

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-132-141>



Сложности дифференциальной диагностики болезни Крона и метастатического рака молочной железы (клиническое наблюдение)

Половинкин В.В.^{1,2}, Волков А.В.^{1,2}, Яковенко М.С.^{1,2}, Демина А.И.²

¹ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им С.В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия)

²ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ (ул. Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: представление редкого клинического наблюдения сочетания болезни Крона (БК) и рака молочной железы (РМЖ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: описано наблюдение случайного обнаружения метастатического поражения брыжейки тонкой кишки и стенок тонкой и толстой кишок у пациентки А., 46 лет, во время восстановительной операции после резекции подвздошной кишки по поводу БК. Предоперационное стандартное обследование (рентгенография органов грудной клетки, маммография, КТ органов брюшной полости) кроме инфильтрата в области средней трети поперечно-ободочной кишки другой патологии не выявило.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в плановом порядке выполнена лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, резекция терминального отдела подвздошной кишки, формирование илеотрансверзоанастомоза «бок-в-бок». Во время операции петля подвздошной кишки и ее брыжейка в 20 см от края илеостомы соответствовала характерным признакам БК. Результаты ПГИ операционного материала: Метастаз карциномы молочной железы ICD-O code 8500/6. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки с рекомендациями продолжить противорецидивную терапию ведолизумабом. После получения результатов ИГХ исследования также рекомендовано дальнейшее обследование у онколога-маммолога. При дообследовании в онкоучреждении выявлены признаки метастазов в легкие, канцероматоз плевры, поражение лимфатических узлов средостения, лимфатических узлов аксиллярной области, левой субпекторальной группы и надключичных узлов слева. Химиотерапевты наряду с рекомендациями по лечению РМЖ подтвердили необходимость продолжить прием препарата ведолизумаб для лечения БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: данный клинический случай демонстрирует выявление у одной пациентки одновременно БК и РМЖ, что является редкостью в рутинной практике. Общность путей патогенеза БК и РМЖ обуславливает как сложность дифференциальной диагностики, так и затрудняет поиск адекватного лечения. Появление новых биологических препаратов, таких как ведолизумаб, предоставляет дополнительные возможности для ведения такой сложной категории больных, демонстрируя высокий профиль безопасности в отношении риска развития и прогрессирования онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, рак молочной железы, клинический случай

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Половинкин В.В., Волков А.В., Яковенко М.С., Демина А.И. Сложности дифференциальной диагностики болезни Крона и метастатического рака молочной железы (клиническое наблюдение). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 2, с. 132–141. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-132-141>

The difficulties of differential diagnosis of Crohn's disease and metastatic breast cancer (case report)

Vadim V. Polovinkin^{1,2}, Artem V. Volkov^{1,2}, Maria S. Yakovenko^{1,2}, Anna I. Demina²

¹State Budgetary Healthcare Institution Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after S.V. Ochapovsky (str. 1 May 167, Krasnodar, 350086, Russia)

²Kuban State Medical University (Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia)

ABSTRACT

AIM: to present a rare clinical observation of a combination of Crohn's disease (CD) and breast cancer (BC).

PATIENTS AND METHODS: the case of accidental detection of metastatic lesions of the mesentery of the small intes-

tine and the walls of the small and large intestines in patient A., 46 years old, during reconstructive surgery after ileum resection for CD is described. A preoperative standard examination (chest X-ray, mammography, CT scan of the abdominal cavity), except for infiltration in the middle third of the transverse colon, revealed no other pathology.

RESULTS: laparotomy, right-sided hemicolectomy, resection of the terminal ileum, formation of ilio-transverse anastomosis side by side were performed elective. During the operation, the loop of the ileum and its mesentery 20 cm from the edge of the ileostomy had specific signs of CD. Histology revealed metastasis of breast carcinoma ICD-O code 8500/6. The postoperative period was uneventful. The patient was discharged on the 8th day with recommendations to continue anti-relapse therapy with vedolizumab. After receiving the results of the IHC study, further examination by an oncologist-mammologist was also recommended. Upon further checkup in the oncological institution, signs of lung metastases, pleural carcinomatosis, damage to the lymph nodes of the mediastinum, lymph nodes of the axillary region, the left subsectoral group and supraclavicular nodes on the left were revealed. Chemotherapists, along with recommendations for the treatment of breast cancer, confirmed the need to continue taking vedolizumab for the treatment of CD.

CONCLUSION: the clinical case demonstrates the detection of CD and breast cancer in one patient at the same time, which is rare in routine practice. The common pathogenesis of CD and breast cancer causes both the complexity of differential diagnosis and complicates the search for adequate treatment. The emergence of new biological drugs, such as vedolizumab, provides additional opportunities for the management of such a complex category of patients, demonstrating a high safety profile in relation to the risk of development and progression of cancer.

