

לימפאדמה בהקשר לסרטן בישראל

אבי שמעוני¹, חורית תדהר², חוד ב' גפן³

¹המערך לקרדיולוגיה, בית-החולים האוניברסיטאי סורוקה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, ²מכבי שירותי בריאות, סניף נתיבות, מחוז דרום, ³המח' לאונקולוגיה, בית-החולים האוניברסיטאי סורוקה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

אפידמיולוגיה

לימפאדמה, או ליתר דיוק, לימפאדמה משנית, היא סיבוך שכיח הנגרם עקב טיפולים שונים למחלות ממאירות שונות, בעיקר עקב סרטן השד. לדוגמה, ניתוחים לכריתת חלקית או מלאה של השד, ניתוחים ללקיחת דגימה של בלוטת הזקיף או כריתת קשריות-לימפה בבית-השחי, וכן טיפולי הקרנת [2,1]. הגורם השכיח ביותר ליצירת לימפאדמה משנית בעולם כולו הוא זיהום על-ידי תולעת *Filariae* [10]. סיבות אחרות להופעת לימפאדמה כוללות אי-ספיקת ורידים של הגפיים, שיתוק גפיים, דליות ורידי גפיים ועוד. קשה להעריך את שיעורי ההיארעות והשכיחות של לימפאדמה, לנוכח הגדרות שונות בסיפרות, ולנוכח העובדה שהשיעור קשור להיקף הניתוח בבית-השחי והאם שולבה הקרנה בטיפול [12-1]. לאחר ניתוח סרטן שד – המחלה השכיחה ביותר במדינות המערב בהקשר ללימפאדמה – 5%-56% מן החולות מפתחות לימפאדמה [5,4]. מאחר שקיימת שונות רבה בסיפרות כיום לעניין לימפאדמה בהיבט של הגדרתה, מדידה, חלוקה לדרגות וחומרה, קיים קושי לאמוד מהו שיעור החולות בכל מידת חומרה. סביר להניח, כי שיעור החולות כיום בלימפאדמה קשה על-פי ההגדרות אינו גבוה, ונמוך מהשיעור של הלוקות בלימפאדמה קלה. הדבר נובע הן בשל שיטות ניתוח מתקדמות כיום והן בשל פנייתן של חולות לטיפול בשלב מוקדם יחסית של המחלה. שיעור ההיארעות של לימפאדמה בגף התחתון נמוך יותר לעומת הגף העליון, וקשור לסיבה המובילה ללימפאדמה ולאוכלוסייה הנחקרת. כך לדוגמה, Ryan וחב' [13] דיווחו על שכיחות של 18% ללימפאדמה של גף תחתון לאחר ניתוחי סרטן הקשורים למערכת הרבייה הנשית. Williams וחב' [14] חקרו את שיעור הלימפאדמה באוכלוסייה הכללית, והעריכו שכיחות של 1.44 לכל 1,000 בני-אדם. לנוכח האמור לעיל, ניכר הצורך במאמרים אפידמיולוגיים ללימוד שיעורי היארעות ושכיחות בהקשר לגורמי לימפאדמה שונים.

פתופיזיולוגיה

נוזל לימפטי מכיל מים, חלבונים, שומנים ופסולת תאים. הנוזל זורם דרך מערכות הובלה וקשריות, ומשם למערכת הוורידים דרך צינור הלימפה של בית-החזה (Lymph thoracic duct) וכלי-לימפה אחרים. בבריאים, הצטברות נוזל וחומרים אחרים במרווח הבינ-תאי ("מעמסה לימפטית") מאוזנת על-ידי זרימת הנוזל אל מערכת הוורידים, וכך נשמר נפח גף תקין [2]. למערכת הלימפטית כושר הסתגלות בהעברת נוזל עד פי 10 מן הנפח הלימפטי הרגיל. לימפאדמה נוצרת כאשר הניקוז הלימפטי מקופח ומופרע, וכך

תקציר

לימפאדמה – הצטברות נוזל עשיר חלבון בגף או בחלק גוף אחר – היא תופעה המתרחשת לאחר ניתוחים שונים, בדרך-כלל לאחר ניתוחים בעקבות סרטן השד. החולים הלוקים בלימפאדמה סובלים מבעיות רפואיות, נפשיות, חברתיות ואסתטיות. שיעור ההיארעות של לימפאדמה לאחר ניתוח בעקבות סרטן שד נע סביב 5%-56% מקרב חולות אלה. בהתחשב בהיארעות שנתית של חולי בסרטן שד, אומדן החולות בלימפאדמה בישראל מידי שנה יכול להגיע עד 1,000 חולות ויותר.

