

Метастазы колоректального рака в кости

А.Г. Малихов, Т.О. Кутателадзе
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Андрей Геннадьевич Малихов malikhoff@mail.ru

В статье обсуждается редкое клиническое проявление колоректального рака — метастазы в кости. Представлены данные о частоте и возможных механизмах развития метастазов в кости, обсуждается опыт различных клиник в лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в кости

Bone metastases from colorectal cancer

A.G. Malikhov, T.O. Kutateladze

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A rare clinical presentation of colorectal cancer bone metastases is discussed in this article. Data on incidence and possible mechanism of isolated bone metastases is demonstrated, treatment options based on different clinics experience is discussed.

Key words: colorectal cancer, bone metastases

Колоректальный рак (КРР) остается на 3-м месте в структуре онкологической заболеваемости и смертности взрослых мужчин и женщин во всем мире [1]. Хорошо известно, что наиболее часто КРР метастазирует в печень и легкие [2]. Характер метастазирования связан как с особенностями оттока крови от толстой кишки в портальную систему, так и со специфическими сигнальными белками, характерными для каждого органа. Важность этих компонентов и влияние, которое они оказывают на процесс образования метастазов, до сих пор являются темой обсуждения.

Подавляющее большинство метастазов в кости диагностируется у пациентов со стадией Т3–4 КРР. Частота выявления метастазов в костях варьирует в различных публикациях. В работе Т.О. Кутателадзе (1990), обобщившей опыт ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, среди 1406 больных раком ободочной и прямой кишки у 66 (4%) были выявлены метастазы в костях. S. Besbeas et al. (1978) [3] представили данные обследования 765 пациентов с диссеминированным раком ободочной и прямой кишки в период с 1960 по 1970 г. При этом выявлены метастазы в кости у 53 (6,9%) пациентов. Из них у 1,8% диагностировано изолированное поражение костей скелета, не сочетающееся с метастазами в другие органы. Наибольшее число наблюдений приведено в работе R. Kanthan et al. [4], где исследователи провели ретроспективный анализ 5352 пациентов с первичным КРР, получавших лечение в период с 1970 по 1995 г. Из всех пациентов метастазы в кости скелета выявлены у 355 (6,6%). Из них у 16,9% диагностированы изолированные метастазы, тогда как у 83,1% имелись метастазы в кости в сочетании с метастазами в печень, легкие или головной мозг.

Следует отметить, что возможность изолированного поражения костей скелета представляется сомнительной, хотя этот вариант метастазирования приводится во всех перечисленных работах. Характерно, что все они были выполнены в период, когда для уточняющей диагностики распространенности заболевания применялись в основном рентгенологическое исследование и в лучшем случае компьютерная томография (КТ)/магнитно-резонансная томография. В поддержку этой гипотезы следует отметить исследование E.S. Roth et al. [5], в котором приведены результаты исследования серии изображений больных диссеминированным раком ободочной и прямой кишки, полученных в период с 2000 по 2008 г. с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или ПЭТ/КТ. Из 252 пациентов метастазы в кости выявлены у 14 (5,5%), при этом ни у одного пациента не выявлено изолированного поражения костей на момент установления диагноза. Все метастазы в кости скелета сочетались с метастатическим поражением легких или печени. У 8 (57%) пациентов отмечено одновременное поражение печени и костей, тогда как у 10 (71%) — поражение костей и легких.

Среднее время от установления первичного диагноза до выявления метастазирования составило 9,8 мес для поражения печени, что короче, чем среднее время — 23,3 мес — до выявления метастазов в легкие и 21,2 мес до выявления метастазов в кости ($p < 0,005$).

Согласно опубликованным D. Santini в 2012 г. данным [6], наиболее частая локализация метастазов в кости скелета — это позвоночник (65%), лобковые тазовые кости (34%), длинные кости (26%) и другие кости скелета (17%).

Прогноз заболевания при поражении скелета крайне неблагоприятный, так как это является при-

знаком прогрессирования заболевания. Пятилетняя выживаемость больных с метастазами в кости составляет 8,1% [7]. Медиана выживаемости пациентов с метастазами рака толстой кишки в кости не превышает 10 мес [8–10].

