

קרינה תוך כדי ניתוח בסרטן השד - 500 מטופלות במרכז אחד

תקציר:

הטיפול המקובל בסרטן שד מוקדם הוא טיפול משמר שד, הכולל כריתת השאת וטיפול בקרינה לשד כולו. הטיפול בקרינה תוך כדי ניתוח (תוך ניתוחית) הוא חד פעמי, וניתן למיטת השאת בלבד, מיד לאחר כריתתו. טיפול זה מתאים לאוכלוסייה נבחרת של מטופלות, שהן כ-20% מכלל מטופלות סרטן השד, ואמור להחליף באוכלוסייה זו את הטיפול בקרינה הסטנדרטי לשד כולו.

מטרה: בדיקת תוצאות הטיפול בקרינה תוך כדי ניתוח באוכלוסייה נבחרת זו על ידי איסוף ועיבוד הנתונים הקליניים, כולל מעקב ארוך טווח. השוואת הנתונים לנתונים המופיעים בספרות לגבי טיפול משמר שד ולאחריו טיפול בקרינה לשד כולו.

שיטות: מטופלות שענו על קריטריוני הכללה במחקר, נבדקו וקיבלו הסבר מהאונקולוג לצורך טיפול בקרינה תוך כדי ניתוח. המידע נאסף באופן רטרוספקטיבי, בשיטת intention to treat. נאספו נתונים לגבי הישנות המחלה: מקומית, אזורית או מערכתית, צורך בהוספת טיפול בקרינה לכל השד, וסיבוכי הטיפול כגון זיהום בפצע ואי החלמה של הפצעים.

תוצאות: בין השנים 2006-2017 טופלו במרכזנו בקרינה תוך כדי ניתוח 737 מטופלות הלוקות בסרטן שד מוקדם, שהתאימו לקריטריונים לטיפול אזורי בקרינה. דיווח זה כולל מידע על 500 מטופלות ראשונות שטופלו עד 2015. בקרב 13.8% מהמטופלות הומלץ על טיפול נוסף לשד עקב מאפיינים פתולוגיים גרועים של המחלה בבדיקה פתולוגית סופית. במהלך תקופת מעקב חציוני של 74 חודשים (1-136) נצפתה הישנות המחלה בשד המטופל בקרב 22 מטופלות (4.4%), ובשבע מטופלות (1.4%) נצפתה הישנות המחלה בבלוטות אזוריות. שלוש עשרה מטופלות (2.6%) פיתחו מחלה גרורתית. זוהו גורמי סיכון להופעת הישנות מקומית אזורית: גודל השאת מעל 2 ס"מ, היעדר טיפול מערכתית משלים ופרופיל גנטי גרוע של המחלה.

מסקנות: קרינה תוך כדי ניתוח עשויה להיות חלופה טובה לטיפול בקרינה הסטנדרטי לשד כולו. יש לבחור את המטופלות המתאימות על פי גורמי סיכון ידועים.

סיון ביטרמן פישר¹
מריאנה שטיינר⁴
יהודית גולדמן³
רנה חנאיזקנון²
שירלי דוידוביץ¹
אלכסנדר קרמר²
אדר מליק¹
נועה הדרי פופוביץ⁴
מישל לבוב⁴
ריאד חדאד²
אריה ביטרמן¹

¹המחלקה לכירורגיה א', ²המחלקה לכירורגיה ב', ³המחלקה לדימום, ⁴המחלקה לאונקולוגיה, מרכז רפואי כרמל, הפקולטה לרפואה רפפורט, הטכניון, חיפה

מילות מפתח: סרטן השד; קרינה תוך כדי ניתוח (תוך ניתוחית) בסרטן השד; טיפול משמר שד; טיפול אונקולוגי משלים בסרטן השד.
KEY WORDS: Breast cancer; Breast surgery; Intraoperative radiotherapy; Partial breast irradiation; INTRABEAM system

הקדמה

מתן מנת קרינה בודדת במינון גבוה ישירות למיטת השאת תוך כדי הניתוח, עם יתרונות של הפחתת משך הטיפול, שימור רקמה בריאה והפחתת השפעות הלוואי לאזורים סמוכים. מתן הקרינה אינו מתעכב במשך שבועות כמו בקרינה חיצונית [7,6]. קרינה תוך ניתוחית ניתנת במערכת INTRABEAM (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) באמצעות קרינה באנרגיה נמוכה. הקרינה ניתנת באמצעות מאיץ קווי במשך 30-50 דקות, תלוי בחלל הנוצר לאחר כריתת השאת. מנת קרינה כוללת של 20Gy לשטח מיטת השאת [8-10].

