

# ניתוח מפחית תאים (Cytoreductive surgery) בשילוב עם כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית (HIPEC) לטיפול בגרורות צפקיות ממקור סרטן הכרכשת והחלחולת - ניסיונו במאה מקרים ראשונים

תקציר:

יניב ברגר  
הראל יעקבי  
יניב זגר  
אלכסנדר לבדב  
מרדכי גוטמן  
אביעד הופמן

המחלקה לכירורגיה ב', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן, מסונפת לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

**הקדמה:** ניתוח מפחית תאים (cytoreductive surgery) בשילוב עם כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) הופך לטיפול מקובל בחולים נבחרים עם פיזור גרורות בצפק שמקורן בסרטן הכרכשת והחלחולת. אנו מציגים את ניסיונו במאה מקרים ראשונים שעברו טיפול משולב זה. **שיטות:** הניתוחים בוצעו בין אפריל 2009 לאוגוסט 2016. כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית ניתנה בשיטה "פתוחה" עד ינואר 2014 ובשיטה "סגורה" לאחר מכן. כתרופה כימותרפית השתמשנו ב-Mitomycin-C שהוזלפה במשך 90 דקות בטמפרטורה ממוצעת של 42 מ"צ.

**תוצאות:** מאה ניתוחים בוצעו ב-94 חולים (64 נשים) שלקו בסרטן הכרכשת (n=89) והחלחולת (n=5) בגיל חציוני של 62 שנים (טווח 22-83). כריתה שלמה של הגרורות (CC score של 0 או 1) הושגה ב-91 ניתוחים. הניתוח נמשך בממוצע  $7.5 \pm 2.3$  שעות, במהלכו מספר האיברים החציוני שנכרתו היה 2 (טווח 0-6) ומשך האשפוז החציוני לאחריו היה תשעה ימים (טווח 5-101). שיעור של 54% מהניתוחים לוו בסיבוכים לאחר הניתוח ושיעור הסיבוכים המשמעותיים (קלביאן-דינדו 3-4) היה 12%. שלושה חולים (3%) נפטרו ב-90 הימים שלאחר הניתוח. גורמים שנמצאו קשורים סטטיסטית להתפתחות סיבוך בתר ניתוחי כללו מדד פיזור צפקי (PCI) גבוה, מספר גבוה יותר של כריתות איברים והשקות ומשך ניתוח ארוך יותר. משך המעקב החציוני לאחר הניתוח היה 2.1 שנים שבמהלכו 50 חולים נפטרו. הישרדות הכוללת החציונית הייתה 3.1 שנים והישרדות החציונית ללא מחלה הייתה 10.7 חודשים. שבעה חולים שרדו מעל חמש שנים לאחר הניתוח. גורמים שנמצאו קשורים להישרדות כוללת פחותה כללו PCI גבוה ופיתוח סיבוך בתר ניתוחי משמעותי.

**מסקנות:** נמ"ת עם כהת"צ הוא טיפול ישים ובטוח לפיזור צפקי ממקור סרטן הכרכשת והחלחולת. טיפול זה עשוי להקנות יתרון הישרדות ארוכת טווח בחולים נבחרים.

טיפול מפחית תאים; כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית; גרורות צפקיות; סרטן הכרכשת; סרטן החלחולת. מילות מפתח: KEY WORDS: Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; peritoneal carcinomatosis; Colon cancer; Rectal cancer

והחלחולת (סכ"ח<sup>3</sup>). ההיגיון העומד מאחורי טיפול זה הוא כריתה כירורגית של כל הגרורות הצפקיות המאקרוסקופיות ולאחריה שטיפת חלל הצפק בכימותרפיה מחוממת שמטרתה הכחדת גרורות מיקרוסקופיות ותאי גידול מבודדים. יעילות טיפול זה הודגמה במחקרים רטרוספקטיביים מרובים ובמחקר פרוספקטיבי רנדומאלי מבוקר אחד, בו חולי סכ"ח שטופלו בנמ"ת/כהת"צ היו בעלי הישרדות ארוכה יותר מאלו

## הקדמה

ניתוח מפחית תאים (נמ"ת<sup>1</sup>, Cytoreductive surgery) בשילוב עם כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית (כהת"צ<sup>2</sup>, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) הופך לטיפול מקובל בחולים נבחרים עם פיזור גרורות צפקי ממקור סרטן הכרכשת

<sup>3</sup>סכ"ח - סרטן הכרכשת והחלחולת

<sup>1</sup>נמ"ת - ניתוח מפחית תאים  
<sup>2</sup>כהת"צ - כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית

**תמונה 1:**

מתן כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית וכהת"צ בשיתה "סגורה". לאחר ביצוע ניתוח מפחית תאים עם כריתת איברי בטן ומשטחי צפק נגועים בגידול, השקות מעי מבוצעות בהתאם לצורך. לאחר מכן, נקזים ומדי טמפרטורה ממוקמים בחלל הבטן ודופן הבטן נסגרת כמקובל. לאחר סגירת דופן הבטן, הנקזים ומדי הטמפרטורה מחוברים למכונת זילוח ייעודית לצורך מתן הכת"צ



דופן הבטן נסגרת לפני ביצוע הכהת"צ וכך מובטחת שמירה על טמפרטורה גבוהה והגנה על צוות חדר הניתוח. כתרופה כימותרפית השתמשנו ב-Mitomycin-C במינון של 20 מ"ג/מ"ר שטח גוף, שהוזלפה בתוך 3 ליטרים של תמיסת סודיום-כלוריד 0.9% במשך 90 דקות בטמפרטורה ממוצעת של 42 מ"צ. החל מפברואר 2015, במקביל לכהת"צ ניתנה גם מנה לתוך הווריד של 5-Fluorouracil במינון של 400 מ"ג/מ"ר שטח גוף עם מנה לתוך הווריד של לויקובורין.

