

19.31x22.98	1/5	עמוד 34	הרפואה	30/09/2014	44741875-0
בית חולים ברזילי - 80829					

ממאירות מתקדמת בשחלה: ניתוח כריתה ראשוני (Primary debulking Surgery- PDS) לעומת כימותרפיה ניאואדג'ובנטית (Neoadjuvant Chemotherapy-NACT) - החלטה שנויה במחלוקת

תקציר:

ממאירות בשחלות מסתמנת בכ־70% מהנשים בשלבים מתקדמים של המחלה (שלב 3-4). הטיפול המקובל בסרטן שחלה מתקדם הוא ניתוח וכימותרפיה בתרכובות על בסיס פלטינום וטקסול, על פי רוב בסדר זה. החולות עם הפרוגנוזה הטובה ביותר הן אלו שבסיום הניתוח הראשוני לא נצפית בהם שארית שאת מאקרוסקופית. לעיתים, כדי להשיג מטרה זו יש צורך בנקיטת גישה תוקפנית, לרבות כריתת מעיים, טחול ו-Diaphragm stripping. חולות העשויות להפיק תועלת מגישה ניאואדג'ובנטית (neoadjuvant chemotherapy - NACT) הן אלו שמחלתן מתקדמת עם סיכוי נמוך להגיע לשארית שאת מאקרוסקופית, או נשים הלוקות במחלות רקע מרובות שניתוח נרחב ותוקפני עלול לסכן אותן. בשנים האחרונות פורסמו מספר עבודות פרוספקטיביות אקראיות רב-מרכזיות שהראו תוצאות דומות מבחינת הישרדות לגישה הכוללת ניתוח ראשוני לכריתת השאת ולאחריו כימותרפיה (Primary debulking surgery-PDS) בנשים עם סרטן שחלה מתקדם. יתרה מזאת, בנשים לאחר NACT ניצפה שיעור נמוך יותר של השפעות לוואי וכן שיעור גבוה יותר של Optimal cytoreduction בסיום הניתוח. בניגוד לעבודות אלו, בעבודות רטרוספקטיביות ממרכזים בודדים בצפון אמריקה הודגם יתרון הישרדותי ברור לקבוצת הנשים העוברת ניתוח כריתה ראשוני (PDS²), בייחוד אם בסיום הניתוח לא ניצפתה שארית שאת מאקרוסקופית, לעומת זו המופנית לגישה NACT. למרות הקושי להשוות בין עבודות פרוספקטיביות אקראיות לעבודות רטרוספקטיביות, אין להתעלם מתוצאות אלו. המטרה בטיפול צריכה להיות היעדר מחלה מאקרוסקופית בסיום ניתוח ראשוני. בכדי להשיג מטרה זו, נשים עם ממאירות מתקדמת בשחלות צריכות לעבור הערכה מקיפה טרם ההחלטה על גישה טיפולית - ניתוח כריתה ראשוני (PDS) או טיפול ניאואדג'ובנטי (NACT). על הערכה זו לכלול, בין היתר, את מידת ממושטות המחלה בבטן עליונה, מיקום וגודל ספיצי של הגרורות, מחלות רקע, גיל, וסיכויים לצורך ביצוע פעולות אגרסיביות במהלך הניתוח, כדי להגיע לכריתה מיטבית של רקמת השאת. בהתאם לכך, כל מרכז רפואי העוסק בניתוח של נשים עם ממאירות מתקדמת בשחלות צריך לקבוע, בהתאם ליכולותיו הכיורורגיות ולניתוח תוצאותיו בניתוחים אלו, את הקריטריונים להפניית נשים עם ממאירות מתקדמת בשחלות ל-NACT.

המטרה בסקירתנו זו היא לנתח את המידע העדכני בנושא יעילות NACT לעומת PDS בנשים עם סרטן שחלה מתקדם.

יקיר שגב¹
עובר גמר²
רון אויסלנדר¹
עופר לביא¹

¹ מחלקת נשים ויולדות המרכז הרפואי כרמל על שם ליידי דייוויס, מסונף לפקולטה לרפואה רפפורט, טכניון מכון טכנולוגי לישראל, חיפה
² מחלקת נשים ויולדות, המרכז הרפואי ברזילי, אשקלון, מסונף לפקולטה לרפואה באוניברסיטת הנגב, באר שבע, אשקלון

ר' מאמר מערכת של בנימין פיורה בעמוד 524

מילות מפתח:
:KEY WORDS

סרטן שחלה מתקדם, ניתוח ראשוני, גישה ניאואדג'ובנטית.
Advanced Ovarian Cancer, Primary Debulking Surgery, Neoadjuvant Chemotherapy