במאמר זה נסקרת הסיפרות המתייחסת לאפידמיולוגיה, פתופיזיולוגיה, גורמי-סיכון, איבחון ושיטות טיפול. בנוסף, נסקר המצב המתייחס ללימפאדמה בישראל. המטרה במאמר סקירה זה היא להעמיק ולשפר את ידע הרופאים ושאר הצוות הרפואי בתופעה זו, אשר ניתנת לטיפול ולמענה הולם, אך פעמים רבות מוזנחת.

הקדמה

לימפאדמה היא מחלה רבת-שנים וממושכת, אשר מסווגת כראשונית או משנית. לימפאדמה ראשונית היא מלידה או מאוחרת (*Praecox or Tarde*). לימפאדמה זו נדירה, וסקירת נושא ייחודי זה היא מעבר למטרת הכותבים. רוב הצוות הרפואי נתקל בחולים עם לימפאדמה משנית, שהיא במובהק השכיחה יותר. לימפאדמה משנית היא סיבוך ידוע של ממאירות ושל טיפולי ממאירות שונים [2,1]. מחלה זו זוכה לטיפול תת-מיטבי או להכרה מועטה בשל דיווח חסר על-ידי החולים, ובשל חוסר הידע ואי-המודעות של נותני השירות הרפואי [3]. לאחר ניתוחי סרטן השד, שהוא במובהק המצב השכיח ביותר במדינות המערב בהקשר ללימפאדמה, מתפתחת בצקת בגף המעורב בשיעור הנע בין 5%-56% [5,4]. טווח היארעות נרחב זה נובע בין השאר עקב חוסר אחידות בהגדרת לימפאדמה בסיפרות, כמו גם בשל נקודות זמן שונות להערכת המחלה וסוגי ניתוחים שונים. סיבוכי לימפאדמה כוללים זיהומי עור נשנים, כאבים בגף, הגבלה בתיפקוד, נטל כלכלי, והפרעות נפשיות וחברתיות [7,6]. מחלה זו ארוכת-שנים ואינה ניתנת לריפוי מלא, אך ניתנת לטיפול ושליטה מצד החולים והצוות הרפואי המלווה אותם. קיימות מספר שיטות טיפול מסורתיות וחדשניות [9,8].

במאמר זה נסקרים בקצרה הפתופיזיולוגיה, איבחון, מניעה וטיפול בלימפאדמה תלוית-סרטן. כן נסקר המצב הנתון במדינת ישראל, בייחוד בהקשר לטיפול.

בסרט מדידה (השיטה הנפוצה ביותר) ונפח נוזל מוסט במיכל מדידה עם טבילת הגפיים, הן שיטות עיקריות בעבודה היומיומית. אולם קיימות שיטות אחרות, כגון דימות במכשיר התודה מגנטית, טומוגרפיה מחשבית, בדיקת על-שמע והזרקת חומר כלילי-לימפה לצורך הדגמת "העץ הלימפטי" [19,18,1]. חובה על הפיזיותרפיסט המומחה לעניין לימפאדמה לחפש אחר גורמים הגורמים להחמרה או להאצה של הופעת לימפאדמה, כגון אי-הנעת גף, טיסות, ישיבה בסאונה, גהות לקויה ועוד.

תסמינים וסימנים כוללים בצקת נראית לעין עם הקשר ברור לגורם מאיץ, כאב, הנעה מוגבלת של הגף, תחושה לקויה בגף, זיהומים נשנים והתכייבות של העור. בעיות נפשיות המתעוררות עם הופעת הלימפאדמה, כגון חרדה, דיכאון וירידה באיכות החיים [7,6].