**ניתוח סטטיסטי**

חישובים סטטיסטיים בוצעו באמצעות תוכנת SPSS (גרסה 22). משתנים קטגוריים מתוארים באמצעות אחוזים ומשתנים רציפים מתוארים באמצעות ממוצע וסטיית תקן או חציון וטווח בסוגריים. ניתוחים חד משתנים של הנ"ל בוצעו בתבחיני Chi-square ו Student's t-test או Mann-Whitney, בהתאמה. שיעורי הישרדות חושבו מתאריך הנמ"ת/כהת"צ לפי תבחין קפלן-מאייר; היחסים בין הזרועות בתרשימים אלה חושבו לפי תבחין Log rank. בחולים שעברו מספר פרוצדורות נמ"ת/כהת"צ, הישרדות כוללת חושבה מתאריך הניתוח

שטופלו בכימותרפיה מערכתית לבדה [1]. נמ"ת עם כהת"צ הוא גם הטיפול המקובל לגרורות צפקיות ממקור סרטן התוספתן, ולאחרונה טיפול זה הוכיח תוצאות מבטיחות בטיפול בגרורות צפקיות ממקורות אחרים כגון קיבה, מעי דק ושחלה [2-4].

למרות יעילותו של טיפול זה בשיפור תוצאות אונקולוגיות ארוכות טווח, זהו טיפול כירורגי תוקפני (אגרסיבי) המלווה בשיעור תחלואה סב-ניתוחית לא מבוטל של עד 74% ובירידה באיכות החיים בטווח הקצר [5,6]. מסיבה זו, נודעת חשיבות רבה לחקור ולאתר מאפיינים דמוגרפיים וקליניים הקשורים להצלחת טיפול זה, על מנת להתאים את הטיפול למטופלים שעשויים להפיק ממנו תועלת. ביוני 2014 פרסמנו בעיתון הרפואה את ניסיונו הראשוני עם נמ"ת/כהת"צ בקרב 37 חולי סכ"ח [7]. כעת, לאחר שצברנו ניסיון נוסף והארכנו את תקופת המעקב אחר מטופלינו, אנו מציגים את לקחינו ממאה מקרים ראשוניים של נמ"ת/כהת"צ בחולי סכ"ח.

**שיטות**

**בחירת החולים:**

נערך ניתוח רטרוספקטיבי של מאגר מידע שנאסף פרוספקטיבית ממוסד בודד. כל החולים שעברו נמ"ת/כהת"צ במחלקתנו מאפריל 2009 ועד אוגוסט 2016 נכללו במחקר. חולים שעברו לפרוטומיה במטרה לעבור נמ"ת/כהת"צ אולם נמצאו לא נתיחים ולפיכך בוטלה הפעולה, לא נכללו במחקר. הקריטריונים שלפיהם מטופלינו נבחרו לצורך נמ"ת/כהת"צ תוארו בעבר; נבחרו חולים עם מצב תפקודי וגופני תקין, עם הוכחה היסטולוגית של סכ"ח והוכחה בבדיקת דימות (imaging) של גרורות צפקיות בנפח מתאים והיעדר פיזור גרורתי מחוץ לחלל הבטן; גרורות בכבד הניתנות לכריתה לא היו בבחינת הוריית נגד הליך (פרוצדורה). כל פרשות החולים נידונו לפני הניתוח בישיבת צוות רב תחומי שכללה כירורגים, אונקולוגים ורדיולוגים [7].

**טכניקת הניתוח:**

הניתוח החל בסקירת בטן חוקרת בחתך אמצעי ארוך. לאחר הפרדת הידבקות, בוצעה הערכה של מדד הפיזור הצפקי כפי שהוגדר על ידי Sugarbaker [8]; לפי שיטה זו, הבטן מסווגת ל-13 אזורים, וכל אזור מקבל ניקוד של 0-3 בהתאם לגודל הגרורות הגדול ביותר באותו אזור, וכך - לאחר סכימת האזורים - מתקבל ניקוד כולל של 0-39. הניתוח מפחית התאים בוצע בחולים עם מדד פיזור צפקי נמוך מ-20 וללא נגעים המונעים נתיחות (למשל כאלה המערבים את שער הכבד או שיצריכו כריתה של מרבית המעי הדק) וכלל כריתה של איברי בטן או כריתה של משטחי צפק (פריטונקטומיה) לפי הצורך. לאחר הכריתות הללו סווגו החולים לפי מדד שלמות הכריתה (Completeness of cytoreduction או CC), וכריתה שלמה (CC≤1) הוגדרה כהשגרת נגעים שאירייתיים של פחות מ-2.5 מ"מ.