חומר ושיטות

בין השנים 2006-2017 טופלו במרכז הרפואי כרמל בקרינה תוך כדי ניתוח 737 מטופלות שלקו בסרטן שד מוקדם, שהתאימו לקריטריונים לטיפול אזורי בקרינה: היסטולוגיה

סרטן השד הוא המחלה הממארת השכיחה בישראל ובמדינות המערב. אחת מ-7-8 נשים לוקה במחלה במהלך חייה. טיפול משמר שד מקובל באופן נרחב במדינות המערב כאפשרות טיפול יעילה בנשים הלוקות בסרטן השד בשלב המוקדם [2,1]. מעקב ממושך מראה כי הישנות מתרחשת בעיקר סביב מיטת השאת הראשונית. שיעור הישנות המחלה באזורים מרוחקים לשאת הראשונית זהה במטופלות שטופלו בקרינה לכל השד ובאלו שטופלו בקרינה חלקית לשד. בשנים האחרונות נבדק הטיפול בקרינה חלקית לשד כטיפול חלופי. קיימות שיטות טיפול שונות הכוללות הכנסת מקורות קרינה ברקמת השד - ברכיטרפיה (Brachytherapy), קרינה חיצונית לאחר הניתוח וקרינה תוך כדי ניתוח [3-5]. קרינה תוך כדי ניתוח (intra operative radiotherapy) היא

מטופלות (1.4%) נצפתה הישנות המחלה בבלוטות אזוריות. שלוש-עשרה נשים (2.6%) פיתחו מחלה גרורתית. נעשה עיבוד סטטיסטי של גורמי הסיכון להופעת הישנות מקומית בקבוצת המטופלות שקיבלו רק טיפול תוך כדי ניתוח בקרינה (431 מטופלות). הגורמים שנמצאו משמעותיים להגברת הסיכון להישנות מקומית-אזורית של המחלה היו קוטר שאת מעל 2 ס"מ, היעדר טיפול מערכתית ופרופיל גנטי של השאת, הנבדק באמצעות Oncotype DX (Genomic Health, CA, USA), עם Recurrence Score (RS) מעל 25. כל המטופלות שחוו הישנות מקומית-אזורית של המחלה התאימו לטיפול מקומי נוסף באמצעות ניתוח וקרינה, ובהמשך המעקב פיתחו שתי מטופלות מקבוצה זו מחלה גרורתית. במעקב אחר המטופלות: 79.6% מן הנשים חיות ללא עדות למחלה, 1.6% חיות עם מחלה פעילה, 3% נפטרו מסרטן השד, 11% נפטרו מסיבה אחרת, ואילו 4.8% אבדו למעקב.

בדיקה פתולוגית סופית:

בבדיקה פתולוגית סופית שולי הניתוח היו מעל 2 מ"מ ב-95% מהמטופלות ומעל 1 מ"מ ב-98.6%. קוטר השאת החציוני היה 14 מ"מ (1-40), וב-15% מן המטופלות הייתה השאת מעל 2 ס"מ. ב-15.8% מהמטופלות נמצאה מעורבות קשריות לימפה בבית השחי, ב-72.1% מהן רק בלוטה אחת נמצאה נגועה.

טיפול משלים:

ב-13.8% מהמטופלות הומלץ על טיפול נוסף לשד עקב מאפיינים פתולוגיים גרועים של המחלה בבדיקה פתולוגית סופית, לרוב קרינה חיצונית לכל השד. 12.8% אכן קיבלו את הטיפול המומלץ, לרוב קרינה חיצונית לשד כולו. 90% מן המטופלות קבלו טיפול משלים מערכתית, לרוב טיפול הורמונאלי בלבד.

סיבוכים:

בשיעור של 14.4% מן המטופלות נצפו סיבוכים מקומיים באזור הניתוח: 6% זיהום בחתך הניתוח, 7.2% סרומה גדולה שהסתכה בזיהום או בפתיחת חתך הניתוח וב-1.2% דימום משמעותי מחלל הניתוח. כתוצאה מכך, בקרב 8% מן המטופלות נפתח חתך הניתוח, 2.6% נזקקו לניתוח נוסף ו-3% סבלו מאיחוי מאוחר (מעל 90 יום) של החתך.

