

CHOLANGIOGENNÍ KARCINOM JAKO POZDNÍ KOMPLIKACE PO RESEKCI VROZENÉ CYSTY ŽLUČOVÝCH CEST

BILE DUCT CANCER AS A LATE COMPLICATION AFTER CONGENITAL BILE DUCT CYST RESECTION

kazuistika

Eva Korčáková¹
Hynek Mírka¹
Vladislav Třeška²
Tomáš Skalický²
František Šlauf¹
Zdeněk Chudáček³
Šárka Hadravská⁴

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Radiodiagnostické oddělení FN, Plzeň

⁴Šiklův patologický ústav LF UK, Plzeň

Přijato: 9. 9. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Eva Korčáková
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: korcakovae@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Konceptní rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36).

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Korčáková E, Mírka H, Třeška V, Skalický T, Šlauf F, Chudáček Z, Hadravská Š. Cholangiogenní karcinom jako pozdní komplikace po resekci vrozené cysty žlučových cest

Prezentujeme případ mladé ženy, jež prodělala v dospělém věku operaci vrozené cysty pravého hepatiku, kterou vzhledem k těsnému kontaktu s velkými cévami nebylo možné kompletně resekovat. Byla provedena parciální resekce a cysto-jejuno-anastomóza (CJA) k drenáži žluči. Pacientka byla 4 roky bez obtíží. Posléze se dostavily bolesti břicha, subikterus a laboratorní známky cholestázy. Kvůli těmto potížím a opakovaným cholangitidám prodělala řadu vyšetření a intervencí, které měly zajistit ozřejnění příčiny obstrukce a obnovení odtoku žluči. Použité zobrazovací metody neprokázaly jednoznačnou příčinu obtíží, proto bylo přistoupeno k operační revizi, při níž byl peroperační ultrasonografií prokázán tumor v oblasti CJA. Nález byl vzhledem k lokalizaci inoperabilní. Pacientka měla následně zjištěnu diseminaci malignity v játrech i v uzlinách a zemřela 5 měsíců od zjištění maligní diagnózy na hepatorenální selhání. Tento poměrně raritní případ dokládá zvýšené riziko maligního zvratu vrozených malformací žlučových cest především v případě jejich diagnózy a léčby v dospělém věku. V dostupné literatuře existuje jen málo dokumentovaných případů metachronního karcinomu po resekci žlučových cest.

Klíčová slova: cysta žlučovodu, cholangiogenní karcinom, cystojejunoanastomóza.

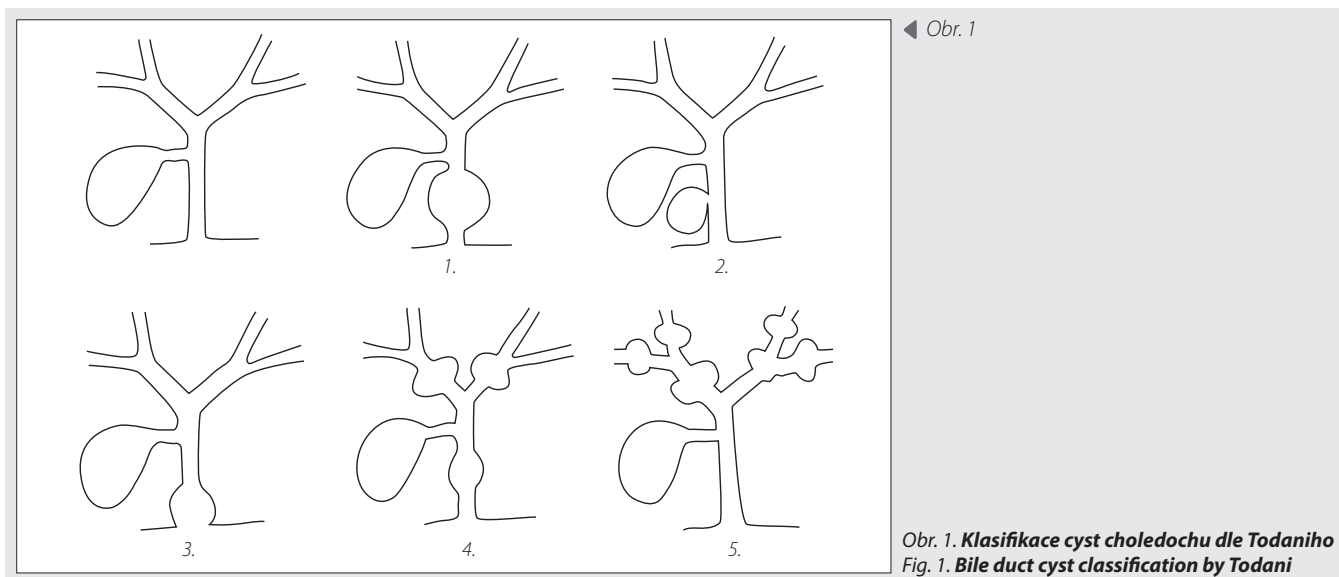
SUMMARY

Korčáková E, Mírka H, Třeška V, Skalický T, Šlauf F, Chudáček Z, Hadravská Š. Bile duct cancer as a late complication after congenital bile duct cyst resection

We present a case of a young woman, who underwent surgery for congenital bile duct cyst in adulthood. Due to location of the cysts it was impossible to completely remove it. The cyst was partially resected and it was performed cyst-jejunal anastomosis (CJA) to drain of bile. After operation the patient was 4 years without any problems. After this interval appeared pain in the right upper quadrant and subicterus with laboratory evidence of cholestasis. The patient suffered from recurrent cholangitis due to which a number of diagnostic tests and interventions were performed. Used imaging methods did not demonstrate an unequivocal cause of problems, therefore subsequently surgical revision was performed and the intraoperative ultrasonography demonstrated tumor in anastomosis. The finding was inoperable due to inappropriate location. In the following period liver and lymphnode metastases appeared and patient died five months after diagnosis of malignancy.

This relatively rare case illustrates an increased risk of malignant transformation of congenital malformations of the biliary tract. There are very few documented metachronous cancer after resection of the biliary tract in the literature.

Key words: bile duct cyst, bile duct cancer, cyst to jejunum anastomosis.



Obr. 1. Klasifikace cyst choledochu dle Todaniho
Fig. 1. Bile duct cyst classification by Todani

ÚVOD

Cysty žlučových cest jsou vrozené anomálie projevující se rozšířením některé části žlučového stromu. V západních zemích jsou relativně vzácné, jejich prevalence je 1 na 100 000–150 000 obyvatel. V Japonsku je onemocnění 100–150krát častější (1, 2). Onemocnění se vyskytuje 3–4krát častěji u žen. Příčina není dosud spolehlivě objasněna, některé teorie hovoří o anomálním prenatálním vývoji žlučových cest, jiné zvažují vliv refluxu pankreatických šťáv do žlučových cest, protože maximální tlak v pankreatickém vývodu je 2–3krát vyšší než ve žlučovodech. K refluxu dochází obvykle u anomálně dlouhého společného vývodu. Reflux pankreatických enzymů do žlučových cest vyvolává zánětlivé změny a poškození stěny žlučovodu s následnou dilatací a dalšími komplikacemi (zánět, tumor) (3).

Cysty žlučovodu se klasifikují podle Todaniho (obr. 1) (4). Nejčastější je typ 1, který bývá spojen s anomálií pankreati-

kobiliární junkce (APBJ) (5), což je prodloužený společný vývod sahající mimo stěnu duodena. Přítomnost anomálie je diagnostikována až u 70 % pacientů s cystou žlučovodu a významně zvyšuje riziko maligního zvratu.

KAZUISTIKA

Prezentujeme raritní případ 32leté ženy, která se v roce 2009 dostavila na chirurgickou ambulanci naší nemocnice s akutními bolestmi v pravém podžebří, bez nauzey a zvracení, bez hmatné rezistence. Před touto příhodou byla stran žlučových cest zcela asymptomatická. Jako první zobrazovací metoda bylo provedeno USG a následně CT vyšetření s nálezem nepravidelné cysty ve 4. jaterním segmentu a drobných kamenů ve žlučníku, bez známek zesílení stěny žlučníku a bez rozšíře-



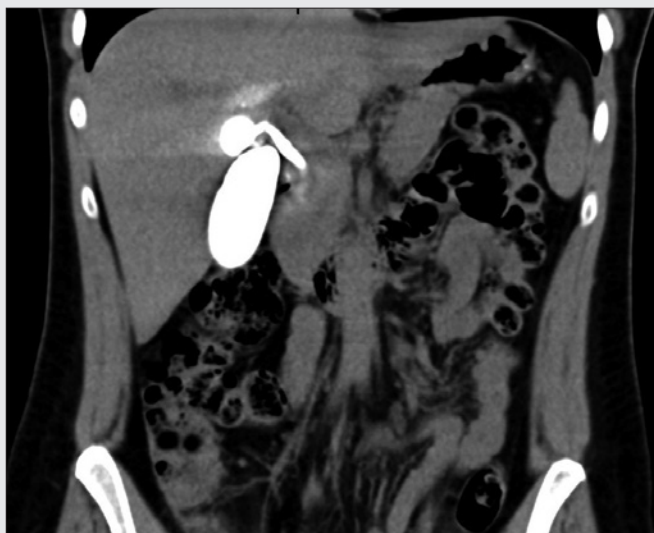
▲ Obr. 2

Obr. 2. CT po i.v. aplikaci kontrastní látky ve venózní fázi; nepravidelná cysta ve 4. jaterním segmentu
Fig. 2. CT scan after intravenous contrast in the venous phase, an irregular cyst in the 4th liver segment



▲ Obr. 3

Obr. 3. ERCP – nástřík choledochu – je patrné plnění cysty z pravého hepatiku a částečně se proplňuje žlučník
Fig. 3. ERCP – the cyst is filled from the right hepatic duct



▲ Obr. 4



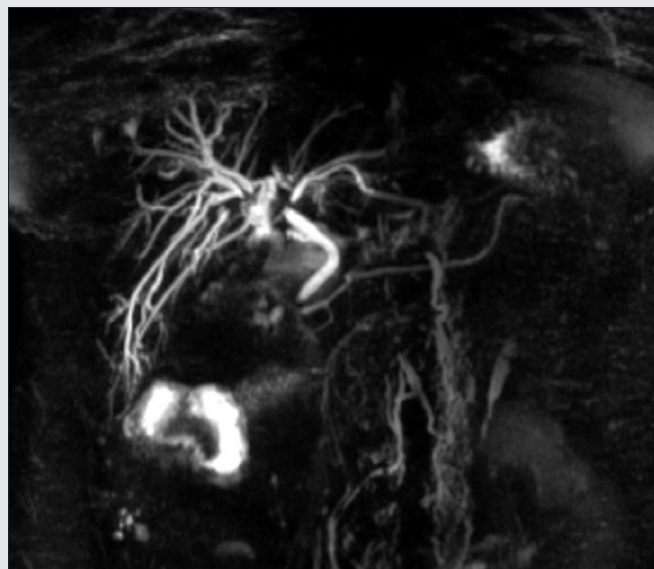
▲ Obr. 5

Obr. 4. **CT po nástřiku žlučových cest při ERCP** – je patrný kontrastní látkou naplněný žlučník i cysta komunikující s pravým hlavním žlučovodem
 Fig. 4. **CT scan, following the ERCP** – shows contrast material in the gallbladder and the cyst communicating with the right main bile duct

Obr. 5. **3D rekonstrukce technikou volume rendering** – zobrazuje žlučník i nepravidelnou cystu hepatiku naplněnou kontrastní látkou po ERCP
 Fig. 5. **3D CT reconstruction** – displays the gallbladder and irregular cyst filled with contrast medium after ERCP



▲ Obr. 6



▲ Obr. 7

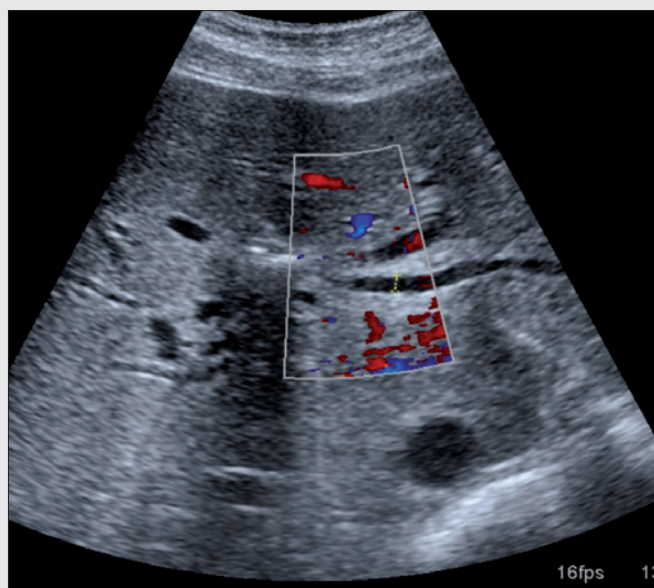
Obr. 6. **CT s kontrastní látkou v koronární rovině, provedené na začátku klinických obtíží, 4 roky po CJA** – patrné rozšířené žlučovody v pravém jaterním laloku
 Fig. 6. **Post contrast CT scan in the coronal plane, shows dilatation of the bile ducts in the right hepatic lobe**

Obr. 7. **MRCP z téže doby** – mírné rozšíření intrahepatálních žlučovodů, dobře proplněný choledochus, stopově patrná tekutina i v CJA
 Fig. 7. **MRCP** – slightly dilated intrahepatic bile ducts, normal, well filled common bile duct, imperfekt filling of the CJA

ní žlučových cest (obr. 2). Následně pacientka prodělala endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP), kde byla prokázána benigní stenóza Vaterské papily, choledochus byl normální a z pravého hepatiku se plnil cystoidní útvar (obr. 3). Dva měsíce po odeznění klinických příznaků podstoupila pacientka kontrolní ERCP s podobným nálezem a v návaznosti na tento výkon ještě kontrolní CT s kontrast-

ní náplní žlučových cest se závěrem: Caroliho cysta velikosti 40 × 25 × 25 mm široce komunikující s pravým hepatikem a vtlačující se do junkce hepatiků. V cystě byly vícečetné drobnější konkrementy (obr. 4, 5).

V červnu 2009 podstoupila pacientka plánovanou operaci na chirurgické klinice. Původně byla plánována pravostranná hepatektomie. Během operace však byl zjištěn malý objem le-



▲ Obr. 9

◀ Obr. 8

Obr. 8. Zevně vnitřní drenáž žlučových cest s nástřikem – intrahepatální žlučovody jsou lehce prostornější, lumen choledochu se plní kolem drénu

Fig. 8. External-internal drainage (EID) of the biliary tract with filling – intrahepatic bile ducts are slightly expanded, common bile duct lumen is filled around catheter

Obr. 9. USG břicha – rozšířené intrahepatální žlučovody

Fig. 9. Abdominal ultrasound – intrahepatic bile ducts are dilated

vého jaterního laloku. Byla provedena otevřená cholecystektomie. Žlučník obsahoval drobný kámen, stěna žlučníku byla normální šíře. Z lůžka žlučníku se ozřejmila cysta. Peroperační ultrasonografie potvrdila cystu velikosti 47 mm vycházející z pravého hepatiku, která byla uložena ve větvení pravé jaterní žíly a odtlačovala střední a levou jaterní žílu. Obě větve portální žíly běžely po jejím povrchu. Vzhledem k lokalizaci cysty a těsnému vztahu k cévám a také vzhledem k malému objemu levého jaterního laloku bylo ustoupeno od záměru provést pravostrannou hepatektomii a byla provedena parciální resekce cysty s cysto-jejuno-anastomózou dle Rouxe. Cysta byla hladkostěnná, bez polypů, obsahovala dva konkrementy a čirou žluč. Histologicky byla na žlučníku prokázána produktivní cholecystitida s ložiskovou cholesterolózou sliznice, na resekátu cysty pak chronická zánětlivá infiltrace s neutrofilními a eozinofilními leukocyty. Na kontrolní sonografii břicha týden po operaci nebyly prokázány žádné pooperační komplikace. Pacientka byla propuštěna v dobrém stavu do domácího ošetřování. Následně byla pravidelně kontrolována v poradně jaterní chirurgie.

V září 2013 se dostavila v nočních hodinách na ambulanci s bolestmi v levém epigastriu. Druhý den podstoupila CT s nálezem rozšířených intrahepatálních žlučovodů (IHŽ) pravého laloku (obr. 6). Zároveň měla zvýšené zánětlivé parametry a jaterní testy, stav byl hodnocen jako akutní cholangitida a pacientka byla přeléčena ATB. V prosinci téhož roku byla provedena MR cholangiopankreatografie (MRCP) s normálním nálezem (obr. 7), v tomto období byla pacientka zcela asymptomatická. V lednu 2014 se dostavila znovu se známami obstrukčního ikteru jak v klinickém, tak laboratorním

obrazu. Na USG byly zjištěny rozšířené IHŽ a hyperechogenní struktura (zřejmě kombinace jizevnatých změn a našité kličky) v oblasti jaterního hilu s podezřením na přítomnost dvou konkrementů. Vzhledem k tomuto nálezu byla zavedena zevně-vnitřní drenáž (ZVD) žlučových cest. Po zavedení ZVD se paradoxně zvýšily zánětlivé parametry i jaterní testy. Pacientka byla poté opakovaně hospitalizována s recidivujícími atakami cholangitidy a obstrukce žlučových cest. Prodělala opakované nástřiky ZVD i několik výměn drenáže (obr. 8). Vždy při pokusu drenáž uzavřít a vyjmout se zvýšila sekrece z drénu a zvýšily se jaterní testy. Opakované USG kontroly zjišťovaly střídavě normální a rozšířené intrahepatální žlučovody, jaterní parenchym byl bez ložisek (obr. 9). Počátkem července 2014 byla provedena dilatace CJA balónkem s dobrým efektem (obr. 10). Po 3 týdnech na kontrolní MRCP byly nitrojaterní žlučovody mírně rozšířeny, neplnil se choledochus (obr. 11). MR vyšetření jater s podáním hepatospecifické kontrastní látky nebylo indikováno. Vzhledem k recidivujícím atakám cholangitidy a obstrukcí žlučových cest a nejasné příčině obtíží bylo na základě konzilia chirurga, radiologa a gastroenterologa přistoupeno k revizní operaci, která proběhla koncem srpna. Peroperačně byl zjištěn tumor v oblasti CJA. Peroperační ultrasonografie (IOUS) potvrdila tumor velikosti 26 mm se satelitem v bezprostřední blízkosti velikosti 8 mm (obr. 12). Ostatní jaterní parenchym byl bez ložiskového poškození, hepatoduodenální ligamentum bez uzlin. Levý lalok byl malý, tvořil maximálně 20 % objemu jater. Pravostranná hepatektomie nebyla vzhledem k malému reziduálnímu objemu jaterního parenchymu proveditelná z důvodu rizika akutního jaterního selhání, proto bylo od výkonu



▲ Obr. 10

Obr. 10. **Balónková plastika CJA**
Fig. 10. **Balloon expansion of CJA**



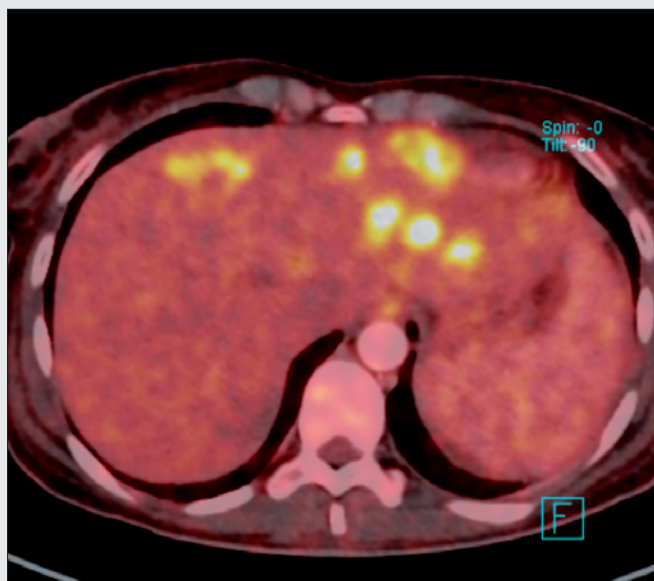
▲ Obr. 11

Obr. 11. **MRCP před 2. operací** – ZVD, intrahepatální žlučovody lehce prostornější, nenaplňen choledochus
Fig. 11. **MRCP before the second surgery** – intrahepatic bile ducts are slightly expanded, unfilled common bile duct



▲ Obr. 12

Obr. 12. **Peroperační sonografie** – neostře ohraničená tumorózní hmota komprimující pravou portální žílu
Fig. 12. **Intraoperative ultrasonography** – poorly demarcated tumor mass compressing the right branch of the portal vein



▲ Obr. 13

Obr. 13. **PET/CT po 2. operaci** – vícečetné FDG akumulující okrsky v obou jaterních lalocích odpovídají jaterní diseminaci cholangiogenního karcinomu
Fig. 13. **PET/CT** – FDG accumulating multiple lesions in both liver lobes correspond with dissemination of cholangiogenic cancer

ustoupeno, byla odebrána biopsie. Histologicky byla prokázána infiltrace hůře diferencovaným adenokarcinomem duktálního vzhledu.

V odstupu 1 měsíce byla indikována PET/CT s nálezem mnohočetné jaterní diseminace cholangiogenního karcinomu v játrech, na povrchu jater, výpotky v serózních dutinách,

suspektní uzlinová metastáza pod mečíkem (obr. 13). Rozhodnuto o symptomatické terapii a zavedení stentu do anastomózy (obr. 14).

Pacientka zemřela 5 měsíců po druhé operaci na hepatorennální selhání na podkladě mnohočetné generalizace cholangiogenního karcinomu do jater.



▲ Obr. 14

Obr. 14. Zavedení stentu do hepatocholedochu s cílem zajistit odtok žluči

Fig. 14. Metallic stent in the common bile duct to maintain patency of bile

DISKUSE

Cysty žlučových cest jsou vrozená onemocnění, která se projevují obvykle poměrně časně bolestmi břicha, zvracením, ikterem a mohou se prezentovat i jako hmatná rezistence v břiše. U větších dětí může být prvním projevem pankreatitida (6). Mohou však mít i nespecifické projevy (7) či jsou zcela bezpříznakové, a proto nemusí být včas rozpoznány. Onemocnění se obvykle diagnostikuje a je operováno v raném dětském věku (60 %). Ve 20 % případů se mohou cysty zachytit až v dospělosti, kdy je nejtypičtějším klinickým projevem bolest břicha.

Komplikace provázející neoperované cysty žlučových cest jsou cholangioitida, akutní pankreatitida, jaterní absces, cholangiogenní karcinom, fibróza, cirhóza či spontánní ruptura. Za příčinu maligního zvratu u pacientů s cystou žlučových cest se považuje chronický zánět, který vzniká při zamezení či zpomalení odtoku žluči (8). Riziko maligního zvratu roste s dobou trvání onemocnění, tedy s věkem.

U pacientů s cystou zjištěnou a odstraněnou v raném dětském věku je riziko vzniku karcinomu pod 1 %. V hodnocení rizika karcinogeneze u choledochálních cyst zjištěných v dospělosti se práce rozcházejí. Bismuth (8) v práci z roku 1999 uvádí riziko vzniku malignity u cyst operovaných ve věku 11–20 let 6,6 % a nad 20 let 14,3 %. Jihokorejsí autoři uvádějí v práci z roku 2011 riziko vzniku malignity ve věkové skupině 21–30 let 1,3 %, ve skupině 71–80 let 23,5 % (9).

Multicentrická studie provedená v Jižní Koreji v letech 1990–2007 zahrnující jen dospělé pacienty operované pro

cystu žlučového (808 pacientů) uvádí výskyt malignity u 10 % osob s cystami choledochu, z toho 50 % mělo karcinom v cystě, 43 % karcinom žlučníku, jen 7 % metachronní karcinom. U pacientů s karcinomem žlučových cest v tomto souboru byla kurativní resekce nádoru možná u 75 % pacientů. Ve skupině osob s metachronním karcinomem byl pouze jeden případ intrahepatálně vzniklého tumoru, který byl zjištěn v odstupu 53 měsíců od operace, byl neoperabilní, léčen byl chemoterapií a doba přežití byla 6 měsíců. Podobné případy jsou v literatuře popisovány jen sporadicky.

Nejpřesnější diagnostiku cyst choledochu umožňuje endoskopická retrogradní cholangiografie, jedná se však o intervenční zákrok zatížený možnými komplikacemi. Neinvasivně lze vyšetřovat prostřednictvím USG, MDCT, MRCP, zobrazovací metody však mohou mít problém s malými cystami (10).

Cysty choledochu se řeší operačně, optimální léčebnou metodou je kompletní resekce cysty, především u typů 1 a 4, kde je vyšší riziko vzniku malignity. Pokud to není možné, jako například v případě námi referované pacientky, provádí se parciální resekce cysty a spojková operace, zajišťující drenáž žluči z cysty. Cysty typu 3 lze řešit endoskopickou sfinkterotomií. Pokud je cysta velká, doporučuje se resekce a choledochoduodenostomie (2). U unilobulární Caroliho nemoci se provádí lobektomie postiženého jaterního laloku. Pokud se jedná o difúzní postižení je vysoké riziko vzniku cirhózy a malignity, proto je doporučována transplantace jater. U pacientů s odstraněnou cystou žlučových cest je nezbytné dlouhodobé sledování, některé práce uvádějí potřebu sledovat pacienty 30 let po operaci, jiní doporučují doživotní sledování.

Léčba maligních tumorů vzniklých v cystě je rovněž chirurgická, tumory extrahepatálních žlučových cest jsou resekovány a je provedena choledochointerostomie, v případě lokalizace tumoru intrahepatálně je optimálním řešením resekce tumoru s dostatečným bezpečnostním lemem zdravé jaterní tkáně. V případě, že se jedná o tumor žlučníku, provádí se cholecystektomie s eventuální resekci přilehlého jaterního parenchymu. Některé případy jsou však neoperabilní z důvodu nevhodné lokalizace tumoru a v těchto případech se podává pouze chemoterapie.

U referované pacientky však i přes časté kontroly nebyl karcinom zjištěn v časném stadiu, protože zobrazovací metody nedokázaly identifikovat počáteční růst nádorových hmot v oblasti cysto-jejuno-anastomózy. Tato lokalizace je poměrně raritní. Ač na možnou přítomnost maligního zvratu v oblasti CJA se před druhou laparotomií pomýšlelo, vzhledem k recidivujícím infektům a přetrvávající dilataci intrahepatálních žlučových cest, první metodou, která nádor objektivizovala, byla až IOUS. Zpětně lze spekulovat o tom, že měla být v období recidivujících obtíží MRCP, která není schopná detailněji posoudit tkáň jater, doplněna o standardní MR jater. MR vyšetření s podáním hepatospecifické kontrastní látky by lépe posoudilo stav jaterního parenchymu a mohlo objektivizovat přítomnost tumoru. Diagnostickou metodou, která by předoperačně mohla ozřejmit přítomnost malignity, je PET/CT. Nádory žlučových cest výrazně akumulují fluorodeoxyglukózu (FDG) a senzitivita PET/CT pro nodulární typ cholangiokarcinomu je 85%. Toto vyšetření však předoperačně nebylo indikováno. PET/CT bylo provedeno až po operaci pro potřebu stagingu onemocnění, kdy prokázalo mnohočetnou disseminaci cholangiokarcinomu v játrech i v uzlinách.

U naší pacientky se projevila nepříznivá kombinace několika rizikových faktorů. Přítomnost cysty žlučových cest zvyšuje riziko vzniku cholangiogenního karcinomu oproti běžné populaci o 20 % (11). Skutečnost, že cysta žlučovéhoodu byla zjištěna až v dospělosti, zvyšuje riziko maligního zvratu o 14 %. Parciální resekce cysty a CJA je sice uznávaným operačním řešením, je však zatížena zvýšeným rizikem vzniku malignity (12). V úvahu je třeba vzít i prodělanou graviditu, i když vliv těhotenství na riziko maligního zvratu cyst žlučových cest není v literatuře diskutován.

ZÁVĚR

Cysty choledochu jsou v naší populaci sice poměrně raritní vrozenou anomálií, přesto je na ně nutné pomyslet v diferenciální diagnostice bolestí břicha a ikteru, a to především u dětských pacientů, protože časné stanovení diagnózy a časná operace snižuje riziko závažných komplikací včetně maligního zvratu (13). U pacientů s anamnézou operované cysty žlučových cest je nezbytné dlouhodobé, někteří autoři doporučují i celoživotní sledování (14). Z uvedené kazuistiky vyplývá, že i opakovaně negativní nález zobrazovacích metod, zvláště pokud se na možnou malignitu cíleně nepomýšlí, jednoznačně nevylučuje možnost maligního zvratu v oblasti CJA, což je oblast velmi komplikovaně přehledná pro zobrazovací metody.

LITERATURA

1. **Singham J, Yoshida E, Schudamore Ch.** Choledochal cysts. *Can J Surg* 2009; 52(5): 434–440.
2. **Jablonska B.** Biliary cysts: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2012; 18(35): 4801–4810.
3. **Šindler P, Adamová Z, Malý T, Bár T.** Cysta choledochu. *Pediatr Praxi* 2014; 15(1): 42–44.
4. **Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y.** Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 340–344.
5. **Yu J, Turner MA, et al.** Congenital anomalies and normal variants of the pancreaticobiliary tract and the pancreas in adults: Part I, biliary tract. *AJR* 2006; 187: 1536–1543.
6. **de Vries JS, et al.** Choledochal cysts: age of presentation, symptoms and late complications related to Todani's classification. *J Pediatric Surgery* 2002; 37(11): 1568–1573.
7. **Takaya J, Muneyuki M, et al.** Congenital dilatation of the bile duct: changes in diagnostic tools over the past 19 years. *Pediatr Int* 2003; 45(4): 383–387.
8. **Bismuth H, Krissat J.** Choledochal cystic malignancies. *Annals of Oncology* 1999; 10(Suppl 4): S94–S98.
9. **Lee SE, et al.** Choledochal cyst and associated malignant tumors in adults. *Arch Surg* 2011; 146(10): 1178–1184.
10. **Sugiyama M, Haradome H, Takahara T, et al.** Anomalous pancreaticobiliary junction shown on multidetector CT. *AJR* 2003; 180: 173–175.
11. **Lee HK, et al.** Imaging features of adult choledochal cysts: a pictorial review. *Korean J Radiol* 2009; 10: 71–80.
12. **Hopkins N, Williamson R, Benjamin I, Thompson M.** Complications of choledochal cysts in adulthood. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1990; 72: 229–235.
13. **Šnajdauf J, et al.** Cysta choledochu – klinické projevy, chirurgická technika a výsledky. *Čes.-slov. Pediat.* 2008; 63(11): 614–619.
14. **Tan S, Tan N, Ibrahim S, Tay K.** Management of adult choledochal cyst. *Singapore Med J* 2007; 48(6): 524.