מאפריל 2009 ועד ינואר 2014 בוצעה הזלפת כהת"צ בגישה פתוחה בסיוע מכונת לבריא, כפי שתיארנו בעבר [7]. החל מפברואר 2014, הזלפת כהת"צ בוצעה בשיטה "סגורה" תוך שימוש במכונת זילוח (perfusion) ייעודית (Performer HT) של חברת RanD (תמונה 1). בשיטה הסגורה,

ניקוז (3%). שלושה חולים (3%) נפטרו ב-90 ימים לאחר הניתוח – אחד מהם נפטר לאחר אשפוז ממושך בטיפול נמרץ כעבור 94 ימים מהניתוח; השניים האחרים שוחררו לביתם לאחר הניתוח, שבו לאשפוז חוזר בעקבות החמרה במצבם ונפטרו כעבור 68 ו-85 ימים מהניתוח.

מספר גורמים נמצאו קשורים סטטיסטית להתפתחות סיבוך בתר ניתוחי: בהשוואה לחולים שלא פיתחו סיבוך, בקבוצת החולים שפיתחה סיבוך נמצא כי מדד הפיזור הצפקי (PCI) החציוני היה גבוה יותר – 7 (0–24) לעומת 5 (2–20) ( $p=0.04$ ), מספר כריתות האיברים הממוצע ( $2.6 \pm 1.4$ ) לעומת  $1.3 \pm 1.9$  ( $p=0.005$ ) ומספר השקות המעיים הממוצע ( $1.0 \pm 0.9$ ) לעומת  $0.6 \pm 0.7$  ( $p=0.05$ ). היה גבוה יותר ומשך הניתוח היה ארוך יותר ( $8.1 \pm 2.4$ ) לעומת  $6.8 \pm 1.8$  שעות, ( $p=0.004$ ).

משך המעקב החציוני לאחר הניתוח היה 2.1 שנים ובמהלכו 50 חולים נפטרו. ההישרדות הכוללת החציונית לפי חישוב קפלן-מאייר הייתה 3.1 שנים (תרשים 1) וההישרדות החציונית ללא מחלה הייתה 10.7 חודשים. סך הכול 32 חולים שרדו בפועל מעל שלוש שנים לאחר הניתוח. שבעה חולים שרדו בפועל מעל חמש שנים לאחר הניתוח, חמישה מהם ללא עדות למחלה פעילה. בחולים ששרדו בפועל מעל חמש שנים לאחר הניתוח, מדד הפיזור הצפקי החציוני היה 4 (טווח 2–10). גורמים שנמצאו קשורים להישרדות כוללת פחותה כללו PCI גבוה (תרשים 1) ופיתוח סיבוך בתר ניתוחי משמעותי – בחולים שפיתחו סיבוך משמעותי ההישרדות הכוללת החציונית הייתה 1.7 שנים לעומת 3.3 שנים באלו שלא פיתחו סיבוך ( $p=0.01$ ). בנוסף, נמצאה מגמה ( $p=0.12$ ) אולם לא קשר סטטיסטי מובהק בין שלמות הכריתה להישרדות כוללת – בחולים שעברו כריתה שלמה ( $CC \leq 1$ ) הייתה ההישרדות הכוללת החציונית 3.2 שנים לעומת 1.9 שנים באלו שעברו כריתה לא שלמה ( $CC > 1$ ).

## דיון

נמ"ת עם כהת"צ הולך ומקבל הכרה כטיפול הבחירה בחולים נבחרים עם פיזור צפקי ממקור סכ"ח. עד לפני עשורים בודדים, חולי סכ"ח הוגדרו כלא ניתחים ונגזר עליהם לקבל טיפול תומך בלבד, שהוביל להישרדות חציונית עגומה של 5–12 חודשים בלבד [10]. בעקבות הטיפול בכימותרפיה מערכתית מודרנית, ההישרדות החציונית בחולים אלה הוארכה ל-10–24 חודשים [11]. באמצעות שילוב כימותרפיה מודרנית וניתוח נמ"ת/כהת"צ, חולי סכ"ח עם פיזור צפקי יכולים להשיג הישרדות חציונית של עד חמש שנים [12] ולעיתים אף להשיג ריפוי למחלתם [13]. בהלימה למחקרים קודמים, גם בקבוצת החולים שלנו הודגמה הישרדות חציונית כוללת של 3.1 שנים. בהקשר זה, חשוב לציין כי ההישרדות הכוללת חושבה מתאריך נמ"ת/כהת"צ ולא מתאריך אבחון המחלה או הגרורות בצפק, כפי שמחושב בעבודות הבדוקות מתן כימותרפיה מערכתית לבדה. בנוסף, חשוב להדגיש כי נמ"ת/כהת"צ אינו טיפול שמיועד להחליף מתן כימותרפיה מערכתית, וכפי שהודגם בקבוצת המטופלים שלנו רוב מנותחי נמ"ת/כהת"צ נחשפו לפחות לקו אחד של טיפולי כימותרפיה לפני הניתוח. לכן מדויק יותר לקבוע כי שילוב של כימותרפיה מערכתית עם נמ"ת/כהת"צ עשוי להאריך את

## טבלה 1:

מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של 94 חולי סכ"ח שעברו 100 פרוצדורות נמ"ת/כהת"צ