הקדמה

במדינות המפותחות, סרטן השחלה מהווה גורם תמותה מוביל מכלל המחלות הממאירות בתחום הגינקולוגי [1]. שלב המחלה ידוע כגורם המנבא החזק ביותר לפרוגנוזה, וכ־70% מהנשים מאובחנות בשלבים מתקדמים, ולכן הפרוגנוזה ירודה [2]. הטיפול המקובל בסרטן השחלה כולל שילוב של ניתוח ומתן כימותרפיה. המטרה בניתוח היא קודם כל הפחתה של נטל השאת התוך בטני עד למינימום האפשרי, מאחר

שהוכח במהלך השנים, כי נשים עם שארית שאת מזערית בסיום הניתוח הן בעלות פרוגנוזה טובה יותר.

בשנות ה-80 וה-90 המטרה של ניתוח ראשוני הייתה מופשטת ותוארה כ־Optimal Cytoreduction. בסקירת ספרות על ידי Hoskins נמצא, כי חציון הישרדות בחודשים לנשים עם שארית שאינה מיטבית (אופטימאלית) (גדולה מ־1 ס"מ) הוא 17 חודשים, לעומת נשים עם שארית שאת מיטבית (קטנה מ־1 ס"מ) בסיום הניתוח אשר שבהן נצפה חציון הישרדות של 39 חודשים [3]. בהמשך הוכח כי לגודל השאת השארית במ"מ בסיום הניתוח יש משמעות פרוגנוסטית בעלת משקל. נשים עם היעדר שארית מאקרוסקופית הגיעו לחציון הישרדות

¹NACT = Neoadjuvant chemotherapy.
²PDS = Primary debulking surgery.

17.63x21.22	5/5	40 עמוד	הרפואה	30/09/2014	44741879-4
80829 - בינת חוליים ברוזיל					

ביבליוגרפיה

- Jemal A, Bray F, Center MM & al, Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011;61:69-90.
- Shih KK & Chi DS, Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol*, 2010;21:75-80.
- Hoskins WJ, Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 1993;71(4 Suppl):1534-40.
- Schorge JO, Bradford LS & del Carmen MG, Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: is it the past, present, or future? *Clin Adv Hematol Oncol*, 2011;9:912-8.
- Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS & al, Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer *Obstet Gynecol*, 2006;107:77-85.
- Eisenkop SM & Spirtos NM, Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival? *Gynecol Oncol* 2001;82:435-41.
- Skipper HE, Adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978;41:936-40.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, & al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2003;21:3194-200.
- Schwartz PE, Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2002;16:585-96.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P & al, The role of neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in the management of stage III ovarian cancer. *Cancer Treat Res*, 2007;134:387-402.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F & al, European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2010;363:943-53.
- Stuart GC, Kitchener H, Bacon M & al, 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer*, 2011; 21:750.
- Thrall MM, Gray HJ, Symons RG & al, Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2011; 123:461.
- Dewdney SB, Rimel BJ, Reinhart AJ & al, The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol*, 2010; 119:18.
- Cornelis S, Van Calster B, Amant F & al, Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIC-IV ovarian cancer: survey results from the members of the European Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer*, 2012; 22:407.
- Perlman S & Ben-Arie A, Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Harefuah*, 2010;149:377-81, 402. Review.
- Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK & Karlan BY, Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol*, 2011; 29:4073.
- Vergote I, Leunen K & Amant F, Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol*, 2012; 124:1.
- Hoskins PJ, Which is the better surgical strategy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer: primary or interval debulking? *Curr Opin Oncol*, 2011; 23:501.
- Kumar L, Hariprasad R & Kumar S, Upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a randomized study. *IGCS, Prague*, 2010.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M & al, Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5500).
- Morice P, Dubernard G, Rey A & al, Results of interval debulkingsurgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg*, 2003;197:955-63.
- Chi DS, Musa F, Dao F & al, An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol*, 2012;124:10-4.
- Rosen B, Segev Y, Murphy J & al, Does aggressive initial surgery make a difference in survival? American society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, May 2013.
- Bristow RE & Chi DS, Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2006;103:1070-6.
- Kang S & Nam BH, Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol*, 2009;16:2315-20.
- Onda T, Matsumoto K, Shibata T & al, Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol*, 2008; 38:74.
- Kang S, Kim TJ, Seo SS & al, Interaction between preoperative CA-125 level and survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2011;120:18-22.
- Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR & al, The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer*, 2004 15;101:346-52.

