפה חד-צדדיות עד 6 ס"מ, וקשריות לימפה משני צדי הלוע (retropharyngeal lymph nodes). השאת מסווגת על פי המהדורה השמינית כ-T2N1M0, דהיינו שלב מחלה 2, בעוד שבמהדורה הקודמת אותה שאת סווגה כ-T4N1M0, המסתכמת כשאת בשלב 4. באופן זה בא לידי ביטוי השיפור הצפוי בהישרדות.

עדכונים נוספים על פי המהדורה השמינית לסיווג שאתות ראש וצוואר

שאתות תאי אפיתל ממקור לא ידוע (Cancer Unknown Primary): (1) רק שאתות הקשורות לנגיפים (הלוע הפה הקשור לנגיף הפפילומה, או לוע האף הקשור לנגיף אפשטיין בר), מוגדרות כ-T0 (כיוון שנוכחות הנגיפים מעידה על מקור השאת ללא הדגמתה), בעוד שבשאתות שאינן קשורות לנגיפים, נמשך להגדיר את השאת ממקור לא ידוע כ-Tx; (2) שלב הפיזור הלימפטי מוגדר באופן שונה אם אינו קשור לנגיף הפפילומה (חשיבות לחדירת קופסית הקשרית), או אם הוא כן קשור לנגיף (סיווג נפרד על פי הסתמנות קלינית/ דימות לעומת סיווג תלוי תשובת פתולוגיה), בהתאם למפורט בסעיף "סיווג קשריות לימפה".

שאתות עור באזור הראש והצוואר שאינן מלנומה ואינן קרצינומה על שם מרקל (Merkel cell carcinoma): (1)

- doi:10.1002/1097-0142 (20010915)92:6<1484: AID-CNCR1473> 3.0.CO;2-W.
4. Amin MB, Greene FL, Edge SB & al, The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388.
5. Lydiatt W, Patel S, O'Sullivan B & al, Head and Neck Cancers - Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:122-137. doi:10.3322/caac.21389.
6. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P & Franceschi S, Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-475. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
7. Gillison ML, D'Souza G, Westra W & al, Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407-420. doi:10.1093/jnci/djn025.
8. Mirghani H & Blanchard P, Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;8:4-11. doi:10.1016/j.ctro.2017.10.005.
9. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B & al, Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):945-954. doi:10.1097/PAS.0b013e318253a2d1.
10. Augustin J, Outh-Gauer S, Mandavil M & al, Evaluation of the efficacy of the 4 tests (p16 immunohistochemistry, polymerase chain reaction, DNA, and RNA in situ hybridization) to evaluate a human papillomavirus infection in head and neck cancers: a cohort of 348 French squamous cell carcinomas. *Hum Pathol.* 2018;78:63-71. doi:10.1016/j.humpath.2018.04.006.
11. Farzal Z, Du E, Yim E & al, Radiographic muscle invasion not a recurrence predictor in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2018.
12. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL & al, Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016;38:E1192-E1199. doi:10.1002/hed.24190.
13. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY & al, Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986;152(4):345-350. doi:10.1016/j.ifacol.2017.08.1312.
14. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N & al, Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(6):521-529. doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506007.
15. Junn JC, Baugnon KL, Lacayo EA & al, CT accuracy of extrinsic tongue muscle invasion in oral cavity cancer. In: *American Journal of Neuroradiology.* Vol 38. ; 2017:364-370. doi:10.3174/ajnr.A4993.
16. Pan JJ, Ng WT, Zong JF & al, Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer.* 2015.
17. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B & al, Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713-720. doi:10.1016/S1470-2045(08)70178-5.

כרוניקה

יעילות ובטיחות של קולכיצין לאחר אוטם שריר הלב



הלב – 0.91, אירוע במוח – 0.26, ויחס הסיכון למקרי אשפוז שדרשו מעקפים היה 0.50. שיעור אירועי השלשול היה 9.7% בקבוצת הניסוי ו-8.9% בקבוצת הבקרה. דלקת ריאות אובחנה ב-0.9% מהנכללים הנוטלים קולכיצין וב-0% בנכללים בקבוצת האינו. המחברים מסכמים, כי נטילת מינון נמוך של קולכיצין מפחיתה משמעותית את הסיכון ללקות באירועי לב וכלי דם (NEJM 2019;381:2497).

איתן ישראלי

תארידין וחב' בדקו את השפעת מינון נמוך של קולכיצין במטופלים לאחר אוטם שריר הלב. החוקרים ערכו ניסוי אקראי כפול סמיות מבוקר, במטופלים 30 יום לאחר האוטם. סך הכול, 2,366 נכללים נטלו 0.5 מ"ג קולכיצין ליום וקבוצת הבקרה שכללה 2,379 איש נטלה אינו. נערך מעקב אחר הנכללים במשך זמן חציוני של 22.6 חודשים. שיעור התמותה בקרב הנוטלים קליכיצין היה 5.5% לעומת 7.1% בקבוצת הבקרה (HR=0.77). ערכי יחס הסיכון לתמותה מאירועי לב וכלי דם היה 0.84, דום לב שדרש החייאה – 0.83, אוטם שריר