מאפיין		N=94
גיל, חציון (טווח)	שנים	62 (22-83)
מין n (%)	זכר	34 (36%)
	נקבה	60 (64%)
מיקום השאת הראשונית n (%)	כרכשת ימין	32 (34%)
	כרכשת רוחבית	4 (4%)
	כרכשת שמאל	19 (20%)
	פרשדון	34 (36%)
חלחולת	5 (5%)	
תזמון כריתת השאת הראשונית n (%)	כניתוח קודם לפני נמ"ת/כהת"צ	88 (94%)
	כפעולה משולבת עם נמ"ת/כהת"צ	6 (6%)
זמן שעבר בין כריתת השאת הראשונית לנמ"ת/כהת"צ, חציון (טווח)	חודשים	20.2 (2.3-84.7)
	קיבלו כימותרפיה	85 (90%)
כימותרפיה מערכתית לפני נמ"ת/כהת"צ	לא קיבלו כימותרפיה	9 (10%)
	פעולה אחת	89 (95%)
מספר פעולות נמ"ת/כהת"צ שעברו המטופלים, n (%)	שתי פעולות	4 (4%)
	שלוש פעולות	1 (1%)

נמ"ת – ניתוח מפחית תאים; כהת"צ – כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית

הראשון. חישוב הישרדות ללא מחלה הוגבל לחולים שעברו כריתה שלמה (Complete cytoreduction) בלבד. סיבוכים בתר-ניתוחיים סווגו לפי קלביאן-דינדו [9]; סיבוכים משמעותיים הוגדרו כסיווג קלביאן-דינדו  $\leq 3$ .

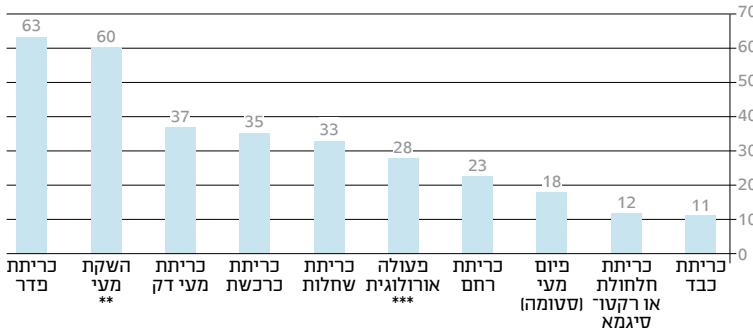
## תוצאות

בתקופת המחקר 170 פעולות של פתיחת בטן חוקרת בוצעו במטופלים עם שאתות (tumors) שונות בחלל הצפק במטרה לעבור נמ"ת/כהת"צ; מתוכן, 110 ניתוחים בוצעו בחולי סכ"ח. לאחר ניפוי 10 חולים שבהם לא ניתנה כהת"צ עקב אי נתיחות, מאה ניתוחים שבוצעו ב-94 חולי סכ"ח הרכיבו את קבוצת המחקר. מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של החולים מובאים בטבלה 1. הניתוח נמשך בממוצע  $7.5 \pm 2.3$  שעות, במהלכו מדד הפיזור הצפקי (PCI) החציוני היה 6 (טווח 0–24) ומספר האיברים החציוני שנכרתו היה 2 (טווח 0–6). תרשים 1 מתאר את הפעולות הניתוחיות השונות שבוצעו כחלק מנמ"ת. כריתה שלמה של הגרורות (CC score של 0 או 1) הושגה ב-91 ניתוחים.

משך האשפוז החציוני לאחר הניתוח היה 9 ימים (טווח 5–101). סך הכול 54 ניתוחים (54%) לוו בסיבוכים בתר-ניתוחיים כלשהם, מתוכם ב-12 ניתוחים (12%) הופיעו סיבוכים משמעותיים. הסיבוכים הקלים (קלביאן-דינדו 1–2) הנפוצים ביותר היו זיהום פצע קל (לאחר 15% מהניתוחים), סיבוכי נשימה קלים (9%), ניטרופניה (8%), אילאוס פרליטי (8%) ופקקת ורידים עמוקים (5%). סיבוכים משמעותיים כללו אלח דם (sepsis) (5%), דלף השקה (2%) או סיבוכי פצע (2%) שהצריכו התערבות ניתוחית ותפליט צדרי (פלוארלי) שהצריך

**תרשים 1:**

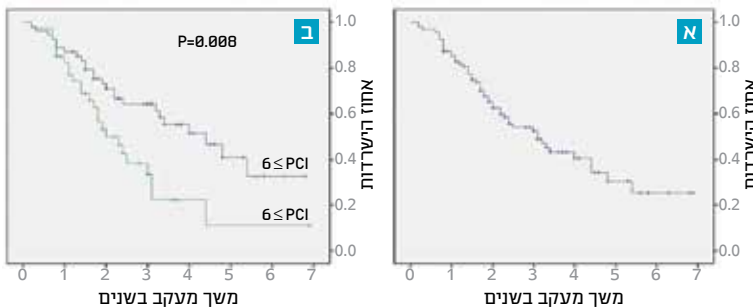
פעולות ניתוחיות עיקריות\* שבוצעו במהלך 100 פרוצדורות ניתוח מפחית תאים עם כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית. המספרים מעל כל עמודה מייצגים את מספר נוגס אחוז החולים שעברו כל פעולה



\*התרשים אינו כולל פעולות כריתת צפק (פריטונקטומי) וכן כריתות איברים נוספים כגון פדר (אומנטום) קטן (n=9), כיס מרה (n=4), טחול (n=1) וקיבה (n=1). \*\*בקרוב 40 חולים בוצעה השקה אחת, בקרב 16 חולים בוצעו שתי השקות ובארבעה חולים בוצעו שלוש השקות. \*\*\*פעולות אורולוגיות כללו ארבע כריתות חלקיות של שלפוחית השתן, שלוש כריתות שופכן, כריתת כליה חלקית אחת והכנסת צנתר לסימון השופכן ב-20 חולים.

