

Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος στις 16 εβδομάδες κύησης: Πρόγνωση και επιλογές θεραπείας

Παπουτσής Δ.¹, Σύνδος Μ.¹, Ντόμαλη Α.¹, Παπαευθυμίου Μ.², Δασκαλάκης Γ.¹, Μεσογίτης Σ.¹, Παπαντωνίου Ν.¹, Αντσακλής Α.¹

¹ Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

² Κυτταρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Αλεξάνδρα

Αλληλογραφία: Παπουτσής Δημήτρης

Κυδωνιών 27, Τ.Κ. 10443, Σεπόλια, Αθήνα

Τηλ.: 210-5135604, 6936106761

E-mail: DiPapoutsis@yahoo.com

Περίληψη

Ο καρκίνος παγκρέατος αντιπροσωπεύει το 2-3% των καρκίνων που καταγράφονται στις αναπτυγμένες χώρες. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι ασυνήθης, ενώ τα άτομα ηλικίας κάτω των 45 ετών αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 3% των περιπτώσεων αδενοκαρκινώματος παγκρέατος. Στη διάρκεια της κύησης το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος είναι εξαιρετικά σπάνιο με μόλις 9 περιπτώσεις να έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Η κλινική εικόνα είναι τελείως άτυπη και συχνά συγχέεται με τα φυσιολογικά συμπτώματα της κύησης. Έχουν περιγραφεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για νόσο, ενώ στο 2% των περιπτώσεων καρκίνου παγκρέατος υπάρχει κληρονομικό-γενετικό υπόβαθρο, όπως η μετάλλαξη του γονιδίου BRCA2. Στη διάγνωση ιδιαίτερη αξία έχει ο παρακλινικός έλεγχος με τη μέτρηση του καρκινικού δείκτη CA19-9 που στο 80% των περιπτώσεων μπορεί από μόνος του να θέσει την υποψία νόσου. Μέθοδος εκλογής στην κύηση είναι η MRI κοιλίας έναντι της CT κοιλίας όπως και η MRCP (μαγνητική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία) της ERCP (ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία), λόγω απουσίας έκθεσης του εμβρύου σε ακτινοβολία. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) παρέχει εικόνες υψηλής ευκρίνειας του παγκρέατος και επιτρέπει τη λήψη βιοψιών (FNA). Η πρόγνωση στην κύηση είναι πτωχή με πενταετή επιβίωση μετά χειρουργική θεραπεία 20% έναντι 3-5% σε ανεγχείρητο όγκο. Η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και από το χρόνο μεταξύ διάγνωσης και χειρουργικής επέμβασης. Καθυστέρηση ακόμη και για 1 μήνα μπορεί να καταστήσει τη νόσο μεταστατική. Επίσης, κινδυνεύει και το ίδιο το κύημα λόγω πλακουντιακών μεταστάσεων. Επέμβαση εκλογής είναι η επέμβαση Whipple (παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή). Σε έμπειρα χέρια η θνησιμότητα της επέμβασης είναι <2% και η νοσηρότητα ~ 50%. Κρίσιμη είναι η συμμετοχή πολλαπλών ειδικοτήτων στη διαχείριση του περιστατικού, ενώ λόγω σπανιότητας της νόσου δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες που να κατευθύνουν τη λήψη της οποιασδήποτε απόφασης.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος παγκρέατος, αδενοκαρκίνωμα, κύηση, παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple)

Εισαγωγή

Το αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος που διαγιγνώσκεται στη διάρκεια της κύησης είναι εξαιρετικά σπάνιο με μόλις 9 περιπτώσεις να έχουν αναφερθεί έως τώρα στη βιβλιογραφία. Η πρόγνωση είναι πτωχή καθώς η διάγνωση γίνεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναίκας ηλικίας 33 ετών που προσήλθε στις 16 εβδομάδες κύησης με άτυπη συμπτωματολογία, η διερεύνηση της οποίας αποκάλυψε αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος. Στη συνέχεια γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την πρόγνωση αυτών των περιπτώσεων και τις διάφορες θεραπευτικές επιλογές.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 33 ετών (G1P0) προσήλθε στην κλινική μας στις 16 εβδομάδες κύησης λόγω αναιμίας, ελάττωσης οπτικής οξύτητας και απώλειας βάρους.

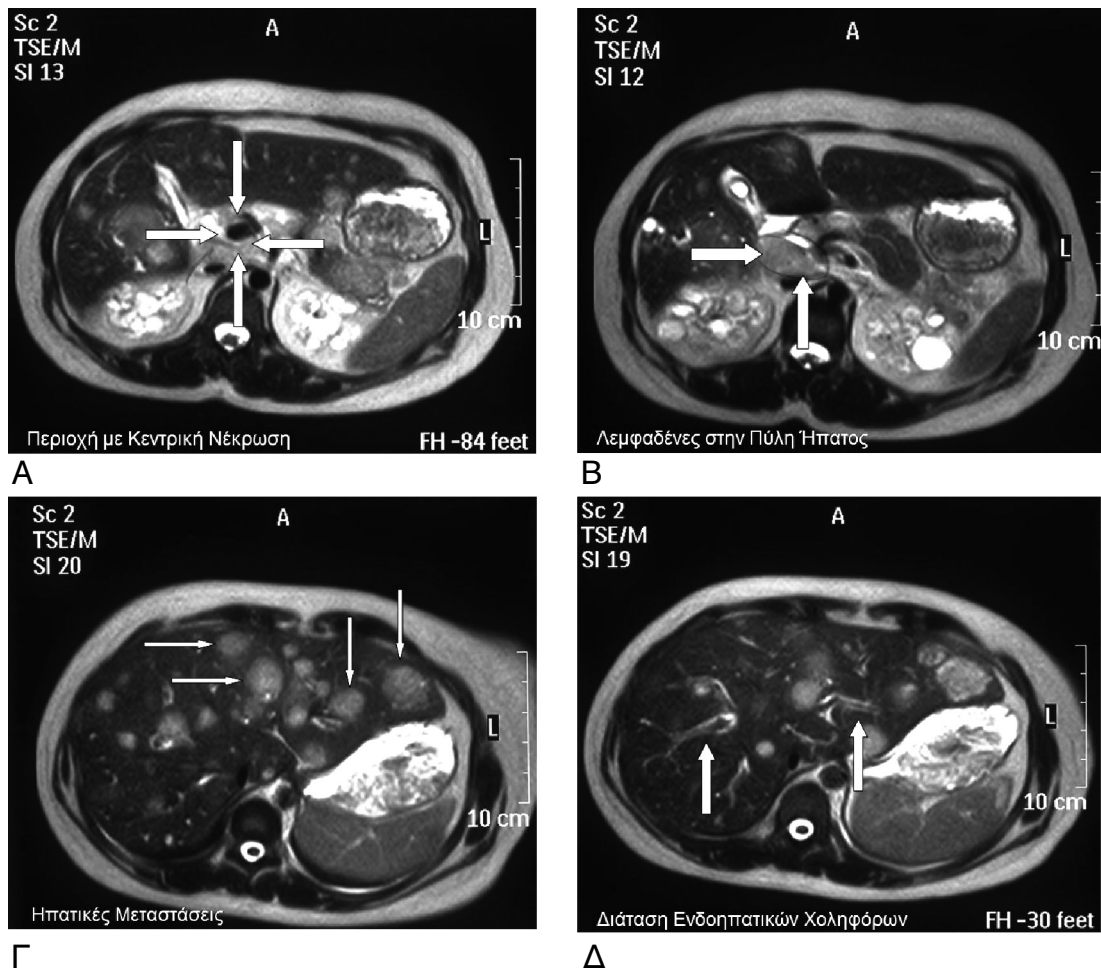
Από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς δεν αναφερόταν κάποια ιδιαίτερη παθολογία, ενώ σαν παράγοντας κινδύνου αναφερόταν το κάπνισμα επί 10 έτη. Η ασθενής ανέφερε πως από την έναρξη της κύησης παρουσίαζε απώλεια βάρους ~ 3kg, ωχρότητα δέρματος, μυϊκή αδυναμία και δυσκολία μακρινής όρασης. Ανέφερε επίσης πως οι τιμές αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη ήταν χαμηλές (Hb=8,6 g/dl, Ht= 25%) παρά τη συνεχή λήψη σιδήρου από το στόμα. Παραπέμφθηκε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο προς διερεύνηση και αντιμετώπιση. Κατά την εισαγωγή, η φυσική εξέταση αποκάλυψε γυναίκα ασθενή με φυσιολογικά ζωτικά σημεία, χωρίς πυρετό ή ίκτερο, με εγκύμονα μήτρα, σημείο Murphy αρνητικό, χωρίς σημεία περιτοναϊσμού και φυσιολογικούς εντερικούς ήχους. Η μαιευτική εξέταση αποκάλυψε μονήρη κύηση με υπερηχογραφική ηλικία κύησης 15⁺⁵ εβδομάδων (16⁺⁴ ημερολογιακή ηλικία κύησης), με θετική καρδιακή λειτουργία, φυσιολογική βιομετρία εμβρύου και φυσιολογική ποσότητα αμνιακού υγρού. Η έγκυος παρουσίαζε BMI=33,2 kg/m², ΑΠ= 130/80 mmHg και τιμές γενικής αίματος: Hb=8,6 g/dl ↓, Ht= 25,2%↓, WBC= 16.500/μl, PLT= 320.000/μl. Η πηκτικότητα αίματος και η γενική ούρων ήταν φυσιολογικές όπως επίσης και οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας. Ο υπόλοιπος βιοχημικός έλεγχος ήταν SGOT/SGPT=35/37 IU/l, χολερυθρίνη= 1,49 mg/dl ↑, ALP= 249 IU/l ↑, LDH= 462 IU/l ↑, γ-GT= 120 IU/l ↑, αμυλάση ορού= 136 IU/l ↑, αμυλάση ούρων= 426 IU/l ↑, λευκώματα/αλβουμίνες= 6,7 gr% ↓ / 3,1 gr%↓.

Κατά τη νοσηλεία της στην πτέρυγα Παρακολούθησης Κύσεων Υψηλού Κινδύνου και Παθολογίας Κύησης, η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης ήταν φυσιολογική και η Αιματολογική εκτίμηση στο επίχρισμα περιφερικού αίματος ήταν αρνητική για αίτια από το αιμοποιητικό σύστημα. Η ασθενής μεταγγίστηκε με μια φιάλη συμπυκνωμένων ερυθρών και η εικόνα αιματοκρίτη ανταποκρίθηκε άμεσα (Ht=29%), ωστόσο στη συνέχεια της νοσηλείας της επέστρεψε στα επίπεδα προ της εισαγωγής της (Ht=25%). Οι καρκινικοί δείκτες ήταν αυξημένοι: CA 15-3= 36 U/ml (<28), CEA= 860 ng/ml (<5), CA19-9= 2.750 U/ml (<40), aFP= πολύ υψηλές τιμές παρά τις επάλληλες αραιώσεις (3 φορές αραιώση), CA125= 2221 U/ml (<35). Επίσης, η φερριτίνη ήταν >2000 ng/ml (<90). Η ακτινογραφία θώρακος με κάλυψη κοιλίας λόγω κύησης ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η Οφθαλμολογική εκτίμηση σχετικά με την αναφερόμενη ελάττωση της οπτικής οξύτητας, έδειξε οπτική οξύτητα 9/10 και στους δύο οφθαλμούς, ενώ διαπιστώθηκε υπεραιμία οπτικών θηλών άμφω το πιθανότερο συγγενούς αιτιολογίας. Επίσης, βρέθηκε διάταση και ελίκωση των φλεβών του βυθού άμφω, εύρημα συμβατό με την κύηση. Δεν σημειώθηκε κάποιο παθολογικό εύρημα.

Η ασθενής παρουσίασε μια σταδιακά αυξανόμενη τιμή αρτηριακής πίεσης, ουρικού οξέος και κρεατινίνης κατά τη νοσηλεία της, χωρίς ωστόσο να ξεπεραστούν οι ανώτερες φυσιολογικές τιμές. Αν και το λεύκωμα ούρων 24ώρου ήταν φυσιολογικό, η Νεφρολογική εκτίμηση συνέστησε στενή παρακολούθηση θεωρώντας πως η ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας.

Δεδομένης της υψηλής τιμής φερριτίνης, οι Γαστρεντερολόγοι απέκλεισαν τη διενέργεια κολονοσκόπησης ή γαστροσκόπησης και ζητήθηκε η τέλεση απεικονιστικού ελέγχου. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα άνω κοιλίας έδειξε ήπαρ αυξημένων διαστάσεων με παρουσία πολλαπλών μορφωμάτων ελαττωμένης ηχογένειας καθόλο το ηπατικό παρέγχυμα, θέτοντας την υπόνοια δευτεροπαθών εντοπίσεων. Επίσης, στην πύλη του ήπατος αναγνωρίστηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες, ενώ ο σπλήνας ήταν φυσιολογικός και το πάγκρεας δεν εμφάνιζε εστιακά ευρήματα στην έκταση που μπορούσε τουλάχιστον να ελεγχθεί.

Ακολούθησε μαγνητική τομογραφία (MRI) άνω και κάτω κοιλίας στην οποία λόγω κύησης δεν έγινε χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας (Εικόνα 1). Στο ήπαρ παρατηρήθηκαν πολλαπλές εστίες με παθολογική ένταση σήματος, ύποπτες δευτεροπαθών εντοπίσεων. Επίσης, στην πύλη



Εικόνα 1. Μαγνητική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας της εγκύου ασθενούς. Α. Απεικονίζεται περιοχή κεντρικής νέκρωσης αντίστοιχα προς το όριο σώματος-ουράς παγκρέατος. Β. Διακρίνονται διογκωμένοι λεμφαδένες στην πύλη του ήπατος. Γ. Πολλαπλές δευτεροπαθείς εντοπίσεις (μεταστάσεις) στο ηπατικό παρέγχυμα. Δ. Παρατηρείται διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων.

του ήπατος αλλά και περιπαγκρεατικά παρατηρήθηκαν πολλαπλοί διογκωμένοι λεμφαδένες. Στην περιοχή της ουράς του παγκρέατος δόθηκε η εντύπωση παθολογικής έντασης σήματος, εύρημα για το οποίο ζητήθηκε υπερηχογραφική συνεκτίμηση για πιθανή νεοπλασματική μάζα. Με τη συνεκτίμηση των MRI ευρημάτων και του διακοιλιακού υπερηχογραφήματος άνω κοιλίας, μαζί με την κλινική εικόνα της ασθενούς, τους αυξημένους καρκινικούς δείκτες, την αιματολογική/βιοχημική εικόνα και τη σύμφωνη γνώμη των Γαστρεντερολόγων και Χειρουργών, αποφασίστηκε να γίνει ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα άνω κοιλίας (EUS-endoscopic ultrasound) και λήψη FNA βιοψίας ήπατος και παγκρέατος προκειμένου να

υπάρξει τελική παθολογοανατομική διάγνωση. Η EUS εξέταση πραγματοποιήθηκε με ένδειξη την ύπαρξη πολλαπλών εστιών ήπατος, πολλαπλών διογκωμένων λεμφαδένων ήπατος και πιθανής νεοβλάβης ουράς παγκρέατος. Η εξέταση (Εικόνα 2) ανέδειξε ένα ευμέγεθες μόρφωμα διαστάσεων 40 mm στα όρια σώματος και ουράς παγκρέατος. Το μόρφωμα αυτό ήταν πολυλοβωτό με σχετικά σαφή όρια, υποηχογενές με ανομοιογενή σύσταση και άνηχη περιοχή κεντρικής τήξης. Αναγνωρίστηκαν πολλαπλοί διογκωμένοι λεμφαδένες (>30mm) περιπαγκρεατικά και στις πύλες του ήπατος. Στο ήπαρ και ιδίως στον αριστερό λοβό απεικονίστηκαν πολλαπλά μορφώματα με σαφή όρια ως επί δευτεροπαθών εντοπίσεων. Στη συνέχεια έγινε

Πίνακας 1. Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος που διαγνώσθηκε στη διάρκεια της κύησης: Ανασκόπηση βιβλιογραφίας (βρέθηκαν 9 περιστατικά).

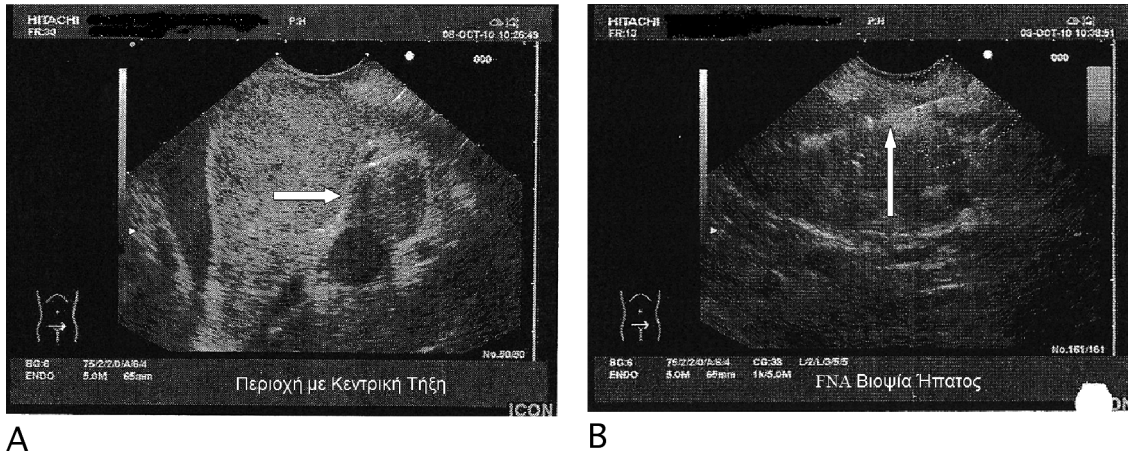
Συγγραφέας	Ηλικία ασθενούς	Ηλικία κύησης (Διάγνωση)	Ηλικία κύησης (Θεραπεία)	Είδος όγκου	Έκβαση Μητέρας	Έκβαση Εμβρύου
Gamberdella ⁵ , 1984	37	24 w	32 w	Ανεγχειρήσιμος όγκος	Απεβίωσε 3 μήνες μετά την ΚΤ	ΚΤ στις 32 εβδομάδες -υγιή δίδυμα
Duff ⁶ , 1985	35	13 w	17 w	Χειρουργήσιμος Whipple	Δεν αναφέρεται	Αυτόματη αποβολή στις 14 w
Simchuk ⁷ , 1995	39	16 w	20 w	Ανεγχειρήσιμος όγκος	Απεβίωσε λίγες εβδομάδες μετά την ΚΤ	ΚΤ στις 28w -υγιές άρρεν
Blackbourne ⁸ , 1997	32	17 w	17 w	Χειρουργήσιμος Whipple	Δεν αναφέρονται δεδομένα πέραν των 3 μηνών	Δεν αναφέρονται δεδομένα πέρα από το γεγονός πως το έμβryo 3 μήνες ΜΤΧικά ήταν ακόμα βιώσιμο
Gojnic ⁹ , 2005	37	2ο τρίμηνο	2ο τρίμηνο	Χειρουργήσιμος Whipple	Ζει κατά το χρόνο της δημοσίευσης (2005)	ΚΤ στο 3ο τρίμηνο-υγιές νεογνό
Marinoni ¹⁰ , 2006	38	28 w	28 w	Ανεγχειρήσιμος όγκος	Απεβίωσε 50 ημέρες μετά την ΚΤ	ΚΤ στις 28w -υγιές θήλυ
Su ¹¹ , 2006	37	22 w	22 w	Ανεγχειρήσιμος όγκος	Απεβίωσε 4 εβδομάδες μετά τη διάγνωση	Διακοπή κύησης στις 24 w
Kakoza ¹² , 2009	40	24 w	30 w	Χειρουργήσιμος Whipple	Απεβίωσε 6 μήνες μετά την Whipple	ΚΤ στις 28w -υγιές θήλυ
Onuma ¹³ , 2010	32	34 w	34 w	Χειρουργήσιμος Whipple	Ζει ακόμη 2 έτη και 2 μήνες μετά την επέμβαση	ΚΤ στις 34w -υγιές άρρεν

βιοψία ήπατος και παγκρέατος από τις ύποπτες περιοχές δια λεπτής βελόνης (FNA) και το υλικό στάλθηκε για κυτταρολογική εξέταση.

Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού που λήφθηκε με FNA έδειξε και για το δείγμα ήπατος και για το δείγμα από το πάγκρεας πως πρόκειται για κακοήθεια αδενικού τύπου (Εικόνα 3). Το υλικό παρασκευάστηκε με την συμβατική μέθοδο καθώς και με την μέθοδο υγρής φάσης Κυτταρολογίας ThinPrep. Τόσο στο συμβατικό επίχρισμα όσο και στο ThinPrep παρατηρήθηκαν τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του αδενοκαρκινώματος, δηλαδή πολλές ομάδες σε επίπεδους και κυρίως θηλώδεις ή συμπαγείς σωρούς με αφρώδες κυτταρόπλασμα, ανισομεγεθιά κυττάρων και ποικιλομορφία πυρήνων και εμφάνιση “salt-pepper” και συχνά με έντονο και μεγάλο πυρήνιο.

Μια εβδομάδα μετά τη λήψη των FNA βιοψιών (22η ημέρα νοσηλείας της ασθενούς), όταν πια είχε τεθεί η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος παγκρέατος με μεταστάσεις στο ήπαρ, ο υπερηχογραφικός έλεγχος της κύησης έδειξε την απουσία καρδιακής λειτουργίας και τον ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου με υπερηχογραφική ηλικία 17 εβδομάδων (19+4 ημερολογιακή ηλικία κύησης). Μετά την ενημέρωση και συγκατάθεση της ασθενούς, έγινε πρόκληση τοκετού με μισοπροστόλη και λίγες ώρες αργότερα έγινε έξοδος νεκρού εμβρύου αδιευκρίνιστου φύλου και βάρους 120 gr και στη συνέχεια ακολούθησε μαιευτική απόξεση.

Η ασθενής μεταφέρθηκε στην Παθολογική/Ογκολογική κλινική για περαιτέρω διερεύνηση, σταδιοποίηση και αντιμετώπιση.



Εικόνα 2. Α. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) άνω κοιλίας της εγκύου ασθενούς. Απεικονίζεται άνηχη περιοχή κεντρικής τήξης στο όριο σώματος-ουράς παγκρέατος. Β. Βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) ήπατος. Διακρίνεται η πορεία της βελόνας.

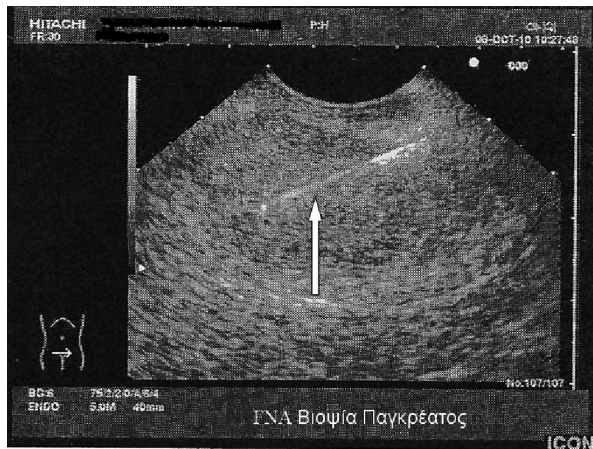
Συζήτηση

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου και αντιπροσωπεύει το 2% των νέων περιπτώσεων καρκίνου στις ΗΠΑ¹, ενώ στην Αγγλία και Ουαλία αποτελεί το 3% των καρκίνων που καταγράφονται². Στη διάρκεια της κύησης η συχνότητα κακοήθειας υπολογίζεται στο 1/1000 των εγκύων γυναικών με τις συχνότερες μορφές καρκίνου να αφορούν τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας και μαστού, το μελάνωμα, λέμφωμα και λευχαιμία³. Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι ασυνήθης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 72 έτη, ενώ το αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος σε ηλικία <45 ετών έχει συχνότητα εμφάνισης μικρότερη από 3%⁴. Το αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος είναι εξαιρετικά σπάνιο στην κύηση με μόνο 9 περιπτώσεις να έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία που διαγνώστηκαν στη διάρκεια της κύησης⁵⁻¹³ (Πίνακας 1). Έχουν επίσης αναφερθεί και άλλες τρεις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος παγκρέατος στις οποίες η διάγνωση έγινε κατά τη λοχεία¹⁴⁻¹⁶ και δύο περιπτώσεις κυσταδενοκαρκινώματος παγκρέατος^{17,18} με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά και πρόγνωση. Οι περιπτώσεις αυτές δεν συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 1 και επομένως η δική μας περίπτωση αποτελεί το 10ο περιστατικό αδενοκαρκινώματος παγκρέατος που η διάγνωση έγινε στη διάρκεια της κύησης.

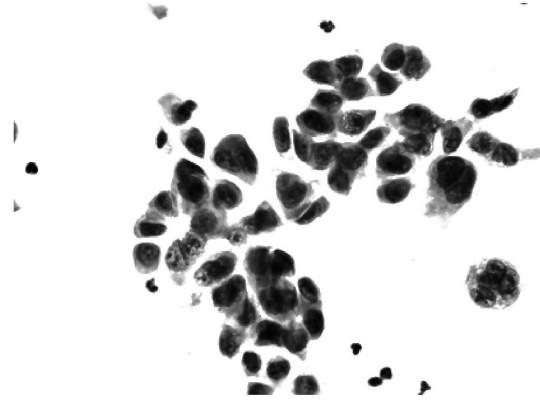
Έχουν περιγραφεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο παγκρέατος. Αυτοί περιλαμβάνουν¹⁹⁻²⁰ την ηλικία (>45 ετών), το φύλο (άνδρες-γυναίκες: λόγος 1,3/1), την Αφρο-αμερικανική φυλή, το σακ-

χαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία, τη χρόνια παγκρεατίτιδα και το κάπνισμα (αυξάνει τον κίνδυνο κατά δύο φορές). Στην περίπτωσή μας, από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου παρόν ήταν μόνο το κάπνισμα. Επίσης, το 2% των περιπτώσεων καρκίνου παγκρέατος είναι κληρονομικός καρκίνος^{20,21}. Στο 20% των μορφών κληρονομικού καρκίνου παγκρέατος εμπλέκονται οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA2, το σύνδρομο Peutz-Jeghers και η οικογενής παγκρεατίτιδα²¹. Αναφέρεται πως ο μοναδικός παράγοντας που δρα προστατευτικά απέναντι στον καρκίνο παγκρέατος είναι η πολυτοκία (parity)²². Από τη μελέτη των 9 περιστατικών του Πίνακα 1, προκύπτει πως η κλινική εικόνα της νόσου στην κύηση είναι τελείως άτυπη. Στην περίπτωση των Duff και συν.⁶, η ασθενής ήταν τελείως ασυμπτωματική και η υποψία καρκίνου παγκρέατος τέθηκε στην πρώτη επίσκεψη προγεννητικού ελέγχου στις 13 εβδομάδες κύησης με την ψηλάφηση μάζας στην κοιλιά. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις ασθενών, αναφέρθηκαν απώλεια βάρους, κοιλιακό άλγος (επιγαστρικό, δεξιού υποχονδρίου ή στην οσφή) και ανορεξία, ενώ σε προχωρημένη νόσο μπορεί να εμφανιστεί αποφρακτικός ίκτερος και παγκρεατίτιδα. Στην περίπτωση των Onuma και συν.¹³, η ασθενής εμφάνισε οξεία κοιλία στις 34 εβδομάδες κύησης λόγω ρήξης της νεοπλασματικής μάζας στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο.

Από τον παρακλινικό έλεγχο, αναφέρεται στη βιβλιογραφία η ιδιαίτερη διαγνωστική αξία της μέτρησης των επιπέδων στον ορό του καρκινικού δείκτη CA¹⁹⁻⁹. Ο δείκτης αυτός έχει συσχετιστεί με τον καρκίνο του παγκρέατος περισσότερο από



A



B

Εικόνα 3. Α. Υπερηχογραφική εικόνα της πραγματοποιηθείσας βιοψίας δια λεπτής βελόνης (FNA) παγκρέατος της εγκύου ασθενούς. Διακρίνεται η πορεία της βελόνας. Β. Παρασκευάσματα ThinPrep υλικού FNA βιοψίας παγκρέατος. Κατά την κυτταρολογική εξέταση παρατηρείται ανομοιομορφία νέο-κυττάρων με νεοπλασματικούς πυρήνες. Η κυτταρολογική διάγνωση ήταν αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος. Ίδια εικόνα παρατηρήθηκε και στο υλικό FNA βιοψίας από το ήπαρ. Μεγέθυνση X 50.

οποιοδήποτε άλλον τύπο καρκίνου και μπορεί να θέσει την υποψία νόσου στο 80% των περιπτώσεων καρκίνου παγκρέατος²³. Για τιμές CA19-9 >100 IU/ml, η ευαισθησία είναι 55%, η ειδικότητα 99%, και η θετική και αρνητική προγνωστική αξία είναι 97% και 88% αντίστοιχα¹³, ενώ τα επίπεδα CA 19-9 δεν επηρεάζονται από την κύηση²⁴. Και στη δική μας περίπτωση ασθενούς οι τιμές του δείκτη CA 19-9 ήταν αυξημένες.

Ο απεικονιστικός έλεγχος μπορεί να συμβάλει και αυτός στη διάγνωση της νόσου. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα δεν μπορεί να προσφέρει πολλές πληροφορίες λόγω της οπισθοπεριτοναϊκής θέσης του οργάνου¹³. Αντίθετα, το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS-Endoscopic Ultrasound) παρέχει εικόνες υψηλής ευκρίνειας και επιπλέον επιτρέπει τη λήψη βιοψιών²⁵. Διχονομία προκαλεί η χρήση της ενδοσκοπικής αναστροφής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP) στην κύηση λόγω της έκθεσης του εμβρύου σε ακτινοβολία. Υπάρχουν αναφορές πως η ERCP είναι ασφαλής στην κύηση²⁶ όταν εφαρμόζεται επί ενδείξεων, λαμβάνονται μέτρα προστασίας στην κοιλιά της γυναίκας και η ηλικία κύησης είναι >17 εβδομάδων²⁷. Νεότερες μελέτες δείχνουν πως εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μαγνητική αναστροφή χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP) με το πλεονέκτημα της μη έκθεσης του εμβρύου σε ακτινοβολία¹¹. Πολύτιμη διαγνωστική βοήθεια προσφέρουν επίσης η αξονική

τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) με ευαισθησία και ειδικότητα >90%²⁸, με την MRI να πλεονεκτεί της CT λόγω έλλειψης έκθεσης του εμβρύου σε ακτινοβολία. Η οριστική διάγνωση της νόσου τίθεται ιστολογικά με βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) ή με παθολογοανατομική εξέταση υλικού επέμβασης. Στην περίπτωση της εγκύου ασθενούς, η τελική διάγνωση τέθηκε με την FNA βιοψία παγκρέατος και ήπατος που έγινε κατά τη διάρκεια του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος άνω κοιλίας.

Ο καρκίνος του παγκρέατος στην κύηση έχει κακή πρόγνωση διότι η διάγνωση γίνεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Επιπλέον, ο καρκίνος παγκρέατος αναφέρεται πως εκφράζει οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς²⁹⁻³⁰ και επομένως έχει επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά στην κύηση. Η πρόγνωση της ασθενούς εξαρτάται κυρίως από το ανεγχείρητο ή μη του όγκου¹³. Στη μελέτη των Duffy και συν.⁴, σε δείγμα 136 ασθενών (54% γυναίκες, 46% άνδρες) ηλικίας <45 ετών, χειρουργήσιμη νόσο είχε το 25,7% στους ασθενείς με μέση επιβίωση 41,8 μηνών έναντι 12,3 μηνών των ασθενών με ανεγχείρητο όγκο. Άλλες μελέτες³¹ αναφέρουν συνολική πενταετή επιβίωση 3-5%, ενώ σε χειρουργήσιμο όγκο πενταετή επιβίωση 20%¹². Περιγράφονται επίσης τρεις περιπτώσεις καρκίνου παγκρέατος με μεταστάσεις στον πλακούντα^{11,32,33}. Βρέθηκε πως αν υπάρχει μετά-

σταση στον πλακούντα, το 93% των γυναικών πεθαίνει αμέσως μετά τον τοκετό³³. Η πρόγνωση εξαρτάται επίσης από τον χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ διάγνωσης και χειρουργικής θεραπείας σε χειρουργήσιμη νόσο. Στη μελέτη των Way και συν.³⁴, η χρονική καθυστέρηση χειρουργικής επέμβασης σε χειρουργήσιμο όγκο για 3-6 μήνες, καθιστά τη νόσο τοπικά προχωρημένη/ανεγχείρητη με τη συνολική επιβίωση να ελαττώνεται από 18-26 μήνες σε 7 μήνες. Στη μελέτη των Kakoza και συν.¹², η ασθενής είχε αρχικά χειρουργήσιμη νόσο αλλά πέθανε τελικά από μεταστατική νόσο, ενώ η επέμβαση καθυστέρησε κατά 4 εβδομάδες από τη διάγνωση. Τέλος, η καθυστέρηση παρέμβασης (χειρουργική ή μη) στο οποιοδήποτε στάδιο νόσου θέτει σε κίνδυνο και την ίδια την κύηση λόγω μεταστάσεων στον πλακούντα¹⁶.

Η θεραπεία του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος στην κύηση εξαρτάται από το στάδιο του όγκου. Διακρίνεται ο χειρουργήσιμος όγκος (resectable), ο ανεγχείρητος/τοπικά προχωρημένος όγκος (unresectable/locally advanced) και ο μεταστατικός όγκος (metastatic)¹². Αναφέρεται πως μόνο το 20% των εγκύων ασθενών έχει χειρουργήσιμη νόσο τη στιγμή της διάγνωσης στην κύηση¹ και από αυτές το 1/5 παραπέμπονται έγκαιρα σε χειρουργό³⁵. Στον χειρουργήσιμο όγκο η επέμβαση εκλογής είναι η επέμβαση Whipple (παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή). Η πρώτη επέμβαση Whipple στην κύηση έγινε το 1996 από την ομάδα των Sciscione και συν.²⁸ για ενδοκρινή όγκο παγκρέατος, ενώ για αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος έγινε το 1997 από την ομάδα των Blackbourne και συν.⁸. Ως προς την κατάλληλη χρονική στιγμή της επέμβασης, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης περιγράφεται αυξημένη συχνότητα αυτόματων αποβολών³⁶, ενώ στο τρίτο τρίμηνο λόγω ευμεγέθους μήτρας υπάρχει περιορισμένο χειρουργικό πεδίο για ριζική επέμβαση¹². Ο ιδανικός χρόνος επέμβασης θεωρείται το δεύτερο τρίμηνο λόγω καλύτερων τεχνικά συνθηκών¹² και μικρότερου κινδύνου από τη γενική αναισθησία για το έμβρυο³⁷. Μετά από την επέμβαση Whipple, η πενταετής επιβίωση αναφέρεται πως είναι 15%, η θνησιμότητα της επέμβασης <2% σε έμπειρα χέρια και η νοσηρότητα ~50%³⁸. Σε ανεγχείρητο όγκο, εφαρμόζονται μόνο παρηγορητικές θεραπείες (palliative)¹² με τη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία να έχουν όμως πτωχά αποτελέσματα.

Το αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος που διαγιγνώσκεται στη διάρκεια της κύησης είναι εξαιρετικά σπάνιο. Δεδομένης της πτωχής πρόγνωσης είναι

ιδιαίτερα σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση της νόσου και η χωρίς χρονική καθυστέρηση αντιμετώπιση. Η χρονική στιγμή της διάγνωσης είναι κρίσιμη στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, η οποία θα πρέπει να συνεκτιμά και την ηλικία κύησης και το στάδιο της νόσου (resectable/unresectable disease). Λόγω της σπανιότητας της νόσου, δεν υπάρχουν τυχοποιημένες-ελεγχόμενες μελέτες ώστε να κατευθύνουν τη λήψη αποφάσεων σε τεκμηριωμένη βάση δεδομένων (evidence-based). Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων με τη συμμετοχή Μαιευτήρα-Γυναικολόγου ειδικού σε θέματα Παθολογίας Κύησης, Νεογνολόγου, Ογκολόγου και Χειρουργού Παγκρέατος, και η τελική απόφαση σχετικά με την κύηση και τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί ανήκει στην ασθενή.

Pancreatic adenocarcinoma at 16 weeks of gestation: Literature review and management options

Papoutsis D.¹, Sindos M.¹, Domali E.¹, Papaefthimiou M.², Daskalakis G.¹, Mesogitis S.¹, Papantoniou N.¹, Antsaklis A.¹

¹1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital

²Cytology Department, Alexandra Hospital

Correspondence: Dimitris Papoutsis

27 Kidonion Str.,

Sepolia, Athens, 10443

Tel. + 30 210 5135604, +30 6936106761

E-mail: DiPapoutsis@yahoo.com

Summary

Pancreatic cancer represents 2-3% of all recorded cancers in the developed countries. In women of child-bearing age pancreatic cancer is uncommon, whereas in individuals <45 years of age the incidence of pancreatic adenocarcinoma is <3%. Adenocarcinoma of pancreas during gestation is extremely rare with only 9 cases previously reported in literature. Clinical presentation is totally atypical and is often confused with normal symptoms of gestation. Several risk factors have been described that lead to increased risk for cancer, while in 2% of pancreatic cancer patients there is a hereditary-ge-

netic predisposition, such as BRCA2 mutations. Tumor marker CA19-9 has a high diagnostic value and in 80% of cases can pose the suspicion of disease by itself. On imaging studies, MRI of the abdomen is superior to CT and MRCP is superior to ERCP due to lack of radiation exposure to the fetus. Endoscopic ultrasound (EUS) provides high resolution images and allows for FNA biopsies. Prognosis during gestation is poor and 5-year survival after surgery is 20% versus 3-5% in unresectable disease. Prognosis depends on disease stage and on the interval between diagnosis and surgery. Delay even for 1 month may render the disease metastatic. Also, the fetus itself is at risk due to placental metastases. Surgical operation of choice is Whipple surgery (pancreatoduodenectomy). Even in the most experienced hands, operation mortality is <2% and morbidity is ~50%. The participation of a multi-disciplinary team is critical in the management of the case, since due to the rarity of disease at gestation there is no evidence-base to guide decision-making.

Key words: Pancreatic cancer; adenocarcinoma; pregnancy; pancreatoduodenectomy (Whipple)

Βιβλιογραφία

- Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Phys.* 2006;73(3):485-492.
- Quinn M, Babb P, Brock A et al. 2001. Cancer trendw in England and Wales 1950-1999, National Statistics Studies on Medical and Population Subjects, No 66. London: The Stationery Office.
- Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-87.
- Duffy A, Capanu M, Allen P, Kurtz R, Olson SH, Ludwig E, et al. Pancreatic adenocarcinoma in a young patient population - 12-year experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Surg Oncol* 2009;100:8-12.
- Gamberdella FR. Pancreatic carcinoma in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149(1):15-17.
- Duff P, Greene VP. Pregnancy complicated by solid-papillary epithelial tumor of the pancreas, pulmonary embolism, and pulmonary embolectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(1):80-1.
- Simchuk EJ, Welch JP, Orlando R. Antepartum diagnosis of pancreatic carcinoma: A case report. *Conn Med* 1995;59(5):259-262.
- Blackbourne LH, Jones RS, Catalano CJ, Iezzoni JC, Bourgeois FJ. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: Case report and review of the literature. *Cancer* 1997;79(9):1776-1779.
- Gojnic M, Boskovic V, Fazlagic A, et al. Pancreatic tumor in a pregnant woman: A rare case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:221-224.
- Marinoni E, Di Netta T, Caramanico L, Tomei B, Moscarini M, Di Iorio R. Metastatic pancreatic cancer in late pregnancy: A case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(4):247-249.
- Su LL, Biswas A, Wee A, Sufyan W. Placental metastases from pancreatic adenocarcinoma in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(5):626-627.
- Kakoza RM, Vollmer CM Jr, Stuart KE, Takoudes T, Hanto DW. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: a case report and literature review. *J Gastrointest Surg.* 2009 Mar;13(3):535-41.
- Onuma T, Yoshida Y, Yamamoto T, Kotsuji F. Diagnosis and management of pancreatic carcinoma during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116 Suppl 2:518-20.
- Boyle JM, McLeod M. Pancreatic cancer presenting as pancreatitis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1978;70(4):371-373.
- Porcel JM, Ordi J, Castells L, Farran I. Probable pancreatic cancer in a pre-eclamptic patient. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:80-82..
- Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I. Maternal pancreatic carcinoma metastatic to the placenta: A case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10(1):61-65.
- Smithers BM, Welch C, Goodall P. Cystadenocarcinoma of the pancreas presenting in pregnancy. *Br J Surg.* 1986;73:591.
- Baiocchi C, Landonio G, Majno M, Minola E, Scanzi F, Ghislandi E. Pancreatic cystadenocarcinoma and pregnancy: A case report. *Tumori* 1990;76:294-295.
- Brunicardi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th edition. New York: McGraw-Hill Professional, 2004.
- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057.
- Von Hoff DD, Evans DB, Hruban RH. *Pancreatic Cancer.* Boston: Jones and Bartlett, 2004.
- Skinner HG, Michaud DS, Colditz GA, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS. Parity, reproductive factors, and the risk of pancreatic cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 May;12(5):433-8.
- Lindsell DR. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. *Lancet.* 1990 Feb 17;335(8686):390-3.
- Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44:151-78.
- Dunkelberg JC, Barakat J, Deutsch J. Gastrointestinal,

- pancreatic, and hepatic cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005 Dec;32(4):641-60.
26. Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, Agarwal S, Yeaton P. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc.* 2004 Aug;60(2):287-92.
27. Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb;98(2):308-11.
28. Sciscione AC, Villeneuve JB, Pitt HA, Johnson TR. Surgery for pancreatic tumors during pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol.* 1996 Jan;13(1):21-5.
29. Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R. Oestrogen receptor proteins in malignant and fetal pancreas. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 Sep 19;283(6294):751-3.
30. Kreiger N, Lacroix J, Sloan M. Hormonal factors and pancreatic cancer in women. *Ann Epidemiol.* 2001 Nov;11(8):563-7.
31. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006;20(10):1218-1249.
32. Smythe AR, Underwood PB Jr, Kreutner A Jr. Metastatic placental tumors: report of three cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 Aug 15;125(8):1149-51.
33. Eltorkey M, Khare VK, Osborne P, Shanklin DR. Placental metastasis from maternal carcinoma. A report of three cases. *J Reprod Med.* 1995 May;40(5):399-403.
34. Way LW, Doherty GM. *Current Surgical Diagnosis & Treatment*, 12th Edition. New York: McGraw-Hill, 2006.
35. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti M. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246(2):173-180.
36. Decherney AH, Martin L. *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology*, 10th Edition. New York: McGraw-Hill, 2007.
37. Parangi S, Levine D, Henry A, Iskovich N, Pories S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007;193:223-232.
38. Vollmer CM, Pratt W, Vanounou T, Maithel SK, Callery MP. Quality assessment in high-acuity surgery: Volume and mortality are not enough. *Arch Surg* 2007;142(4):371 -380.