19.41x24.02	4/5	עמוד 38	הרפואה	30/09/2014	44741878-3
בית חולים ברזיל - 80829					

להיות קשורה בפרוגנוזה ירודה בהשוואה ל-PDS. לעומתם, במטה אנליזה עדכנית יותר שכללה 21 מחקרים שאינם אקראיים, הודגמה פרוגנוזה דומה בהשוואה בין קבוצת נשים העוברת NACT לעומת PDS [26]. החוקרים ביקרו את התוצאות של Chi ו-Bristow [25], שלא הביאו בחשבון בניתוח התוצאות שלהם שנשים בקבוצת ה-NACT היו ברובן בשלב מחלה מתקדם יותר וטופלו בשיעור נמוך יותר בתרכובות טקסנים (Taxanes) [26].

בסקירה זו מודגשת ההטרוגניות בין המחקרים השונים שנבדק בהן הנושא; ועדיין, לאחר ניתוח סטטיסטי של הנתונים נמצא, כי בדומה ל-EORTC Trial, לקבוצת ה-NACT סיכויים גבוהים יותר להגיע למצב של Optimal cytoreduction בסיום הניתוח. יתרון זה לא בא לידי ביטוי ביתרון בהישרדות הכללית לעומת קבוצת החולות העוברת PDS. בנוסף, נראה כי יש משמעות לשיעור Optimal cytoreduction המושג בניתוח הראשוני. לכן, עדיין לא ברור האם במרכזים מימונים, או לחלופין, בנשים עם מחלה שאינה ממושטת בבטן עליונה, נכונה הבחירה ב-NACT [26].

השאלה החשובה בבואנו להעריך נשים עם סרטן שחלה מתקדם היא: האם הן מתאימות לניתוח ראשוני או ל-NACT. הערכה זו מורכבת, ולא קיימים גורמים היכולים לאפשר לנו לנבא באופן יעיל אילו מהנשים עם סרטן שחלה מתקדם עשויות להפיק תועלת מבחירה זו או אחרת, למעט נשים עם מחלה גרורתית קטנה מ-5 ס"מ המופנות לניתוח ראשוני [11]. במספר עבודות הודגמה תקפות משתנה למספר נתונים בהערכה טרום ניתוחית, לרבות רמות גבוהות של CA-125 [28], מימצאים מנבאים בבדיקת דימות [29,19] או לפרוסקופיה אבחונית [19]. על סמך מימצאים אלו ואחרים, על גינקי-אונקולוג לבצע הערכה מדוקדקת, תוך שימת דגש על גורמים מנבאי הצלחה אפשרית דוגמת אגן קפוא, מחלה בבטן עליונה, מחלות רקע, גיל, מיקום גרורות, וכן יכולות ומיומנות כירורגית במרכז הספציפי.

אנו סבורים כי כל מרכז גינקי-אונקולוגי צריך להתאים ליכולותיו, לסקירת תוצאותיו לאורך השנים ולאמצעים העומדים לרשותו ושימת קריטריונים ברורה להפניית נשים לטיפול באחת הגישות (טבלה 1). ביישום נכון של מדדים אלו, כ-50% מהנשים עם סרטן שחלה מתקדם תעבורנה NACT. מיומנות כירורגית בבטן עליונה מהווה נדבך חשוב בהתמודדותנו עם סרטן שחלה מתקדם. עם זאת, גישה אגרסיבית צריכה להיות מותאמת לחולה לפי מידת ממושטות המחלה ומחלות הרקע. Chi ו-Rosen [23] ו-Rosen ו-Chi [24] הראו, כי ניהול נכון של מאגר נתונים ממוחשב מאפשר בקרת איכות ומעקב אחר שיעור הצלחת ניתוחי כריתת שאת (Debulking surgery), לרבות סיבוכים, הישרדות ושיעור הפניית הנשים לכל אחת מזרועות הטיפול.

בעתיד, אמורה להתפרסם עבודה פינית של ה-Japanese Clinical Oncology Group (JCOG), המשווה בין PDS ל-NACT עם ארבעה מחזורי טיפול טרם ניתוח Interval debulking בנשים עם סרטן שחלה מתקדם [27]. כפי שניתן לראות מהסקירה המובאת לעיל, המחלוקת היא בין גישות שונות: הגישה הנהוגה באירופה אל מול הגישה הצפון אמריקאית. ייתכן שהפיתרון ליישוב המחלוקת טמון בביצוע מחקר פרוספקטיבי אקראי על ידי ה-Gynecology Oncology Group (GOG) במרכזים המיומנים ביותר בצפון אמריקה, עם ייצוג מתאים לכל אחת מזרועות הטיפול. ●

מחבר מכותב: יקיר שגב

מחלקת נשים ויולדות, המרכז הרפואי כרמל

רח' מיכל 7, חיפה מיקוד 34362

טלפון: 04-8250637

פקס: 04-8258075

דוא"ל: segevyakir@yahoo.com

טבלה 2:

סיכום השוואת נקודות נבחרות בין העבודות העדכניות המשוות בין שתי גישות הטיפול

Rosen et al. (24)	Chi et al (23)	MRC CHORUS (22)	Vergote et al. (11)	
179	285	276	336	מספר חולות בקבוצת ניתוח ראשוני
149	31	274	334	מספר חולות בקבוצת ניאראדג'ובנט
III-C-IV	III-C-IV	III-IV	III-C-IV	אובלוסיית החולות לפי שלב מחלה
17%	13%	25%	23%	שיעור הנשים בשלב IV
High Grade serous only	Serous 87%	All Histologies	Serous 65%	סוג היסטולוגי
48%	24%	15%	19%	Optimal cytoreduction בקבוצת ניתוח ראשוני
58%	54%	35%	68%	Optimal cytoreduction בקבוצת ניאראדג'ובנט
NACT-8.7% PDS-2.5%	שיעור כללי של סיבוכים דרגה 5-3: 18%	NACT-7% PDS-3%	NACT-4.1% PDS-7.4%	שיעור דימומים
NACT-2% PDS-5.5%		NACT-3% PDS-6%	NACT-1.7% PDS-8.7%	שיעור זיהומים לאחר ניתוח
NACT: 25 PDS: 65	NACT: 38 PDS: 58	NACT: 24 PDS: 22	NACT: 38 PDS: 29	חציון הישרדות לפי קבוצות בחודשים

הישרדות לכל קבוצת המחקר היה נמוך מ-10%, ללא הבדל בין אם הייתה זו קבוצת ה-PDS ובין אם קבוצת ה-NACT.

דיון וסיכום

לאחרונה פורסמו מספר עבודות המשוות בין הגישות השונות לסרטן שחלה מתקדם. שתיים מהעבודות הן פרוספקטיביות, אקראיות מבוקרות, ושתיים מהן עבודות רטרוספקטיביות המבוססות על ניסיון מרכזי יחיד (טבלה 2). שתי העבודות העדכניות שתוארו לעיל [23,24] אומנם רטרוספקטיביות באופיין, עם כל המאפיינים וההטיות הנלוות לעבודה רטרוספקטיבית, אולם יתרונן הוא בהיותן ממרכזי יחיד – ככל הנראה עם מיומנות כירורגית גבוהה ומתקדמות שאינן מנת חלקו של כל מרכז אונקולוגי בעולם הרחב. Rosen ו-Chi [24] בחרו להכליל בעבודתם רק נשים עם סוג היסטולוגי הכולל High grade serous [24], ולכן משמעות בשל פרוגנוזה טובה יותר בקרב נשים עם סוגים היסטולוגיים אחרים, כפי שנצפה בעבודתם של Vergote et al (סוג היסטולוגי Endometrioid היה גורם פרוגנוסטי משמעותי טוב) [11].

בשתי העבודות הרטרוספקטיביות הודגם שיפור משמעותי, עקבי ותואם בשיעור ההישרדות בקבוצת הניתוח הראשוני בהיעדר שארית שאת מאקרוסקופית (Optimal Cytoreduction). עם זאת, שיעור הנשים עם Optimal cytoreduction לאחר ניתוח ראשוני בעבודתם של Chi ו-Rosen [23], היה אך במקצת גבוה מזה שנצפה בעבודתם הרב מרכזית של Vergote ו-Chi [11] (24% לעומת 19%), ושניהם נמוכים משמעותית משיעור הנשים עם Optimal cytoreduction (40%) בעבודתם של Rosen ו-Chi [24] (טבלה 2).

למרות האמור לעיל, אין להתעלם מעבודותיהם של Vergote ו-Chi [11] ומעבודתם של Kehoe ו-Chi [21] – שתיהן פרוספקטיביות אקראיות ורב מרכזיות. בשתי העבודות הדרגם שיעור נשים בשלב IV הגבוה יחסית לעומת זה שנצפה בשתי העבודות הרטרוספקטיביות (24% ו-25% לעומת 17% ו-13%, בהתאמה) (טבלה 2). כאמור, במטה-אנליזה שבוצעה על ידי Bristow ו-Chi [25], הודגם כי NACT עלולה

19.49x23.88	3/5	עמוד 36	הרפואה	30/09/2014	44741877-2
בית חולים ברזיל - 80829					

ההישרדות הנמוך המפתיע בקרב הנשים לאחר PDS ב-EORTC Trail (חציון הישרדות של 30 חודשים), הוא שהוביל לביצוע סקירה רטרוספקטיבית זו של המימצאים במרכזם. בעבודתם נכללו נשים בשלב IIIC-IV לפי נתוני ההכללה של Vergote וחב' [11] באותן שנים. סך הכול הוכללו במחקר כ-316 נשים מתוכן 280 בקבוצת ה-PDS ו-31 בקבוצת ה-NACT, על פי קריטריונים שכללו גיל מעל 85 שנים, מחלות רקע משמעותיות ומחלה ממושטת חוץ ביטנית.