**תרשים 2:**

עקומות קפלן-מאייר של הישרדות כוללת בחולי סרטן הכרכשת והחלחולת שעברו ניתוח מפחית תאים עם כימותרפיה היפרתרמית תוך צפקית: א. הישרדות כוללת בכלל קבוצת המחקר. ב. הישרדות כוללת לפי מדד הפיזור הצפקי (PCI) - בחולים עם מדד פיזור צפקי נמוך ההישרדות הכוללת החציונית הייתה 4.4 שנים לעומת 2.0 שנים בחולים עם מדד פיזור צפקי גבוה



הישרדות החציונית בחולי סכ"ח בהשוואה לכימותרפיה מערכתית לבדה.

מכיוון שנמ"ת/כהת"צ הוא טיפול כירורגי תוקפני (אגרסיבי) המלווה בתחלואה לא מבוטלת ובירידה באיכות החיים בטווח הקצר, חשוב לבחור את החולים המתאימים שיפיקו תועלת מטיפול זה. שני הגורמים העיקריים שנקשרו בספרות עם תוצאות אונקולוגיות ארוכות טווח בחולים העוברים נמ"ת/כהת"צ הם מדד הפיזור הצפקי (PCI) ושלמות הכריתה. גם בקבוצת המנותחים שלנו הדגמנו כי מדד הפיזור הצפקי הוא מנבא חזק של פרוגנוזה, כאשר מטופלים בקבוצת החציון הנמוך של מדד הפיזור הצפקי נהנו מהישרדות ארוכה יותר (תרשים 2); בנוסף, בקבוצת המטופלים ששרדה זמן ממושך (חמש שנים) לאחר הניתוח, נמצא ערך מדד פיזור צפקי חציוני של 4 בלבד.

בשל הקשר החזק בין מדד פיזור צפקי גבוה להישרדות ירודה, בחולי סכ"ח מקובל להגדיר את גבול הניתוח סביב מדד פיזור צפקי של 20 [14,13], ואף אנו התבססנו על סף זה כגבול הניתוח, למעט מקרה בודד ויוצא מהכלל בו ניתחנו מטופלת עם מדד פיזור צפקי של 24. בהקשר זה, חשוב לציין שלעיתים קשה לזהות מראש את אותם חולים עם מדד פיזור צפקי גבוה או נגעים המונעים נתיחות שיחייבו ביטול הניתוח בשל המיתאם המוגבל בין בדיקות הדימות הטרומ ניתוחיות (טומוגרפיה מחשבית או דימות תהודה מגנטית) לבין הממצאים התוך ניתוחיים; בדיקת הדימות עשויה להחמיץ את הממצאים, בעיקר נגעים קטנים ומפושטים (פיזור מיליארי) שעלולים לגרום ביטול של נמ"ת/כהת"צ לאחר פתיחת בטן חוקרת, כפי שקרה בעשרה מטופלים שלנו בתקופת המחקר. בנוסף למאמצי מחקר המתמקדים באיתור סמנים קליניים, מעבדתיים ורדיולוגיים לאי-נתיחות, אחד הפתרונות המתגבשים בספרות להורדת השכיחות של לפרוטומיות "עקרות" הוא התחלת הניתוח בפרוסקופיה חוקרת, כדי לזהות את אותם חולים לא נתיחים [15].

אולם לנוכח העובדה שאוכלוסיית חולים זו מתאפיינת בניתוחי בטן קודמים ונגעים ממאירים רבים העלולים לעוות את האנטומיה הרגילה, לפרוסקופיה בהקשר זה מחייבת מיומנות גבוהה מהרגיל. לגבי מדד שלמות הכריתה, העובדה שמצאנו מגמה סטטיסטית בלבד (ולא מובהקת) בין שלמות הכריתה להישרדות כוללת יכולה להיות מוסברת במספר החולים המוגבל (n=9) שעברו כריתה לא שלמה שפגע בכוח החישוב הסטטיסטי. יתרה מכך, מצאנו כי הופעת סיבוך בתר-ניתוחי משמעותי ניבאה אף היא ירידה ניכרת בתוחלת החיים לאחר נמ"ת/כהת"צ; למרות שמחקרנו לא כלל ניתוח רב משתנים, הודגם לאחרונה בעבודות רבות קשר בלתי תלוי בין הופעת סיבוכים בתר ניתוחיים לתוצאות אונקולוגיות ארוכות טווח במגוון סוגי ניתוחים, כולל נמ"ת/כהת"צ בחולי סכ"ח [16].

