

האם כימותרפיה קדם-ניתוחית מעלה את שיעור הסיבוכים מיד לאחר כריתת שד ושחזור?

תקציר

רקע: כימותרפיה קדם ניתוחית הוכחה כיעילה ובטוחה לפני ניתוח לסרטן השד. מטרתה להקטין את היקף השאת ולאפשר כריתה שמרנית יותר. נשאלת השאלה האם טיפול זה מגביר את הסיכון לזיהום לאחר שחזור שד מידי, בשל השפעתו על המערכת החיסונית ובשל משך הזמן הקצר יחסית בין סיום הטיפול לניתוח. בעוד ששחזור שד הופך נפוץ יותר בטיפול בסרטן השד, מעט נכתב על כימותרפיה קדם ניתוחית והשפעתה על הסיבוכים מיד לאחר ניתוח לכריתת שד ושחזור.

שיטה: זוהו 158 מטופלות (205 שדיים) שעברו ניתוח לסרטן שד/כריתה מבחנית סיכון עם שחזור מידי בין השנים 2013-2017 במרכז הרפואי קפלן. קבוצת המדגם חולקה למטופלות שקיבלו כימותרפיה קדם ניתוחית ולכאלו שלא. נאספו נתונים דמוגרפיים, גורמי סיכון, נתונים לגבי הטיפול הכירורגי וטיפול משלים, סוג השחזור ונתונים לגבי סיבוכים מידיים שזוהו לאחר הניתוח: זיהום, נמק, פעירת פצע ניתוח, סרומה, דמומת (המטומה), חשיפת משתל וכישלון המשתל. הכוללו במדגם גם נשים שעברו כריתת שד חלקית (למפקטומיה) ושחזור שד אונקופלסטי. מאפייני שתי הקבוצות הושושו סטטיסטית באמצעות מבחנים חד ורב משתנים, כאשר מטרת המחקר הראשית הייתה לנבא האם כימותרפיה נאואדז'ובנטית מעלה את שיעור הסיבוכים מיד לאחר הניתוח.

תוצאות: חמישים ושתיים מטופלות קיבלו כימותרפיה קדם ניתוחית לעומת 106 שלא קיבלו טיפול. קבוצת מטופלות הכימותרפיה הקדם ניתוחית נמצאה צעירה יותר בהשוואה לקבוצה השנייה (45 לעומת 51 שנים $P < 0.05$). שיעור הסיבוכים הכולל היה 30.3%, עם מגמה של שיעור סיבוכים נמוך יותר בקבוצת הכימותרפיה הקדם ניתוחית, אם כי לא מובהקת סטטיסטית (23% לעומת 34% $P = 0.2$). שיעור הזיהומים הכולל היה 8.8%, שוב עם מגמה של שיעור זיהומים נמוך יותר בקרב קבוצת הכימותרפיה הקדם ניתוחית (3.8% לעומת 11.3%, $P = 0.12$). סוג הכריתה ($P = 0.02$), שחזור עם משתל ($P = 0.05$) וסוכרת ($P < 0.05$) נמצאו קשורים לשיעור סיבוכים גבוה יותר.

מסקנות: הנתונים שלנו מצביעים על כך שכימותרפיה קדם ניתוחית אינה מעלה את שיעור הסיבוכים מיד לאחר הניתוח בקרב נשים שעברו ניתוח לסרטן השד או כריתה מבחנית סיכון ושחזור מידי. לכן, קבלת טיפול זה אינה סיבה למניעה או לדחיית שחזור מידי של השד.

מילת מפתח: סרטן שד; כריתת שד; שחזור שד; כימותרפיה קדם-ניתוחית.

key words: Breast Cancer; Mastectomy; Breast Reconstruction; Neoadjuvant Chemotherapy

הקדמה

הגישה הניתוחית לטיפול בסרטן השד התפתחה במידה ניכרת במהלך העשורים האחרונים, עם שינוי משמעותי המתרחש מכריתת שד נרחבת לניתוח לשימור מרבי של רקמת השד. שיעור של כ-40% מהנשים שעברו כריתת שד בארה"ב בחרו בשחזור שד והשיעור צפוי לגדול בכ-5% בשנה [1]. שחזור שד מידי הוכח כמפחית תחלואה פסיכולוגית הקשורה לסרטן השד [2,3] ועל כן חשיבותו העליונה. ההחלטה אם לבצע שחזור שד לאחר ניתוח היא

החלטה לא פשוטה הנלקחת בזמנים קשים, ורוב הנשים חוששות מהסיבוכים האפשריים לאחר הניתוח. שיעורי סיבוכים לאחר שחזור שד נבדלים על ידי גישה, ניסיון המנתח, תחלואות רקע נלוות של המטופל ומשך זמן המעקב, ויכולים להיות מסווגים לשתי קטגוריות ראשיות: סיבוכים זיהומיים ולא זיהומיים.