הקריטריונים לפי Vergote וחב' [11] מפורטים יותר באשר למידת התפשטות המחלה וכוללים בנוסף הערכת של זמן ניתוח כמעל 4 שעות (למעט נשים בשלב IIIC), שאתות באזור Superior mesenteric artery או שער הכבד (Portal hepatitis), מעורבות סרוזה של המעי המחיבת כריתת מספר מקטעי מעי, גרורות בכבד ומחלה מחוץ לבטן, לרבות נזל בחלל הצדר, ומעורבות קשריות לימפה של המפשעה (טבלה 1) [18].

Chi וחב' [23] מצאו שיעור כללי גבוה של שארית נמוכה מ-1 ס"מ (71%), מתוכם 24% ללא שארית מאקרוסקופית ו-47% עם שארית קטנה מ-1 ס"מ. שיעור הסיבוכים בדרגה 3-5 היה 9%, לעומת כ-8% מהחולות עם דרגת סיבוכים דומה ב-EORTC Trial. בנוסף נמצא שיפור משמעותי בתקופת ההישרדות ללא הישנות המחלה (Progression free survival-PFS), כ-17 חודשים, ובהישרדות הכללית (Overall survival-OS), כ-50 חודשים, לעומת המדווח ב-EORTC Trial [11]. חציון ההישרדות בנשים לאחר PDS ללא שארית מחלה בסיום הניתוח עמד על 78 חודשים, לעומת 50 חודשים בנשים עם שארית של 1 ס"מ וכ-36 חודשים בנשים עם שארית מעל 1 ס"מ. חציון ההישרדות ב-36 נשים לאחר NACT ללא חלוקה לפי שארית שאת, עמד על 37 חודשים [23].

תוצאות עבודה נוספת רטרוספקטיבית הוצגו אף הן לאחרונה בכינוס האמריקני לאונקולוגיה (ASCO-2013); Rosen וחב' [24] מטורונטיקנדה כללו 342 נשים עם סרטן שחלה מתקדם שלב IIIC-IV, עם סוג היסטולוגי יחיד (High grade serous), מהן 143 נשים טופלו ב-NACT ו-199 נשים עברו PDS. חציון ההישרדות בקבוצת ה-PDS עמד על 58 חודשים לעומת 34 חודשים בקבוצת ה-NACT. בקבוצת ה-PDS לאחר שבע שנות מעקב, קבוצת הנשים ללא שארית מאקרוסקופית בסיום הניתוח לא הגיעה לחציון ההישרדות, לעומת נשים עם שארית קטנה מ-1 ס"מ שבהן עמד חציון ההישרדות על 55 חודשים, ונשים עם שארית שאת מעל 1 ס"מ שבהן עמד חציון ההישרדות על 33 חודשים. בנשים לאחר NACT, שיעור הנשים ללא שארית ניתוחית עלה מ-41% בקבוצת ה-PDS ל-50%, אך למרות זאת, 39 חודשים לעומת 30 חודשים בנשים עם שארית קטנה או גדולה מ-1 ס"מ.

בעבודה זו נמצא גם, כי בקבוצת הנשים העוברת PDS, למידת אגרסיביות הניתוח יש השפעה משפרת פרוגנוזה באופן משמעותי סטטיסטית. שיעור הסיבוכים, אורך הניתוח וזמן האשפוז היו ארוכים יותר בקבוצת הנשים שעברה PDS [24]. Rosen וחב' [24] מציגים קבוצה הומוגנית של נשים מבחינת סוג היסטולוגי (כל הנשים High grade serous), עם ייצוג הולם לשתי קבוצות הטיפול. למרות שזהו מחקר רטרוספקטיבי עם כל האפשרויות להטיות בבחירת החולות לקבוצת ה-PDS או לקבוצת ה-NACT, הרי שבהשוואת סיכויי ההישרדות הראו Chi וחב' [23], כי שיעור הישרדות של עשור עומד על 48% בנשים ללא שארית שאת בסיום PDS לעומת 12% בנשים עם שארית שאת קטנה מ-1 ס"מ [23]. אם כך, הסיכוי לריפוי עולה פי ארבעה בנשים ללא שארית שאת. Rosen וחב' [24] הראו באופן דומה, כי שיעור הנשים השורדות מעל שבע שנים גדול פי שלושה בהיעדר שארית שאת [25]. לעומתם, בעבודתם של Vergote וחב' [11], שיעור

טבלה 1:
קריטריונים למתן ניאוראדג'ובנט לפי Vergote וחב' (11) בהשוואה לאלו לפי Chi וחב' (23)

