

## بررسی نئوادجوانت درمانی بر روی عوارض ناشی از زخم جراحی پس از ماستکتومی: یک مطالعه متاآنالیز

دکتر رضا اقدام ضمیری\*، دکتر عبدالرضا مهدی نواز اقدام\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** از آنجایی که شیمی درمانی نئوادجوانت سیستم ایمنی و اندوتلیال را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این موضوع موضوع ممکن است منجر به تأخیر در بهبود زخم جراحی و بروز عوارض زخم جراحی شود و از آنجایی که اطلاعات دقیقی در این رابطه در دست نیست، مطالعه حاضر به صورت متاآنالیز با هدف بررسی نئوادجوانت درمانی بر روی عوارض ناشی از زخم جراحی پس از ماستکتومی انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد، EMBASE و Cochrane Library، وب آو ساینز، ساینز دایرکت، اسکاپوس، مگ ایران و SID به کمک کلید واژه‌های ماستکتومی، جراحی پستان، برداشتن کامل پستان، نئوادجوانت درمانی، شیمی درمانی نئوادجوانت، زخم، عوارض، زخم جراحی و سرطان پستان بدون محدودیت زمانی در این مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز به صورت دقیق جستجو شدند. نمودارهای جنگلی و قیفی برای بررسی نتایج به کمک نرم افزار متاآنالیز جامع (CAM) استفاده شد، شاخص اندازه اثر به کمک اندازه اثر مبتنی بر میانگین اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** 14 مطالعه (13 کوهورت و 1 مطالعه کیس کنترل) با 2198 نفر در این مطالعه ارزیابی شدند. نتایج حاکی از آن بودند که تجویز شیمی درمانی نئوادجوانت با افزایش قابل توجهی در خطر این عارضه مرتبط نیست؛ به عبارتی دیگر شیمی درمانی نئوادجوانت منجر به بروز عوارض زخم پس از جراحی نمی‌شود ( $RR=1/15$  -  $1/44$  -  $CI95\%:0/92$  و  $P=0/22$  و  $I2=0\%$ ).

**نتیجه‌گیری:** شیمی درمانی نئوادجوانت با بروز عوارض زخم جراحی پس از ماستکتومی ارتباطی ندارد؛ با توجه به کیفیت مقالات این مطالعه، استفاده از نتایج این مطالعه با احتیاط صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: نئوادجوانت، شیمی درمانی، عوارض زخم، ماستکتومی

نویسنده پاسخگو: دکتر عبدالرضا مهدی نواز اقدام

تلفن: 041-33373920

E-mail: [mkhanbabayi@yahoo.com](mailto:mkhanbabayi@yahoo.com)

\* استادیار گروه جراحی پرتونگاری، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز،

بیمارستان امام رضا تبریز

\*\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان امام رضا تبریز

تاریخ وصول: 1402/01/28

تاریخ پذیرش: 1402/04/21

## زمینه و هدف

گزارش داد که زنانی که شیمی درمانی نئوادجوانت دریافت می‌کنند، کمتر احتمال دارد که بازسازی فوری سینه به آنها پیشنهاد شود.<sup>16</sup>

از آنجایی که شیمی درمانی نئوادجوانت سیستم ایمنی و اندوتلیال را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این موضوع ممکن است منجر به تأخیر در بهبود زخم جراحی و بروز عوارض زخم جراحی شود و از آنجایی که اطلاعات دقیقی در این رابطه در دست نیست، مطالعه حاضر به صورت متآنالیز با هدف بررسی نئوادجوانت درمانی بر روی عوارض ناشی از زخم جراحی پس از ماستکتومی انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

## طراحی مطالعه

این مطالعه به صورت مروری سیستماتیک و متآنالیز انجام شد. تمام مراحل این مطالعه بر اساس گام‌های بیانیه PRISMA طراحی و اجرا شده است.

## استراتژی جستجو

مطالعات منتشر شده تا انتهای سال 2021 که اثرات شیمی درمانی نئوادجوانت را بر عوارض بعد از ماستکتومی را بررسی می‌کردند، وارد این مطالعه شدند. تنها محدودیت اعمال شده، محدودیت زبانی بود که در جستجوها اعمال شد و محدود به مطالعات منتشر شده به دو زبان فارسی و انگلیسی شد. پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد، EMBASE و Cochrane Library، وب آو ساینز، ساینز دایرکت، اسکاپوس، مگ ایران و SID برای این مطالعه به صورت کامل جستجو شدند. کلید واژه‌هایی که به کمک آنها پایگاه‌های داده‌ای ذکر شده جستجو شدند شامل: ماستکتومی، جراحی پستان، برداشتن کامل پستان، نئوادجوانت درمانی، شیمی درمانی نئوادجوانت، زخم، عوارض، زخم جراحی و سرطان پستان بودند. نویسندگان مطالعه حاضر به طور مستقل عناوین و چکیده‌ها را برای شناسایی مقالاتی که معیارهای واجد شرایط بودن را داشتند، غربال کردند. مقالات تمام متن به طور مستقل توسط همان نویسندگان مورد بررسی قرار گرفتند تا به اجماع برسند. منابع مقالات منتخب برای شناسایی مقالات مرتبط دیگر غربالگری شدند.

علیرغم تلاش‌ها برای تشخیص و درمانی زودهنگام در سرطان پستان، این مساله هنوز به صورت کامل با موفقیت همراه نبوده است.<sup>1-3</sup> در دهه گذشته، استفاده از شیمی درمانی نئوادجوانت افزایش یافته است. این رویکرد امکان ارزیابی زودهنگام پاسخ به درمان را فراهم می‌کند، ارائه درمان کمکی مانند TDM1 را هدایت می‌کند و مهمتر از همه، می‌تواند جراحی را از ماستکتومی به جراحی حفظ پستان کاهش دهد.<sup>4</sup>

با این حال، تقریباً دو سوم زنان پس از تکمیل شیمی درمانی نئوادجوانت همچنان به ماستکتومی نیاز دارند. همراهی ماستکتومی با بازسازی فوری سینه مزایای کاملاً مستندی بر روی نتایج زیبایی شناختی، کیفیت زندگی و نتایج روانشناختی دارد.<sup>5-7</sup> در حالی که گزارش‌های مربوط به تأثیر شیمی درمانی نئوادجوانت بر نتایج جراحی بسیار متغیر است، معمولاً انجام بازسازی فوری سینه پس از شیمی درمانی نئوادجوانت، ایمن تلقی می‌شود.<sup>8</sup> روش فعلی مستقر در عده زیادی از کشورها، بازسازی سینه در همه زنانی است که از نظر آنکولوژیکی و پزشکی دارای شرایط پایداری هستند، اما داده‌های حمایت از این روش در شرایط شیمی درمانی پس از نئوادجوانت محدود است.<sup>9-12</sup>

بازسازی سینه پس از ماستکتومی با گرایش به بازسازی‌های فوری مبتنی بر ایمپلنت به طور فزاینده‌ای رایج شده است. در حالی که این روش ترمیمی نتایج زیبایی شناختی رضایت‌بخشی را ارائه می‌دهد، بازسازی بافت اتولوگ می‌تواند شکل و احساس طبیعی‌تری را با نرخ‌های گزارش شده بالاتر از رضایت بیمار ارائه دهد.<sup>13</sup> قبل از انتخاب مناسب‌ترین بازسازی برای هر بیمار، شرایط بیمار و آنکولوژیکی وی باید در نظر گرفته می‌شوند. از نظر تئوری، دوره پس از عمل پس از هر یک از این روش‌های بازسازی می‌تواند تحت تأثیر عوامل شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک بر اندوتلیوم عروق کوچک و سیستم ایمنی بیمار قرار گیرد و در نتیجه بازسازی از بین برود.<sup>14</sup>

در مطالعات حیوانی ترمیم زخم پس از دریافت داروهای شیمی درمانی، به صورت تأخیری و مشکل‌ساز بوده است. یافته‌ها در عمل بالینی اثبات نشده‌اند، زیرا بازسازی‌ها معمولاً چند هفته پس از اتمام شیمی‌درمانی برنامه‌ریزی می‌شوند که به بهبود سیستم ایمنی بیمار قبل از جراحی اجازه می‌دهند.<sup>15</sup> با وجود این، یک مطالعه اخیر

### آنالیز داده‌ها

از نرم افزار Review Manager 5.3 برای ثبت فرآیند بررسی و تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد. شواهد برای خروج از مدل اثرات ثابت با استفاده از آماره هیگینز و I2 ارزیابی شد. معیارهای اثر اولیه، نسبت‌های خطر (RRs) با فاصله اطمینان 95% بودند. تمامی تحلیل‌های آماری دو طرفه بود. خطر سوگیری و کیفیت مطالعه فردی با استفاده از مقیاس نیوکاسل - اتاوا ارزیابی شد. سوگیری انتشار بالقوه با ارزیابی بصری نمودارهای قیف ارزیابی شد.

### یافته‌ها

جستجوهای پایگاه داده در مجموع 447 مقاله را شناسایی کردند. پس از حذف چکیده‌های تکراری و نامربوط، 99 مقاله تمام متن ارزیابی شدند. در مجموع 14 مطالعه منتشر شده بین سال‌های 1995 تا 2020 که تأثیر شیمی درمانی نئوداجوانت را بر ماستکتومی بررسی می‌کردند و حاوی داده‌های قابل استخراج بودند، در متاآنالیز گنجانده شدند (تصویر 1).

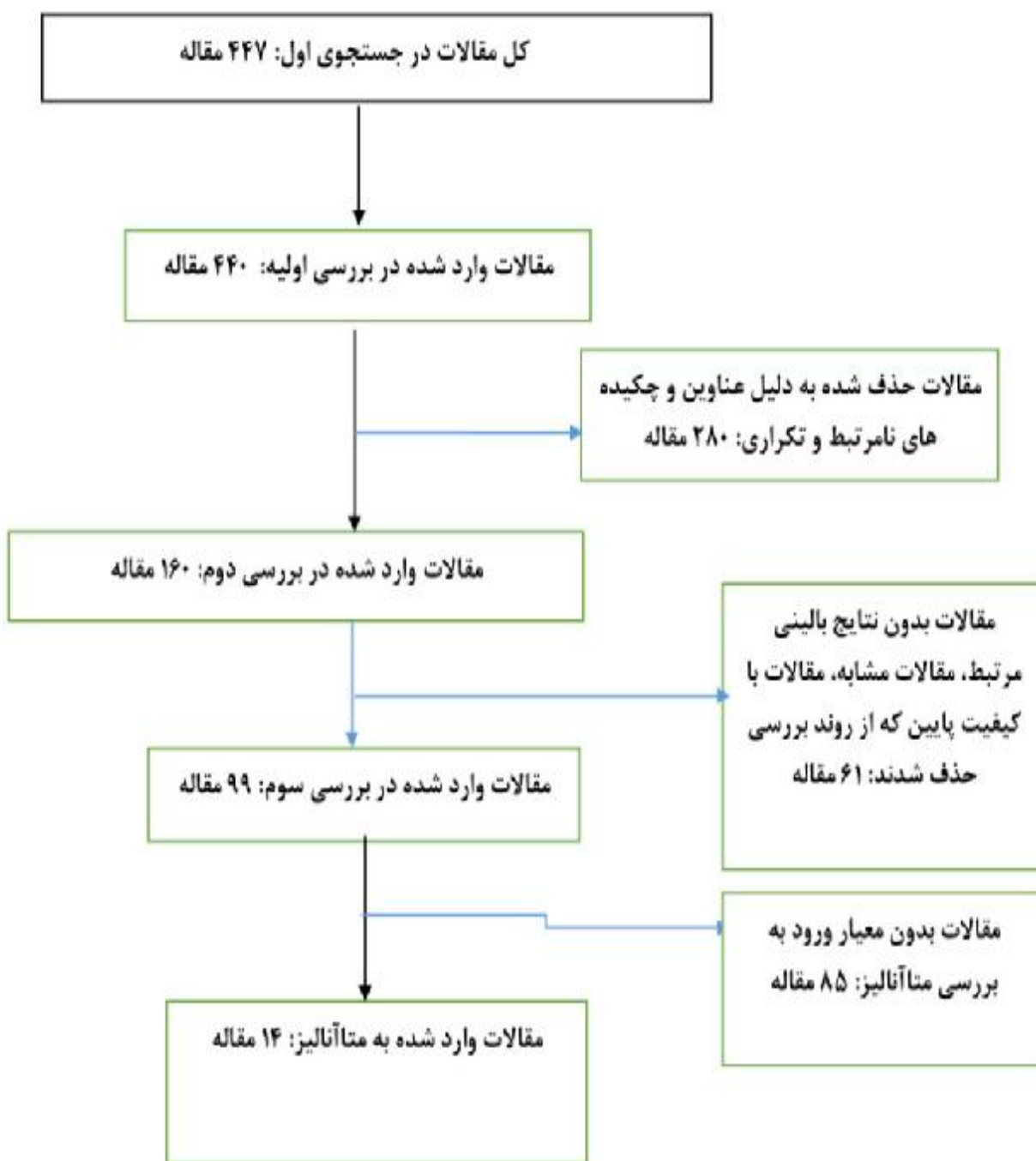
بررسی متن این 14 مقاله حاکی از آن بود که فقط یک مطالعه به صورت کیس - کنترل و 13 مقاله به صورت کوهورت انجام شده بودند.<sup>30-17</sup> حجم نمونه شرکت کنندگان در این 14 مقاله برابر 2198 نفر بودند. میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه برابر 52/5 سال بود؛ در اکثر مطالعات شیمی درمانی نئوداجوانت منجر به بروز عوارض عمده و جزئی شده بود؛ کیفیت مقالات در ده مطالعه به صورت خوب و در بقیه مطالعات به صورت ضعیف بود. خلاصه‌ای از مقالات وارد شده به این مطالعه در جدول 1 ارائه شده است.

تجزیه و تحلیل عوارض زخم پس از ماستکتومی (عوارض عمده و جزئی) برای همه مطالعات نشان داد که تجویز شیمی درمانی نئوداجوانت با افزایش قابل توجهی در خطر این عارضه مرتبط نیست؛ به عبارتی دیگر شیمی درمانی نئوداجوانت منجر به بروز عوارض زخم پس از جراحی نمی‌شود (RR=1/15 - CI95%: 0/92 - 1/44 و P=0/22 و I2=0%) (تصویر 2).

معیارهای واجد شرایط بودن: گزارش‌های موردی، نامه به سردبیر، مقالات مروری و مقالات با اطلاعات ناکافی از روند بررسی این مطالعه حذف شدند. ما مطالعاتی را وارد کردیم که حداقل یک عارضه عمده مرتبط با زخم را در زنانی که در هر سنی تحت ماستکتومی قرار گرفته بودند را گزارش می‌کردند؛ پیش شرط وارد نمودن مطالعات، انجام شیمی درمانی نئوداجوانت برای زنان کاندید ماستکتومی بود. کیفیت مقالات توسط هر دو نویسنده به طور مستقل با استفاده از ابزارهای ارزیابی کیفیت نیوکاسل - اتاوا<sup>11</sup> ارزیابی شد. بر اساس این ابزار، هر چه نمره اخذ شده برای هر مقاله بالاتر باشد، خطر سوگیری نیز کمتر می‌شود. مدل‌های متاآنالیز با اثرات تصادفی، با تخمین‌گر حداکثر احتمال محدود که برای تنوع بین مطالعه استفاده می‌شود، برای ادغام همبستگی‌های اندازه اثر که به کمک شاخص اندازه اثر مبتنی بر میانگین در هر نقطه زمانی مورد علاقه برای افسردگی استفاده شد. ناهمگنی مطالعات به صورت I2 گزارش شد. سوگیری انتشار از طریق آزمون سوگیری Egger ارزیابی شد.

### فرم استخراج اطلاعات

داده‌ها به طور مستقل توسط دو نویسنده این مطالعه وارد فرم جمع‌آوری اطلاعات طراحی شده برای اهداف این مطالعه، شدند؛ این فرم اطلاعاتی همچون نام نویسنده اول، سال انتشار، طرح مطالعه، تعداد افراد، سن و رژیم شیمی درمانی نئوداجوانت استخراج شد. همچنین عوارض مرتبط با زخم جراحی گزارش شده برای همه بیماران ثبت شد. نتایج به دو گروه تقسیم شدند: گروه شیمی درمانی نئوداجوانت که شیمی درمانی نئوداجوانت را قبل از ماستکتومی دریافت کردند و گروه کنترل که شیمی درمانی نئوداجوانت را قبل از ماستکتومی دریافت نکردند. داده‌های مربوط به عوارض طبق تعاریف زیر به عوارض عمده و جزئی تقسیم شدند. عوارض عمده به عنوان یکی از موارد زیر تعریف شد: از دست دادن کامل فلپ، از دست دادن نسبی فلپ و نکروز فلپ پوست ماستکتومی. عوارض جزئی به عنوان یکی از موارد زیر تعریف می‌شوند: تأخیر در بهبود، اپیدرمولیز و عفونت. عفونت به عنوان شواهد موضعی یا سیستمیک عفونت که منجر به تجویز آنتی بیوتیک‌ها می‌شود، تعریف شد.



تصویر 1- سیر ورود مقالات به مطالعه متاآنالیز حاضر بر اساس معیار پریزما

جدول 1- خلاصه‌ای از مقالات وارد شده به این مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز

نویسنده / سال	طراحی مطالعه	حجم نمونه	سن	طول دوره پیگیری (ماه)	نتیجه نهایی	کیفیت مقاله
Allué-2019/Cabañuz	کوهورت	مورد: 62 کنترل: 109	مورد: 44/6 کنترل: 49/3	مورد: 52 کنترل: 62	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری منجر به بروز عوارض عمده و جزئی زخم جراحی همراه شد	نمره: 9 کیفیت: خوب
2009 / Liu	کوهورت	مورد: 12 کنترل: 63	مورد: 45/3 کنترل: 43/3	مورد: 42 کنترل: 50	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری با عوارض عمده و جزئی زخم جراحی همراه نشد	نمره: 6 کیفیت: متوسط
2010 / Peled	کوهورت	مورد: 57 کنترل: 65	مورد: 46/4 کنترل: 48/1	مورد: 20 کنترل: 20	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری با عوارض عمده زخم جراحی همراه شد	نمره: 9 کیفیت: خوب
/Radovanovic 2010	کوهورت	مورد: 39 کنترل: 166	مورد: 47/1 کنترل: 47/3	مورد: 1/5 کنترل: 1/5	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری با عوارض عمده و جزئی زخم جراحی همراه شد	نمره: 7 کیفیت: خوب
2010 / Zweifel	کوهورت	مورد: 49 کنترل: 58	مورد: 47/1 کنترل: 49/3	مورد: 5 کنترل: 9	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری با عوارض عمده و جزئی زخم جراحی همراه نشد.	نمره: 6 کیفیت: متوسط
2010 / Azzawi	کوهورت	مورد: 58 کنترل: 140	مورد: 47/8 کنترل: 50/4	مورد: 19/2 کنترل: 19/2	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری با عوارض جزئی زخم جراحی همراه شد، اما در عوارض عمده تفاوت معناداری دیده نشد	نمره: 8 کیفیت: خوب
2012 / Donker	کوهورت	مورد: 37 کنترل: 176	مورد: 38/9 کنترل: 47/1	مورد: 1/5 کنترل: 1/5	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری با عوارض جزئی زخم جراحی همراه نشد، اما در عوارض عمده تفاوت معناداری دیده شد	نمره: 8 کیفیت: خوب
2013 / Lardi	کوهورت	مورد: 21 کنترل: 128	مورد: 48/1 کنترل: 48/2	مورد: 22 کنترل: 24	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری با عوارض جزئی زخم جراحی همراه شد؛ همچنین در عوارض عمده تفاوت معناداری دیده شد	نمره: 7 کیفیت: خوب

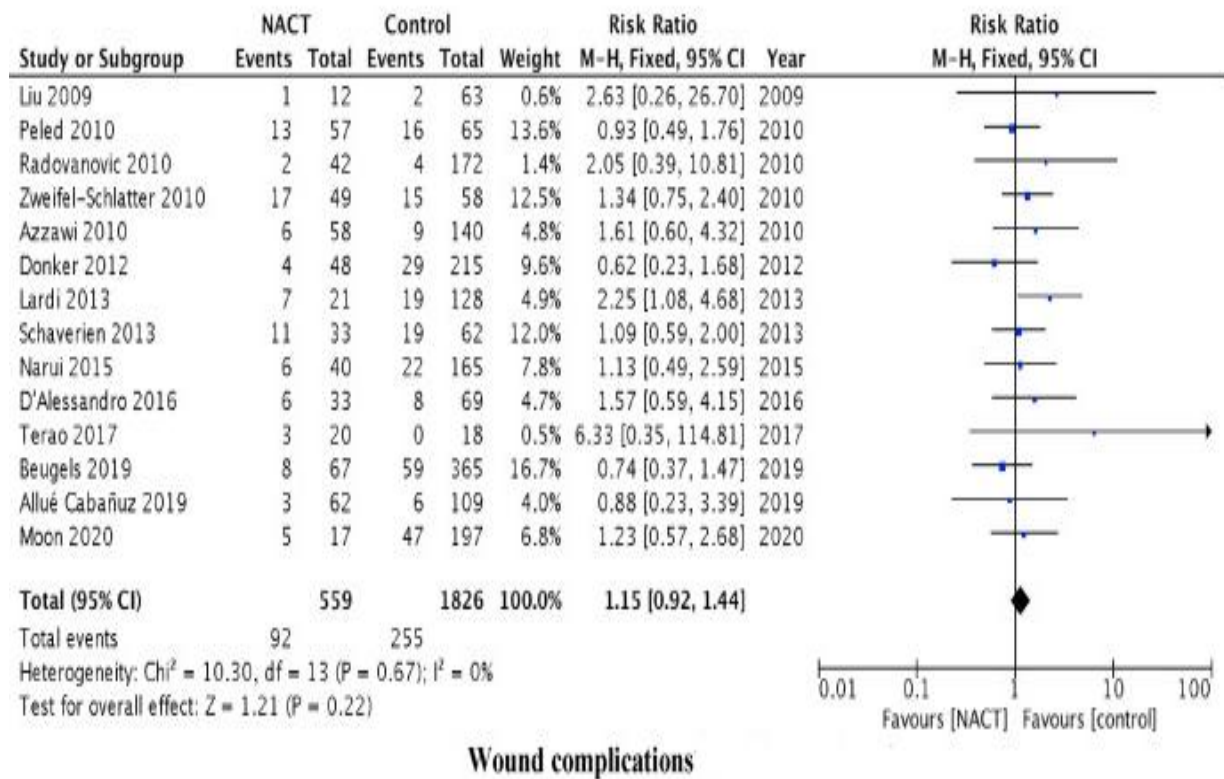
## ادامه جدول 1- خلاصه‌ای از مقالات وارد شده به این مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز

نمره: 7	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل	مورد: 18	مورد: 46/5	مورد: 30	کوهورت	Schaverien / 2013
کیفیت: خوب	به صورت معناداری منجر به بروز عوارض عمده و جزئی زخم جراحی همراه شد	کنترل: 20	کنترل: 49/1	کنترل: 50		
نمره: 6	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل	مورد: 12	مورد: 42/2	مورد: 38	کوهورت	2015 / Narui
کیفیت: متوسط	به صورت معناداری منجر به بروز عوارض عمده جراحی همراه نشد	کنترل: 18	کنترل: 39/5	کنترل: 163		
نمره: 8	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل	مورد: 12	مورد: 41/3	مورد: 33	کوهورت	D'Alessandr / 2017
کیفیت: خوب	به صورت معناداری منجر به بروز عوارض عمده و جزئی جراحی همراه شد	کنترل: 12	کنترل: 41/9	کنترل: 69		
نمره: 6	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل	مورد: 12	مورد: 53/1	مورد: 20	کوهورت	2017 / Terao
کیفیت: متوسط	به صورت معناداری منجر به بروز عوارض عمده جراحی همراه شد در حالی که بر عوارض جزئی اثرات معناداری نداشت	کنترل: 12	کنترل: 53/0	کنترل: 15		
نمره: 7	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل	مورد: 12	مورد: 46/3	مورد: 48	کوهورت	2019 / Beugels
کیفیت: خوب	به صورت معناداری منجر به بروز عوارض عمده و جزئی زخم جراحی همراه شد	کنترل: 14	کنترل: 51/9	کنترل: 278		
نمره: 7	شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه کنترل	مورد: 78	مورد: 43/2	مورد: 17	کوهورت	2020 / Moon
کیفیت: خوب	به صورت معناداری منجر به بروز عوارض عمده و جزئی زخم جراحی همراه شد	کنترل: 80	کنترل: 43/5	کنترل: 197		

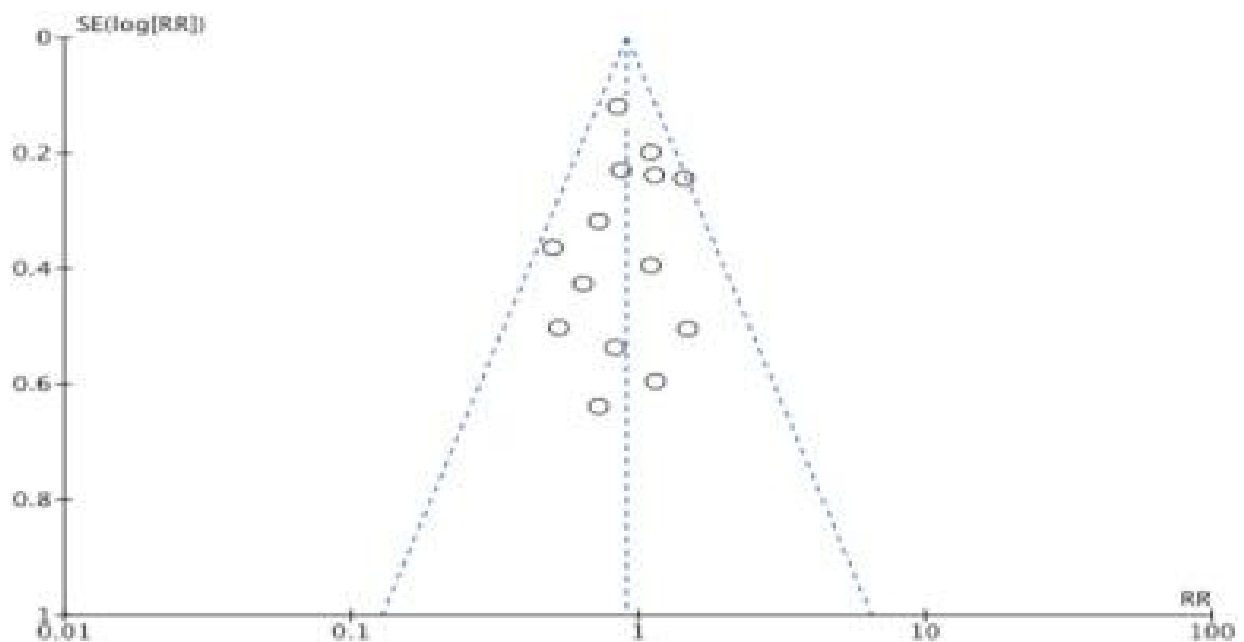
علاوه بر این، تأثیر سوگیری یادآوری و دقت ثبت می‌تواند به طور کلی در مطالعات گذشته‌نگر یک مسئله باشد.

نمودار کیفی نشان دهنده عدم وجود سوگیری انتشار در میان مطالعاتی است که عوارض مرتبط با زخم جراحی را گزارش کرده‌اند (تصویر 2).

رایج‌ترین سوگیری مشهود در گزارش‌ها در انتخاب بیمار بود که به موجب آن ماستکتومی پس از شیمی‌درمانی نئوادجوانت به زنان بسیار جوان‌تر ارائه شد. سن در گروه شیمی‌درمانی نئوادجوانت در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کمتر بود. دوره‌های پیگیری به طور گسترده‌ای در مطالعات متفاوت بود (6 هفته تا 52 ماه)



تصویر 1- نتایج نمودار جنگلی مطالعات وارد شده به این مطالعه مرور سیستماتیک



تصویر 2- نمودار قیفی برای نمایش سوگیری انتشار مقالات



## بحث

اینکه تفاوت معنی‌داری در عوارض عمده یا جزئی بین بیمارانی که شیمی‌درمانی نئوادجوانت را قبل از جراحی دریافت کرده‌اند یا دریافت نکرده‌اند، وجود نداشته باشد.<sup>39</sup>

بر اساس دانش ما، این متآنالیز اولین متآنالیزی می‌باشد که نتایج شیمی‌درمانی نئوادجوانت را بر عوارض زخم جراحی پس از ماستکتومی بررسی کرده است. اثر عوامل شیمی‌درمانی بر کیفیت و ساختار بافت می‌تواند جراحان را با نامشخص ساختن صفحات فاسیال و افزایش خطر نکروز پوستی پس از ماستکتومی مواجه سازد. فشار اضافی بر روی فلپ‌های پوستی از یک فلپ اتولوگ با حجم زیاد می‌تواند از نظر تئوری باعث افزایش بروز عوارض بعد از عمل در این زنان شود. این ترس از افزایش عوارض در میان جراحان ممکن است تا حدودی دلیل کاهش شانس زنان تحت درمان با شیمی‌درمانی نئوادجوانت باشد که ماستکتومی قرار می‌گیرند.<sup>40,32</sup> این نتیجه با اکثر مطالعات منتشر شده مطابقت دارد که در آن اثر مضر مستقیم شیمی‌درمانی نئوادجوانت بر کاهش کیفیت بافت و ادم عروق مطابقت دارد و این عوامل بر بهبود زخم و روند التیام آن اثرات مستقیمی دارند.<sup>43-41</sup>

هماتوم‌ها، سروماها و عوارض زخم همگی عواملی هستند که ممکن است، مستقیماً باعث شکست در درمان زنان پس از ماستکتومی شوند و ممکن است تجویز درمان کمکی را به تأخیر بیندازند؛ بنابراین اطلاع از اینکه آیا انجام یا عدم انجام شیمی‌درمانی نئوادجوانت بر روند درمان این بیماران و همچنین بروز عوارض پس از جراحی چه نقشی دارند بسیار مهم و حیاتی است.<sup>44</sup>

اولین و مهمترین محدودیت مطالعه ما توصیفی بودن مطالعات گنجانیده شده رد این مطالعه بودند، همچنین کیفیت پایین چند مطالعه و تفاوت در دوره‌های پیگیری از محدودیت‌های این مطالعه بودند که موجب شدند تا نتایج مطالعه ما با درصد پایینی از تعمیم‌پذیری همراه باشد؛ توصیه می‌شود رد مطالعات آتی این محدودیت‌ها رفع شوند تا نتایج قابل استنادتری به دست آید.

## نتیجه‌گیری

شیمی‌درمانی نئوادجوانت با بروز عوارض زخم جراحی پس از ماستکتومی ارتباطی ندارد؛ با توجه به کیفیت مقالات این مطالعه، استفاده از نتایج این مطالعه با احتیاط صورت گیرد.

تمام مطالعات موجود در این مرور سیستماتیک و متآنالیز، مطالعات مشاهده‌ای هستند و هیچ کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده روی این موضوع انجام نشده است. این متآنالیز شامل بیشترین تعداد مطالعات با کیفیت بالا است که همگی از رژیم‌های شیمی‌درمانی نئوادجوانت در مقایسه با عدم رژیم شیمی‌درمانی نئوادجوانت در زنان کاندید ماستکتومی استفاده کرده بودند. در حالی که بقای بدون بیماری و بقای کلی برای زنان دریافت‌کننده نئوادجوانت در مقایسه با گروه کنترل در مطالعات گزارش نشده بود، از طرفی دیگر نشان داده شده است که تأخیر در دریافت درمان کمکی، اغلب به دلیل عوارض بعد از عمل، تأثیر منفی بر درمانی سرطان بیماران دارد.<sup>32,31</sup>

شیمی‌درمانی با تداخل در فرآیندهای خاص چرخه سلولی، سلول‌های در حال تکثیر را هدف قرار می‌دهد و تأثیری بر سیستم ایمنی ایجاد می‌کند که می‌تواند بهبود زخم را مختل کند و حساسیت به عفونت را افزایش دهد.<sup>33</sup> مطالعات تجربی متعددی که بر روی حیوانات انجام شده است، این اثرات را تأیید کرده‌اند و کاهش سرعت بهبود زخم را پس از تجویز عوامل شیمی‌درمانی نشان داده‌اند.<sup>35,34</sup> عواملی مانند آنتراسایکلین‌ها اثرات کاملاً تأیید شده‌ای بر سلول‌های اندوتلیال دارند که به طور بالقوه منجر به افزایش خطر ترومبوز می‌شود.<sup>36</sup> جالب توجه است که این اثرات در عمل بالینی نشان داده نمی‌شوند، به خصوص اگر جراحی حداقل سه هفته پس از شیمی‌درمانی انجام شود تا پارامترهای خونی، از جمله تعداد گلبول‌های سفید، بهبود یابند. داده‌های منتشر شده در مورد شیمی‌درمانی نئوادجوانت در بدخیمی‌های مری، سرطان‌های کولورکتال و سارکوم، نرخ بالاتری از عوارض پس از عمل یا نشت آناستوموز را نشان نداده است.<sup>37</sup> آسلاین و همکارانش یک متآنالیز در سال 2014 منتشر کرده‌اند که نتایج جراحی بهتری را در بین زنانی که شیمی‌درمانی نئوادجوانت دریافت کردند نشان داد. نویسندگان آن کار در مورد یک سوگیری انتخابی آشکار در مطالعات، با گروه‌های شیمی‌درمانی نئوادجوانت شامل بیماران جوان‌تر و متناسب‌تر، اظهار نظر کردند.<sup>38</sup>

تخمین‌های تلفیقی این مطالعه نشان می‌دهد که میزان عوارض کلی جراحی پس از ماستکتومی با استفاده از شیمی‌درمانی نئوادجوانت قبل از جراحی مرتبط نبود، بدون



**Abstract:**

## Investigation of Neoadjuvant Therapy on Surgical Wound Complications after Mastectomy

*Eghdam Zamiri R. MD* \* , *Mehdinavaz Aghdam A. R. MD* \*\*

(Received: 17 April 2023      Accepted: 12 July 2023)

**Introduction & Objective:** Since neoadjuvant chemotherapy affects the immune and endothelial systems, and this issue may lead to a delay in surgical wound healing and the occurrence of surgical wound complications, and since there is no detailed information in this regard, The present study was conducted as a meta-analysis with the aim of investigating neoadjuvant therapy on complications caused by surgical wound after mastectomy.

**Materials & Methods:** PubMed, EMBASE and Cochrane Library, Web of Science, Science Direct, Scopus, Mag Iran and SID databases with the help of keywords mastectomy, breast surgery, total breast removal, neoadjuvant therapy, neoadjuvant chemotherapy, wound, complications, wound Surgery and breast cancer without time limit were carefully searched in this systematic review and meta-analysis.

**Results:** 14 studies (13 cohort and 1 case control study) with 2198 people were evaluated in this study. The results indicated that the administration of neoadjuvant chemotherapy is not associated with a significant increase in the risk of this complication; In other words, neoadjuvant chemotherapy does not lead to wound complications after surgery (RR = 1.15 - 0.92 - 1.44: 95% CI,  $P = 0.22$  and  $I = 0\%$  I2).

**Conclusions:** Neoadjuvant chemotherapy is not related to surgical wound complications after mastectomy; Due to the quality of the articles in this study, the results of this study should be used with caution.

***Key Words: Neoadjuvant, Chemotherapy, Wound Complications, Mastectomy***

\* Assistant Professor of Radiology, Department of Radiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Imam Reza Hospital, Tabriz, Iran

\*\* Assistant Professor of General Surgery, Department of General Surgery, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Imam Reza Hospital, Tabriz, Iran

## References:

- Lorentzen T, Heidemann LN, Möller S, Bille C. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical complications in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021.
- Gol MK, Aghamohamadi D. Effect of massage therapy with and without elastic bandaging on pain, edema, and shoulder dysfunction after modified radical mastectomy: a clinical trial. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2020; 8(1): 73-8.
- Shomali N, Mahmoudi J, Mahmoodpoor A, Zamiri RE, Akbari M, Xu H, et al. Harmful effects of high amounts of glucose on the immune system: An updated review. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2021; 68(2): 404-10.
- Omranipour R, Mohammadzavieh M, Alipour S. Use of inguinal hernia mesh (DynaMesh-ENDOLAP) in immediate implant-based breast reconstruction. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2022; 46(2): 677-82.
- Seth I, Bulloch G, Gibson D, Seth N, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. The effect of chemotherapy on the complication rates of implant and free flap breast reconstruction: A Systematic Review. 2021.
- Mirzaei F, Nourizadeh R, Hemmatzadeh S, Zamiri RE, Farshbaf-Khalili A. Supportive care needs in females with breast cancer under chemotherapy and radiotherapy and its predictors. *Int J Womens Health Reprod Sci*. 2019; 7(3): 366-71.
- Ashrafi A, Najjari K, Shababi N, Mahmoudabadi HZ, Elyasinia F, Maralani MS, et al. Early Roux-en-Y gastrojejunostomy as a safe and feasible treatment of post sleeve gastrectomy leak. *Obesity Surgery*. 2021; 31(9): 4203-5.
- Pislar N, Peric B, Ahcan U, Cencelj-Arnez R, Zgajnar J, Perhavec A. Does concurrent gynaecological surgery affect infectious complications rate after mastectomy with implant-based reconstruction? *Radiology and Oncology*.
- Grigor EJ, Stein MJ, Arnaout A, Ghaedi B, Ramsay T, Zhang J. The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Safety Outcomes Following Immediate Breast Reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2022.
- Eghdam-Zamiri R, Ghiasi H. A Comparison of Conventional Empirical Formula and MCNPX Code in the Estimations of Photon and Neutron Skyshine Rates for an 18MV Radiotherapy Bunker. *Frontiers in Biomedical Technologies*. 2021; 8(4).
- Rezayi Soufiani A, Dolatkhah R, Raeisi M, Chavoshi H, Mohammadi P, Mehdiavaz Aghdam A. Hypermethylation of MIR129-2 Regulates SOX4 Transcription and Associates with Metastasis in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2021: 1-7.
- Aghdam AM, Alizadeh A, Toomatari SBM, Toomatari SEM. Comparing three different methods of dressing for skin graft donor site. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine*. 2020; 10(2).
- Pawloski KR, Barrio AV, Gemignani ML, Sevilimedu V, Le T, Dayan J, et al. Reconstruction in Women with T4 Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: When Is It Safe? *Journal of the American College of Surgeons*. 2021; 233(2): 285-93.
- Abu-Owaimer N. Prädiktive Faktoren für Komplikationen nach Operationen mit Brustimplantaten 2022.
- Mohamedahmed AYY, Zaman S, Zafar S, Laroia I, Iqbal J, Tan MLH, et al. Comparison of surgical and oncological outcomes between oncoplastic breast-conserving surgery versus conventional breast-conserving surgery for treatment of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 31 studies. *Surgical Oncology*. 2022: 101779.
- Rosner S, Liu C, Forde P, Hu C. Association of pathological complete response and long-term survival outcomes among patients treated with neoadjuvant chemotherapy or chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *JTO Clinical and Research Reports*. 2022: 100384.
- Cabañuz MA, Del Amo MDA, Romea IG, Rivera MPV-C, Domínguez RS, Sánchez ATG. Direct-to-implant breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: a safe option? *Cirugía Española (English Edition)*. 2019; 97(10): 575-81.
- Liu Y, Mori H, Hata Y. Does neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increase complications during immediate breast reconstruction? *Journal of medical and dental sciences*. 2009; 56(1): 55-60.
- Peled AW, Itakura K, Foster RD, Hamolsky D, Tanaka J, Ewing C, et al. Impact of chemotherapy on postoperative complications after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Archives of surgery*. 2010; 145(9): 880-5.
- Radovanovic Z, Radovanovic D, Golubovic A, Ivkovic-Kapiclj T, Bokorov B, Mandic A. Early complications after nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with silicone prosthesis: results of 214 procedures. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2010; 99(3): 115-8.
- Zweifel-Schlatter M, Darhouse N, Roblin P, Ross D, Zweifel M, Farhadi J. Immediate microvascular breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: complication rates and effect on start of adjuvant treatment. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17(11): 2945-50.

22. Azzawi K, Ismail A, Earl H, Forouhi P, Malata CM. Influence of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010;126(1): 1-11.
23. Donker M, Hage J, Woerdeman L, Rutgers ET, Sonke G, Peeters M-JV. Surgical complications of skin sparing mastectomy and immediate prosthetic reconstruction after neoadjuvant chemotherapy for invasive breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2012; 38(1): 25-30.
24. Lardi AM, Ho-Asjoe M, Mohanna P-N, Farhadi J. Immediate breast reconstruction with acellular dermal matrix: factors affecting outcome. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014; 67(8): 1098-105.
25. Schaverien MV, Munnoch DA. Effect of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate free autologous breast reconstruction. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013; 39(5): 430-6.
26. Narui K, Ishikawa T, Satake T, Adachi S, Yamada A, Shimada K, et al. Outcomes of immediate perforator flap reconstruction after skin-sparing mastectomy following neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015; 41(1): 94-9.
27. D'Alessandro GS, Povedano A, dos Santos LKIL, Munhoz AM, Gemperli R, de Sampaio Góes JC. Effect of neoadjuvant chemotherapy on women undergoing breast cancer surgery and immediate breast reconstruction with latissimus dorsi flap and silicone implants. *European Journal of Plastic Surgery*. 2017; 40(4): 299-308.
28. Terao Y, Taniguchi K, Fujii M, Moriyama S. Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction with autologous tissue. *Breast Cancer*. 2017; 24(4): 505-10.
29. Beugels J, Meijvogel J, Tuinder S, Tjan-Heijnen V, Heuts E, Piatkowski A, et al. The influence of neoadjuvant chemotherapy on complications of immediate DIEP flap breast reconstructions. *Breast cancer research and treatment*. 2019; 176(2): 367-75.
30. Moon KC, Baek SO, Yoon ES, Lee BI, Park SH. Predictors affecting complications and aesthetic outcomes in autologous breast reconstruction with free muscle sparing transverse rectus abdominis myocutaneous flaps. *Microsurgery*. 2020; 40(1): 38-43.
31. Prantl L, Moellhoff N, Fritschen UV, Germann G, Giunta RE, Zeman F, et al. Impact of smoking status in free deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction: a multicenter study. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2020; 36(09): 694-702.
32. Khanbabaee Gol M, Rezvani F, Ghavami Z, Mobaraki-Asl N. Prevalence of neuropathic pain and factors affecting sleep quality in women with breast cancer after radiotherapy. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2019; 22(6): 46-53.
33. Yang J-R, Kuo W-L, Yu C-C, Chen S-C, Huang J-J. Reconstructive outcome analysis of the impact of neoadjuvant chemotherapy on immediate breast reconstruction: a retrospective cross-sectional study. *BMC cancer*. 2021; 21(1): 1-13.
34. Lawrence W, Talbot T, Norton J. Preoperative or postoperative doxorubicin hydrochloride (adriamycin): which is better for wound healing? *Surgery*. 1986; 100(1): 9-13.
35. Devereux DF, Thibault L, Boretos J, Brennan MF. The quantitative and qualitative impairment of wound healing by adriamycin. *Cancer*. 1979; 43(3): 932-8.
36. Sandoo A, Kitas GD, Carmichael AR. Endothelial dysfunction as a determinant of trastuzumab-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Anticancer Research*. 2014; 34(3): 1147-51.
37. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*. 2019; 30(10): 1541-57.
38. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(1): 27-39.
39. Liu Z, Li Z, Peng X, Zhou B, Tang Y, Wu P, et al. Multivariable analysis for flap-related complications in autologous breast reconstruction and economic analysis of intraoperative indocyanine green angiography. *Zhongguo xiu fu Chong Jian wai ke za zhi= Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zazhi= Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*. 2020; 34(1): 92-7.
40. Meyer MO, Handschin TM, Boll DT, Chamartin F, Schaefer DJ, Haug MD, et al. The Value of Morphometric Measurements in Risk Assessment for Donor-Site Complications after Microsurgical Breast Reconstruction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(8): 2645.
41. Liu Z, Li Z, Qu J, Zhang R, Zhou X, Li L, et al. Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study. *Clinical Cancer Research*. 2019; 25(12): 3538-47.
42. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *Journal of clinical oncology*. 2021; 39(13): 1485-505.

43. Montazer M, Hadadi Z, Ghavami Z, Khanabaei Gol M. Relationship of Body Mass Index with Chronic Pain after Breast Surgery in Women with Breast Cancer. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2019; 22(8): 10-8.
44. Da Rosa Noronha I, da Rosa Noronha I, Dantas CS, Penna LHG, Jomar RT. Incidence

and factors associated with complications in surgical wounds of women after mastectomy/*Incidencia e fatores associados a complicacoes em feridas operatorias de mulheres mastectomizadas/Incidencia y factores asociados a complicaciones en heridas quirurgicas de mujeres mastectomizadas*. *Enfermagem Uerj*. 2021; 29: NA-NA.