כימותרפיה קדם ניתוחית היא טיפול תרופתי לסרטן השד אשר מתבצע לפני הניתוח, והוכח כי הוא בטוח ויעיל. מטרת הטיפול היא להקטין את השאת, עם אפשרות לכריתה שמרנית יותר ולשיפור תוצאות אסתטיות [4-6].

טבלה 1: הליכים כירורגיים ומשחזרים כמנבאי סיבוכים בקרב כלל אוכלוסיית המחקר

P	סיבוכים		משתנה	
	א N=119 (%)	ב N=39 (%)		
0.05	82 (68.9%)	33 (84.6%)	כריתת שד מלאה	סוג הכריתה
	37 (31%)	6 (15.4%)	כריתת שד חלקית	
0.04	57 (47.8%)	26 (66.7%)	שתל סיליקון	סוג השחזור
	62 (52.1%)	13 (33.3%)	מרחיב רקמות, מתלה חופשי, אונקופלסטיקה	

עם משתל, מותחן רקמות או באמצעות מתלה חופשי (Deep Inferior Epigastric Perforator). מטופלות שעברו כריתת שד חלקית, דהיינו, למפקטומיה ושחזור אונקופלסטיה נכללו במדגם.

מחקר זה התמקד בסיבוכים מיד לאחר הניתוח המתרחשים תוך 30 יום [13]. סיבוכים שזוהו כללו: זיהום, נמק בעור, פעירת פצע הניתוח, דמומת, סרומה וחשיפת משתל. כימותרפיה קדם ניתוחית במוסדנו מורכבת מארבעה מחזורים של אדריאמיצין (60 מ"ג/מ"ר) וציקלופוספמיד (600 מ"ג/מ"ר) הניתנים פעם בשבועיים, ולאחר מכן שנים עשר מחזורים של פקליטקסל שבועי (80 מ"ג/מ"ר). הזמן עד הניתוח לאחר השלמת הטיפול לא מוכתב על ידי פרוטוקול. בחולים שקיבלו כימותרפיה קדם ניתוחית, משך הזמן הממוצע מהטיפול האחרון עד הניתוח היה חמישה שבועות (סטיית תקן $6 \pm$).

במחלקתנו, טיפולים ביולוגיים ונוגדי הורמונים אינם מופסקים במהלך הניתוח או לאחריו. שאלת המחקר העיקרית הייתה האם התרחש סיבוך כלשהו. ניתוחים סטטיסטיים בוצעו באמצעות תוכנת SPSS. המובהקות הסטטיסטית נקבעה מראש להיות $P < 0.05$. ניתוחים חד משתנים בוצעו לראשונה כדי לאפיין את שתי הקבוצות העיקריות. במודל הרגרסיה הלוגיסטית נבדק הקשר בין משתנים בלתי תלויים (משתנים שנמצאו מובהקים סטטיסטית בניתוח החד-משתני, יחד עם משתנה הכימותרפיה הקדם ניתוחית) לבין המשתנה התלוי (האם נגרם סיבוך).

תוצאות

ראשית, נבדקו גורמי סיכון (סוכרת, עישון, קרינה טרום ניתוחית) כמנבאי סיבוכים בקרב כלל אוכלוסיית המחקר שלנו, ונמצא כי סוכרת היא גורם סיכון משמעותי לכל סיבוך ($P = 0.01$). שנית, נבחנו ההליכים הכירורגיים והליכי השחזור כמנבאי סיבוכים (טבלה 1) ונמצא כי כריתת שד מלאה לעומת כריתת שד חלקית ($P = 0.05$) ושחזור באמצעות משתל ($P = 0.04$) נוטים ליותר סיבוכים לאחר הניתוח. לעומת זאת, שחזור אונקופלסטי נמצא ככרוך בפחות סיבוכים ניתוחיים ($P=0.05$), כמצופה.