טיפוּל

קיימות שיטות טיפול רבות במדינות המערב, אולם במאמר סקירה זה נדונות חמש מן השיטות הקיימות כיום בעולם [1-24]:

הטיפול הלימפטי המשולב (Complex Physical Therapy-CLT) או בשם נוסף (טיפול משולב להורדת נפיחות Complex Decongestive Therapy-CDP) – שיטת טיפול זו כוללת ארבעה מרכיבים: טיפול בעור, עיסוי לימפטי ידני (בשיטה ייחודית), טיפול בחבישות לחץ ותרגילים. בשלב הטיפול החד של לימפאדמה (שבועות), הטיפולים ניתנים בתכיפות גבוהה. הטיפול הלימפטי הידני כולל עיסוי, העוזר לעורר ולגרות כלילי-לימפה מאספים תקינים (לימפאנויונים) באזורים בריאים ללא לימפאדמה (החלוקה לאזורים בגוף היא על-פי Lymphotomes, שהם אזורי ניקוז לימפטי), ובכך עוזר לשנע נוזל לימפה מאזור חולה לאזור בריא דרך רשת לימפטית מסועפת. שיטה זו מסייעת גם להנעת חלבון בנוזל ושכירת לייפת בגף, אם קיימת. לאחר הפחתת מידת הבצקת וייצוב נפח הגף, מגיע השלב המשמר. בעת השלב המשמר (חודשים עד שנים), ממשיך המטופל לשמור על ניקון העור, תרגול, עיסוי עצמי ולבישת בגדי לחץ (גרבי או שרוול) במהלך היום, ובתחבושות לחץ מיוחדות למשך הלילה – כל זאת תחת פיקוח פיזיותרפיסט מומחה ללימפאדמה.

טיפול לימפטי במים (ALT-Aqua Lymphatic Therapy) – זוהי שיטת טיפול חדשה יחסית ומבטיחה, אך קיימים פירוטמים מועטים בלבד בנושא זה בסיפורת הרפואית. שיטת הטיפול הלימפטי במים מתבססת על ההנחה, כי עבודה במים תחת לחצים משתנים גורמת לכלילי-לימפה מאספים (לימפאנויונים) שטחיים להתכווץ ולהגביר את פעילות הניקוז של הנוזלים הבינ-תאיים דרך מערכת הלימפה [23,8]. קבוצת מטופלים מתאספת פעם או פעמיים בשבוע בבריכה טיפולית לשם ביצוע תרגילים ברצף קבוע, הכוללים עיסוי עצמי, תרגילי נשימות, צלילות ועבודה בעומק במשך 45 דקות, תחת פיקוח של פיזיותרפיסט המומחה ללימפאדמה בשיטת טיפול זו. המטופל מקבל משוב הכולל רישום מדידות נפחי הגף ותרשים חודשי. שיטת טיפול זו מותאמת בעיקר לשלב המשמר. בשיטה זו נמצאו היענות גבוהה, ושיפור מדדי איכות-חיים חברתי ונפשי.

מצטבר נוזל בגף המעורב. לימפאדמה ראשונית נוצרת כאשר קיימת בעיה פנימית במערכת ההובלה הלימפטית, כגון פגם מבני, בעוד שלימפאדמה משנית נוצרת בשל גורם נרכש אחד או יותר הפוגמים במערכת, כגון כריתת קשריות-לימפה. באופן מעשי, המונח לימפאדמה משנית מוטבע במצבים שבהם מתבררת הסיבה ללימפאדמה [16]. קיפוח של זרימת נוזל-לימפה יכול לנבוע עקב כריתת קשריות-לימפה או חסימת תעלות לימפה על-ידי שאת (Tumor), צלקת או זיהום. לאחר הצטברות הנוזל והופעת בצקת עתירת חלבון, מוביל התהליך הדלקתי המתהווה ללייפת (Fibrosis). הגף המעורב מועד לזיהומי עור נשנים ולדלקת שנית, וכך נוצר מעגל הגורם להעצמת הלימפאדמה.

גורמי-סיכון

גורמי-הסיכון להיווצרות לימפאדמה משנית הם השמנה, הסנת שאת, כריתת שאת בניתוח – עם או ללא כריתת קשריות-לימפה (לא הוכח קשר ברור בין היארעות לימפאדמה לבין מידת היקף כריתת השד עצמו), מספר קשריות-הלימפה הנכרות, כריתת בלוטת זקיף, הקרנה, זיהומים בתר-ניתוחיים, דמומות (Hematomas), גיל מופלג, אופי החתך בעת הניתוח, דלקת מיפרקים וחוסר נידוד של הגף המעורב [16-1]. תיתכן החמרה של לימפאדמה קיימת עקב זיהומים נשנים, הישנות השאת והיענות נמוכה לטיפול.