שיעור הסיבוכים בתר-ניתוחיים בקבוצת החולים שלנו הוא גבוה, אך נמצא בהלימה לשיעורי הסיבוכים הכלליים והמשמעותיים שדווחו בעבר בסדרות גדולות מ-15 מרכזים רפואיים (30%-74.2% ו-12%-66%, בהתאמה [5]). רוב הסיבוכים שהודגמו בסדרה שלנו היו קלים וכללו בעיקר זיהומי פצע שהצריכו טיפול מקומי, סיבוכים נשימתיים שחייבו תמיכה תרופתית בלבד, ניטרופניה חולפת ואילאוס

פרליטי. סיבוכים משמעותיים הופיעו ב-12% מהחולים בלבד, אך מתוקף הגדרתם נדרשו לניתוח או לפעולה פולשנית או לאשפוז בטיפול נמרץ. הקשר בין נרחבות הניתוח (כפי שמתבטא במדד פיזור צפקי גבוה יותר, יותר כריתות איברים והשקות מעיים ומשך ניתוח ארוך יותר) לבין הופעת סיבוכים בתר-ניתוחיים הוא הגיוני והוכח בעבר [17]. כך הוכח גם בעבודתנו הנוכחית. דלף מהשקות - אחד הגורמים לתחלואה משמעותית בקבוצת המטופלים שלנו - נקשר בעבר לתחלואה לאחר ניתוחי נמ"ת/כהת"צ, ובהקשר זה ראוי לציין כי לאחרונה פרסמנו עבודה על פיוס מעי מגן כחלק מנמ"ת/כהת"צ, ובה גילינו כי בניתוחים הכרוכים בהשקות מעי מרובות ( $\leq 2$ ), פיוס מעי מגן (סגומה מגנה) קריבנית

למחקרנו מספר מגבלות. ראשית, בדומה לרוב המכריע של סדרות דומות שפורסמו, זהו ניתוח רטרוספקטיבי של זרוע מחקר בודדת; בהיעדר זרוע בקרה הכוללת טיפול בכימותרפיה מערכתית בלבד, הסקת מסקנות באשר ליעילות טיפול זה מתבססת על השוואה לסדרות היסטוריות. שנית, מספר החולים שנכללו במחקר הוא מוגבל, אם כי ברמה הלאומית מדובר בסדרה הגדולה ביותר שפורסמה בחולי סכ"ח. בנוסף, מכיוון שמוסדנו הוא מרכז שלישוני, חלק מהמטופלים אבדו למעקב ארוך-טווח. למרות מגבלות אלה, ניסיונו הראשוני עם 100 מקרים מאשר כי נמ"ת/כהת"צ הוא טיפול ישים ובטוח לפיזור צפקי ממקור סכ"ח. שיעור התחלואה הבתר-ניתוחית הוא משמעותי, אך לרוב מדובר בסיבוכים קלים וחולפים. בשילוב עם כימותרפיה מערכתית, טיפול זה עשוי להקנות יתרון הישרדות ארוכת טווח בחולים נבחרים. ●

**מחבר מכותב: יניב ברגר**

המחלקה לכירורגיה ב', מרכז רפואי שיבא  
עמק האלה 1, רמת גן  
פקס: 03-5302258  
דוא"ל: bergeryaniv@hotmail.com

להשקות עשוי להפחית שכחות של דלף מהשקות, סיבוכים בתר-ניתוחיים וצורך בניתוח נשנה (recurrent) [18]. לאחרונה עולה עניין בקרב הכירורגים האונקולוגיים בביצוע נמ"ת/כהת"צ כפרוצדורה מונעת (פרופילקטית) בחולי סכ"ח, כלומר ביצוע ניתוח זה בחולים ללא גרורות צפקיות קיימות, אך המצויים בסיכון גבוה לפתח גרורות בצפק בעתיד. כשם שהתגלה בשנים האחרונות שהצלחת טיפול נמ"ת/כהת"צ היא תלויה נפח מחלה ובחולים עם מדד פיזור צפקי נמוך התוצאות טובות יותר, יש היגיון לחקור את מתן הטיפול בחולים עם סבירות גבוהה לנוכחות מחלה מיקרוסקופית שיכולה להתפתח לגרורות צפקיות מאקרוסקופיות בעתיד. אפשר לתת טיפול נמ"ת/כהת"צ מונע כחלק מניתוח כריתת השאת הראשונית או באופן שונה כניתוח "מבט שני", וזאת בחולי סכ"ח בסיכון גבוה. הדבר נכון בעיקר בחולים עם שאת שהסתמנה כהתנקבות (פרפורציה), שאת שנכרתה במקור עם פיזור צפקי בנפח נמוך (למשל גרורה בשחלה), שאת בשלב T4 או נוכחות תאי שאת בבדיקה ציטולוגית מנוזל חלל הצפק [19,20]. עם התפתחות המגמה הרווחת בימינו של מעבר מרפואה המטפלת בסיבוכי מחלה לרפואה מונעת, סביר להניח כי ניתוחי נמ"ת/כהת"צ בהתוויה מניעתית יהיו נפוצים יותר בעתיד הקרוב.