בעוד שהטיפול יועד במקור לחולים עם סרטן שד מתקדם, שעבורם אפילו כריתת שד אינה אפשרית, כימותרפיה קדם ניתוחית ניתנת לעיתים קרובות גם לחולים הלוקים בסרטן שד נתיח על מנת לשפר את התוצאות האסתטיות, להגביל את היקף כריתת קשריות הלימפה מבית השחי ואת גודל השאת הנכרתת [7]. על כן, כימותרפיה קדם ניתוחית מקדמת את אפשרות שימור השד.

החשש המשותף למנתחים ולמטופלים הוא כי כימותרפיה קדם ניתוחית עשויה להגביר את הסיכון לזיהום לאחר שחזור שד מידי, בשל השפעתו על המערכת החיסונית ומאחר שקיים זמן קצר יחסית בין הכימותרפיה והניתוח. בעבודה זו, בדקנו האם כימותרפיה קדם ניתוחית מגביר את שיעור הסיבוכים מיד לאחר הניתוח בקרב מטופלות שעברו כריתת שד מלאה עם שחזור מידי או כריתת שד חלקית (למפקטומיה) עם שחזור אונקופלסטיה.

שיטות המחקר

מחקר עוקבה רטרוספקטיבי בו זוהו כל המטופלות שעברו ניתוח לסרטן שד עם שחזור מידי בין השנים 2013-2017 במרכז הרפואי קפלן. סך הכול זוהו כ-158 מטופלות (205 שדיים). אוכלוסיית המטופלות סווגה לאלו שקיבלו כימותרפיה קדם ניתוחית ($N=52$) ולאלו שלא ($N=106$). כל הניתוחים הסטטיסטיים בוצעו כשהמטופלת היא היחידה האנליטית.

נתונים נאספו מרשומות המטופלים לאחר קבלת אישור של ועדת הלסינקי המוסדית.

משתנים כגון נתונים דמוגרפים, תחלואות רקע נלוות, הוריה לכריתת השד, מאפייני המחלה, טיפול ניתוחי כולל סוג השחזור וטיפול משלים, זוהו מתוך הנתונים שלנו. תחלואות הרקע שנאספו כללו עישון (מטופלות מעשנות נתבקשו להפסיק לעשן לפחות שבועיים לפני הניתוח), סוכרת וקרינה טרום ניתוחית. הוריה לכריתת שד הייתה מפחיתת סיכון או סרטן. מאפייני המחלה שנאספו כללו את סוג השאת, מעורבות חד צדדית או דו-צדדית ומוטציית BRCA. כריתת השד הוגדרה כמשמרת עור או משמרת פטמה. שחזור הוגדר כשחזור

הכימותרפיה הקדם ניתוחית וב-36.8% מהקבוצה השנייה ($P=0.99$). השחזור השכיח ביותר הוא משתל (52.5%) ואחריו מתלה חופשי (14%) ומרחיב רקמות (6.3%) עם התפלגות כמעט וזהה בין הקבוצות ($P=0.95$).

בטבלה 4 מפורטים סיבוכים בסיווג על פי טיפול. שיעור הסיבוכים הכללי היה 30.3%. בקבוצת הכימותרפיה הקדם ניתוחית נצפה שיעור סיבוכים כולל של 23% לעומת 34% בקבוצה השנייה ($P=0.2$). שיעור הזיהומים הכולל היה 8.8%, עם נטייה לשיעור נמוך יותר בקבוצת הכימותרפיה הקדם ניתוחית, אך לא מובהק סטטיסטית (3.8% לעומת 11.3%, $P=0.12$). שאר הסיבוכים שנבדקו (נמק בעור, חשיפת משתל, פעירת צלקת ניתוחית, הוצאת משתל, דימום וסרומה) לא נמצאו מובהקים סטטיסטית בין הקבוצות. מודל הניתוח רב המשתנים כלל חמישה משתנים: גיל, סוכרת, כימותרפיה קדם ניתוחית, סוג הכריתה (מלאה/חלקית) ושיחזור עם משתל.