קריטריון	Vergote וחב' (11)	Chi וחב' (23)
גיל	מעל גיל 88	מעל גיל 85
מחלות רקע	מצב כללי ירוד שבעטיו המאמץ בניתוח לא כדאי	המצאות מחלות רקע משמעותיות
תיאור מיקום שאת סגולי (ספציפי) המהווה הורית נגד לניתוח ראשוני	שאתות באזור Superior mesenteric artery או שער הכבד	לא רלבנטי
ניתוחים המוערכים כלא כדאיים	מעורבות סרוזה של מעי המחיבת כריתת מספר מקטעי מעי	לא רלבנטי
מיקום מחלה בחלל הבטן	מחלה חוץ ביטנית לרבות נזל בחלל במפשעה	מחלה חוץ ביטנית
זמן ניתוח	הערכת זמן ניתוח מעל ארבע שעות למעט נשים בשלב IIIC	לא רלבנטי

ימים), שיעור זיהומים נמוך יותר (1.4% לעומת 13%) וירידה בשיעור התמותה מהניתוח (1% לעומת 6% בקבוצת ה-PDS). למרות זאת, לא נצפה הבדל בהישרדות הכללית או בתקופת ההישרדות ללא הישנות המחלה (Progression free survival) [20,19].

עבודה נוספת שפורסמה לאחרונה והוצגה בכינוס American Society of Clinical Oncology (ASCO-2013), דומה מתודולוגית ל-EORTC Trial [20]. עבודה זו היא אקראית, פרוספקטיבית, מבוקרת ורב מרכזית. חמש-מאות וחמישים (550) נשים עם סרטן שחלה מתקדם שלב III-IV, מ-50 מרכזים באנגליה וניו-זילנד עברו סיווג אקראי לשתי זרועות טיפול. שתי קבוצות הטיפול היו מאוזנות במאפיינים ההתחלתיים, לרבות שלב המחלה. חציון ההישרדות היה 24 חודשים בקבוצת הנשים שטופלה ב-NACT לעומת 22 חודשים בקבוצת הנשים שטופלה ב-PDS. שיעור השפעות הלוואי, לרבות זיהומים ותסחיפים, היה גבוה יותר בקבוצת הניתוח הראשוני. בדומה ל-EORTC Trail, שיעור הנשים שהגיעו בסיום הניתוח להיעדר שארית מחלה מאקרוסקופית היה גבוה יותר בקבוצת ה-NACT לעומת קבוצת ה-PDS (35% לעומת 15%) [21].

Vergote וחב' [11] טענו כי לנוכח מימצאים אלו, האתגר האמיתי הוא בחירה נכונה של החולות לזרוע הטיפולית המתאימה, מתוך מטרה להגיע בסיום הניתוח - ראשוני או לאחר שלושה מחזורי כימותרפיה, להיעדר שארית שאת [11]. אם אכן זו המטרה, אזי נראה כי היא מושגת בשכיחות גבוהה יותר ב-NACT. נשאלת השאלה: האם מיון החולות ל-NACT קובע את דין החולה לפרוגנוזה ירודה יותר?

עבודות רטרוספקטיביות המסכמות ניסיון מרכזים גדולים

Morice וחב' [22] השוו תוצאות PDS ב-57 נשים עם סרטן שחלה מתקדם (שלב IIIC-IV), לעומת NACT ב-28 נשים עם מאפייני מחלה דומים. Optimal cytoreduction הוגדר בעבודה זו כשארית שאת הקטנה מ-2 ס"מ, והושג ב-84% מקבוצת ה-PDS לעומת 100% בקבוצת ה-NACT. היעדר שארית שאת מאקרוסקופית הושג ב-51% מהנשים בקבוצת ה-PDS, לעומת 54% בקבוצת ה-NACT. שיעור כריתת מעי ותחלואה בתר ניתוחית היו נמוכים יותר בקבוצת ה-NACT. לא ניצפו הבדלים בהישרדות הכללית בין שתי הקבוצות [22]. בעקבות עבודתם של Vergote וחב' [23] ו-Chi וחב' [23] מ-Memorial Sloan Kettering בניו יורק בוצעה סקירה רטרוספקטיבית של הנשים עם סרטן שחלה מתקדם שטופלו במרכזם. לטענתם, שיעור

19.29x23.86	2/5	עמוד 35	הרפואה	30/09/2014	44741876-1
בית חולים ברזיל - 80829					

עבודות פרוספקטיביות אקראיות כפולות סמיות

בשנת 2010 פירסמו Vergote וחב' [11] את תוצאות ה־European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group) EORTC Trial פרוספקטיבי אקראי מבוקר ורב מרכזי בנשים עם סרטן שחלה מתקדם שלב IIIc-IV, המשווה בין שתי הגישות הטיפוליות. הוכללו במחקר 718 נשים שסווגו באקראי לשני זרועות טיפול. שתי הקבוצות תאמו מבחינת מאפיינים ראשוניים ושלב המחלה. שיעור התמותה היה נמוך יותר בקבוצת ה־NACT (0.7% לעומת

