



ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ ΑΠΟ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ- ΜΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΉ ΠΡΟΚΛΗΣΗ: ΤΡΕΙΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Πλιάκου Ε.¹, Νάση Δ.¹, Παναγιώτου Ο.¹, Λιούτα Γ.¹, Πανδή Μ.¹, Σγουρός Ι.¹, Αραβαντινός Γ.²
¹. Παθολογική- Ογκολογική Κλινική, Γ.Θ.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
². Ογκολογική Κλινική Ευρωκλινική Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι μεταστατικές βλάβες του παγκρέατος είναι σπάνιες και αποτελούν περίπου το 2% των κακοηθειών του οργάνου. Οι μεταστάσεις στο πάγκρεας που προέρχονται από τον καρκίνο του πνεύμονα είναι ακόμα πιο ασυνήθεις (<0.3%) και συχνά συνοδεύονται από εντοπίσεις σε άλλα όργανα. Η διάγνωση και η θεραπεία τους αποτελούν πρόκληση για τον παθολόγο-ογκολόγο.

Μέθοδοι: Ανασκόπηση και περιγραφή των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τριών (3) ασθενών με διάγνωση μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα οι οποίοι εμφάνισαν δευτεροπαθή εντόπιση στο πάγκρεας.

Σκοπός: Η παρουσίαση τριών ενδιαφερόντων περιστατικών καρκίνου του πνεύμονα που διαγνώστηκαν με μεταστάσεις στο πάγκρεας και ο διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης τους.

Αποτελέσματα: Πρόκειται για τρεις ασθενείς με θετικό ιστορικό καπνίσματος, δυο άντρες (Α,Β) και μία γυναίκα (Γ). Οι ασθενείς διαγνώστηκαν σε ηλικίες 71 (Α), 60 (Β) και 67 (Γ) ετών αντίστοιχα με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Οι ασθενείς Α, Β διαγνώστηκαν με περιορισμένης έκτασης νόσο αρχικά, ενώ η ασθενής Γ ήταν de novo μεταστατική. Κατά την πορεία της νόσου και τους απεικονιστικούς επανελέγχους εμφανίστηκαν πλήρως ασυμπτωματικές αλλοιώσεις στην περιοχή του παγκρέατος διαρκώς αυξανόμενες σε μέγεθος. Στους ασθενείς Α (μονήρης βλάβη) και Γ (δυο βλάβες) διενεργήθηκε ενδοσκοπικός υπέρηχος και ιστολογική ταυτοποίηση των βλαβών και ανεδείχθη η παρουσία μεταστατικής διήθησης του οργάνου. Στον ασθενή Β εκκρεμεί η βιοψία, ωστόσο τα επιμέρους μεταβολικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά επιβεβαιώνουν την παρουσία δυο παγκρεατικών μεταστάσεων. Οι ασθενείς έλαβαν συνδυασμό ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας, ενώ επί της παρούσης έχει καταλήξει ένας εξ αυτών (ασθενής Α). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης από τη διάγνωση της παγκρεατικής νόσου ήταν 19 μήνες.

Συμπεράσματα: Η βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων οδηγεί σε μεγαλύτερη ευαισθησία όσον αφορά τη διάγνωση των παγκρεατικών μεταστάσεων από πρωτοπαθείς μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Ωστόσο, η παρουσία τους συχνά συνοδεύεται από την ύπαρξη μεταστάσεων και σε άλλα όργανα. Η βιοψία και διάγνωση της βλάβης είναι απαραίτητο να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα κ συνήθως συνοδεύεται από πτωχή πρόγνωση.

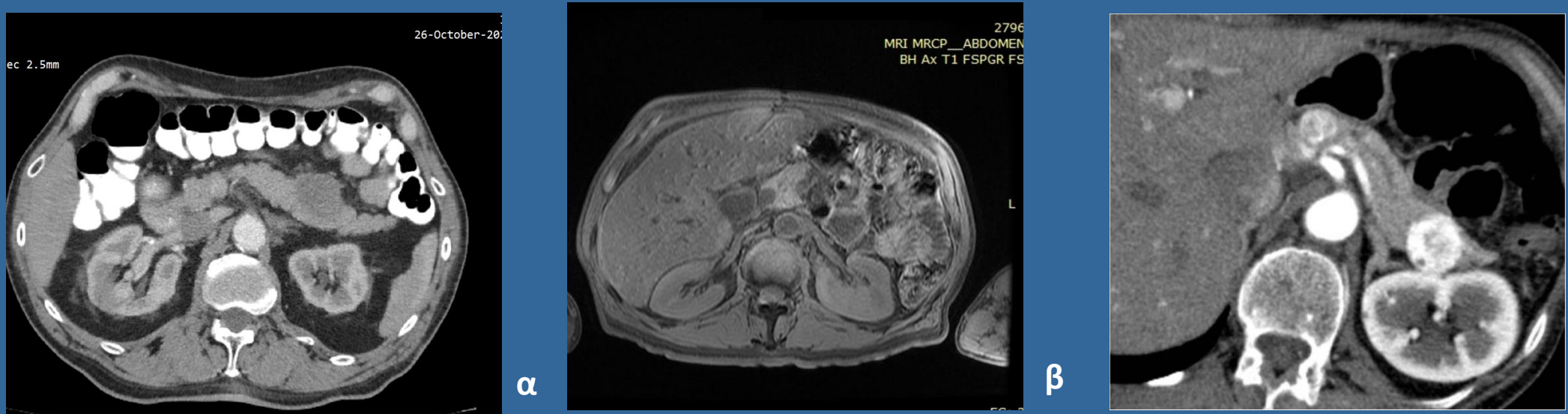
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρωτοπαθείς βλάβες του παγκρέατος αφορούν την πλειονότητα των διαγνώσεων μίας κακοήθους εξεργασίας του οργάνου. Οι δευτεροπαθείς εντοπίσεις στο πάγκρεας είναι σχετικά σπάνιες και αποτελούν περίπου το 2% των κακοηθειών του οργάνου. Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μία από τις πρωτοπαθείς εστίες των βλαβών αυτών, ωστόσο είναι ακόμα πιο ασυνήθεις (<0.3% του συνόλου των κακοηθών αλλοιώσεων) και συχνά συνοδεύονται από εντοπίσεις σε άλλα όργανα. Η κλινική τους εικόνα εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια και η διάγνωση και θεραπεία τους αποτελούν πρόκληση για τον παθολόγο-ογκολόγο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενής Α

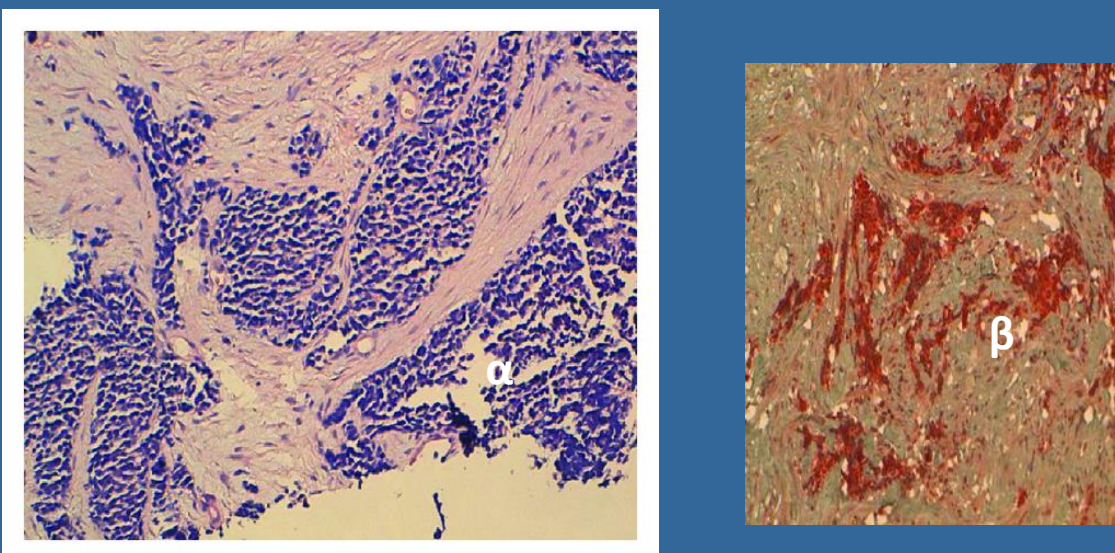
Ο πρώτος ασθενής ήταν ένας 71 ετών άνδρας, καπνιστής, με θετικό οικογενειακό ιστορικό (η μητέρα θανούσα από καρκίνο πνεύμονα) ο οποίος διαγνώστηκε τον 10/2019 με μάζα στη δεξιά πύλη. Ο ασθενής εμφανίστηκε αρχικά με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και η βιοψία αποκάλυψε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC). Ακολούθησε πλήρης σταδιοποίηση, η οποία ανέδειξε μόνο τη γνωστή μάζα στον πνεύμονα. Ο ασθενής έλαβε διαδοχική χημειοθεραπεία (carboplatin + etoposide) και ακτινοθεραπεία και εμφάνισε σχεδόν πλήρη ύφεση. Τον 04/2021 διενεργήθηκε PET-CT, το οποίο αποκάλυψε μια νέα βλάβη στην ουρά του παγκρέατος (d=49mm, SUV 7.7), τη γνωστή μάζα στον δεξιό άνω λοβό (SUV 3.5) και στους δεξιούς υποτροπιδικούς λεμφαδένες (SUV 6.3). Οι κυτταρολογικές και ιστοπαθολογικές εξετάσεις δειγμάτων EBUS-FNA που ελήφθησαν από την παγκρεατική αλλοίωση κατέδειξαν διήθηση από το γνωστό μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε 2^{ης} γραμμής θεραπεία με συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας (carboplatin + etoposide + durvalumab). Ωστόσο, δεν υπήρξε ανταπόκριση (σταδιακή αύξηση των διαστάσεων της παγκρεατικής βλάβης) και ο ασθενής έλαβε επόμενες γραμμές θεραπείας. Επιπλέον, κατά την πορεία της νόσου παρουσιάστηκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις στον εγκέφαλο (06/2020), για τις οποίες ο ασθενής υπεβλήθη σε Cyberknife®. Τον 11/2022 εμφανίστηκε νέα πρόοδος της νόσου και σταδιακή επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενή. Τον 12/2022, περίπου 38 μήνες μετά την αρχική διάγνωση και 19 μήνες μετά τη διάγνωση της παγκρεατικής μετάστασης, ο ασθενής κατέληξε.



Εικόνα 1. α) Ο ασθενής (Α) φέρει μονήρη βλάβη στην ουρά του παγκρέατος (δ=49mm). β) ο ασθενής (Β) φέρει δυο βλάβες, μία μεγαλύτερη στην κεφαλή (d=27mm) και έτερη μικρότερη στην αγκιστροειδή απόφυση, οι οποίες αναδείχθηκαν καλύτερα μετά την διενέργεια MRI, γ) ο ασθενής (Γ) έφερε επίσης δυο σύμπαγεις αλλοιώσεις, μία στο όριο ουράς/ σώματος (d=22mm) και έτερη στην περιοχή της ουράς που δίνουν την εντύπωση ότι συνήχονται μεταξύ τους.

Πίνακας 1. Τρεις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών με SCLC και β' παθείς εντοπίσεις στο πάγκρεας- τα κυριότερα χαρακτηριστικά τους.

	Ασθενής Α	Ασθενής Β	Ασθενής Γ
Ηλικία κατά τη διάγνωση	71	61	67
Φύλο	Άρρεν	Άρρεν	Θήλυ
Α' παθής όγκος	SCLC, ΔΕ άνω λοβός (limited)	SCLC, ΔΕ πύλη-μεσοθωράκιο (limited)	SCLC, ΑΡ άνω λοβός (extensive), st. IV
Είδος θεραπείας	Διαδοχική πλατινούχος CT και RT	Σύγχρονη πλατινούχος CT και RT	Συνδυασμός πλατινούχου CT και ανοσοθεραπείας
Χρόνος εμφάνισης παγκρεατικών β' εντοπίσεων (από αρχική διάγνωση)	18 μήνες	9 μήνες	33 μήνες
Αριθμός βλαβών	1	2	2
Εντόπιση	Ουρά (δ=49mm)	1) Κεφαλή (d=27mm) 2) Αγκιστροειδής απόφυση	1) Όριο ουράς/ σώματος (d=22mm) 2) Ουρά (d=17mm)
Άλλες β' παθείς εντοπίσεις	Εγκέφαλος	-	Ήπαρ, ΔΕ επινεφρίδιο, οστά, εγκέφαλος
Είδος θεραπείας μετά την εμφάνιση των παγκρεατικών βλαβών	Συστηματική θεραπεία (συνδυασμός πλατινούχου CT και ανοσοθεραπείας)	Συστηματική θεραπεία (συνδυασμός πλατινούχου CT και ανοσοθεραπείας)	Συστηματική θεραπεία (συνδυασμός πλατινούχου CT και ανοσοθεραπείας)
Έκβαση	Θάνατος (19μήνες μετά διάγνωσης)	Σταθερή νόσος (F/U 5μήνες)	Σταθερή νόσος (F/U 9μήνες)