המודל זיהה גורם אחד כמנבא לסיבוכים: גיל על כל עלייה בשנה הסיכון לסיבוך עולה ב-4%. כימותרפיה קדם ניתוחית לא הייתה קשורה לסיכון מוגבר לסיבוכים לאחר הניתוח ($OR=0.9$, $CI=0.36-2.22$, $OR=0.8$, $OR=0.9$, $CI=0.36-2.22$).

דיון וסיכום

המחקר שלנו מראה כי כימותרפיה קדם ניתוחית אינה מעלה את שיעור הסיבוכים מיד לאחר הניתוח בנשים שעברו ניתוח לסרטן שד/כריתה מניעתית ושחזור מידי. סוכרת נמצאה כגורם סיכון משמעותי לסיבוכים מידיים לאחר הניתוח. כריתת שד מלאה כרוכה בסיכון מוגבר לסיבוכים לעומת כריתת שד חלקית. הכימותרפיה הקדם ניתוחית לא העלתה את שיעור כריתת השד החלקיות כפי שציפינו בתחילת המחקר. מבין אפשרויות השחזור השונות, שחזור עם משתל היה הנפוץ ביותר וקשור לשיעור מוגבר של סיבוכים לאחר הניתוח. במספר מחקרים שפורסמו עד כה, בחנו את הקשר בין

P	כימותרפיה קדם ניתוחית		משתנה
	לא N=106 (%)	כן N=52 (%)	
0.05>	53	45	גיל
0.84	23 (21.7%)	12 (23%)	עישון
0.28	9 (8.5%)	2 (3.8%)	סוכרת
0.02	10 (9.4%)	-	קרינה טרום ניתוחית
0.08	17 (16%)	9 (17.3%)	BRCA מוטציית

בהמשך, מאפייני אוכלוסיית המחקר שלנו נבדקו על פי סיווג לפי המנבא העיקרי: קבלת כימותרפיה קדם ניתוחית. בטבלה 2 נסקרים גורמי סיכון (סוכרת, עישון, הקרנה מוקדמת של השד) וכן גיל וקיום מוטציית BRCA בסיווג על פי סטטוס קבלת טיפול. ההבדלים בעלי משמעות סטטיסטית שנצפו בין הקבוצות: גיל צעיר יותר (45 לעומת 51 שנים, $P = 0.003$) של קבוצת הכימותרפיה הקדם ניתוחית וקרינה טרום ניתוחית, אשר נמצאה שכיחה יותר בקרב אוכלוסיית המטופלות שלא קיבלו כימותרפיה (0 לעומת 9.4% $P=0.02$).

בטבלה 3 מפורטים המשתנים הכירורגיים והמשחזרים בחלוקה לפי סטטוס קבלת הטיפול. מאפיינים אלו היו כמעט זהים בין שתי הקבוצות. כריתת שד מלאה בוצעה ב-75% מהמטופלות שקיבלו טיפול וב-71.7% מהמטופלות שלא קיבלו כימותרפיה קדם ניתוחית ($P=0.99$). כריתה חלקית (למפקטומיה) עם שחזור אונקופלסטי בוצעה ב-25% מהחולות שקיבלו כימותרפיה קדם ניתוחית לעומת 28.3% מהחולות שלא קיבלו טיפול ($P = 0.66$). מבין אלו שעברו כריתת שד, שימור פטמה בוצע ב-38.4% מקבוצת

טבלה 3: משתנים כירורגיים ומשחזרים לפי סטטוס קבלת הטיפול

P	כימותרפיה קדם ניתוחית			משתנה
	סה"כ N=158 (%)	לא N=106 (%)	כן N=52 (%)	
0.99	56 (35.4%)	37 (35%)	19 (36.5%)	כריתה משמרת עור
	59 (37.3%)	39 (36.8%)	20 (38.4%)	כריתה משמרת פטמה
0.95	83 (52.5%)	39 (36.8%)	20 (38.4%)	סוג השחזור
	10 (6.3%)	7 (6.6%)	3 (5.7%)	מותחן רקמות
	22 (14%)	14 (13.2%)	8 (15.3%)	מתלה חופשי
0.66	43 (27.2%)	30 (28.3%)	13 (25%)	כריתת שד חלקית ושחזור אונקופלסטיה