**ביבליוגרפיה**

1. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H & al, 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Sep;15(9):2426-32.
2. Desiderio J, Chao J, Melstrom L & al, The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2017 Jul;79:1-14.
3. Liu Y, Ishibashi H, Takeshita K & al, Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Dissemination from Small Bowel Malignancy: Results from a Single Specialized Center. *Ann Surg Oncol.* 2016 May;23(5):1625-31.
4. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K & al, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):230-240.
5. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C & al, Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol.* 2008 Mar;15(3):754-63.
6. Dodson RM, McQuellon RP, Mogal HD & al, Quality-of-Life Evaluation After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016 Dec;23(Suppl 5):772-783.
7. Berger Y, Zbar AP, Lebedyev A & al, Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal and appendiceal origin. *Harefuah.* 2014 Jun;153(6):315-9, 368.
8. Sugarbaker PH, Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery: a manual for physicians and nurses. 3rd Edn Grand Rapids Michigan: The Ludann Company, 1998.
9. Dindo D, Demartines N & Clavien PA, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13.
10. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ & Bleichrodt RP, Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006 Feb;243(2):212-22.
11. de Cuba EM, Kwakman R, Knol DL & al, Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2013 Jun;39(4):321-7.
12. Ahmed S, Stewart JH, Shen P & al, Outcomes with cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis. *J Surg Oncol.* 2014 Oct;110(5):575-84.
13. Cashin PH, Dranichnikov F & Mahteme H, Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment of colorectal peritoneal metastases: cohort analysis of high volume disease and cure rate. *J Surg Oncol.* 2014 Aug;110(2):203-6.
14. van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MD & al, Peritoneal cancer patients not suitable for

# CLEAR EYE PLUS

## פתרון מיידית ובטוח לעין יבשה!

**חדש!**  
בכללית, בלאומית, במאוחדת ובבתי המרקחת



קליר איי פלוס	מוצר מתחרה
✓ בקבוקון לשימוש יומי רב פעמי!	✗ בקבוקון לשימוש חד פעמי!
✓ אריזה של 30 בקבוקונים מספיקה לחודש שלם*	✗ אריזה של 30 בקבוקונים מספיקה ל-10 ימים*
✓ חסכוני למשתמש: ניצול כל הטיפות בבקבוקון.	✗ יש להשמיד את הבקבוקון לאחר השימוש הראשוני. חל איסור לשימוש חוזר!
✓ בקבוקון עם פטנט ייחודי לסגירה הרמטית**	✗ בקבוקון סטנדרטי, אינו ניתן לסגירה הרמטית.
✓ 0.5 מ"ל בכל בקבוקון, סה"כ לאריזה 15 מ"ל. 25% יותר תמיסה בכל אריזה!	✗ 0.4 מ"ל בכל בקבוקון, סה"כ לאריזה 12 מ"ל.
✓ בקבוקון ייחודי עם פיה חלקה למניעת פציעות במשטח העין.	✗ בקבוקון סטנדרטי עם פיה בעלת בליטות המסכנת את המשתמש בפציעה של משטח העין.
✓ פקק נוח, ידידותי למשתמש, מאפשר סגירה חוזרת בקלות.	✗ לא ניתן לסגירה חוזרת!
✓ ללא חומר משמר!	✓ ללא חומר משמר!
✓ לשימוש עם עדשות מגע, ללא צורך להסרתן.	✓ לשימוש עם עדשות מגע, ללא צורך להסרתן.
<b>הרכב:</b> Polyvinyl alcohol 1.4 povidone 0.6%	<b>הרכב:</b> Polyvinyl alcohol 1.4 povidone 0.6%

\* שימוש מקובל של כ-3 פעמים ביום.  
\*\* לשימוש חוזר עד 12 שעות מהפתיחה.



REF: Unit - dose dispenser tips: a potential source of ocular injury, ECA Macdonald et al...  
Br J Ophthalmol 2010 94:136-137(3)

**מדיטק**  
בריאות מתקדמת אליך

1-800-800-678 | [www.meditec.co.il](http://www.meditec.co.il)

cytoreductive surgery and HIPEC during explorative surgery: risk factors, treatment options, and prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2015 Apr;22(4):1236-42.

15. *Tabrizian P, Jayakrishnan TT, Zacharias A & al, Incorporation of diagnostic laparoscopy in the management algorithm for patients with peritoneal metastases: A multi-institutional analysis. J Surg Oncol.* 2015 Jun;111(8):1035-40.

16. *Lee L, Alie-Cusson F, Dubé P & Sideris L, Postoperative complications affect long-term outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol.* 2017 Aug;116(2):236-243.

17. *Berger Y, Aycart S, Mandeli JP & al, Extreme cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Outcomes from a single tertiary center. Surg Oncol.* 2015 Sep;24(3):264-9.

18. *Jacoby H, Berger Y, Barda L & al, Implications of Stoma Formation as Part of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. World J Surg.* 2018 Jan 4. doi: 10.1007/s00268-017-4450-4. [Epub ahead of print].

19. *Baratti D, Kusamura S & Deraco M, Colorectal Cancer Peritoneal Metastases: Second-look Laparotomy, Prophylactic HIPEC, or Both? Ann Surg.* 2016 Jan;263(1):e5.

20. *Leung V, Huang N, Liauw W & Morris DL, High risk features of primary colorectal carcinomas which subsequently undergo peritonectomy. Eur J Surg Oncol.* 2016 Jun;42(6):836-40.