דיון

קרינה תוך כדי ניתוח בסרטן השד היא כיום אפשרות טיפול מתאימה למטופלות הלוקות בסרטן השד בשלב הראשון או השני למחלה. נערכו מחקרים אקראיים שהשוו בהם תוצאות הטיפול בקרינה תוך ניתוחית לבין קרינה חיצונית לשד כולו. במחקר ה-ELIOT שכלל 1,305 מטופלות, הודגם כי שיעורי ההישנות המקומיים גבוהים יותר בקרינה תוך ניתוחית לעומת קרינה לכל השד במעקב ארוך טווח לחמש שנים (4.4% לעומת 0.4%). עם זאת, הוכח כי הישנות מקומית אינה משפיעה לרעה על תוחלת החיים של המטופלות בעלות סיכון נמוך [18]. במחקר ה-TARGET-A – מחקר אקראי שכלל 3,451 נשים – הודגמו נתונים דומים בשיעורי הישנות מקומיים גבוהים יותר בקרינה תוך כדי ניתוח לעומת קרינה לשד כולו

של סרטן שד צינורי פולשני, גיל מעל 60 שנים (בשנים האחרונות מעל 55 שנים), קוטר שאת עד 2 ס"מ וללא עדות למעורבות קלינית של בלוטות בבית השחי על פי סקירת על שמע. העבודה נעשתה במסגרת פרויקט רישום מוסדי (clinical institutional registry) ובאישור ועדת הלסינקי. כל הנתונים נאספו ממערכת ממוחשבת הקיימת במוסדנו. נתוני החזרה נאספו בתקופת המעקב האונקולוגי, וכן מהמערכת הממוחשבת המתעדכנת פעמיים-שלוש בשנה. במחקר רטרוספקטיבי זה, מוצגות התוצאות לגבי 500 המטופלות הראשונות בסדרה. עיבוד סטטיסטי בוצע בשיטת Intent to treat analysis.

תוצאות

מאפייני המטופלות מובאים בטבלה 1. דיווח זה כולל מידע על 500 מטופלות ראשונות מתוך הסדרה, שטופלו בין השנים 2006–2015. הטיפול ניתן על ידי מערכת ה-INTRABEAM במחולל קרינה באנרגיה נמוכה 50 KeV, ובמנת קרינה קבועה של 20Gy, על פני שטח חלל הניתוח. בשיעור של 89% מהמטופלות נעשה שימוש באפליקטור בקוטר 4.5–5.0 ס"מ וב-30% הונחה הגנת עופרת על דופן בית החזה [12,11]. גילן החציוני של המטופלות הוא 70 שנים (54–90 שנים). גודלה החציוני של השאת לפי בדיקות הדימות (ממוגרפיה וסקירת על שמע) טרם הניתוח היה 12 מ"מ (2–30). שיעור של 93.2% מהשאות היו בעלות קולטן לאסטרוגן ו-7.4% היו בעלות ביטוי יתר של קולטן Her2. הטיפול בקרינה תוך כדי ניתוח ניתן ב-97% מהמטופלות בעת הניתוח הראשוני, וב-3% מהמטופלות שהופנו לניתוח נשנה לאחר כריתה ראשונית של השאת. התוצאות נבדקו בכל קבוצת המטופלות (intent to treat analysis). במשך תקופת מעקב חציוני של 74 חודשים (1–136). הישנות המחלה נצפתה בשד המטופל ב-22% מטופלות (4.4%). בשבע מטופלות הישנות המחלה הייתה במיטת השאת הראשונית, ואילו ב-15% הופיעה שאת ממאירה באזור אחר בשד.

טבלה 1: מאפייני המטופלות		
פרמטר	מספר המטופלות	אחוז [%]
גיל (חציוני)	70 (54-90)	-
תקופת המעקב (חודשים)	74 (1-136)	-
מאפייני גידול טרם הניתוח גודל השאת לפי בדיקת דימות (מ"מ) קולטן לאסטרוגן ביטוי יתר של קולטן Her2	12 (2-30) 466 37	- 93.2% 7.4%
מאפייני גידול אחרי ניתוח לפי פתולוגיה גודל השאת (מ"מ) מעורבות קשריות לימפה בבית השחי קשרית לימפה נגועה אחת בלבד	14 (1-40) 79 57	15.8% 11.4%
הישנות מקומית הישנות המחלה במיטת השאת הישנות המחלה באזור אחר בשד	22 7 15	4.4%
הישנות בבלוטות אזוריות	7	1.4%
הופעת מחלה גרורתית	13	2.6%