איבחון

לימפאדמה מוגדרת כבצקת עתירת חלבון המתפתחת בגף או בחלק גוף אחר המעורבים במחלה. איבחון לימפאדמה משנית אינו פשוט, בשל העובדה שהנוק הלימפטי יכול להיות משולב ומסווה על-ידי חסימת ורידים, אי-ספיקת לב, אי-ספיקת כליות או אי ספיקת כבד [14]. האיגוד הבינלאומי ללימפולוגיה (International Society of Lymphology) הגדיר, כי לימפאדמה של היד קיימת כאשר קיים הבדל של 200 מיליליטר בין נפחי הגף המעורב לגף הלא מעורב, או כאשר קיים הבדל של למעלה מ-10% בהיקפי הגפיים. לימפאדמה מדורגת בחומרתה לקלה (עד 20% הבדל בהיקפי גפיים), בינונית (למעלה מ-20% ועד 40%) או קשה (מעל 40% הבדל) [17]. התפתחות של לימפאדמה תיתכן חודשים ועד שנים לאחר האירוע היוצר (כמו ניתוח בעקבות סרטן שד), עם שלבי מחלה מחד ועד ממושך [2]. דירוג נוסף של לימפאדמה קיים לפי רמת הלייפת – רמה קלה, שבה נפיחות גומתית פוחתת לאחר הרמת גף; רמה בינונית, שבה הנפיחות שאינה גומתית אינה מוקלת על-ידי הרמת גף; ורמה של לייפת קשה. אם הרופא הראשוני חושד שהחולה לוקה בלימפאדמה, עליו להפנותו למומחה לעניין לימפאדמה, בהתאם למחלתו הבסיסית של החולה. אם החולה אינו חולה סרטן, יש לקבוע אבחנה והערכה בהקדם, ולאשפוז במידת הצורך. בנוסף יש להפנות את החולה לשירותי פיזיותרפיה המומחים בטיפול לימפטי.

האיבחון הנדרש כולל קבלת היסטוריה רפואית מפורטת ובדיקה גופנית מקיפה, כולל מדידת נפחי גפיים. קיימות מספר שיטות מדידה לשם הערכת נפח הבצקת. מדידות היקפי הגפיים

נרחבת של קשריות-לימפה מבית-השחי או לכריתת בלוטת זקיף. על-פי תוצאות המחקר, היארעות של לימפאדמה בינונית עד קשה הופיעה בקרב 5% מן החולות שעברו ניתוח לכריתת בלוטת זקיף לעומת 13% בקרב החולות שעברו ניתוח לכריתת נרחבת של קשריות-לימפה מבית-השחי [25]. במחקר אחר, שנכללו בו 298 חולות, חלה הפחתה ניכרת של 70% בשיעור הלוקות בלימפאדמה בקרב אלו שעברו כריתת בלוטת זקיף. ניתן להעריך, כי היארעות לימפאדמה כרונית בקרב חולות סרטן שד בישראל מידי שנה מגיעה עד מאות חולות בשנה, עם עלייה בשכיחות של ניתוח לכריתת בלוטת זקיף [26].

יש להפנות חולות הלוקות בלימפאדמה למומחים: פיזיו-תרפיסטים מומחים בשיטות טיפול לימפטיות העובדים במוסדות רפואיים שונים בישראל, כגון בתי-חולים, קופות-חולים ומירפאות פרטיות. פועלים כיום כ-110 פיזיותרפיסטים מומחים לטיפול לימפטי בישראל, רובם מקושרים לעמותה הישראלית ללימפאדמה (Israeli Lymphedema Association). עמותה זו נוסדה על-מנת לפרסם מידע ועידכונים לעניין לימפאדמה בקרב מומחים וחולים, לארגן קבוצות תמיכה ולתמוך במחקרים הנעשים בנושא. קיים אתר ברשת האינטרנט לעמותה זו (<http://www.ial.org.il>), אשר מרכז בו המידע לקהל הרחב ולמומחים. רופאי משפחה, מנתחים, אונקולוגים ואחרים יכולים להפנות חולים וחולות למומחי לימפאדמה. הטיפול כלול בסל הבריאות מתוקף החוק. החולה זכאי למספר טיפולים על-ידי קופות-החולים בישראל. שיטות הטיפול הניתנות כיום בארץ כוללות CLT, CDP, ALT משאבות לחץ ואחרות.

