

הטיפול בממאירויות חלל הצפק ממקור מערכת העיכול על ידי כריתת גרורות מהצפק והזלפת כימותרפיה מחוממת

תקציר:

מחלות ממאירות של חלל הצפק נחשבות כבלתי ניתנות לריפוי, וכרוכות בתמותה מהירה ורבת ייסורים. הטיפול בניתוח לכריתת כל מוקדי המחלה בחלל הצפק (cytoreductive surgery – CRS) משולב בהזלפת כימותרפיה תוך צפקית מחוממת (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy – HIPEC) משנה פרוגנוזה עגומה זו לטובה.

מטרת המאמר היא לסקור את הספרות הרפואית העוסקת בתחום, להסביר את ההיגיון מאחורי השיטה, תהליך בחירת החולים, צורת הטיפול בכל מחלה והתוצאות המדווחות. אנו נסקור את ההיסטוריה והתפתחות של CRS+HIPEC בטיפול בממאירויות חלל הצפק ממקור הכרכשת ("המעיי הגס") והחלחולת והתוספתן, תוצאות מההווה וכיוונים לעתיד. בסקירה זו נפרט בנוסף מניסיונו בטיפול ביותר מ-480 חולים.

אלמוג בן-יעקב
יהונתן נבו
אבירם ניסן

המחלקה לכירורגיה כללית ואונקולוגית – כירורגית ג', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח:
:KEY WORDS

ממאירות; חלל הצפק; כימותרפיה מחוממת.
.Peritoneal metastasis; Surgery; CRS; HIPEC

הקדמה

מחלות ממאירות של חלל הצפק כוללות שאתות ראשוניות. מזותליומה צפקית (peritoneal mesothelioma) וקרצינומה צפקית ראשונית (primary peritoneal carcinoma) הן שתי מחלות ממאירות נדירות יחסית. לעומת זאת, גרורות בחלל הצפק מופיעות במספר מחלות ובכללן: שאתות התוספתן (neoplasms of appendix), סרטן הכרכשת והחלחולת, סרטן הרחם, סרטן הקיבה, סרטן הבלבל וסרקומה של הרקמות הרכות. מאחר שכל מחלה שונה מהאחרות בגורמים רבים, חשוב להבין את הביולוגיה של המחלה ולהתאים לה טיפול מיטבי.

תיאור התהליך

הטיפול באמצעות CRS+HIPEC כולל כריתה של כל מוקדי השאת הנראים לעין או נמושים, הפרדת כל ההידבקויות מניתוחים קודמים, פתיחה וחשיפה של כל החללים בבטן ובאגן וכריתה שלמה של הפדר (אומנטום). בנוסף, עקב נטיית הצלקות הניתוחיות להיות אתר חזרה, יש לכרות את כל צלקות הניתוחים בדופן הבטן. כל איבר נגוע נכרת בשלמות (רחם, שחלות, טחול) או בצורה חלקית, כבד, מעי דק, לבלב או קיבה [1]. בדומה לכל הליך ניתוחי, הניתוח מבוצע על פי קווים מנחים ושלבם קבועים כפי שתואר לראשונה על ידי Sugarbaker [2]. כריתת הצפק כוללת שש פרוצדורות מובנות: רביע ימני עליון, רביע שמאלי עליון, כריתת הצפק הפריאטלי, כריתת הצפק בשק הקטן, כריתת הצפק באגן, כריתת הצפק מהמזנטריום. לאחר תום הכריתה, מתבצע שלב השחזור:

השקות מעי למעי לשם שמירת המשכיות מערכת העיכול, יצירת סטומה במידת הצורך ושחזור דופן הבטן. לאחר השלמת שלבי הכריתה והכנות לשחזור דופן הבטן, מתחילות ההכנות לביצוע שלב הזלפת הכימותרפיה המחוממת, שלב ה-HIPEC. צינורות המזרימים את הכימותרפיה לחלל הצפק וצינורות השואבים אותה חזרה להתקן השטיפה מוחזרים במקומות שנקבעו מראש. את שלב ה-HIPEC ניתן לבצע בשתי צורות: "פתוחה", שבה הבטן נשאר פתוחה, מכוסה בריעת ניילון הנתפרת לרטקטור האוטומטי והחומר המוזלף מעורבב על ידי הכירורג; "סגורה", שבה דופן הבטן נסגרת והזלפת הכימותרפיה נעשית לבטן הסגורה. בשיטה ה"סגורה" יש כירורגים המעדיפים סגירה סופית של כל שכבות הבטן ויש כירורגים המעדיפים לסגור את העור ולבצע את הסגירה סופית לאחר הזלפת הכימותרפיה. עד היום אין הוכחה לעדיפות גישה אחת על פני השנייה [3].