לסיכום

הטיפול תוך כדי ניתוח בקרינה באוכלוסייה נבחרת של נשים הלוקות בסרטן שד מוקדם, הוא טיפול יעיל עם שיעור נמוך של הישנות המחלה בשד, לפי ניסיונו ובדומה למחקרים שונים שפורסמו. הטיפול אומנם מלווה בשיעור גבוה יותר של סיבוכים מקומיים, אך סיבוכים אלו מוגבלים והרבה פחות משמעותיים לטווח ארוך מסיבוכי קרינה חיצונית לשד כולו. המפתח להצלחה הוא בחירה נכונה של המטופלות על פי גורמי סיכון ידועים ועבודה בצוות מומחים רב מקצועי. יש לשלב טיפול זה במכלול הטיפולים האפשריים בסרטן השד.

מחבר מכותב: אריה ביטרמן

המחלקה לכירורגיה א', מרכז רפואי כרמל

טלפון: 04-8246369

פקס: 04-8250782

דוא"ל: bitterman@clalit.org.il

(3.3% לעומת 1.3% במעקב לחמש שנים). אך במחקר זה, שיעורי התמותה מסרטן השד היו דומים במטופלות שטופלו בקרינה תוך כדי ניתוח לעומת אלו שטופלו בקרינה לשד כולו. בנוסף הודגם במחקר, כי שיעורי התמותה מסיבות אחרות שאינן סרטן השד היו נמוכות משמעותית במטופלות שטופלו בקרינה תוך כדי ניתוח [18].

הטיפול הוא מדויק, מהיר ונוח למטופלות. נתוני מחקרים שפורסמו עד כה וגם במחקר במוסדנו מראים, שבאוכלוסייה נבחרת תוצאות הטיפול דומות לתוצאות המושגות בנייתוח משמר שד ובקרינה חיצונית לשד כולו [14-18]. שיעור הסיבוכים המקומיים המתוארים מעט גבוה מהטיפול בקרינה חיצונית לשד כולו, אך רוב הסיבוכים קלים וחולפים תוך זמן קצר עם שביעות רצון גבוהה של המטופלות [19]. חסרונה העיקרי של השיטה הוא שהטיפול ניתן ללא מידע מדויק אודות מאפייני השאת, ומטופלות שמתגלה בהן שאת בתר ניתוחית בעלת מאפיינים גרועים, נזקקות בהמשך להשלמת הטיפול בשד על ידי ניתוח נוסף או קרינה חיצונית.

ביבליוגרפיה

1. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M & al, Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 15: 40-6.
2. Bitterman A, Bleicher RJ, Cabot MC & al, Sentinel lymphadenectomy: a new alternative for managing early breast cancer. *IMAJ Isr Med Assoc J* 2002; 4: 803-9.
3. Clarke M, Collins R, Darby S & al, Early Breast Cancer Trailists' Collaborative Group (EBCTGG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 336: 2087-106.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L & al, Twenty year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.
5. Bitterman A, Kessner R, Goldman I & al, Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *IMAJ Isr Med Assoc J* 2012; 14: 256-59.
6. Fisher ER, Anderson S, Redmond C & al, Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 161-6.
7. Harris EER & Small W Jr, Intraoperative radiotherapy for early breast cancer. *Front Oncol* 2017;7:317.
8. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M & al, TARGeted Intraoperative radioTherapy (TRAGIT): an innovative approach to partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 84-91.
9. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M & al, Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165-73.
10. Vaidya J, Targeted intraoperative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1075-80.
11. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA & al, Accelerated partial irradiation consensus statement from the American Society For Radiation Oncology (ASTRO)- Concensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001.
12. Polgar C, Fodor J, Major T & al, Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery: current status, controversies, and future prospects. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 597-606.
13. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R & al, Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie - Euopean Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264- 73.
14. Cucins-Hearn A, Saunders C, Walsh D & al, A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 271-80.
15. Fisher B, Anderson S, Bryant J & al, Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:567-75.
16. Vaidya JS, Tobias JS, Joseph DJ & al, Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast

cancer (TARGIT A trial): an international, prospective, randomized, non inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 2010: 376-91.

17. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P & al, Intraoperative

radiotherapy versus external radiotherapy fo early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncolo* 2013: 1269-1277.

18. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M & al, Risk-

adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised

trial. *Lancet* 2014: 383:603-6013.

19. Zur M, Shai A, Lavirov M & al, Shaore term complications of intra-operative radiotherapy for early breast cancer. *J Surg Oncol* 2016; 113(4):370-373.

כרוניקה

חשיפה לקוקסידיוס במעבדה



דווח על הדבקות מרובות במעבדות בעבר, כמאה הדבקות, ובין הפטריות היא נחשבת למדבקת ביותר. *J Hospital Infect* 2019; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.006> 'פורט וחב' (org/10.1016/j.jhin.2019.03.006) דיווחו על חשיפה של 44 איש לפטרייה קוקסידיוס פוסאדסאי במעבדה רפואית מיקרוביולוגית בצ'ילה. האבחנה נעשתה בשיטת MALDI-TOF ובעקבות המקרה ננקטו צעדים לשיפור המיגון והכליאה במעבדה. איתן ישראלי

קוקסידיוס היא פטרייה המדביקה בני אדם ובעלי חיים (יונקים ומספר זוחלים) באמצעות קונידיות, וגורמת לתחלואה קשה כולל זיהומים המסכנים חיי אדם בעלי מערכת חיסון פגועה, אנשים הלוקים במחלות אחרות וגם נשים הרות. הפטרייה מסוגלת ברוב מדינות אירופה וקנדה בקבוצת סיכון 3 אך על פי רשויות הבטיחות בארה"ב הקבוצה היא 2. הפטרייה נפוצה באזורים יבשים למחצה, ודרך החשיפה היא באירוסולים. אין דיווחים על הדבקה מאדם לאדם או מחיה לאדם. המנה המדביקה מוערכת בקונידיות בודדות.

כרוניקה

צריכת פחמימות מתונה עדיפה לבריאות



בפחמימות (ממוצע של 48.9%) ובין התמותה: שבמקרים בהם פחמימות היו 50%-55% מסך הצריכה האנרגטית תועד הסיכון הנמוך ביותר לתמותה (יחס סיכון של 1.20 עם צריכת פחמימות נמוכה; 1.23 עם צריכת פחמימות גבוהה). עם זאת, התוצאות היו שונות בהתאם למקור התזונתי: התמותה הייתה גבוהה יותר כאשר הפחמימות הוחלפה בחלבונים ושומנים מן החי (יחס סיכון של 1.18), והתמותה פחתה כאשר התחליפים היו ממקור צמחי (יחס סיכון של 0.82). איתן ישראלי

סיידלמן וחב' (The Lancet Public Health August 2018) מדווחים כי שיעור גבוה או נמוך של פחמימות בתזונה מלווה בסיכון מוגבר לתמותה, בעוד שהרכב תזונה של 50%-55% פחמימות לווה בסיכון הנמוך ביותר. החוקרים בחנו את הנתונים אודות 15,428 מבוגרים בגילים 45-64 שנים בין השנים 1987-1989. במהלך מעקב חציוני של 25 שנים תועדו 6,283 מקרי תמותה במדגם ARIC, עם 40,181 מקרי תמותה בכלל מחקרי העוקבה. במדגם ARIC, לאחר תקנון רב-משותפים, תועד קשר בצורת U בין אחוז האנרגיה שמקורה

כרוניקה

זיהום סביבת העבודה במעבדה עקב הסרת כפפות



הקרובה (30 ס"מ ועד 61 ס"מ) בריכוזים של אלפים עד מיליוני של פאז'ים ל-100 סמ"ר. פענוח פיזור הצבע בסביבה תאם את פיזור הפאז'ים, שבמרחק 1.22 מ' ממקום הסרת הכפפות ירד ל-14% מזה שליד מקום ההסרה עצמו. החוקרים מסכמים כי הסרת כפפות לא נכונה עלולה לגרום זיהום של הסביבה, ומציעים לתרגל את העובדים בשיטה הנכונה והבטיחותית לביצוע פעולה זו. איתן ישראלי

יש עדויות רבות לכך שבעת הסרת ציוד מגן במעבדה או במחלקות רפואיות, עלול להתרחש זיהום סביבתי. מונח-גוטיירז וחב' (J Hospital DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.10.015>) בדקו פעולה זו של הסרת כפפות והשפעתה על זיהום סביבת העבודה והרצפה. החוקרים זיהמו כפפות של 15 עובדי בריאות בבקטריופאז' בריכוזים גבוהים וצבעו אותן בחומר זוהר. מיכל איסוף הכפפות היה במרחק של 1.22 מ' ממקום ההסרה. הממצאים הצביעו כי פעולת ההסרה גרמה לזיהום הסביבה