2.5%), כמו גם שיעור הזיהומים (2% לעומת 8%), התסחיפים (0% לעומת 2.6%) והדימומים (4% לעומת 7%). Optimal cytoreduction הושג ב־41% מהנשים בקבוצת ה־PDS לעומת 80% מהנשים בקבוצת ה־NACT. למרות זאת, לא נמצא הבדל בהישרדות לאורך עשור בין שתי קבוצות הטיפול, עם חציון הישרדות של כ־30 חודשים בשתי הקבוצות. בנשים עם היעדר שארית מחלה בסיום ניתוח ראשוני נצפה יתרון בשיעור ההישרדות הכללי (Overall survival), שאינו בעל משמעות סטטיסטית לעומת נשים ללא שארית מחלה לאחר NACT.

בניתוח סטטיסטי רב משתנים (Multivariate analysis) נמצא, כי הגורמים המשמעותיים המנבאים הישרדות טובה יותר כוללים היעדר שארית מאקרסקופית בסיום הניתוח, שלב מחלה IIIc (לעומת נשים בשלב IV), גודל שאת ראשוני קטן טרם הניתוח וסוג היסטולוגי Endometroid. ביקורת נמתחה על עבודה זו בשל מגוון טיעונים, בראשם שימוש במישלבים שונים של כימותרפיה (רק 88% בקבוצת ה־NACT ו־78% בקבוצת ה־PDS) טופלו בתרכובת המשולבת של טקסן ופליטינום). במחקר זה לא בוצעה הפרדה בין סוגים היסטולוגיים שונים של החולות ובנוסף נטען להטיית בחירה, כיוון שנבחרו נשים עם מחלה מתקדמת ביותר (61% מהחולות עם גרורות מעל 10 ס"מ קוטר ממוצע). יתרה מזו, מתוקף היותו מחקר רב מרכזי, נמצא כי שיעור ה־Optimal Cytoreduction היה שונה במדינות השונות שהשתתפו במחקר: חלקן הציגו שיעור נמוך מהמקובל (כ־42% מהנשים בקבוצת הניתוח הראשוני הגיעו לתוצאה של Optimal cytoreduction), ייתכן בשל זמן ניתוח נמוך מהמקובל ל־Optimal cytoreduction בחלק מהמרכזים [17,18].

במחקר נוסף מהודו נכללו 139 חולות עם סרטן שחלה מתקדם בשלב IIIc-IV שעברו סיווג באקראי ל־PDS או NACT; נמצא בנשים אלה שיעור גבוה יותר של Optimal Cytoreduction ב־NACT (85% לעומת 23%), כמו גם משך אשפוז קצר יותר (8 ימים לעומת 12

שכ־65-70 חודשים לעומת נשים עם שארית מחלה עד 1 ס"מ בעלות חציון הישרדות של 40 חודשים ולעומתן נשים עם שאת שארית שגודלה מעל 1 ס"מ, עמד חציון ההישרדות על כ־20 חודשים [4].

כיום, על סמך מימצאים אלו, Optimal cytoreduction מוגדר כהיעדר שארית שאת מאקרסקופית בסיום הניתוח. כדי להשיג מטרה זו, אומצו גישות ניתוח אגרסיביות הכוללות כריתת סרעפת, טחול וחלקי מעי [6,5]. התיאוריה הביולוגית העומדת מאחורי תצפית זו היא התיאוריה על שם Skipper [7], שבה שיעור התאים העוברים מוות תאי בשל חשיפה לכימותרפיה הוא קבוע. לכן זה אפשרי להשמיד את כל גוש תאי השאת באמצעות מערך טיפול רק בהנחה שגוש זה קטן יחסית. כימותרפיה טרם ניתוח כאשר הגוש הראשוני גדול, עלולה ליצור תאים עמידים, ובעקבות זאת להקטין את התגובה הכללית של מושבות תאים ממאירים ואת סיכויי הישרדות [7]. החלק השני של הטיפול בסרטן השחלות כולל כימותרפיה, לרוב בשילוב של תרכובות פליטינום וטקסן [8].

