

## סרטן קליפת הטוחה

חמוטל גור<sup>1</sup>, אשר שלמון<sup>2</sup>, נועה סילבצקי<sup>1</sup>, דוד גרוס<sup>1</sup><sup>1</sup>השיחות לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, <sup>2</sup>האגף הפנימי והמחלקה לאונקולוגיה, בית-החולים האוניברסיטאי של הדסה, עין כרם, ירושלים

## ת ק צ י ר

סרטן קליפת הטוחה (סק"ה)<sup>1</sup> הוא שאת נדירה עם פרוגנוזה גרועה בדרך-כלל. בשישים אחוזים מהחולים לערך מתבטאת המחלה בהפרשת-יתר של הורמוני בלוטת הטוחה (ב"ה)<sup>2</sup>, והפרשת-יתר של קורטיזול (תיסמונת קושינג) היא ההפרעה ההורמונית השכיחה בשאת זו. יתר השאתות מתגלות לאחר בדיקת דימות בעקבות תלונות לא סגוליות ככאבי-בטן ובחילות.

בהיעדר גרורות מרוחקות, ניתוח הוא טיפול הבחירה בחולים אלה. טיפול בתרופות ניתן בחולים עם שאת מפושטת מקומית, גרורות מרוחקות, שאת שלא ניתן לכרות בניתוח, או שאת שנכרתה בחלקה בניתוח. תרופת הבחירה היא מיטוטאן (Mitotane) יחד עם כימותרפיה. המטרה בטיפול בתרופות היא שליטה בהפרשת-יתר של ההורמונים על-ידי תאי השאת והשגת נסיגה חלקית או מלאה של השאת. קיימת שונות גדולה בין החולים במהלך המחלה: חלק מהחולים עם מחלה משלחת גרורות שורדים מעל עשור, ואילו אחרים נפטרים תוך מספר חודשים ממחלה מתקדמת-דוהרת שאינה מגיבה לטיפול בתרופות. הפרוגנוזה בעיקרה נקבעת על-פי שלב השאת בעת האיבחון ומידת נתיחות השאת.

## ה ק ד מ ה

סרטן קליפת הטוחה (סק"ה) הוא שאת ממאירה ונדירה עם פרוגנוזה גרועה [1, 2].

היארעות שאת זו בשנה במדינות המערב היא 1-2 חולים לכל מיליון בני-אדם [3]. קיימים שני שיאים של גיל הופעת השאת: בילדות עד גיל 5 שנים ובעשורים ה-4 וה-5 לחיים [4]. השאת שכיחה מעט יותר בנשים (59%) ביחס לגברים [3]. על-סמך תוצאות עבודות אפידמיולוגיות שונות, נראה כי חלה עלייה בסיכון לפתח שאת זו בעקבות נטילת גלולות או עישון [5].

הפתוגנזה של סק"ה נלמדה בחלקה מתיסמונות גנטיות הקשורות בהתפתחות סק"ה. כאחוז אחד מהחולים עם תיסמונת Li-Fraumeni מפתחים שאת זו (בנוסף לסרטן השד, סרקומות ושאתות אחרות). בחולים אלו קיימת מוטציה ב-P53-Tumor suppressor gene בתאי הנבט. מוטציה בגן של P53 קיימת גם בחלק מהחולים עם סק"ה אקראי [6]. מוטציה נוספת ב-11p15 עם ביטוי-יתר של IGFII קיימת בתיסמונת Beckwith-Weidemann,

<sup>1</sup> סק"ה – סרטן קליפת הטוחה.<sup>2</sup> ב"ה – בלוטת הטוחה.

מילות מפתח: סרטן קליפת הטוחה (סק"ה); בלוטת הטוחה; כימותרפיה; מיטוטאן; תיסמונת קושינג.

Key words: Adrenocortical carcinoma (ACC); Adrenal; Chemotherapy; Mitotane; Cushing's syndrome.

הקשורה בסק"ה ובשאתות אחרות (השכיחות הן Wilm's tumor הפטובלסטומה), וכן קיימת בחלק מהמקרים האקראיים של סק"ה [7].

בסק"ה ניתן למצוא ירידה בביטוי הקולטן ל-ACTH (המהווה גורם התמיינות ברמת ב"ה), ועלייה בביטוי IGF-II וחלבונים הנוצרים מ-POMC (Pro-Opioid-Melanocortin), המתפקדים כגורמי גדילה [8, 9].

מבחינת הסתמנות קלינית, כ-60% לערך מהחולים מתבטאת המחלה בהפרשת-יתר של הורמוני ב"ה [2, 10]. במבוגרים שכיחה תיסמונת קושינג דוהרת שביטוייה העיקריים הם דילדול שרירים, עלייה ברמת הסוכר בדם, יתר-לחץ-דם, קווי מתיחה בעור (סטריאות) ותסמינים פסיכיאטריים. לעיתים נלווית לתיסמונת קושינג הפרשה מוגברת של הורמוני המין הזכריים (ויריליזציה) [11]. ייצור עודף של הורמוני המין הזכריים בנשים מתבטא בשיעור-יתר, בדגם התקרחות גברי, בהפרעות במחזור ובהעמקה של הקול.

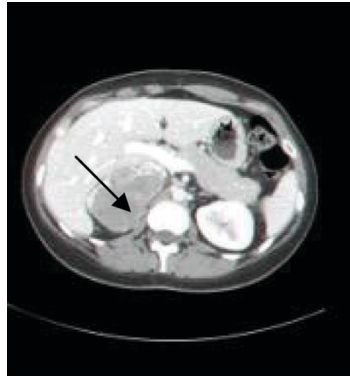
הסתמנויות נדירות של סק"ה: (1) שאת מפרישת אסטרוגן הגורמת להגדלת שד ולדילדול ריקמת האשך בגברים, ולהפרעות במחזור בנשים [12]; (2) הפרשת-יתר של אלדוסטרון המתבטאת ביתר-לחץ-דם ובריידה ברמות האשלגן בדם [13]; (3) ויריליזציה והתבגרות מוקדמת בילדים (84%) עם או ללא תיסמונת קושינג (נדירה תיסמונת קושינג בלבד) [1]. בארבעים אחוזים לערך מהחולים השאת איננה מפרישה ומאובחנת עקב תלונות על מלאות בבטן, כאבי-בטן, בחילות, הקאות, או מימצא של גוש בבטן במיסגרת בדיקה גופנית [3]. שיעור לא מבוטל של סק"ה מתגלה באופן אקראי בבדיקת דימות של הבטן [14]. שאתות שאינן מפרישות נוטות להופיע בגיל מבוגר יותר ולהתקדם מהר יותר לעומת שאתות מפרישות. בעשרים אחוזים לערך מהחולים מאותרת בעת האיבחון מחלה משלחת גרורות [17].

## ביור איבחוני בחולה עם חשד לסק"ה

הערכה הורמונית [15, 16] (טבלה 1):

הפרשת יתר-קורטיזול היא ההפרעה ההורמונית השכיחה בסק"ה. יש לשלול תיסמונת קושינג על-ידי איסוף שתן לקורטיזול ל-24 שעות, מדידת רמות קורטיזול (דם-שתן) לאחר ביצוע תבחין דיכוי דקסהמטזון (מתן חד-פעמי לילי של 1 מ"ג דקסהמטזון) או Liddle test (מתן דקסהמטזון במינון 2 מ"ג ביום במשך 48 שעות) וקביעת רמת ACTH (נמוכה בסק"ה). בחולים עם יתר-לחץ-דם או רמת אשלגן נמוכה בדם יש לשלול עודף הפרשת מינרלוקורטיקואידים על-ידי מדידת יחס אלדוסטרון-רינין בדם. 17β אסטרוידיל (E2) ואסטרוידיל (E3) מוגברים מהווים סמן לשאת מפרישת אסטרוגן בגבר. באישה עם ויריליזציה יש לברר רמת

מגנטית יעילות דומה לזו של טומוגרפיה מחשבית באבחנה מבדלת בין שאת טבה וממאירה. אולם תהודה מגנטית מאפשרת להדגים טוב יותר את חדירת השאת לאיברים סמוכים ולכלי-הדם (הווריד החלול התחתון) [19]. בתהודה מגנטית מודגמת השאת בעוצמה השווה (Isointense) לזו של ריקמת הכבד ב-T1 ובעוצמה בינונית עד גבוהה ב-T2. סריקת ב"ה עם אנאלוג של יודוכלסטרול כמעט ואינה מיושמת, לנוכח רמת הקרינה שהחולה נחשף אליה, משך הזמן הארוך של הבדיקה (3-5 ימים) וערך איבחוני המוטל בספק. סריקת FDG-PET יעילה בעיקר באיתור מחלה המשלחת



**תמונה 1ב:** סק"ה בב"ה הימנית לאחר כריתת ב"ה (מודגם בחץ).



**תמונה 1א:** סק"ה בקוטר מירבי של כ-10 ס"מ — לאחר כריתת ב"ה

גרורות [20]. C-metomidate PET [21] היא שיטת דימות חדשנית. Metomidate נקשר ל- $11\beta$  הידרוקסילאזה שמקורו בב"ה, וכך הוא הופך סמן סגולי לנגע שמקורו בריקמת הטוחה. בדיקות הדימות שצוינו לעיל מאפשרות לקבוע את שלב המחלה מעבר לאיפיון הגוש כטב או ממאיר.

בחולה עם סק"ה הסובל מכאבי עצמות יש לבצע בנוסף סריקת עצמות. ביופסיה של ב"ה (FNA-True-cut) אינה מומלצת, לנוכח אפשרות של זריעת תאי השאת לאורך מסלול הביופסיה וערך איבחוני המוטל בספק. יש טעם לביצוע ביופסיה רק כאשר החולה לוקה במחלה ממאירה אחרת, על-מנת לשלול גרורה לב"ה.

#### הערכה פתולוגית:

דומה לגודל השאת כמדד לממאירות בבדיקת הדימות, מסייע משקל השאת בקביעת אבחנה מבדלת פתולוגית בין שאת ממאירה וטבה; משקלה של שאת ממאירה הוא לרוב מעל 100 גרם, ושל שאת טבה — 20-25 גרם.

בשאת ממאירה ניתן למצוא ריבוי חלוקות, אי סדירות של הגרעין, חדירה לכלי-דם או לקופסית ואזורי נמק בתוך השאת. קיימות מספר שיטות ניקוד (Scoring) לקביעת האבחנה של שאת ממאירה, הכוללות בתוכן מאפיינים נוספים פרט לאלו שהוזכרו לעיל (כגון חדירת השאת לכלי-הדם ולקופסית) [22]. צביעה ל-Ki67 מעל 5% (כמדד להתרבות של תאי השאת) מרמזת על קיום שאת ממאירה. צביעה ל-D11 מפורשת כחיובית בשאת שמקורה בקליפת הטוחה (Adrenal cortex), אך מפורשת כשלילית בשאת שמקורה בתוכית (מדולה, Medulla).

#### קביעת שלבי השאת (Staging):

- שלב 1 — שאת מוגבלת לב"ה וקוטר שאת מרבי הקטן מ-5 ס"מ.
- שלב 2 — שאת מוגבלת לב"ה וקוטר מרבי מעל 5 ס"מ.
- שלב 3 — חדירת השאת דרך הקופסית, אך ללא מעורבות איברים או קשריות-לימפה אזוריות.
- שלב 4 — חדירת השאת לאיברים סמוכים, קשריות-לימפה או גרורות מרוחקות.

#### טבלה 1: בירור הורמוני שיש לבצע בחולה עם סק"ה

- תבחין דיכוי דקסהמטזון במינון 1 מ"ג (או תבחין Liddle); איסוף שתן לקורטיזול ל-24 שעות, רמת ACTH.
- בגבר עם הגדלת שד או דילדול אשכים ובאישה עם הפרעות במחזור: אסטרוידל, אסטרוידל.
- באישה עם ויריליזציה — רמת טסטוסטרון, אנדרוסטנדיון.
- בדיקה אקראית של אלדוסטרון בדם + PRA (בחולה עם יתר-לחץ-דם והיפוקלמיה).
- איסוף שתן ל-24 שעות לקאטכולאמינים או מטהנפרינים בדם (לשלילת פאוכרומוציטומה).

הורמוני מין זכריים (Androstenedione, Testosterone). לרוב ניתן למצוא בסק"ה רמות גבוהות בדם של Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S), בעוד שבשאת טבה של ב"ה (אדנומה) רמתו לרוב נמוכה [12].

טרם החלטה על ניתוח כריתת ב"ה, יש לשלול אפשרות שהגוש בכלוטה הוא פיאוכרומוציטומה, על-מנת למנוע משבר יתר-לחץ-דם (על-ידי איסוף שתן לקאטכולאמינים ומטהנפרינים ל-24 שעות או מדידת רמת מטנפרינים-נורמטנפרינים בדם).

#### הערכה בבדיקות דימות:

הסמן הטוב ביותר המעיד על ממאירות של גוש בב"ה הוא גודל השאת בבדיקת הדימות: בסק"ה, גודל ממוצע של שאת בקביעת האבחנה הוא  $6 \pm 12$  ס"מ [17] (תמונה 1 א'). טומוגרפיה מחשבית בחתכים דקים היא בדיקת הבחירה לגילוי גוש בב"ה, ולצורך אבחנה מבדלת בין גוש טב לממאיר (תמונה 1 ב'). שאת ממאירה היא לרוב לא אחידה ועם גבולות בלתי סדירים. בנוסף, ניתן למצוא הסתיידויות, שטפי דם, אזורי נמק, חדירה מקומית של השאת, והתפשטות לווריד החלול התחתון, לקשריות-לימפה או גרורות מרוחקות. סק"ה הוא שאת בעלת צפיפות גבוהה עקב תוכן שומן נמוך (כאשר קיימת צפיפות של מעל 20 יחידות האונצפילד [HU] ללא חומר-ניגוד — רגישות וסגוליות לאיבחון שאת היא כ-85%). בסק"ה ניתן למצוא האדרה לא אחידה של מרכיבים טמומים (סולידיים) לאחר הזרקת חומר-ניגוד, פינוי פחות מ-50% מחומר-הניגוד (Washout) ו־Delayed attenuation מעל 35 HU (כעבור כ-10 דקות מהזרקת חומר-הניגוד) [18]. לבדיקת תהודה

הגרורות מסק"ה נשלחות בשכיחות גבוהה לכבד, לריאות, לקשירות-לימפה ולעצמות.

## טיפול

כמפורט בתרשים 1.

ניתוח:

זהו טיפול הבחירה בשלבים 1-3 [23].

כריתת השאת עם שאתות נקיות משאת היא המנבא הטוב ביותר להישרדות ארוכת-טווח.

פרגנוזה גרועה של חולה שלא ניתן לנתחו:

ההישרדות ל-5 שנים שואפת ל-0%, ועד לאחרונה הגיעה ההישרדות החציונית ל-14 חודשים [24]. בכמצית מהחולים שעברו ניתוח נרחב ונרפאו בעקבות ניתוח או טיפול בהורמונים, חלה הישנות מקומית של השאת או של גרורות מרוחקות כעבור מספר שנים, עקב קיום גרורות מיקרוסקופיות בזמן הניתוח [25]. יש לשקול ניתוח נשנה בעקבות הישנות מקומית של המחלה, או בעקבות גילוי גרורות בודדות בריאות או בכבד. הורדת נפח השאת (Tumor debulking) במחלה ראשונית ממושטת – שנויה במחלוקת.

ניתוח בגישה לאפרוסקופית:

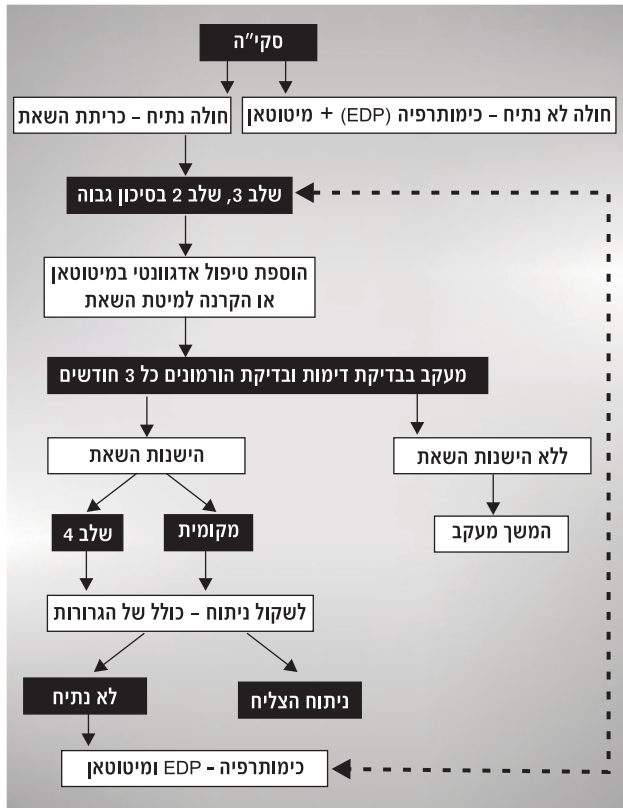
אינו מומלץ, עקב חשש לפיזור השאת וקושי בהשגת שוליים נקיים משאת [24]. שיעור התמותה מהניתוח נע סביב 5%.

הקרנות:

יעילותן מוגבלת. הטיפול בהקרנות מיועד בעיקר להקלת תסמינים (טיפול פליאטיבי) בחולים עם גרורות בעצמות. בחלק מהעבודות הודגמה יעילות במתן הקרנות למיטת השאת (50-60Gy) לאחר ניתוח שלב-3 או שלב-2 בסיכון גבוה (כאשר קוטר השאת < 12 ס"מ, מדד חלוקה גבוה, פיזור השאת או פגיעה בקופסית השאת בזמן הניתוח) [2, 27].

תרופות:

המטרה בטיפול בתרופות כפולה: שליטה בהפרשת-יתר של ההורמונים על-ידי תאי השאת, והשגת נסיגה חלקית או מלאה של השאת. טיפול בתרופות ניתן בשאת ממושטת מקומית, בקיום גרורות מרוחקות, ובשאת לא נתיחה או לאחר כריתת חלקית. טיפול הבחירה הוא מיטוטאן עם או ללא כימותרפיה. בשנת 1959 תיאר Bergental לראשונה את יעילות הטיפול במיטוטאן (Lysodren, O'P'DDD) בחולה עם סק"ה המשלח גרורות. מיטוטאן הוא איזומר של מדביר החרקים-DDT, פועל במיטוכונדריה של תאים בקליפת הטוחה ומעכב את האנזים β-11 הידרוקסילאזה. חומר זה עובר הידרוקסילציה ובהמשך הופך לאציל כלוריד. חומרים פעילים של מיטוטאן גורמים לרעילות עקב קישורם לחלבונים שונים, יצירת רדיקלים חופשיים ובכך להרס ריקמת ב"ה.



תרשים 1: הגישה הטיפולית לסק"ה.

יעילות הטיפול במיטוטאן:

בקרוב 35% מהחולים לערך מתקבלת תגובה חלקית חולפת (ירידה במסת השאת וברמת ההורמונים). במצבים נדירים מושגת תגובה מלאה של השאת הראשונית או מחלה משלחת גרורות [28].

יעילותו כטיפול אדג'ונטי לאחר ניתוח לכריתת מלאה של השאת נותרת שאלה פתוחה, אך הכף נוטה לטובת טיפול זה [2, 29-31]. בעבודה רטרוספקטיבית שפורסמה לאחרונה [31] נסקרו 177 חולים שעברו כריתת נרחבת של ב"ה עקב סק"ה. ארבעים ושבעה מהחולים טופלו במיטוטאן לאחר הניתוח לעומת 2 קבוצות בקרה (55 חולים ממרכז באיטליה ו-75 ממרכז בגרמניה) שלא קיבלו טיפול אדג'ונטי במיטוטאן. הזמן החציוני להישנות השאת היה ארוך משמעותית בקבוצת החולים שטופלו במיטוטאן (48 חודשים) בהשוואה ל-2 קבוצות הבקרה שלא קיבלו טיפול זה (10 חודשים ו-25 חודשים בקבוצות הבקרה 1 ו-2, בהתאמה).

מיטוטאן ניתן בטבליות במינונים של מעל 3 גרם ביום. נודעת חשיבות לניטור רמת התרופה בדם. רמת תרופה מעל 14 מ"ג לליטר דרושה על-מנת לגרום לנסיגת השאת. רוב החולים אינם סובלים מינון מעל 6 גרם ביום בטווח הארוך עקב השפעות-לוואי, ביניהן תופעות במערכת העיכול (בחילות, הקאות, שלשולים) או הפרעות ניורולוגיות (עיפות, סחרחורת, חסר שיווי-משקל, בילבול). מיטוטאן גורם לעלייה בתפקודי כבד חסימתיים, בעיקר GTP (לרוב אינה מחייבת הפסקת

המטרה הראשונית בעבודה הייתה לבחון תגובה לטיפול:

הגדרות:

תגובה מלאה – היעדר עדות קלינית או רנטגנית לשאת.

תגובה חלקית – ירידה של 50% לפחות בנפח השאת.

מחלה יציבה – שיעור נסיגה של 25% או עלייה של פחות

מ-25% בגודל השאת.

מחלה מתקדמת – עלייה של מעל 50% בגודל השאת או הופעת נגעים חדשים.

תגובה הורמונית מלאה – חזרה של רמות הסטרואידים לרמה תקינה. תגובה חלקית – ירידה של מעל 50% ברמת ההורמונים ביחס לרמות לפני הטיפול.

מטרות שניוניות:

המטרות השניוניות היו בדיקת רעילות הטיפול, זמן להתקדמות השאת (מזמן התחלת הטיפול), הישרדות כללית (מרגע מתן הטיפול ועד לזמן התמותה או היעלמות ממעקב).

תוצאות:

בארבעים ושמונה חולים (68.6%) אובחנה שאת מפרישה (20% אנד-רוגן בלבד, ב-18.6% – קורטיזול בלבד; ב-2.9% – אלדוסטרון בלבד; אנדרוגן + קורטיזול – 22.9%; אלדוסטרון + קורטיזול או אנדרוגן או אסטרוגן + קורטיזול – 1.4%; שלושת ההורמונים – 1.4%). נסיגה של השאת הושגה ב-35 מהחולים (48.6%). בחמישה מהם (6.9%) נתקבלה תגובה מלאה.

בעשרים חולים (27.8%) נותרה המחלה יציבה, ב-16 (22.2%) ניצפ-

תה התקדמות המחלה תחת הטיפול המשולב, ובעשרים ושמונה חולים (66.7%) נתקבלה תגובה הורמונית לטיפול. ניתוח נרחב של מחלה שארית לאחר כימותרפיה התאפשר ב-11 חולים (5 עם תגובה חלקית, 6 עם מחלה יציבה). בעשרה מתוך 11 החולים לא נמצאה עדות להישנות המחלה. זמן ממוצע להתקדמות השאת – 9.1 חודשים, הישרדות חציונית – 28.5 חודשים.

טיפול ורעילות:

מספר מערכי טיפול ממוצע שניתן היה 6 (1-13). הרעילות שהגבילה עלייה במינון התרופה הייתה ירידה במספר הליקוציטים (ניטרופניה). חולה אחד נפטר עקב אלחידם. השפעות לוואי נוספות כללו תסמינים שליליים במערכת העיכול, הפרעות נירולוגיות, חולשה קשה וכאבי שרירים. רק 29% מהחולים סבלו מיטוטאן במינון של 4 גרם ביום.

המסקנות בעבודה:

טיפול משולב ב-EDP עם מיטוטאן יעיל. כחמישים אחוזים מהחולים הגיבו לטיפול; ב-5 הייתה תגובה מלאה; ב-11 חולים איפשר הטיפול ניתוח לכריתת השאת. ברוב החולים הושגה שליטה בהפרשת ההורמונים על-ידי השאת.

התרופה). דווח על חולים עם רעילות קשה בכבד בעקבות טיפול במיטוטאן. בנוסף, מיטוטאן מעלה רמות כולסטרול (LDL), זמן דמם (מעכב איגור טסיות-דם), רמות של גלובולין קושר הורמונים Hormone-binding globulin (כגון גלובולין קושר קורטיזול והורמוני מין) ומפחית רמות תירוקסין (כללי, חופשי). חלק מהשפעות-הלוואי שדווחו לעיל אינן נגרמות ישירות מהתרופה, אלא מאי-ספיקת ב"ה עקב נטילת התרופה. טיפול כרוני במיטוטאן גורם לירידה בייצור ההורמוני ב"ה. עיקר פעילות התרופה בבלוטה הוא Zona fasciculata, ולכן חסר בגלוקוקורטיקואידים (קורטיזול) מקדים חסר במינרלוקורטיקואידים (אלדוסטרון). בנוסף, מיטוטאן מגביר פירוק של דקסהמטזון ופלודרוקורטיזון. לנוכח נתונים אלה, יש לתת גלוקוקורטיקואידים חלופיים במישלב עם התרופה: הידרוקורטיזון במינון 50 מ"ג ביום, פרדניזון במינון 5 מ"ג ביום או 0.75 מ"ג דקסהמטזון. ניטור המינון נעשה על-פי התסמינים של החולה ורמת ACTH (תקינה). יש לשקול בנוסף מתן Fludrocortisones (0.1-0.2 מ"ג ביום) לפי הצורך (על-פי ניטור לחץ דם, אשלגן ורנין). לאחר הפסקת הטיפול במיטוטאן נשאר ריכוז משמעותי בנסיוב למשך למשך שבועות עד חודשים עקב הצטברותו בריקמת השומן.

כימותרפיה:

מאחר שהשאת נדירה, בוצעו מחקרים מועטים לבחינת יעילות הכימותרפיה בחולים עם סק"ה ממושט (מקומית-גוררתית). בסק"ה קיים ביטוי חזק של הגן MDR-1 עם ביטוי מוגבר של P-glycoprotein הפועל כ-Drug efflux pump אשר עלול לגרום לכישלון הכימותרפיה [32]. בעבודות In-vitro הודגם, כי מיטוטאן מעכב חלקית את העמידות לתרופות

על-ידי עיכוב הזרימה אל מחוץ לתא, בהיותו אנטגוניסט של P-glycoprotein. לכן, הגיוני לשלב מיטוטאן עם כימותרפיה. התרופות הרעלניות שהוכחו כיעילות בטיפול במחלה מתקדמת הן Vincristine, 5-FU, Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin, Streptozocin.

ברוב העבודות נבדקו התרופות ב-Cisplatin ו-Etoposide, עם או ללא מיטוטאן, עם תגובה של עד 35%, ובמרבית הנבדקים הייתה התגובה חלקית בלבד [33,34].

בעבודה רב-מרכזית פרוספקטיבית שלה היינו שותפים (נערכה בין השנים 1993-2003), נבחנו יעילות הטיפול ב-4 תרופות בסק"ה מתקדם [34]. גויסו למחקר 72 חולים עם מחלה מתקדמת ומשלחת גרורות או מחלה שאינה ניתנת לריפוי ניתוח בלבד, שלא טופלו בכימותרפיה קודם לכן (פרט למיטוטאן).

כל החולים טופלו ב-EDP (Etoposide) במינון של 100 מ"ג ל-מ"ר בימים 7-5 לטיפול, Doxorubicin במינון של 20 מ"ג ל-מ"ר בימים 1 ו-8 לטיפול ו-Cisplatin במינון 40 מ"ג ל-מ"ר בימים 1 ו-9 לטיפול) במתן לתוך הווריד כל 4 שבועות, במיטוטאן בדרך פומית (עד 4 גרם ביום) ובתחילי גלוקוקורטיקואידים.

- decreases adrenal steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 2171-9.
9. *Beuschlein F, Fassnacht M, Klink A & al*, ACTH-receptor expression, regulation and role in adrenocortical tumor formation. *Eur J Endocrinol*, 2001; 144: 199-206.
  10. *Demeure MJ & Somberg LB*, Functioning and nonfunctioning adrenocortical carcinoma: clinical presentation and therapeutic strategies. *Surg Oncol Clin N Am*, 1998; 7: 791-805.
  11. *Roman S*, Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2006; 18: 36-42.
  12. *Fassnacht M, Kenn W & Allolio B*, Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest*, 2004; 27: 387-99.
  13. *Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer G & al*, Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer*, 2005; 12: 149-59. Erratum in: *Endocr Relat Cancer*, 2006; 13: 271.
  14. *Icard P, Chapuis Y, Andreassian B & al*, Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery*, 1992; 112: 972-9; discussion 979-80.
  15. *Wajehenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medouca BB & al*, Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*, 2000; 88: 711-36.
  16. *Ng L & Libertion JM*, Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*, 2003; 169: 5-11.
  17. *Icard P, Goudet P, Charpenay C & al*, Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*, 2001; 25: 891-7.
  18. *Slattery JM, Blake MA, Kalra MK J & al*, Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2006; 187: W21-4.
  19. *Mansmann G, Lau J, Balk E & al*, The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*, 2004; 25: 309-40.
  20. *Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G & al*, Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 920-5. Epub 2005 Dec 20.
  21. *Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W & al*, Positron emission tomography imaging of adrenal masses: (18) F-fluorodeoxyglucose and the 11beta-hydroxylase tracer (11) C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004; 31: 1224-30. Epub 2004 Jun 10.
  22. *Aiba M & Fujibayashi M*, Histopathological diagnosis and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol*, 2005; 16: 13-22.
  23. *Shen WT, Sturgeon C & Duh QY*, From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J Surg Oncol*, 2005; 89: 186-92.
  24. *Luton JP, Cerdas S, Billaud L & al*, Clinical features of adrenocortical carcinoma: prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1195.

מעקב — יש לבצע טומוגרפיה מחשבתית ובדיקת הורמונים כל 3 חודשים, בשנתיים הראשונות שלאחר כריתה שלימה של השאת. לאחר-מכן ניתן להגדיל מרווחי בדיקה. ברוב החולים עולים סמנים הורמוניים לפני הדגמת שאת בבדיקת דימות.

פרוגנוזה — סק"ה הוא שאת מגוונת; חלק מהחולים שורדים מעל עשור, עם מחלה משלחת גרורות, ואחרים נפטרים תוך מספר חודשים ממחלה מתקדמת דוהרת שאינה מגיבה לטיפול בתרופות [36,35]. הפרוגנוזה נקבעת בעיקרה על-פי שלב השאת, האבחנה שנקבעה ומידת נתיחות השאת.

הישרדות ל-5 שנים:

שלב 1	— 60%
שלב 2	— 58%
שלב 3	— 24%
שלב 4	— 0%

הישרדות חצייונית בשלב 4 היא 25 שבועות. מנבאים להתקדמות המחלה כוללים גרורות בזמן קביעת האבחנה, חדירה לקופסית, חדירה לכליידם או לאברים קרובים, נמק בשאת, מקדם חלוקה גבוה וביטוי מוגבר של גן ה-MDR-1.

לסיכום, סק"ה הוא שאת נדירה, מגוונת, בעלת מספר מאפיינים ייחודיים; שאת זו יכולה להיות עם הסתמנות קלינית הנגרמת עקב הפרשת הורמונים. בבדיקת דימות מודגם לרוב גוש גדול עם צפיפות גבוהה. הטיפול בראש ובראשונה הוא ניתוח, אך כשקיימת מחלה ממושטת או לא נתיחה, קיים ערך לכימותרפיה משולבת במיטוטאן. הפרוגנוזה נקבעת בעיקרה על-סמך שלב הגילוי באיבחון ועל-סמך האפשרות לכריתה מלאה של השאת.

#### ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. *Roman S*, Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2006; 18: 36-42.
2. *Allolio B & Fassnacht M*, Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2027-37.
3. *Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF & Evans DB*, Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg*, 2001; 25: 914-26.
4. *Koschker AK, Fassnacht M, Hahner S & al*, Adrenocortical carcinoma – improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006; 114: 45-51.
5. *Hsing AW, Nam JM, Co Chein HT & al*, Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study. *Int J Cancer*, 1996; 65: 432-6.
6. *Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP & al*, Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. *J Med Genet*, 2006; 43: 91-6. Epub 2005 Jul 20.
7. *Fotnner C, Hoeflich A, Wolf E & Weber MM*, Role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical growth control and carcinogenesis. *Horm Metab Res*, 2004; 36: 397-405.
8. *Fassnacht M, Hahner S, Hansen IA & al*, N-terminal proopiomelanocortin acts as a mitogen in adrenocortical tumor cells and

25. *Rodgers SE, Evans DB, Lee JE & Perrier ND*, Adrenocortical carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 2006; 15: 535-53.
26. *Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N & al*, Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery*, 2005; 138: 1078-85; discussion 1085-6.
27. *Fassnacht M, Hahner S, Polat B & al*, Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 4501-4. Epub 2006 Aug 8.
28. *Hahner S & Fassnacht M*, Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005; 6: 386-94.
29. *Dickstein G, Shechner C, Arad E & al*, Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 3100-3.
30. *Pommier RF & Brennan MF*, An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*, 1992; 112: 963.
31. *Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M & al*, Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2372-80.
32. *Villa R, Orlandi L, Berruti A & al*, Modulation of cytotoxic drug activity by mitotane and lonidamine in human adrenocortical carcinoma cells. *Int J Oncol*, 1999; 14: 133-8.
33. *Kirschner LS*, Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 14-21. Epub 2005 Oct 18.
34. *Berruti A, Terzolo M, Sperone P & al*, Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*, 2005; 12: 657-66.
35. *Dichtcheknian U, de Braganca Pereira CA, Kuperman H & al*, Adrenocortical carcinoma: prognostic indices based on clinical and immunohistochemical markers. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005; 18: 347-53.
36. *Kebebew E, Reiff E, Duh QY & al*, Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg*, 2006; 30: 872-8.

---

מחבר מכותב: דוד גרוס, השירות לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם האגף הפנימי בית-החולים האוניברסיטאי של הדסה  
 ת.ד. 12000, ירושלים 91120  
 טלפון: 02-6437940, פקס: 02-6777648  
 דוא"ל: gross@vms.huji.ac.il