Εικόνα 2. Η ιστολογική επιβεβαίωση μετά από λήψη βιοψίας κατέστη δυνατή στους ασθενείς Α και Γ. Η παρουσία συγκεκριμένων μορφολογικών (α) και ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών όπως η θετικότητα στη συναπτοφυσίνη (β) παραπέμπουν στην παρουσία β' παθών εντοπίσεων στο παγκρεατικό παρέγχυμα που προέρχονται από το γνωστό SCLC.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενής Β

Πρόκειται για άνδρα 61 ετών καπνιστή (άγνωστο οικογενειακό ιστορικό) που διαγνώστηκε τον 02/2022 με μάζα στον δεξιό άνω λοβό. Ο ασθενής επίσηρα εμφανίστηκε αρχικά με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και από τη ληψία βιοψία ετέθη η διάγνωση μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η αξονική τομογραφία αποκάλυψε έναν όγκο στην περιοχή της ΔΕ πύλης και του μεσοθωρακίου (d=85x65mm) με ένα σύστοιχο πυλαίο λεμφαδένα (d=22mm) και η νόσος του χαρακτηρίστηκε περιορισμένη. Για το λόγο αυτό ο ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία με ριζική σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία (cisplatin + etoposide +RT). Ακολούθως, και λόγω της καλής του ανταπόκρισης, ο ασθενής υπεβλήθη σε PCI (09/2022). Ωστόσο, τον 11/2022, στην επακόλουθη σταδιοποίηση (PET-CT), αποκάλυφθηκαν δύο υπερμεταβολικές βλάβες στην κεφαλή (d= 27mm, SUV 9,7) και στην αγκιστροειδή απόφυση (SUV 4.4) του παγκρέατος. Στον ασθενή χορηγήθηκε rechallenge χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη στην οποία εμφάνισε ανταπόκριση. Ο ασθενής παραπέμφθηκε δις για EBUS-FNA, αλλά δεν κατέστη δυνατό να ληφθεί επαρκής ιστός για ιστολογική επιβεβαίωση. Ωστόσο, οι δύο βλάβες ήταν νέο εύρημα και συνοδεύονταν από εξέλιξη της πρωτοπαθούς νόσου. Επιπλέον, τα επιμέρους ακτινολογικά χαρακτηριστικά ήταν συμβατά με β' παθείς εντοπίσεις. Ο ασθενής λαμβάνει επί της παρούσης θεραπεία συντήρησης και παραμένει σταθερός και σε καλή κατάσταση, περίπου 5 μήνες μετά την εμφάνιση των δυο παγκρεατικών β' παθών εντοπίσεων.

Ασθενής Γ

Ο τρίτος ασθενής είναι μια γυναίκα 67 ετών, καπνίστρια, με ατομικό ιστορικό καρκίνου των ωσθηκών (2001) και τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού (2014). Τον 10/2019 η ασθενής παρουσιάστηκε με διόγκωση δεξιό υπερκλειδίου λεμφαδένα, από τον οποίο ελήφθη βιοψία. Η βιοψία ανέδειξε ένα υψηλής κακοήθειας νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, ανοσοϊστοχημικά και μορφολογικά συμβατό με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Ο απεικονιστικός έλεγχος ανέδειξε πολλαπλούς ΔΕ υπερκλειδίου, ΑΡ πυλαίους και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες και μια μάζα στον ΑΡ άνω λοβό (d= 33mm). Υπήρχαν επίσης πολλαπλές υπόπυκνες αλλοιώσεις στο ήπαρ και στα οστά. Η ασθενής ξεκίνησε 1ης γραμμής θεραπεία με το συνδυασμό ανοσο- και χημειοθεραπείας (carboplatin + etoposide + atezolizumab) και συνέχισε με atezolizumab (maintenance). Κατά την πορεία της νόσου, η ασθενής εμφάνισε β' παθείς βλάβες στο ΔΕ επινεφρίδιο και στον εγκέφαλο, για τα οποία υπεβλήθη σε ακτινοχειρουργική (Cyberknife®) με πλήρη ανταπόκριση. Τον 07/2022 ετέθη η διάγνωση δύο νέων β' παθών εντοπίσεων στο πάγκρεας, μία στο όριο ουράς/ σώματος (d=22mm) και μία στην ουρά (d=17mm). Στο PET-CT επιβεβαιώθηκαν οι δύο νέες υπερμεταβολικές βλάβες (SUV=8,4 αμφότερες) και η ασθενής παραπέμφθηκε για EUS και βιοψία. Λόγω της πρόοδου της νόσου, η ασθενής έλαβε εκ νέου συνδυασμό πλατινούχου χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας με καλή ανταπόκριση. Η ασθενής λαμβάνει επί της παρούσης θεραπεία συντήρησης (atezolizumab) και παραμένει σταθερή μέχρι τώρα, περίπου 9μήνες μετά τη διάγνωση των παγκρεατικών β' παθών εντοπίσεων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μεταστατική βλάβη του παγκρέατος δύναται σπάνια να αποτελεί την αρχική εκδήλωση του καρκίνου του πνεύμονα, ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου. Συνήθως όμως παρατηρείται στο μικροκυτταρικό τύπο, σχετίζεται με την βιολογική εξέλιξη της νόσου και συνοδεύεται από εντοπίσεις σε έτερα όργανα. Η κλινική εικόνα εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια. Από την εμπειρία μας, όλοι οι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί, παρότι πολλές φορές η διάγνωση τίθεται μετά από επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος και η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα καθοδηγούμενη από υπερήχους (EUS-FNA) είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για τη λήψη ιστού από την περιοχή του πάγκρεατος. Εμφανίζει περιορισμούς, ωστόσο η κυτταρολογική εξέταση των δειγμάτων από EUS-FNA παίζει σημαντικό ρόλο για την έγκαιρη διάγνωση των νεοπλασματικών βλαβών του οργάνου. Δυστυχώς, λόγω τεχνικών και ανατομικών δυσκολιών έγινε προσπάθεια διενέργειας της δις στον ασθενή (Β) χωρίς αποτέλεσμα και ιστολογική ταυτοποίηση. Στη διαφορική διάγνωση μιας βλάβης του παγκρέατος επί εδάφους SCLC θα πρέπει να αξιολογείται πάντοτε η προέλευση της από αυτό, ιδίως αν δεν πρόκειται για μονήρη βλάβη. Η λήψη βιοψίας κρίνεται απαραίτητη και η ανοσοϊστοχημεία (όπως η θετικότητα στο TTF-1 και στη συναπτοφυσίνη και χρωμογρανίνη) παίζει επικουρικό ρόλο. Οι θεραπευτικές επιλογές συνήθως περιορίζονται στη χορήγηση συστηματικής θεραπείας με τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή το συνδυασμό της με ανοσοθεραπεία, όπως έλαβαν και οι τρεις ασθενείς. Η πρόγνωση συνήθως είναι κακή καθώς σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο της νόσου και επιθετική συμπεριφορά. Παρόλα αυτά, ο ασθενής (Α) είχε 19μήνες χρόνο επιβίωσης μετά τη διάγνωση των παγκρεατικών μεταστάσεων, ενώ οι ασθενείς (Β) και (Γ) παραμένουν σε σταθερή κατάσταση, χωρίς πρόοδο της νόσου τους, 5 και 9 μήνες αντίστοιχα μετά την εμφάνιση των παγκρεατικών δευτεροπαθών εντοπίσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση δευτεροπαθών εντοπίσεων στο πάγκρεας από το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μπορεί να αποδειχθεί μία πρόκληση για τον παθολόγο- ογκολόγο και προϋποθέτει αυξημένη υποψία και διεπιστημονική προσέγγιση. Η έγκαιρη και σωστή διάγνωση και εφαρμογή συστηματικής θεραπείας είναι η ενδεδειγμένη προσέγγιση για τις περιπτώσεις αυτές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Triantopoulou C, Kolliaou E, Karoumpalis I, Yarmenitis S, Dervenis C. Metastatic disease to the pancreas: an imaging challenge. Insights Imaging. 2012 Apr;3(2):165-72.
- Chen L, Davelaar J, Gaddam S, et al. Early Application of Next-Generation Sequencing Identifies Pancreatic Mass as Metastasis From an EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Nov 17;21(1):6-11.
- Shintaku M, Inaba H, Kurozumi M, Kon-Nanjo K, Kuriyama K. Solitary pancreatic metastasis of occult pulmonary small cell carcinoma diagnosed by EUS-FNA cytology: a case report. Int J Clin Exp Pathol. 2021 Apr 15;14(4):514-518.