גדול שפורסם בשנת 2014, נערכה השוואה בין חולים שקיבלו כימותרפיה קדם ניתוחית ולאחר מכן כריתת שד מלאה לבין אלו שעברו כריתה בלבד, על מנת להעריך את התחלואה מיד לאחר הניתוח. נמצא, כי כימותרפיה קדם ניתוחית הפחיתה תחלואה בתת קבוצה של מטופלות שעברו שחזור שד מידי. המחקר סיכם כי כימותרפיה קדם ניתוחית היא בטוחה בנשים שעברו כריתת שד עם או בלי שחזור מידי [9]. במטה-אנליזה שפורסמה בשנת 2014 הודגם, כי כימותרפיה קדם ניתוחית לא העלתה את שיעור הסיבוכים מיד לאחר שחזור שד [10]. תוצאות מחקרנו תומכות בממצאים הנסקרים, אך המגבלה העיקרית של עבודתנו היא גודל מדגם קטן יחסית.

מסקנות

במחקר זה, כימותרפיה קדם ניתוחית לא נקשרה עם שיעור מוגבר של סיבוכים לאחר הניתוח בקרב נשים שעברו ניתוח שד ושחזור מידי. על כן, מנתחים ומטופלים יכולים להיות בטוחים כי כימותרפיה לפני ניתוח הוא בטוח, ואינו מהווה סיבה לדחייתו.

מחברת מכותבת: שרון קרקוף-סלע
 דוא"ל: drsharonkracoff@gmail.com
 sharonkr1@clalit.org.il

טבלה 4: סיבוכים בחלוקה לפי קבוצות

P	כימותרפיה קדם ניתוחית			
	סה"כ N=158 (%)	לא N=106 (%)	כן N=52 (%)	
0.2	48 (30.3%)	36 (34%)	12 (23%)	שיעור סיבוכים כללי
0.12	14 (8.8%)	12 (11.3%)	2 (3.8%)	זיהום
0.23	10 (6.3%)	5 (4.7%)	5 (9.6%)	נמק בעור
0.5	1 (0.63%)	1 (0.94%)	0	חשיפת משתל
0.1	5 (3.1%)	5 (4.7%)	0	הוצאת משתל
0.7	4 (2.53%)	3 (2.8%)	1 (1.9%)	דימום
0.68	11 (7%)	8 (7.54%)	3 (5.77%)	פעירת צלקת ניתוחית
0.98	3 (1.9%)	2 (1.88%)	1 (1.9%)	סרומה

טיפול נאואדז'ובנטי לסיבוכים שלאחר הניתוח. במחקר רטרוספקטיבי שפורסם בשנת 1999 נבחנו מטופלות שעברו כימותרפיה קדם ניתוחית ולאחר מכן כריתת שד מלאה עם שחזור מידי מסוג TRAM [8]. מסקנת החוקרים הייתה, כי שחזור זה מתאפשר בבטחה בחולים לאחר כימותרפיה קדם ניתוחית. במחקר רטרוספקטיבי

ביבליוגרפיה

- Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ & al, A paradigm shift in US Breast reconstruction: increasing implant rates. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;131(1):15-23.
- Dean C, Chetty U & Forrest A, Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. *The Lancet*. 1983;321(8322):459-62.
- Al-Ghazal S, Sully L, Fallowfield L & Blamey R, The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *European Journal of Surgical Oncology*. 2000;26(1):17-9.
- Gralow JR, Burstein HJ, Wood W & al, Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(5):814-9.
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A & al, Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(12):1940-9.
- arciBerawal S, Schwartz GF, Komarnický L & al, Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: Long-term results. *The breast journal*. 2006;12(2):159-64.
- Sikov WM, General principles of neoadjuvant therapy for breast cancer. UpToDate. 2018.
- Deutsch MF, Smith M, Wang B & al, Immediate breast reconstruction with the TRAM flap after neoadjuvant therapy. *Annals of plastic surgery*. 1999;42(3):240-4.
- Abt NB, Flores JM, Baltodano PA & al, Neoadjuvant chemotherapy and short-term morbidity in patients undergoing mastectomy with and without breast reconstruction. *JAMA surgery*. 2014;149(10):1068-76.
- Song J, Zhang X, Liu Q & al, Impact of neoadjuvant chemotherapy on immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e98225.