לסיכום, לימפאדמה מהווה מחלה ממושכת לכל החיים. יש להעמיק ולהרחיב את בסיס המידע הקיים כיום בקרב נותני השירות הרפואי. אלו, ובייחוד רופאים, צריכים לעבוד במשותף עם פיזיותרפיסטים מומחים לטיפול לימפטי, על-מנת להבטיח כי החולים יקבלו טיפול הולם.

בי ב ל י ו ג ר פ י א

1. Morrell RM, Breast cancer-related lymphedema. Mayo Clin Proc, 2005; 80: 1480-4.
2. Golshan M & Smith B, Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer. J Support Oncol, 2006; 4: 381-6.
3. Farncombe M, Daniels G & Cross L, Lymphedema: the seemingly forgotten complication. J Pain Symptom Manag, 1994; 9: 269-76.
4. Erickson S, Pearson L & Ganz P, Arm edema in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst, 2001; 93: 96-111.
5. Petrek J & Pressman P, Lymphedema: current issues in research and management. CA Cancer J Clin, 2000; 50: 292-307.

טיפול משאבות אוויר בלחץ (Pneumatic extremity pumps) – בשיטת טיפול זו מסתייעים במשאבה היוצרת לחץ על הגף, ובאופן זה מסייעת לניקוז נוזל הלימפה. קיימים מספר סוגי משאבות לחץ. חלקן מחולקות למדורים, שבהם ניתן לקבוע לחצים שונים, ובכך ליצור מפל לחצים לכוון הניקוז הרצוי. במשאבות אחרות יש מדור יחיד עם לחץ קבוע. ניתן לשלב טיפול זה עם CLT ולבישת שרוולים, לפני הפעלת משאבה או לאחר-מכן. הדעות חלוקות לגבי יעילות שיטה זו. יחד-עם-זאת, בחלק מהמדינות בעולם יש המצדדים בשיטה ומיישמים אותה [15].

טיפול בתרופות – במספר מחקרים נבדקו תרופות לעניין לימפאדמה, כולל בנזופרונים (Benzoperones) – חומרים הידועים כגורמים לפירוק חלבון על-ידי מקרופאגים, ובכך הם יכולים לתרום לסילוק חלבון עודף המצוי באזור הלימפאדמה), סלניום (Selenium), שהוא חומר נוגד-חימצון, אשר בחלק מהמחקרים הראה תוצאות מעודדות, וחומרים אחרים. אולם עד עתה אף תרופה לא הראתה תוצאות מבטיחות, כולל הפחתת השפעות-לוואי, שהיו לעיתים קשות, כמו פגיעה בכבד בעקבות טיפול בבנזופרונים. משתנים אינם ניתנים בהוריה של לימפאדמה, מאחר שהם עלולים להחמיר את המצב ולגרום ללייפת בגף [20-22].

ניתוח – שיטת טיפול זו אינה שכיחה [2,15]. קיימות מספר הוריות לניתוח כטיפול בלימפאדמה, כגון עיוות קשה של הגף המעורב, כריתת רקמות נותרות לאחר ירידה בולטת של נפח גף (ניתוח הנקרא "ניתוח הפחתה"), חסימה לימפטית קריבנית כאשר קיימת מערכת לימפה רחיקנית מתפקדת בגף, נצור לימפה-עור

(Lymphocutaneous fistula), זיהום שושנה נשנה, כאב בלתי נסבל ועוד. סוגי הניתוח כוללים ניתוחים זעירים שבהם יוצרים השקות חדשות בין כלי לימפה לוורידים, החדרת שתלים מנקזים, שאיבת נוזל לימפה, כפי שנעשה בניתוחי שאיבת שומן ואחרים.