בשל אופן התפשטות השאת ואופי המחלה, לרבות הקושי באיבחון מוקדם, בחלק מהחולות לא ניתן להגיע להיעדר שארית שאת מאקרסקופית בסיום הניתוח הראשוני. בשל כך, ובשל התחלואה המלווה ניתוח אגרסיבי, אומצה בנשים האחרונות הגישה של טיפול ניאור־אדג'ובנטי (NACT – Neoadjuvant Chemotherapy), מתוך מטרה להגדיל את הסיכויים להגיע בסיום הניתוח להיעדר שארית מאקרסקופית [9,10]. גישה זו כוללת מתן כימותרפיה (לרוב שלושה מחזורי טיפול של קרבופליטינום וטקסן), ניתוח Interval debulking והשלמת שלושה מחזורי טיפול נוספים לאחר הניתוח [11]. קיימת מחלוקת בספרות הרפואית באשר להוריות לבחירה נכונה של החולות המועמדות ל־NACT [12]. יש הטוענים כי כל הנשים עם סרטן שחלות מתקדם הן מועמדות מתאימות, משום שחולות אלו בעלות סיכויים גבוהים יותר להיות ללא שארית מחלה בסיום Interval cytoreduction עם שיעור סיבוכים נמוך יותר משמעותית.

בסקירה רטרוספקטיבית של 6,844 נשים מתוך מאגר המידע של ה־SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results), נמצא כי NACT מביא לירידה בשיעור כריתת מעי דק (4% לעומת 6%), והשאת אוסטאוטמיות (Ostomies) בשכיחות נמוכה יותר (8% לעומת 19%). כמו כן נמצאה ירידה משמעותית בשיעור הסיבוכים לאחר ניתוח לרבות זיהומים (11% לעומת 18%), סיבוכי מערכת עיכול (29% לעומת 35%), וסיבוכים ריאתיים (4% לעומת 11%) [13]. מאידך גיסא, לא נמצא כי הפרוגנוזה של חולות אלו טובה יותר. לפיכך, אחרים טוענים כי רק נשים עם מחלה מתקדמת, אשר הערכה כי לא ניתן לבצע בהן כריתה מלאה של שאת על פי תוצאות בדיקות דימות, או נשים עם מחלות רקע שאינן יכולות לעמוד בניתוח כריתה נרחב, הן ורק הן בלבד מועמדות ל־NACT.

חילוקי דעות אלו משתקפים במישאל שבוצע בקרב חברי האגודה האמריקאית לגינקולוגיה אונקולוגית בצפון אמריקה (Society of Gynecology Oncology – SGO); כ־82% מצאו שאין מקום לשימוש שגרתי ב־NACT בסרטן השחלות [14]. לעומת זאת, במישאל דומה שנערך בקרב חברי האגודה האירופאית לגינקולוגיה אונקולוגית (European Society of Gynecology Oncology – ESGO), סברו כ־70% מהמשתתפים שיש די עדויות התומכות בגישה זו [15]. בשנת 2010 פורסמה בעיתון זה מאמר מאת Perlman וחב' [16] שנדונו בו ההוריות להפניית נשים ל־NACT [16]. בשנים האחרונות, פורסמו מספר עבודות גדולות פרוספקטיביות אקראיות ומבוקרות, עבודות רטרוספקטיביות עם נפח חולות גדול יחסית, וכן סקירות ספרות המשוות בין PDS ל־NACT בנשים עם סרטן שחלות מתקדם. עבודות אלו האירו באור שונה את הדיון בסוגיה קלינית זאת. המטרה בסקירת הספרות המובאת לעיל היא לנתח את המידע העדכני בנושא יעילות NACT לעומת PDS בנשים עם סרטן שחלה מתקדם.

■ **התוצאות הטובות ביותר מבחינה פרוגנוסטית בנשים עם סרטן שחלה מתקדם מושגות לאחר ניתוח ראשוני (PDS) שבסימו לא נותרה שארית שאת מאקרסקופית.**

■ **נשים עם סרטן שחלה מתקדם בשלבים 3 ו־4 חייבות לעבור הערכה מקיפה טרם ההחלטה על גישה טיפולית - ניתוח כריתה ראשוני של השאת (Primary debulking Surgery – PDS) או ניאור־אדג'ובנטי (Neoadjuvant chemotherapy – NACT). על הערכה זו לכלול בין היתר את מידת מפושטות המחלה בבטן עליונה, מיקום וגודל סגולי (ספציפי) של הגרורות, מחלות רקע, גיל, וסיכויים לצורך ביצוע פעולות אגרסיביות במהלך הניתוח כדי להגיע לכריתה מיטבית ואופטימאלית של רקמת השאת (Tumor tissue).**

■ **על כל מרכז רפואי העוסק בניתוח של נשים עם סרטן שחלה מתקדם לקבוע, בהתאם ליכולותיו הכירורגיות ולניתוח תוצאותיו בניתוחים אלו, את הקריטריונים להפניית נשים עם ממאירות מתקדמת בשחלות ל־NACT.**