הפרוצדורה של CRS+HIPEC תוארה לראשונה על ידי כירורג אמריקאי בשם John Spratt [4] בשנת 1980 בחולה שלקה ב-Pseudomyxoma Peritonei. במהלך השנים, כירורגים בארה"ב (Paul Sugarbaker), באירופה (Francois Noel Gilly), ובפן (Franz Zoultheimer) וביפן (Yutaka Yonamura) טיפלו בחולים הלוקים במחלות ממאירות בחלל הצפק בעזרת CRS+HIPEC. באותן שנים, פרופ' גור בן ארי היה מהחלוצים של למידת ופיתוח השיטה כאן בישראל. בשנת 1995 תוארה הפרוצדורה הניתוחית על ידי Sugarbaker [2] ונוצקו היסודות לניתוח מובנה כפי שמתואר לעיל. עקב מורכבות השיטה והתחלואה הגבוהה והתמותה שהיו כרוכות בביצועה, השיטה לא הפכה להיות נפוצה. ההתקדמות בהרדמה, הבנת תהליכים פיזיולוגיים

ובאדנוקרצינומה (mucin producing tumors). בעבר היה חוסר אחידות בסיווגם והשמות אשר ניתנו להם. כיום הם מסווגים על ידי ארגון הבריאות העולמי (WHO) כ- low grade mucinous neoplasms of appendix [12]. שאתות אלו מתחילות כשאת המכילה ריר בתוספתן המתפתח לאיטו. צורתו הקלינית והרנטגנית מכונה "מוקוצלה". למרות שבבדיקה היסטולוגית אין חודרנות או פולשנות בשאתות אלו, הרי שיכולתן לייצר ריר (mucin) עלולה לגרום לזליגת ריר לתוך חלל הצפק ללא כל הסתמנות קלינית. מצב זה מכונה Pseudomyxoma Peritonei ומאובחן בדרך כלל בשלב מתקדם בו קיימות כמויות גדולות של ריר ושאתות בחלל הצפק. החולים שתלונותיהם אינן ממוקדות עוברים בירור הנמשך בדרך כלל זמן רב עד לקבלת האבחנה. סקירת על שמע (US) של הבטן מגלה כמות של נוזל ולעיתים גושים תוך צפקיים. הטיפול במצב מתקדם זה באופן מסורתי כלל כריתות נשנות של מוקדי המחלה ככל הניתן (debulking surgery). המחלה הייתה מתפתחת מחדש במרבית החולים ולאחר ממוצע של 3-4 ניתוחים לא ניתן היה לחזור לבטן עקב הידבקות ונצורים (פיסטולות) בין מערכת העיכול לעור.

הסיבה העיקרית לתמותה הייתה חסימת מעיים ותוחלת החיים החציונית הגיעה לחמש שנים. היכולת לכרות את קרום הצפק כמקשה אחת עם מרבית הריר והגושים ולאחר מכן, להמשיך ולכרות כל איבר נגוע עד הגעה למצב של complete cytoreduction היא הבסיס לגישה טיפולית מוצלחת בהרבה.

- **מובאות במאמר זה ההוריות המומלצות לניתוחים CRS+HIPEC.**
- **מפורטים סוגי השאתות הנכרות בנייתוחים אלו.**
- **אנו מציגים בכני הקוראים את הניסיון העולמי והניסיון שלנו בנייתוחי CRS+HIPEC.**

שנה לחולי Pseudomyxoma Peritonei העוברים CRS+HIPEC מגיעה ל-70% ותוחלת החיים החציונית אינה מושגת (דהיינו, מרבית החולים ימותו בשיבה טובה מסיבות אחרות) [13]. התחלואה הבתר-ניתוחית עדיין גבוהה עקב היקף ומורכבות הניתוח, ועומדת על 20%-30% לסיבוכים משמעותיים, והתמותה הסב-ניתוחית ירדה באופן משמעותי [14,15].

גרורות בחלל הצפק ממקור סרטן הכרכשת והחלחולת

סרטן הכרכשת והחלחולת הוא אחת המחלות הממאירות הנפוצות בעולם עם למעלה מ-1.2 מיליון חולים חדשים מאובחנים מידי שנה [16]. כרבע מהחולים בסרטן הכרכשת מאובחנים בשלב שבו קיימות גרורות מרוחקות. האיבר העיקרי המשמש מטרה לגרורות הוא הכבד, לאחריו הריאות ולאחריהם הצפק (פריטונאום) הקולט גרורות ב-10%-15% מהחולים שמחלתם שילחה גרורות. אבחנה של גרורות בחלל הצפק כרוכה בהישרדות חציונית של שמונה חודשים [17]. גם בעת מתן טיפול מערכתי עדכני, ההישרדות החציונית נמוכה בהרבה בהשוואה לחולי סרטן כרכשת עם גרורות באברים

הכרוכים בטראומה ניתוחית ויכולות טיפול נמרץ בשילוב עם כניסת תעשייה לתחום נתנו דחיפה אדירה. מספר גובר והולך של כירורגים החלו ללמוד ולאמץ את השיטה לטיפול במחלות ממאירות של חלל הצפק. מרכז הסרטן ההולנדי יזם וביצע מחקר פרוספקטיבי אקראי שבו נכללו חולים עם גרורות בחלל הצפק שמקורו בכרכשת ("המעיי הגס") ובתוספתן [5]. במחקר סוגו חולים באופן אקראי בין כימותרפיה מערכתית לבין טיפול משולב בנייתוח cytoreduction עם HIPEC. המחקר הפוסק כעבור שלוש שנים, לפני שהספיק לגייס את כל החולים כמתוכנן, עקב התוצאות הטובות בזרוע המחקר שהדגימו שיפור ניכר בהישרדות החולים שעברו את הטיפול ב-CRS+HIPEC. הוועדה האתית אשר פיקחה על המחקר פסקה, כי זהו טיפול הבחירה וכי אין זה אתי להמשיך במחקר. עם פרסומו של המחקר ומחקרים נוספים, החלו כירורגים רבים בעולם להתעניין בשיטה. בשנת 2006 התכנסו כירורגים ואונקולוגים מובילי דעה במילאנו ויצרו הצהרת הסכמות (consensus statement) לגבי ההוריות, הוריות הנגד, מינוחים ושפה משותפת. באותה הוועדה גם נקבע ה-PCI Peritoneal Cancer Index כמדד המהימן ביותר למדידת היקף המחלה בצפק [6].

שנה לאחר מכן, בארה"ב, התכנסו שנית מומחים מרחבי העולם, הפעם בהובלה אמריקאית והוציאו מסמך הסכמות הכולל התוויות והתוויות לביצוע CRS+HIPEC בחולים עם פיזור צפקי ממקור סרטן הכרכשת [7]. מסדי נתונים לאומיים ובינלאומיים החלו להיווצר ובעקבות רישום נתונים פרוספקטיביים ממספר בתי חולים נתן אפשרות לבצע מחקר קליני על מספר רב של חולים, ולהגיע למסקנות לגבי יעילות ובטיחות ניתוחי CRS+HIPEC [8]. איסוף נתונים פרוספקטיבי רב מרכזי הביא לדיווחים על הסיבוכים הכרוכים בנייתוחי CRS+HIPEC הנעים בין 0%-20% ושיעור תמותה של 0%-12% [9]. שיעור התמותה כיום לאחר ניתוחי CRS+HIPEC ירד בצורה משמעותית ונע בין 0%-4% ב-90 יום לאחר הניתוח [10].

הטיפול במחלות ממאירות של חלל הצפק בהווה

הטיפול בממאירויות חלל הצפק בעזרת CRS+HIPEC מבוצע כיום ביותר מ-500 מרכזים רפואיים ברחבי העולם. הטיפול הפך לסטנדרט הטיפול (standard of care) בכל מדינות מערב אירופה וסקנדינביה, ובארה"ב הוכנס לאחרונה כחלק מהקווים המנחים של מרכז הסרטן הלאומי NCCN guidelines בהוריה של סרטן הכרכשת והחלחולת עם פיזור צפקי. מחקר רב הושקע בפרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה של מתן תרופות במתן תוך צפקי, בתגובתן להיפרתרמיה והשפעתן על סוגי המחלות השונות בחלל הצפק [11]. תהליך של בקרת איכות והסמכת מרכזים חדשים מרוכז כיום באירופה בידי ה-European Society of Surgical Oncology (ESSO) במסגרת בית ספר מיוחד שבו ניתנת הכשרה.

הטיפול ב-CRS+HIPEC במחלות ממאירות של התוספתן

מחלות ממאירות של התוספתן אינן שכיחות וכוללות מספר סוגי שאתות. בסקירה זו נתמקד בגידולים מפרישי ריר

המגבילות את יכולתם לעבור ניתוח נרחב, וחולים עם נפח מחלה צפקית מוגבל כפי שנקבע בבדיקת דימות טרום ניתוחית. נפח המחלה נקבע על פי ה-**Peritoneal Cancer Index (PCI)**, מדד המסווג את הבטן ל-13 אזורים שונים המקבלים ניקוד מ-0 ועד 3 לפי מעורבותם במחלה (תרשים 1) כאשר: 0 – ללא מחלה, 1 – קשריות הקטנות ב-0.5 ס"מ, 2 – קשריות מ-0.5 ס"מ ועד 5.0 ס"מ, 3 – קשריות גדולות מ-5.0 ס"מ. חולים שבהם ה-PCI גדול מ-20 אינם מתאימים לניתוח, מאחר שסיכויי ההחלמה נמוכים ביותר, בעוד ששיעור הסיבוכים הנתון ניתוחיים גבוה בהרבה בקבוצת חולים זו. בניגוד לניתוח המבוצע ל-**pseudomyxoma peritonei** בפזור צפקי ממקור הכרכשת, אין צורך בכריתה שלמה של קרומי הצפק, וניתן להסתפק בכריתת צפק ובאיברים נגועים בלבד. את שלמות הכריתה קובעים לפי ה-**score (completeness of cytoreduction CC score)** כאשר: 0-CC – ללא מוקדי שאת נראים לעין או נמושים ביד, 1-CC – נשארו מוקדי שאת עד לקוטר מרבי של 2.5 ס"מ, 2-CC – נשארו מוקדי שאת עד לקוטר מרבי של 2.5 ס"מ, 3-CC – נשארו מוקדי שאת בקוטר מרבי של יותר מ-2.5 ס"מ. מקובל לבצע HIPEC ב-0-CC או 1-CC בלבד. התרופות המקובלות ביותר לטיפול בגרורות צפקיות ממקור הכרכשת הן: **mitomycin C** ו-**oxaliplatin** [21].

בשנתיים האחרונות פורסמו שני מחקרים פרוספקטיביים אקראיים חשובים שנבדקה בהם יעילות ה-**CRS+HIPEC** בשני סוגי מחלה שונים סרטן שחלה וסרטן הכרכשת [22, 23] האחד של קבוצה הולנדית Van Driel וחב' [22] אשר הכלילו במחקרם 245 נשים החולות בסרטן שחלה מתקדם, לאחר שלושה מחזורי טיפול מערכתי בכימותרפיה וסיווג אותם באקראי לחצי: מחצית אחת של חולות שעברו ניתוח CRS ללא HIPEC ומחצית אחרת של חולות שעברו **CRS+HIPEC**. לשתי הקבוצות ניתנה כימותרפיה מערכתית גם לאחר הניתוח. המחקר הראה תוצאות טובות משמעותית מבחינת הישרדות חציונית של 45.7 חודשים לעומת 33.9 חודשים לחולות שעברו **CRS+HIPEC** לעומת אלו שעברו CRS בלבד.

מחקר נוסף הוא **PRODIGE** – מחקר מרכזי שפורסם בשנה האחרונה על ידי Quenet וחב' [23] מצרפת. החוקרים לקחו 265 חולים בסרטן כרכשת גרורותי לחלל הצפק וסיווגו אותם לשתי קבוצות: האחת עברה ניתוח CRS ללא HIPEC והקבוצה השנייה עברה טיפול **CRS+HIPEC**. במחקר לא הודגם יתרון בהישרדות לקבוצת החולים שעברו **CRS+HIPEC** 41.7 חודשים לעומת קבוצת החולים שעברו רק CRS 41.2 חודשים. לעומת זאת, בחולים עם עומס מחלה בינוני של 11-15 PCI נימצא יתרון ברור להוספת HIPEC עם הישרדות של 41.6 חודשים לעומת 32.7 חודשים.

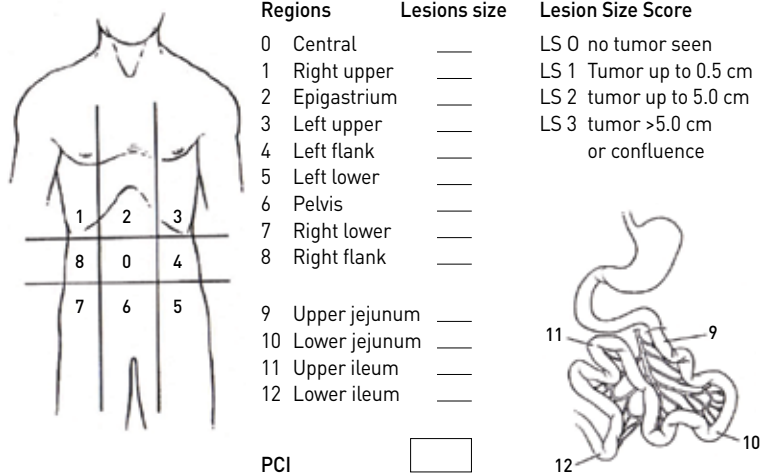
שני מחקרים אלו הדגימו בבירור שהטכניקה הניתוחית, כלומר הכריתה השלמה של הגרורות **Cytoreduction**, היא חלק מרכזי בהישרדות החולים. לגבי הוספת הכימותרפיה, יש מקום רב עדיין לחקור האם התוספת הזו יעילה או לא, במיוחד לנוכח העובדה שאין פרוטוקולים מוכחים חד משמעית.

סיכום ומסקנות

מחקר רב ונתונים רבים הצטברו ומצטברים התומכים בגישה של כריתת גרורות מחלל הצפק והזלפת כימותרפיה מחוממת תוך צפקית (**CRS+HIPEC**). היכולת לבצע ניתוחים מורכבים

תרשים 1:

Peritoneal Cancer Index



ויסצרליים כגון כבד או ריאה [18]. בגרסה השמינית של ה-**American Joint committee on Cancer (AJCC) staging Manual** שפורסמה לאחרונה, אבחנה של גרורות בחלל הצפק נחשבת לשלב M1b עקב הפרוגנוזה הנמוכה יותר [19].

כריתת גרורות מחלל הצפק והזלפת כימותרפיה מחוממת **CRS+HIPEC** נוסו כטיפול בגרורות בחלל הצפק בשנות ה-90 של המאה הקודמת. בתקופה זו נערך מחקר פרוספקטיבי אקראי בהולנד. במחקר זה נבדקו חולים עם גרורות בחלל הצפק ממקור כרכשת ותוספתן. החולים סווגו באופן אקראי לשתי קבוצות: קבוצת הבקרה, שטופלה בכימותרפיה, וקבוצת המחקר, שקיבלה את אותו טיפול מערכתי ובנוסף אליו כל חולה נותח, כל הגרורות בחלל הצפק נכרתו וכימותרפיה מחוממת **Mitomycin C** הוזלפה לחלל הצפק במשך 90 דקות. המחקר גייס 106 חולים והופסק על ידי הוועדה האתית העליונה בהולנד עקב ההבדל המשמעותי בהישרדות לטובת החולים שעברו **CRS+HIPEC** [5].

בעקבות מחקר זה ומחקרים נוספים שפורסמו בספרות הרפואית, **CRS+HIPEC** הוכרו במרבית מדינות מערב אירופה כטיפול הבחירה בגרורות מחלל הצפק שמקורן בכרכשת. מחקר נוסף שבוצע בשיטה אחרת תואר על ידי Elias וחב' [20]. במחקר זה, נאספו חולים שנמצאו מתאימים ל-**CRS+HIPEC** אשר החליטו לא לעבור את הניתוח ולקבל טיפול סיסטמי עדכני. אליהם הותאמו חולים מאותם מוסדות רפואיים שעברו את הניתוח. ההבדל בהישרדות החציונית היה בין 19 חודשים בקבוצה הלא מנותחת ל-62 חודשים בקבוצה שעברה **CRS+HIPEC** עם שיעור הישרדות של 51% לחמש שנים. בחירת החולים נשענת על הצהרת קונצנזוס שפורסמה על ידי מומחים בתחום [7]. חולים המתאימים ל-**CRS+HIPEC** הם חולים שמחלתם שילחה גרורות מהכרכשת לחלל הצפק.

חולים ללא גרורות מחוץ לחלל הצפק (למעט חולים עם שלוש גרורות שטחיות ומטה בכבד), חולים עם חסימת מעיים, חסימת שער הכבד או חסימת שופכנים דו צדדית אינם נכללים, חולים במצב תפקודי גבוה וללא מחלות רקע

appendix הוא עומד על 80%. נתונים אלה משתווים למרכזים המובילים בעולם הן מבחינת כמות והן מבחינת מורכבות ותוצאות קצרות וארוכות טווח.

השילוב של אנשי מקצוע מתחומים רבים הכוללים כירורגיה אונקולוגית, הרדמה, אונקולוגיה, תזונה בשילוב עם סיעוד ייעודי בחדר ניתוח ובמחלקה מאפשרים ביצוע ניתוחים מורכבים אלה בהצלחה. ●

מחבר מכותב: אלמוג בן-יעקב

המחלקה לכירורגיה כללית ואונקולוגית-כירורגית ג' מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

טלפון משרד: 03-5304493

פקס: 03-5341562

דוא"ל: almog.benyaacov@sheba.health.gov.il

אלה בצורה בטוחה ויעילה מגדיל את מגוון ההוריות לטיפול זה. מחקרים פרוספקטיביים רבים נערכים בכל ההתוויות הקיימות ואף מחקרים המתווים טיפול ב-HIPEC מונע בחולים עם סיכון גבוה לפתח גרורות בחלל הצפק. בשנים הקרובות, לאחר פרסום מסקנות מחקרים אלה, תהיה תמונה ברורה ואחידה יותר של ההוריות, טכניקת הניתוח והטיפול הבתר ניתוחי בקבוצת חולים מורכבת זו.

ניסיוננו עומד כיום על למעלה מ-480 ניתוחים, עם ביצוע מתוכנן של כ-100 ניתוחי CRS+HIPEC בשנה הנוכחית. תוצאות התחלואה הסב ניתוחית עומדות על כ-20% סיבוכים בדרגה III-IV ועל שיעור תמותה של 2.1% ב-90 יום.

שיעור ההירדות לחמש שנים בקבוצת החולים עם פיזור צפקי שמקורו בכרכשת עומד על 41%, ובקצינומה של התוספתן במשולב עם low grade mucinous neoplasm of

ביבליוגרפיה

1. Sugarbaker PH, Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev.* 2016 Jul;48:42-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
2. Sugarbaker PH, Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995 Jan;221(1):29-42.
3. Halkia E, Tsochrinis A, Spiliotis J & al, Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol.* 2015;2015:610597. doi: 10.1155/2015/610597.
4. Spratt JS, Adcock RA, McKeown J & al, Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980 Feb;40(2):256-60.
5. Verwaal VJ, van Ruth S, Zoetmulder FA & al, Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15;21(20):3737-43. PubMed PMID: 14551293.
6. Da Silva RG & Sugarbaker PH, Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2006 Dec;203(6):878-86.
7. Esquivel J, Sticca R, Sebbag G & al, Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology.* *Ann Surg Oncol.* 2007 Jan;14(1):128-33.
8. Verwaal VJ, Rau B, Sugarbaker P & al, Registries on peritoneal surface malignancies throughout the world, their use and their options. *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug;33(5):528-533. doi: 10.1080/02656736.2017.1315178.
9. Alyami M, Kim BJ, Passot G & al, Ninety-day post-operative morbidity and mortality using the National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events better describe post-operative outcome after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug 24:1-6. doi: 10.1080/02656736.2017.1367846.
10. Casado-Adam A, Alderman R, Sugarbaker PH & al, Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:468698. doi: 10.1155/2011/468698.
11. Van der Speeten K, Stuart OA & Sugarbaker PH, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J.* 2009 May-Jun;15(3):216-24.
12. Carr NJ, Bibeau F, Yantiss RK & al, The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology.* 2017 Dec;71(6):847-858. doi: 10.1111/his.13324.
13. Chua TC, Moran BJ, Morris DL & al, Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2449-56. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
14. Tan GH, Novo CA, Dayal S, Moran BJ & al, The modified Glasgow prognosis score predicts for overall and disease-free survival following cytoreductive surgery and HIPEC in patients with pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Feb;43(2):388-394. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.009.
15. Desantis M, Bernard JL, Bereder JM & al,

Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Jan;400(1):37-48. doi: 10.1007/s00423-014-1253-z.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A & al, Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 May 6;67(3):177-193. doi: 10.3322/caac.21395.