המבט הישראלי

השכיחות והיארעות של לימפאדמה בישראל אינן ידועות. עד עתה לא נערך סקר בקרב חולים ומרכזים נותני שירות לגבי מחלה זו, אשר יכול היה להוות בסיס מידע לשיעור הופעתה באוכלוסייה. ההנחה הבסיסית היא שלימפאדמה משנית לניתוחי סרטן שד היא הנפוצה ביותר בישראל, כפי שמדווח בכל מדינות המערב. היארעות השנתית של סרטן שד בישראל היא כ-3,700 חולות חדשות בשנה, ורובן מופנות לניתוח [24]. רוב החולות מאובחנות בשלב מוקדם, ורבות מהן מופנות לניתוח לכריתת בלוטת זקיף, אך לא לכריתת נרחבת של קשריות-לימפה בבית-השחי. לפחות בשני מחקרים הודגם, כי שנה לאחר ניתוח לכריתת בלוטת זקיף פחתה היארעות לימפאדמה לעומת כריתת נרחבת של קשריות-לימפה. במחקר אחד סווגו באקראי 1,031 חולות לניתוח לכריתת

6. *Passik SD & McDonald MV*, Psychosocial aspects of upper extremity lymphedema in women treated for breast carcinoma. *Cancer*, 1998; 83 (12 Suppl): 2817-20.
7. *Velanovich V & Szymanski W*, Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg*, 1999; 177: 184-7.
8. *Tidhar D, Shimony A & Drouin J*, Aqua lymphatic therapy for post surgical breast cancer lymphedema. *Rehab Oncol J*, 2004; 22: 6-14.
9. *Wilburn O, Wilburn P & Rockson SG*, A pilot, prospective evaluation of a novel alternative for maintenance therapy of breast cancer-associated lymphedema. *BMC Cancer*, 2006; 29: 84.
10. World Health organization. Lymphatic filariasis. September 2000. Available at: www.who.int/madiacentre/factsheets/fs102/en/.
11. *Clark B, Sitzia J & Harlow W*, Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM*, 2005; 98: 343-8.
12. *Okeke AA, Bates DO & Gillatt DA*, Lymphoedema in urological cancer. *Eur Urol*, 2004; 45: 18-25.
13. *Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK & al*, Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2003; 43: 148-51.
14. *Williams AF, Franks PJ & Moffatt CJ*, Lymphoedema: estimating the size of the problem. *Palliat Med*, 2005; 19: 300-13.
15. *Cohen SR, Payne DK & Tunkel RS*, Lymphedema: strategies for management. *Cancer*, 2001; 92 (4 Suppl): 980-7.
16. *Mortimer PS*, The pathophysiology of lymphedema. *Cancer*, 1998; 83 (12 Suppl Am): 2798-802.
17. International society of lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the international society of lymphology. *Lymphology*, 2003; 36: 84-91.
18. *Karges J, Mark B & Stikeleather J*, Concurrent validity of upper extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Physical Therapy*, 2003; 83: 134-45.
19. *Stanton AW, Badger C & Sitzia J*, Non-invasive assessment of the lymphedematous limb. *Lymphology*, 2000; 33: 122-35.
20. *Casley-Smith JR, Morgan RG & Piller NB*, Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1158-1163.
21. *Loprinzi CL & Kugler JW*, Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med*, 1999; 340: 346-350.
22. *Bruns F, Mickle O & Bremer M*, Current status of selenium and other treatments for secondary lymphedema. *J Support Oncol*, 2003; 1: 121-130.
23. *Tidhar D, Drouin J & Shimony A*, Aqua lymphatic therapy in managing lower extremity lymphedema. *J Support Oncol*, 2007; 5: 179-83.
24. Israeli Central Bureau of Statistics. Newly reported cases of malignant neoplasm at selected sites by sex and age 2004. Statistical abstract of Israel, 2006; 329.
25. *Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M & al*, Randomized multi-center trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Instit*, 2006; 98: 599-609.
26. *Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB & al*, Morbidity after sentinel node biopsy in primary breast cancer: Results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 4312-4321.

מחבר מכותב: אבי שמעוני, המערך לקרדיולוגיה, מרכז אוניברסיטאי סדרוקה, אוניברסיטת בן-גוריון שבנגב, באר-שבע
דוריד@012.net.il ; ashimony@bgu.ac.il ; דוא"ל: