

Metastazující in situ karcinom čípku děložního?

Monika Náležinská¹, Roman Šefr², Eva Krejčí³, Josef Chovanec¹, Vuk Fait²

¹Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav a LF MU v Brně

²Oddělení chirurgické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav a LF MU v Brně

³Oddělení nádorové patologie, Masarykův onkologický ústav a LF Masarykovy Univerzity v Brně

Kazuistické sdělení komentuje případ neobvyklé infekční etiologie ložiskového jaterního procesu, který byl původně odesílajícím pracovištěm referován jako suspektní z metastatického rozsevu onkologického onemocnění: in situ karcinomu čípku děložního. Infekční jaterní ložiska nejsou nijak vzácná, avšak echinokokóza v naší zeměpisné poloze je raritní. Dle referencí České parazitologické společnosti se jedná o jednotky případů řešených ročně ve fakultních nemocnicích (4). V souvislostech je shrnuta diferenciální diagnostika jaterních ložisek a diagnostický proces závislý na intervenčním výkonu a mikrobiologickém a/nebo histopatologickém vyšetření.

Klíčová slova: onkogynekologie, karcinom čípku děložního, in situ karcinom, *Echinococcus granulosus*.

Metastatic cervical carcinoma in situ?

This report presents a case of a 68-year-old patient with a history of cervical carcinoma in situ which was initially treated surgically (laparoscopic vaginal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy). Eighteen months after the surgery, the patient was referred back to the gynaecological clinic with suspicious liver lesions. Based on the transferred documentation, a metastatic aetiology due to the history of cervical carcinoma in situ was hypothesized. There was a surprising finding of cystic echinococcosis of the liver, which is a rare cause of hepatic tumour in our geographical region. We describe the diagnostic process with a key role of biopsy either under ultrasound or CT guidance or by open surgery.

Key words: gynaecology, cervical carcinoma, carcinoma in situ, cystic echinococcosis.

Úvod

Ve sdělení informujeme o případu dnes 68leté pacientky, která podstoupila odstranění dělohy, vaječníků a vejcovodů pro těžké dysplastické změny na čípku děložním. Za 18 měsíců od operace byla referována zpět do komplexního onkologického centra s podezřením na přítomnost jaterních metastáz nejspíše původem z in situ karcinomu čípku děložního dle přiloženého doporučení.

Karcinom čípku děložního je frekventní maligní onemocnění, jehož incidence se v evropských zemích podstatně liší, a to v souvislosti s fungováním národních skríninkových programů a v souvislosti s proočkovanosť populace proti kauzálním činitelům – HPV virům. V eti-

opatogenezi onemocnění se uplatňuje onkogenní vliv HPV virů na epitelové buňky čípku děložního v oblasti transformační zóny. Jedná se o vícestupňový proces, kdy závažnost změn souvisí s histopatologickými kritérii. Dle soudobých poznatků se cytoarchitektonické změny klasifikují dvojstupňově: low grade léze (CIN I) a high grade léze (CIN II, III). Přičemž platí, že těžké přednádorové změny typu CIN III jsou klasifikovány jako karcinom in situ. In situ histopatologicky znamená, bez přechodu přes bazální membránu epitelu, tzn. invaze a schopnost maligních buněk metastázovat je vyloučena. Vice versa: metastázování je definováno jako vytváření nových – dceřinných ložisek nádoru v místech vzdálených od primárního nádoru a jeho předpokladem je

schopnost nádorové buňky narušovat obklopující nenádorové tkáně, zásadní je přítomnost proteáz pro vlastní narušení bazální membrány (5). Pokud byla odeslána pacientka s historií in situ karcinomu, se zachytem suspektních ložisek v játrech, je možné na základě výše uvedených definic vyloučit metastatickou etiologii z čípku děložního. Bylo rozhodnuto verifikovat etiologii ložiskového jaterního nálezu.

Kazuistika

Pacientka, 62 let, byla odeslána z pracoviště okresního typu pro nález CIN III (high grade squamózní intraepiteliální léze, resp. ca in situ) z biopsie čípku děložního. Operační výkon byl proveden pro opakovaný nález těžkých dysplas-

tických změn ve stěru z onkologické cytologie. Pacientka neměla žádné klinické příznaky, nezažnamenala vaginální krvácení. V osobní anamnéze pacientky dominuje těžká autonehoda charakteru polytrauma, která se stala v jejích 35 letech. Pacientka prodělala mnoho operačních výkonů pro tříštivé zlomeniny končetin a měla i zlomeniny několika obratlů, nedošlo k žádnému poranění ani periferní ani centrální nervové soustavy. Pacientka dosud netrpí poruchou hybnosti končetin, je plně kontinentní a sebeobslužná. Dále pacientka prodělala otevřenou cholecystektomii s komplikovaným hojením, s revizí pro hnisavé komplikace a s nutností resutury operační rány. Vzhledem k věku pacientky, postmenopauzálnímu statutu a opakovaným nálezům prekanceróz až rozsahu ca in situ dle platné klasifikace, pacientka souhlasila s odstraněním dělohy a obou vaječníků a vejcovodů. Operační výkon byl proveden v modu: laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, ve standardním čase s minimální krevní ztrátou. Pooperační průběh se nekomplikoval a zahojená pacientka, plně zatížená stravou a zrehabilitovaná, byla propuštěna 5. pooperační den domů. Pacientka byla vyzvána ke kontrolám operatérem v onkogynekologické ambulanci komplexního onkologického centra. Po roce od operace proběhlo přešetření (UZ břicha, rtg hrudníku, laboratorní vyšetření, onkologická cytologie z poš. pahýlu) s negativními výsledky a dispenzarizace byla ukončena. Přibližně po 18 měsících od operace byla pacientka referována ze spádového pracoviště k mimořádné kontrole pro suspekci na metastatické postižení jater.

Odesláni k mimořádné kontrole předcházela MR (magnetická rezonance) na oblast hrudní a bederní páteře indikovaná neurologem pro zesilující bolesti zad. Ve zobrazované oblasti byl zachycen jaterní parenchym a popisující lékař vyjádřil podezření na metastatická ložiska. V rámci mimořádné kontroly v onkologickém centru byl proveden UZ jater s požadavkem na naplánování intervenčního výkonu za účelem histopatologické verifikace nálezu. Intervenčním radiologem byl tento výkon odmítnut jako technicky neproveditelný (z důvodů obtížného přístupu k ložiskům v terénu po komplikované cholecystektomii). V procesu verifikace, a hledání původu ložiskových lézí, byla zohledněna i štítná žláza, pacientka byla roky sledována pro hormonálně neaktivní

zvětšení uzlu v levém laloku. Cestou ambulantního pracoviště v místě bydliště byla zorganizovaná punkce uzlu pod UZ kontrolou v lokální anestezii. Dále byla provedena diagnostická mamografie s negat. nálezem. V mezidobí při čekání na výsledek histologického vyšetření bylo provedeno vyšetření PET/CT s popisem: v pravém jaterním laloku se nacházejí 3 ložiska velikosti 9,8 a 13 mm, která nelze spolehlivě označit za metastázy. Dále byla popsána štítná žláza se zvětšenými oběma laloky a s hypodenzními uzly. Biopsie ze štítné žlázy byla negativní pro maligní proces, jednalo se o nález chronického zánětu. Pacientka byla odeslána k posouzení Komisí pro digestivní nádory s návrhem na otevřenou biopsii, eventuálně resekci jater. Operační výkon byl proveden v březnu 2017. V nálezů operačního protokolu se popisují 3 vizuálně a palpačně zřejmá ložiska v S V, S VIII a S III jaterním segmentu. Ložiska byla palpačně tužší se silnou stěnou a drobnou dutinou uprostřed, působila spíše dojmem chronického zánětu. V rozsahu excize z popisovaných segmentů byl výkon ukončen bez komplikací. Pacientka po operačním výkonu neměla žádné potíže, 6. pooperační den byla propuštěna do domácího ošetření.

Histologický nález byl překvapivý: v resekátu jater byly identifikovány starší parazitické cysty. Vlastní parazit nebyl zachován, ale morfologie zbytku cysty svědčila nejspíše pro echinokokové cysty (*E. granulosus*). Pacientka byla s tímto nálezem referována na spádovou infekční kliniku fakultní nemocnice. V téže době u ní došlo k výsevu herpes zoster v oblasti hrudníku v širokém pásu 5.–8. žebra vlevo s krutými neuropatickými bolestmi. Pacientka musela být hospitalizována s nutností aplikace antivirotik parenterálně, přetrvávající neuropatické bolesti byly zvládnuty v ambulanci pro léčbu bolesti. Od podání antiparazitické terapie z důvodů prodlevy bylo upuštěno. Pacientka byla následně 5 let sledována v neurologické a infekční ambulanci. Kontrolní PET/CT po půl roce od otevřené resekce jater již neprokazovala hypermetabolická ložiska ani v původním místě v jaterním parenchymu, ani v jiných orgánech, nález ve štítné žláze byl úpravou medikace normalizován, v laboratorním nálezů nebyly nalezeny diskrepance.

Echinococcus granulosus (měchožil zhoubný) patří taxonomicky do rodu *Echinococcus*, čeledi *Taeniidae*, řádu *Cyclophyllidea*. Řád *Cyclophyllidea* je nejpočetnější řád tasemnic parazitujících u obojživelníků, plazů a především u ptáků

a savců včetně člověka (1). Na rozdíl od rodu *Taenia* zahrnuje rod *Echinococcus* tasemnice velmi malých rozměrů (1–6 mm). *Echinococcus granulosus* je kosmopolitně rozšířený a je přenášen mezi hostiteli na pastvinách, definitivním hostitelem jsou psovitě šelmy (velmi často psi), u kterých se ve střevě může nacházet velké množství dospělých tasemnic (1). Infekčním agens jsou zralé články tasemnice rozpadající se ve vnějším prostředí. Člověk se nakazí perorální cestou a je v případě vývojového cyklu tohoto parazita mezhospitelem. Z vajíčka se v mezhospiteli uvolní onkosféra, která proniká přes střevní stěnu do portálního řečiště a do jater, kde buď hyne, nebo se opouzdří a roste, nebo projde a proniká do různých orgánů a mění se ve zvláštní formu označovanou jako hydatida (1). Pro všechny formy je typický velmi pomalý růst larev a dlouhé asymptomatické období (2). Nejčastěji napadanými orgány mezihospitele jsou játra (98 %) a plíce, vzácná je kostní lokalizace a lokalizace cerebrální (4). Onemocnění se označuje jako cystická echinokokóza. Uvnitř cyst může docházet k vývoji larev, asexuálnímu množení, jehož výsledkem je mnoho tisíc nových larev – protoskolexů. V případě prasknutí hydatidy a vylití cystické tekutiny s množstvím parazitárního antigenu může dojít až k anafylaktickému šoku. Uvolněné protoskolexy mohou být příčinou diseminované cystické echinokokózy – z každého protoskolexu může vzniknout nová hydatida (1). Starší cysty mohou kalcifikovat, při spontánním zániku se svrašťují a útvar podléhá vazivové přeměně. Spontánní zánik hydatidy může souviset s odumřením parazita následkem bakteriální infekce (4). V České republice se onemocnění vyskytuje ojediněle, spíše jako importovaná nákaza. Naopak endemickou oblastí je Turkana v Keni, kde onemocnění u místních obyvatel může dosahovat prevalence až 5–10 % (1). Dalšími postiženými oblastmi jsou Balkánský poloostrov a ze středomořských oblastí např. Sardínie (4). Mezi opatření zamezující výskytu onemocnění patří přeléčení psů preparáty obsahujícími praziquantel, je zakázáno krmení psů tepelně neopracovanými jatečnými odpadky a vyloučení přítomnosti psů v prostorách jatek (4).

Subjektivní symptomy odvisí od velikosti a lokalizace cyst, při intraabdominální lokalizaci se postupným narůstáním velikosti cyst začínají objevovat nespecifické obtíže jako nevolnost,

anorexie, hubnutí, tlak v břiše, bolesti, ikterus. Podezření na echinokokózu vyplývá z nálezů na zobrazovacích metodách, laboratorní eozinofilie a z klinické symptomatologie (2). U kostní lokalizace může dojít vzácně k rozvoji deformit kostí či patologickým frakturám. U plicního výskytu není výjimkou suchý dráždivý kašel, bolest na hrudi a hemoptýza. Základní zobrazovací metodou pro jaterní lokalizaci je ultrazvukové vyšetření. Cysty bývají dobře ohraničené a uvnitř jsou patrná septa. V roce 2003 zveřejnila pracovní skupina pro echinokokózu při WHO standardizovanou ultrazvukovou klasifikaci, zohledňující aktivitu echinokokových hydatid dle ultrazvukového zobrazení (3). U obézních pacientů s nevhodnými ultrazvukovými podmínkami pro vyšetření je možné použít CT vyšetření či magnetickou rezonanci. V laboratorním nálezu lze detekovat specifickou protilátkovou odpověď a etiologii onemocnění potvrdit sérologickými metodami (4). V terapii je základem chirurgické odstranění cyst (cystektomie, pericystektomie, partiální resekce postiženého orgánu) vždy doplněná o pre – a postoperační chemoterapii albendazolem. Je důležité zabránit kontaminaci operačního pole obsahem cysty a tím rozsevu infekce. Důvodem urgentního chirurgického výkonu

jsou také komplikace echinokokózy jako bakteriální infekce, ruptura cysty, tlak cysty na okolní orgány či obstrukce žlučových cest. V případě inoperabilních cyst se antihelmintika podávají v kombinaci.

Diskuze

V popisované kazuistice byla náhodným CT vyšetřením jater zjištěna ložiska v játrech, která vzhledem k základnímu onkologickému onemocnění byla automaticky a šablonovitě označena jako potenciálně suspektní z metastatické etiologie. Avšak původní rozsah nádorového onemocnění: carcinoma cervicis uteri in situ nepodporuje úvahu o metastatickém šíření. A priori popření metastatického původu ale vyžaduje diferenciálně diagnostiky zvažovat ostatní etiologii ložiskového jaterního nálezů: jiné primární benigní a maligní jaterní nádory, či sekundární nádorové onemocnění dosud nediagnostikovaná (viz výše v textu: biotická verifikace zvětšené štítné žlázy, mamologické vyšetření), zánětlivý ložiskový proces, potraumatické a poúrazové jizevnaté změny.

V anamnestických souvislostech diskutované pacientky (pacientka po autonehodě charak-

teru polytraumatu po mnoha operačních vstupech s dlouhodobým pobytem v potenciálně nozokomiálním prostředí, po cholecystektomii s komplikovaným hojením) jsme prověřovali tyto diagnózy: potraumatické ložisko po vyhojeném hematomu, jaterní abscesy infekční etiologie (bakteriální, mykotické, parazitární) a neinfekční procesy jako je sarkoidóza jater (4).

Závěr

Ložiskové jaterní léze představují velmi heterogenní skupinu nálezů, které jsou v popisech zobrazovacích vyšetření často vágně označované jako jaterní „cysty“. Etiopatogeneze je velmi široká a diferenciálně diagnostický proces u případů s něhou klinickou symptomatologií a málo specifickým laboratorním nálezem se opírá především o biopsii/punkci/drenáž ložiska s příslušným mikrobiologickým a/nebo histopatologickým vyšetřením. Intervenční výkon (CT/UZ navigovaná perkutánní biopsie nebo operační výkon laparoskopicky či otevřeně) je nepodkročitelný diagnostický a zároveň často terapeutický výkon. Histopatologická verifikace ložiskového jaterního procesu je obligatorní pro objasnění ložiskového nálezů v popisu zobrazovacích metod.

LITERATURA

1. Volf P, Horák P, et al. Paraziti a jejich biologie. Praha: Triton, 2007: 184–191.
2. Frýba V, Ulrych J, Kristianová H, Krška Z. Ložiskové zánětlivé procesy jater. Gastroent Hepatol 2019; 73(6): 501–508.

3. Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson C, et al. Ultrasound and cystic echinococcosis. Ultrasound Int Open. 2018 Sep; 4(3): E70–E78.
4. Stejskal F. Echinokokové infekce. Odborný seminář Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP, Společnosti

- infekčního lékařství ČLS JEP a České parazitologické společnosti. 4. 3. 2014, Lékařský dům, Praha 2.
5. Vojtěšek B, Rejthar A. Obecná patologie nádorového růstu. Praha: Grada publishing, s. r. o., 2020: 29–30.