17. Sadeghi B, Arvieux C, Gilly FN & al, Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000 Jan 15;88(2):358-63.

18. Franko J, Shi Q, Grothey A & al, Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1709-1719. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9.

19. Amin MB, Edge SB, Greene FL & al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8. New York: Springer; 2017.

20. Elias D(1), Lefevre JH, Bonastre J & al, Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):681-5. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.

21. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Trout R & al, The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2014 Dec;110(7):779-85. doi: 10.1002/jso.23728.

22. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger L FAG, Aalbers AGJ, Verwaal VJ, Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke GS N *Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):230-240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.

23. Quenet F, Elias D, Roca L & al, A UNICANCER phase III trial of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *PRODIGE 7.*

24. F. Quenet, D. Elias L. Roca, D. Goéré, L. Ghouti, M. Pocard, O. Facy, C. Arvieux, G. Lorimier, D. Pezet, F. Marchal, V. Loi, P. Meeus, H. De Forges, T. Stanbury, J. Paineau, O. Glehen

כרוניקה

דרגת העוצמה של מחלת הזאבת קשורה בחיידקי המעיים



בחיידקי המעיים של הזאבת קשורה בחיידקי המעיים של הזאבת נפרטית. בנוסיו של הנבדקות, נמצאו ריכוזים גבוהים של נוגדני IgG מכוונים נגד אנטיגנים ליפוגליקנים של דופן חיידק הרומינוקוקוס. החוקרים סוברים כי זיהוי חיידק זה כפתוגן הקשור עם מחלת הזאבת, ופותר כנראה למחקר במנגנונים המביאים לתופעה זו. כמו כן, ממצאים אלה מובילים לפיתוח מבחנים בעלי ערך בניבוי התפתחות המחלה ובסיכון ללקות בה.

איתן ישראלי

במחקרים שנערכו בעבר נמצא כי שונות חיידקי המעיים בקרב הלוקים בזאבת היא מועטת, וקיימת נטייה למיעוט החיידקים. אזוח חוב' (2018-214856) איפיינו את מיקרוביום המעי של 61 לוקות זאבת, ומצאו הקבלה בין עוצמת המחלה לבין אופי המיקרוביום במעי. הנשים לקו בפגיעה במחסום המעי שהובילה לחשיפת מערכת החיסון לחיידקים הקומנסלים במעי. שגשוג החיידק רומינוקוקוס גנאבוס במעי היה בהתאמה לפעילות המחלה,

כרוניקה

על פי מחקר בקוריאנה - זאבת מגבירה את הסיכון ללקות בסרטן



על סיכון מוגבר של OR=1.44 ללקות בסרטן בקרב חולי זאבת, לאחר תיקונים למשתנים שונים. הסיכון המוגבר התבטא בסרטן צוואר הרחם, בלוטת התריס, שחלות וסרטן הפה, וכן גם בלימפומה, בליקמיה ובמיאלומה נפוצה. בנייתוח הממצאים לגבי גברים ואנשים צעירים מגיל 40 שנים נמצא סיכון מוגבר ללקות בלימפומה. החוקרים מדגישים את החשיבות שיש לתת לתוכנית סריקה לגילוי מוקדם של מחלות סרטן בקרב חולי זאבת.

איתן ישראלי

עדויות שהתקבלו על הגברת הסיכון של חולי זאבת ללקות במחלות סרטן, לא היו חד משמעיות, ולכן ביי חוב' (2019;28:317) ניסו לברר סוגיה זו בקרב האוכלוסייה בקוריאנה הדרומית. החוקרים איתרו 21,016 חולי זאבת, בגיל ממוצע של 41 שנה, ש-90% מהן נשים. קבוצת הבקרה של אנשים בריאים כללה 105,080 אנשים, בין השנים 2008-2014. במשך שבע שנות מעקב זוהו 763 מקרי סרטן (3.63%) בקרב הלוקים בזאבת, ו-2,667 (2.54%) בקרב קבוצת הבקרה. ממצאים אלה מצביעים