

Гетеротопическая оссификация рецидивной опухоли слепой кишки

А.О. Расулов¹, А.Г. Малихов¹, О.А. Малихова²

¹Отделение проктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²Группа эндоскопии консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Геннадьевич Малихов Dr.Malikhov@yandex.ru

В статье представлено редкое наблюдение гетеротопической оссификации в метастазе рака слепой кишки после хирургического лечения и полихимиотерапии. Такой вариант течения метастатического процесса при колоректальном раке не является обычным, и установление правильного диагноза в данном случае может быть затруднительным.

Ключевые слова: рак слепой кишки, колоректальный рак, рак ободочной кишки, гетеротопическая оссификация, метастаз

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-56-60

Heterotopic ossification of recurrent cecal tumor

A.O. Rasulov¹, A.G. Malikhov¹, O.A. Malikhova²

¹Proctology department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Endoscopy group of the outpatient department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

A rare observation of heterotopic ossification in the metastasis of cecal cancer after surgical treatment and polychemotherapy is presented in this article. This version of the metastatic process of colorectal cancer is not usual, and correct diagnosis in this case can be difficult.

Key words: cecal cancer, colorectal cancer, colon cancer, heterotopic ossification, metastasis

Введение

Рак ободочной кишки (РОК) занял 4-е место среди всех онкологических заболеваний в России в 2015 г. и составил 6,6 % в структуре злокачественных новообразований всех локализаций, при этом опухоли ободочной кишки были первично диагностированы у 16 395 пациентов [1].

Несмотря на значительную распространенность РОК, феномен образования костной ткани в первичной или рецидивной опухоли представляет собой довольно редкое явление. Полагают, что впервые о таком нетипичном течении заболевания упоминается в работе С.Е. Dukes, датированной 1939 г. и посвященной 4 случаям формирования костной ткани в опухоли прямой кишки [2], однако Т. Hasegawa еще в 1923 г. описал 2 случая формирования костной метаплазии в таком же новообразовании [3].

Гетеротопическая оссификация представляет собой процесс образования костной ткани вне скелета. Это явление отмечается в тканях печени, молочной железы, кожи и почек [4–7], довольно часто встречается в первичных и метастатических опухолях всех отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8–12], а также в доброкачественных опухолях [13–15].

Процесс гетеротопической оссификации можно наблюдать не только в аденокарциноме, но и в нейроэндокринных опухолях [16].

Цель настоящей статьи — представить редкий случай формирования очага гетеротопической оссификации в метастазе РОК.

Клиническое наблюдение

Мужчина 41 года, госпитализирован в отделение проктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России с диагнозом «рак слепой кишки T_хN_хM₀, состояние после правосторонней гемиколэктомии в 2014 г., прогрессирование, внекишечный рецидив в 2016 г., состояние после 4 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOXIRI». Основная жалоба на момент поступления: боль в правой ноге.

Сопутствующие патологии: очаговый поверхностный гастрит.

Из анамнеза: в 2014 г. по поводу стенозирующего рака слепой кишки в срочном порядке оперирован в клинике Московской области в объеме правосторонней гемиколэктомии. В апреле 2015 г. при контрольной

компьютерной томографии (КТ) в правой подвздошной области между поясничной и подвздошной мышцами выявлен мягкотканый узел размером $2,5 \times 2,0$ см. В июле 2016 г. проведена контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ), которая показала, что образование в правой подвздошной области увеличилось в размере до $6,5 \times 5,8$ см. В августе 2016 г. проведена контрольная КТ: узел в правой подвздошной области увеличился в размере до $7,2 \times 6,5$ см.

Пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в сентябре 2016 г., при обследовании установлен внекишечный рецидив опухоли размером $8,0 \times 6,5$ см, локализованный в правой подвздошной области. При пункционной биопсии и цитологическом исследовании установлен диагноз аденокарциномы кишечного типа с внеклеточным слизеобразованием. Пациенту амбулаторно проведены 4 курса полихимиотерапии по схеме FOLFOXIRI, при контрольной МРТ в январе 2017 г. констатирована стабилизация опухолевого процесса, принято решение о проведении хирургического лечения.

При обследовании: в правой подвздошной области пальпируется неподвижное массивное бугристое образование. КТ органов брюшной полости: в области кишечного анастомоза без дополнительных образований, лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. В правой подвздошной области сохраняется опухолевый узел кистозно-солидной структуры с четкими бугристыми контурами, тесно прилежащий к правой поясничной и правой подвздошной мышцам (жировая прослойка между ними не определяется), размером $8,0 \times 6,7 \times 10,0$ см. В других органах без признаков рецидива и метастазов. Колоноскопия: признаков рецидива не выявлено. Опухолевые маркеры: раково-эмбриональный антиген — $18,57$ нг/мл, СА-19-9 — 23 Ед/мл.

Картина неравномерной кальцификации ткани метастаза выявлена при КТ (рис. 1, 2). Радиологически метастаз напоминает кальцинированную мягкотканую опухоль, такую как синовиальная или экстраклеточная саркома. При предоперационной пункции образования и цитологическом исследовании материала мы получили указание на слизеобразующую аденокарциному без признаков присутствия фрагментов костной ткани.

Лапаротомия: признаков поражения брюшины и органов брюшной полости не выявлено. В проекции правой подвздошной ямки определяется совершенно неподвижное овоидное образование каменистой плотности. Вскрыта париетальная брюшина, визуализированы правые подвздошные сосуды, от которых удалось отойти острым путем. Выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией правой подвздошно-поясничной мышцы.

Патоморфологическое исследование операционного материала: опухолевый конгломерат размером $11,0 \times 10,5 \times 8,5$ см представлен скелетной мышцей с прилежащей жировой клетчаткой. Лоскут жировой клетчатки,

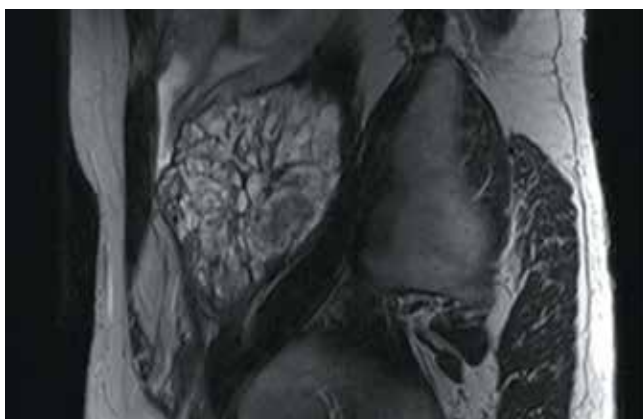


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости в сагиттальной проекции: в правой подвздошной области визуализируется метастатический опухолевый узел кистозно-солидной структуры с четкими бугристыми контурами

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal cavity organs in a sagittal projection: in the right iliac region a metastatic tumor node of the cystic and solid structure with well-defined knobby contours is visualized



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости в горизонтальной проекции: метастатический опухолевый узел размером $8,0 \times 6,7 \times 10,0$ см тесно прилежит к правой поясничной и правой подвздошной мышцам

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal cavity organs in a horizontal projection: a metastatic tumor node of $8,0 \times 6,7 \times 10,0$ cm size is closely aligned with the right lumbar and right iliac muscles

покрывающий мышцу, размером $13,0 \times 7,0$ см, втянут. На серии разрезов в толще мышцы определяется опухолевый мягкоэластический узел размером $7,5 \times 5,5 \times 10,0$ см, состоящий из ткани муцинозного вида с распространенным кальцинозом. Микроскопическое исследование: опухолевый узел представлен расположенными среди мышечных пучков и фиброзной ткани озерами слизи, разделенными фиброзными септами с фокальной лимфоидной инфильтрацией, в озерах слизи — пласты аденокарциномы кишечного типа. В отдельных частях узла выявляется губчатая костная ткань, между костных балок которой при дополнительном окрашивании пикрофуксином отмечаются скопления слизи с комплексами аденокарциномы, замещающие гемопоэтическую ткань костного мозга (рис. 3–6). С учетом данных анамнеза,

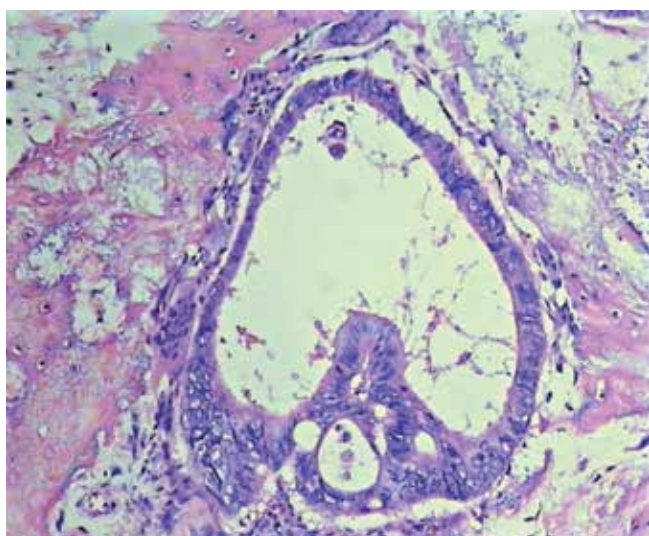


Рис. 3. Микропрепарат метастатического опухолевого узла: среди озер слизи и железистых комплексов аденокарциномы (центр снимка) определяются включения новообразованных костных балок реактивного генеза (правая и левая части снимка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 3. Gross specimen of the metastatic tumor node: inclusions of newly formed bone beams of reactive genesis (right and left parts of the image) are determined among the laryngeal mucosa and glandular complexes of adenocarcinoma (center of the image). Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

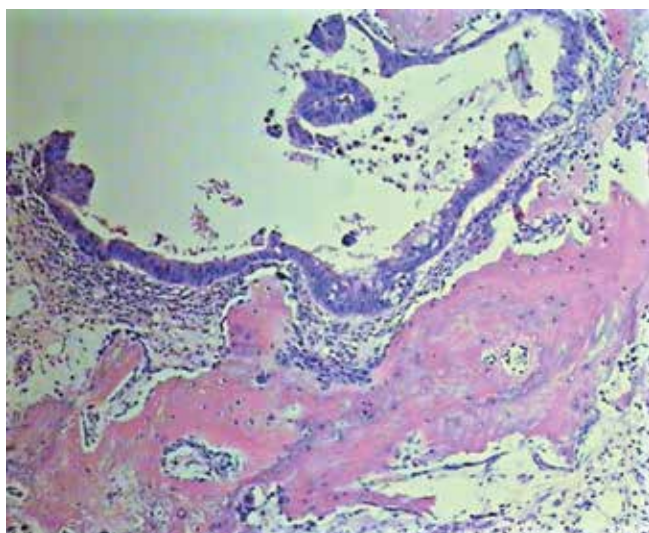


Рис. 4. Микропрепарат метастатического опухолевого узла: железистые комплексы аденокарциномы (верхняя часть снимка) отделены прослойкой реактивной фиброзной ткани со скудной воспалительной инфильтрацией от новообразованных костных балок реактивного генеза (нижняя часть снимка), имеющих неправильную форму, отличающую их от балок неизменной губчатой кости. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

Fig. 4. Gross specimen of the metastatic tumor node: glandular complexes of adenocarcinoma (upper part of the image) are separated by a layer of reactive fibrous tissue with scant inflammatory infiltration from newly formed bone beams of reactive genesis (lower part of the image) that have an irregular shape that distinguishes them from the beams of unmodified spongy bone. Hematoxylin and eosin staining, $\times 50$

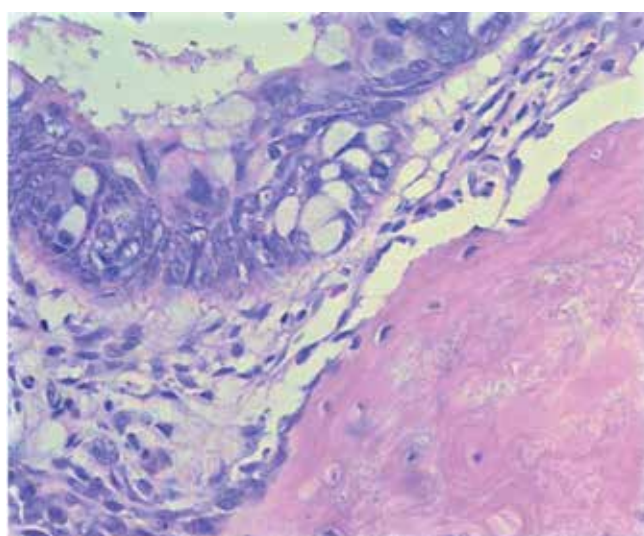


Рис. 5. Микропрепарат метастатического опухолевого узла (часть снимка, представленного на рис. 4): железистые комплексы аденокарциномы (верхняя левая часть снимка) отделены прослойкой рыхлой фиброзной ткани со скудной воспалительной инфильтрацией и множественными веретеновидными клетками реактивной стромы, плавно переходящей в новообразованные костные балки, имеющие окантовку из остеобластов (нижняя правая часть снимка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 5. Gross specimen of the metastatic tumor node (part of the image shown in fig. 4): glandular complexes of adenocarcinoma (upper left part of the image) are separated by a layer of loose fibrous tissue with scant inflammatory infiltration and multiple spindle-shaped cells of the reactive stroma, smoothly passing into newly formed bone beams with edging by the osteoblasts (lower right side of the image). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

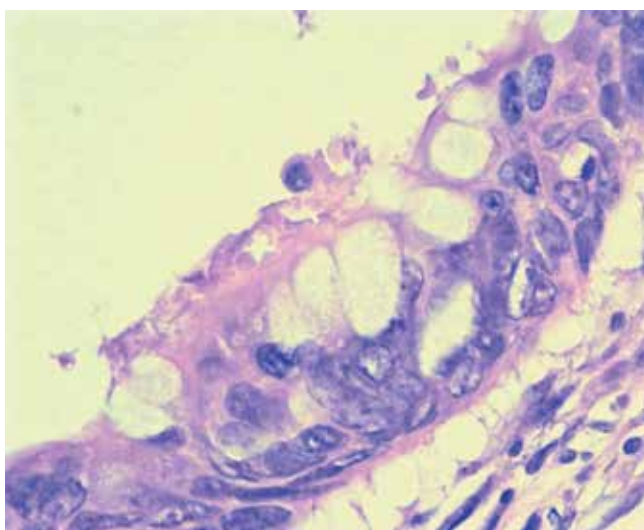


Рис. 6. Микропрепарат метастатического опухолевого узла (часть снимка, представленного на рис. 5): железистые комплексы аденокарциномы с очаговым слизиобразованием (оптически пустые вакуоли в цитоплазме клеток), по своим цитологическим признакам соответствующей аденокарциноме кишечного типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 6. Gross specimen of the metastatic tumor node (part of the image shown in fig. 5): glandular complexes of adenocarcinoma with focal mucus (optically empty vacuoles in the cytoplasm of cells), which corresponds to the intestinal type of adenocarcinoma according to their cytological features. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

морфологическую картину следует расценивать как рецидив рака слепой кишки. Патогистологическое строение метастатического опухолевого узла соответствует высокодифференцированной муцинозной аденокарциноме.

Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечался незначительный дефицит опорной функции правой ноги. Пациент выписан в хорошем состоянии, по месту жительства получил 4 курса химиотерапии капецитабином. При контрольном обследовании через 7 мес после операции признаков рецидива и метастазов не выявлено.

Обсуждение

В отличие от дистрофической кальцификации, которая часто отмечается в очагах некроза опухоли, гетеротопическая оссификация первичной опухоли или метастаза происходит крайне редко, преимущественно встречается в опухолях ЖКТ [8] и может наблюдаться в опухолях всех отделов толстой кишки [17]. Общая частота развития гетеротопической оссификации в опухолях ЖКТ, по данным С.Е. Дукес, достигает 0,4 % [2]. Течение и прогноз заболевания с развитием костной метаплазии не отличаются от течения и прогноза при обычном варианте без костной метаплазии, однако отмечено, что это явление чаще встречается в медленно растущих опухолях и у пациентов молодого возраста [18].

В представленном случае метастаз рака слепой кишки локализовался в толще подвздошно-поясничной мышцы. В литературе описаны несколько случаев метастазирования рака толстой кишки в мышцы скелета [19–21], а также несколько случаев формирования гетеротопической оссификации в метастазах рака толстой кишки [8, 22].

Явление оссификации состоит в формировании зрелых фрагментов кости в строме опухоли; это комплексный процесс, требующий присутствия остеобластов [23]. Некоторые авторы полагают, что остеобластная метаплазия опухолевых клеток является причиной гетеротопической оссификации [24], тогда как другие указывают на метаплазию стромальных полипотентных клеток в остеобласты, вызываемую факторами, которые секретируют клетки опухоли [25]. Последняя гипотеза в настоящее время наиболее распространена и подтверждается данными R.S.P. Huang, R.E. Brown и J. Buryanek, которые исследовали случаи оссификации метастатического колоректального рака с использованием иммуногистохимического окрашивания на Gli2 (glioma-associated oncogene protein 2), α -SMA (alpha-smooth muscle actin) и остеонектин для определения концентрации и субклеточного распределения этих протеинов. Проведенное исследование подтвердило развитие гетеротопической оссификации в результате трансформации стромальных клеток, окружающих опухоль [26].

Заключение

Представленный клинический случай не является уникальным, схожие случаи упоминаются в литературе, однако в нашей практике мы ранее не встречались с подобным течением опухолевого процесса. Ввиду крайней редкости такого варианта развития рецидива установление правильного диагноза может быть затруднительным. Тем не менее наличие фактора оссификации резидуальной или рецидивной опухоли не меняет тактику лечения и не влияет на прогноз заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITSR" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).]
2. Dukes C.E. Ossification in rectal cancer. Proc R Soc Med 1939;32(11):1489–94. PMID: 19992134.
3. Al-Maghrabi H., Jamison B.M., Véinot J.P. Calcified colonic mass. Arch Pathol Lab Med 2005;129(10):1347–8. DOI: 10.1043/1543-2165(2005)129[1347:CCM]2.0.CO;2.
4. Maeda M., Kanayama M., Hasumura Y. et al. A case of hepatocellular carcinoma associated with ossification. A case report. Cancer 1986;57(1):134–7. PMID: 3000570.
5. An T., Grathwohl M., Frable W.J. Breast carcinoma with osseous metaplasia: an electron microscopic study. Am J Clin Pathol 1984;81(1):127–32. PMID: 6318548.
6. Clark A. Heterotopic bone formation associated with adenocarcinoma in an abdominal scar. Br J Surg 1935;22(88):889–90. DOI: 10.1002/bjs.1800228825.
7. Fukuoka T., Honda M., Namiki M. et al. Renal cell carcinoma with heterotopic bone formation. Urol Int 1987;42(6):458–60. PMID: 3329422.
8. Caluori D., Gallo P. Case report of heterotopic bone formation in metastatic carcinoma of the colon. Tumori 1979;65(3):345–51. PMID: 111384.
9. Christie A. Ossification in intestinal neoplasms: a report of three cases. J Pathol Bacteriol 1951;63(2):338–40. PMID: 14851176.
10. Urbanek A. Heterotopic ossification in rectal carcinoma. Gastroenterologia 1962;98(1):48–53. PMID: 13923902.
11. Senturia H., Schechter S., Hulbert B. Heterotopic ossification in an area of metastasis from rectal carcinoma. Am J Roentgenol Radium Ther 1948;60(4):507. PMID: 18893263.

12. Van Patter H.T., Whittick J. Heterotopic ossification in intestinal neoplasms. *Am J Pathol* 1955;31(1):73–91. PMID: 13218132.
13. Sperling M.H., Friedman C.J. Osseous metaplasia in a benign colon polyp. *Gastrointest Endosc* 1981;27(3):198–9. PMID: 7297837.
14. Groisman G.M., Benkov K.J., Adsay V., Dische M.R. Osseous metaplasia in benign colorectal polyps. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(1):64–5. PMID: 8285834.
15. Bowman E.A., Stevens E.C., Pfau P.R., Spier B.J. Ossification within an adenomatous polyp: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(2):209–12. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834e7fd5.
16. Sampsel J.W., Callaway F. Gastric carcinoid with ossification. *Am J Surg* 1972;124(1):108–11. PMID: 4625375.
17. Papadopoulos M.C., Weston J., Ball A.B. Osseous metaplasia in caecal adenocarcinoma. *J R Soc Med* 1998;91(98):434–5. PMID: 9816364.
18. Kypson A.P., Morphew E., Jones R. et al. Heterotopic ossification in rectal cancer: Rare finding with a novel proposed mechanism. *J Surg Oncol* 2003;82(2):132–6; discussion 137. DOI: 10.1002/jso.10181.
19. Araki K., Kobayashi M., Ogata T., Takuma K. Colorectal carcinoma metastatic to skeletal muscle. *Hepatogastroenterology* 1994;41(5):405–8. PMID: 7851845.
20. Laurence A.E., Murray A.J. Metastasis in skeletal muscle secondary to carcinoma of the colon – presentation of 2 cases. *Br J Surg* 1970;57(7):529–30. PMID: 5427475.
21. Torosian M.H., Botet J.F., Paglia M. Colon carcinoma metastatic to the thigh – an unusual site of metastasis. *Dis Colon Rectum* 1987;30(10):805–8. PMID: 2820673.
22. Stabler J. Case report: ossifying metastases from carcinoma of the large bowel demonstrated by bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1995;50(10):730–31. PMID: 7586971.
23. Imai N., Iwai A., Hatakeyama S. et al. Expression of bone morphogenetic proteins in colon carcinoma with heterotopic ossification. *Pathol Int* 2001;51(8):643–8. PMID: 11564221.
24. Plenge K. Über Knochenbildung in Karzinomen. *Zentralbl Allg Pathol* 1955;93:160–7.
25. Rhone D.P., Horowitz R.N. Heterotopic ossification in the pulmonary metastases of gastric adenocarcinoma: report of a case and review of the literature. *Cancer* 1976;38(4):1773–80. PMID: 825218.
26. Huang R.S.P., Brown R.E., Buryanek J. Heterotopic ossification in metastatic colorectal carcinoma: case report with morphoproteomic insights into the histogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44(1):99–103. PMID: 24695482.