כרוניקה

## האנטיגנים של הליקוויטים קשורים בהשפעות לוואי בעקבות סיפול במעכבי נקודות בקרה



74-62 שנים. סך הכול 59 אנשים (58%) לקו בהשפעות לוואי אחת לפחות כתוצאה מהחיסון, והבולטות ביותר היו תפירת גרד. החוקרים מצאו קשר משמעותי בין HLA-DRB1\*11:01 ותופעת הגרד (OR=4.35), וכן קשר בין HLA-DQB1\*03:01 ודלקת כרכשת (OR=3.94). החוקרים מסיקים כי שני אללים אלה, שידוע שהם מהווים גורם סיכון למחלות אוטואימוניות, היו קשורים עם גרד ודלקת כרכשת בזמן טיפול נגד נקודות בקרה, דבר המצביע על מקור גנטי להשפעות הלוואי מטיפול זה.

איתן ישראלי

מעכבי נקודות בקרה (CI) יעילים ביותר בטיפול במחלות סרטן, אך עלולים לגרום להשפעות לוואי בלתי צפויות במערכת החיסון. עלי חוב' (Europ J Cancer 2019;107:8) חקרו האם הגנים הקובעים את האנטיגנים של הליקוויטים באדם (HLA) מקנים סיכון מוגבר ללקות בהשפעות הלוואי מהחיסונים, ובאופן זה עשויים לחזות אותן. החוקרים אספו נתונים ממרכז רפואי אחד שבו טופלו חולי סרטן של הריאה או חולי מלנומה, במעכבי נקודות בקרה אנטי PD1, נוגד 4CTLA או בשניהם. במקביל ביצעו החוקרים פענוח של סוגי HLA בעזרת ריצוף הגנים. נכללו במחקר 102 איש בטווח גילים

כרוניקה

## חוק של רשות המזון והתרופות בנושא מוצרי לחיטוי ידיים



כלוריד, ולמעשה מתנגדת להפצתם. הרשות מבקשת מהיצרנים להציג עוד נתונים על בטיחות ויעילות המוצרים המכילים אלכוהול אתילי, אלכוהול איזופרופילי ובנזאלקוניום כלוריד. בשלב זה שלושה חומרים אלה, אינם נבדקים, ואין כל הנחיה לאסור על הפצתם ושימושם, על ידי FDA כדי לתת ליצרנים זמן מספיק לאגור נתונים, שיאפשרו הערכה.

החוק המדובר מתייחס רק למוצרי חיטוי ידיים הנמכרים מעבר לדלפק, ולא לתמיסות חיטוי אחרות המשמשות בתסריטים של חדרי ניתוח, חומרים להגשת עזרה ראשונה, מעבדות, שטיפות חיטוי, תעשיית המזון ועוד (<https://www.fda.gov/NewsEvents/>) (Newsroom/PressAnnouncements/ucm635793.htm).

איתן ישראלי

רשות המזון והתרופות בארה"ב (FDA) פרסמה ב-12 באפריל 2019 חוק סופי (final rule) בנושא חומרים המשמשים במוצרים לחיטוי ידיים. אומנם המרכז למחלות מדבקות ומניעתן באטלנטה (CDC) ממליץ על רחיצת ידיים במים ובסבון רגיל בכל מצב שבו יש צורך בחיטוי ידיים לאחר זיהום אפשרי בחיידקים, אך עדיין מקובל במקומות שבהם אין מים זורמים לחטא את הידיים בתמיסות או בג'לים המכילים חומרי חיטוי. החומר הנפוץ ביותר הוא אלכוהול אתילי בריכוז 70% (הדרישה היא לפחות 60%), אך יש רשימה של כ-28 חומרים אחרים שהרשות דורשת לבדוק את בטיחותם למשתמש ואת יעילותם בחיטוי חיידקים ונגיפים. בחוק החדש שפורסם מוזכרים שני חומרים שאינם "ראויים" להערכה תחת נהלי הבקרה של FDA והם טריקלוזן ובנזנטוניום

# שלשול? כאבי בטן? גזים? קלקול קיבה? קלבטן פורטה ושקט בבטן

חדש במאחדת!  
זמין בכללית,  
מכבי ולאומית

## קלבטן פורטה

קפלייה חזקה, בעלת השפעה  
כפולה מהרגיל



**הענות גבוהה לטיפול-עוצמה כפולה**  
כל קפלייה מכילה ריכוז כפול של החומר הפעיל, Bismuth Subsalicylate 524 mg.  
**מאפשר נטילת קפלייה בודדת למנה טיפולית, במקום שתי טבליות.**

**מנגנון פעולה ייחודי**  
שילוב Bismuth Subsalicylate במרכיבים הפעילים מאפשר פעילות אנטי  
בקטריאלית ואנטי וויראלית, יחד עם פעילות אנטי דלקתית ואנטי סקרטרורית.

**פרופיל בטיחותי גבוה**  
התרופה אינה פוגעת בפריסטלטיקה של המעי.

**מטיילים? קחו אתכם קלבטן פורטה!**  
מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea (TD)

**קלבטן פורטה מיועד להקלה במקרים של:**  
✓ כאבי בטן עוויתית ✓ שלשול ✓ בחילה ✓ גזים ✓ קלקול קיבה  
✓ קשיים בעיכול ✓ מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea



\* מתחת לגיל 12 שנים  
השימוש בהנחיית רופא