Достижения современной химиотерапии (ХТ) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки привели к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Однако применение многокомпонентного лечения может приводить к увеличению частоты развития метастазов с локализацией, не характерной для КРР. В работе M.L. Sundermeyer et al. [11] приведены результаты исследования 1020 больных метастатическим раком толстой кишки, получивших лечение в период с 1993 по 2002 г. в Fox Chase Cancer Center. Частота метастазирования в кости и мозг составляла 10,4 и 3 соответственно. Метастазы в кости диагностировались тем чаще, чем большее количество активных компонентов входило в схему лечения: 0 (3,7%), 1 (9,4%), 2 (10,9%), 3 (16,3%) и 4–5 (17,4%), $p = 0,001$. У пациентов, получавших иринотекан и оксалиплатин, метастазы в кости развивались гораздо чаще (13,2% против 8,3%, $p = 0,01$ для иринотекана и 16,9% против 9%, $p = 0,003$ для оксалиплатина). У пациентов с первичным раком прямой кишки чаще выявлялись метастазы в кости по сравнению с первичным раком

ободочной кишки (16% против 8,6%, $p = 0,001$). У пациентов с метастазами в легких чаще диагностировались метастазы в кости (16,1% против 6,4%, $p = 0,001$) или метастазы в мозг (6,2% против 1,2%, $p < 0,0001$).

Помимо симптоматической помощи, больные с поражением костей могут получать паллиативное лечение. Возможно применение химиолучевой терапии и хирургической резекции пораженных участков [12], что значительно увеличивает выживаемость и улучшает качество жизни. При множественном поражении костей скелета эффективно применение системной ХТ, в том числе препаратами фторпиримидинового ряда [13]. Помимо системной ХТ, положительный эффект оказывает назначение препаратов золедроновой кислоты [6], которые могут увеличивать время до появления симптомов поражения скелета, а также увеличивать общую выживаемость больных с метастазами рака толстой кишки в кости.

Таким образом, изолированное метастатическое поражение костей при КРР является редкой патологией, наиболее часто развивающейся у пациентов, длительно получающих системную терапию. Лечение этой категории пациентов требует участия мультидисциплинарной команды, возможными альтернативами являются системная полихимиотерапия, химиолучевая терапия, использование препаратов золедроновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer Statistics 2005. CA Cancer J Clin 2005;55(1):10–30.
2. Schlüter K., Gassmann P., Enns A. et al. Organ-specific metastatic tumor cell adhesion and extravasation of colon carcinoma cells with different metastatic potential. Am J Pathol 2006 Sep; 169:1064–73.
3. Besbeas S., Stearns M.W. Jr. Osseous metastases from carcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1978 May–Jun; 21(4):266–8.
4. Kanthan R., Loewy J., Kanthan S.C. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile. Dis Colon Rectum Dec 1999;42(12):1592–7.
5. Roth E.S., Fetzter D.T., Barron B.J. et al. Does colon cancer ever metastasize to bone first? A temporal analysis of colorectal cancer progression. BMC Cancer 2009; 9:274. doi:10.1186/1471-2407-9-274
6. Santini D., Tampellini M., Vincenzi B. et al. Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study. Ann Oncol 2012 Aug;23(8):2072–77. Epub 2012 Jan 4.
7. O'Connell J.B., Maggard M.A., Ko C.Y. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004;96(19):1420–5.
8. Nozue M., Oshiro Y., Kurata M. et al. Treatment and prognosis in colorectal cancer patients with bone metastasis. Oncol Rep 2002;9(1):109–12.
9. Bonnhaim D.C., Petrelli N.J., Herrera L. et al. Osseous metastases from colorectal carcinoma. Am J Surg 1986;151(4):457–9.
10. Patanaphan V., Salazar O.M. Colorectal cancer: metastatic patterns and prognosis. South Med J 1993;86:38–41.
11. Sundermeyer M.L., Meropol N.J., Rogatko A. et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2005 Jul;5(2):108–13.
12. Choi S.J., Kim J.H., Lee M.R. et al. Long-term disease-free survival after surgical resection for multiple bone metastases from rectal cancer. World J Clin Oncol 2011 Aug 10;2(8):326–8.
13. Nakamura T., Kamigaki T., Takase S. et al. [Successful chemoradiation therapy for local control of rectal cancer with multiple bone metastases — a case report]. Gan To Kagaku Ryoho. 2009 Nov; 36(12):2076–8.