KEYWORDS: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, breast cancer, clinical case

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Polovinkin V.V., Volkov A.V., Yakovenko M.S., Demina A.I. The difficulties of differential diagnosis of Crohn's disease and metastatic breast cancer (case report). *Koloproktologia*. 2024;23(2):132–141. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-132-141>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Волков Артем Викторович, ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086; тел.: +7 (928) 434-00-75; e-mail: doctor-volkov@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Volkov Artem Viktorovich, State Budgetary Healthcare Institution Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, str. 1 May 167, Krasnodar, 350086, Russia; tel.: +7 (928) 434-00-75; e-mail: doctor-volkov@mail.ru

Дата поступления — 15.01.2024

Received — 15.01.2024

После доработки — 18.03.2024

Revised — 18.03.2024

Принято к публикации — 24.04.2024

Accepted for publication — 24.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

БК — это хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. Данное заболевание отличается прогрессирующим течением, приводящим к серьезным инвалидизирующим осложнениям.

В мире растет частота ВЗК, и на первый план выходит БК, что может быть связано как с ростом заболеваемости, так и с появлением более четких критериев диагностики [2]. Глобальное распространение ВЗК, по-видимому, связано с вестернизацией рационов питания и изменениями окружающей среды, что влияет на микробиом кишечника, состояние кишечного эпителия и увеличивает риски развития БК и ЯК у генетически восприимчивых людей. Согласно статистике, среднюю тяжесть заболевания имеют 1/2 пациентов, легкие и тяжелые формы встречаются с одинаковой частотой — по 24% и 26% [3].

В данном наблюдении рассматривается относительно редкий случай сочетания у пациентки БК и РМЖ. РМЖ — это злокачественная опухоль, исходящая

из эпителия ткани молочной железы [4]. Эта форма рака является самой частой среди злокачественных новообразований у женщин в РФ. На ранних стадиях в клинической картине РМЖ могут присутствовать симптомы: наличие опухолевого узла в ткани молочной железы, плотная консистенция опухоли, ограниченная подвижность либо полное ее отсутствие, наличие симптома «умбиликации», наличие плотного подвижного лимфатического узла в подмышечной области, возможны кровянистые выделения из соска. На поздних стадиях симптоматика обусловлена ростом опухоли и ее метастазированием в другие органы.

Единого этиологического фактора риска для развития РМЖ не существует, выделяют генетическую предрасположенность, экзогенные и эндогенные факторы. Среди мутаций в генах, которые связаны с возникновением РМЖ, выделяют следующие: *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK*, *NBS1*, *TP53*. Важно отметить, что женщины, унаследовавшие мутацию в генах *BRCA1*, *BRCA2* имеют очень высокий риск развития РМЖ, что оценивается, согласно исследованиям, в 72% и 69%, соответственно [5]. К факторам окружающей среды относятся раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие

родов, наличие аборт, курение, алкоголь, наличие сахарного диабета, ожирение или повышенный индекс массы тела и низкая физическая активность [6]. Представляется важной информация о путях метастазирования РМЖ, которые могут включать также путь Герота — к эпигастральным лимфатическим узлам и узлам брюшной полости (Рис. 1) [7].

Научных данных, касающихся общих молекулярных механизмов заболевания БК и РМЖ, относительно немного. По результатам исследования IG-IBD существует повышенный риск РМЖ у родственников первой степени родства пациентов с БК [8]. Исследования, посвященные изучению полиморфизма ИЛ-1, являющегося многофункциональным провоспалительным цитокином, показали его потенциальную связь с риском возникновения определенных заболеваний, в том числе БК и РМЖ [9]. Также важно отметить, что в результате неспецифического иммунного воспаления при БК мононуклеарами выделяются различные цитокины, в том числе $\text{TNF-}\alpha$, активирующий транскрипционный фактор $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (ядерный фактор «каппа-би») [10]. Данный белок является универсальным фактором транскрипции, контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [11]. Установлена взаимосвязь активации данного ядерного фактора с метастазированием, пролиферацией и устойчивостью к гормональным, химио- и лучевым воздействиям РМЖ [12]. По современным представлениям решающее значение в патогенезе БК играет индукция воспалительного процесса и поляризация Т-клеточного ответа по Th17-типу [13]. Подгруппа Т-хелперных клеток выделяет IL-17A и IL-17F, которые являются важнейшими факторами индукции локальной нейтрофильной инфильтрации, а также инициации продукции ФНО- α [14]. Семейство цитокинов IL-17 также задействовано в патогенезе РМЖ, индуцируя сигнальные пути ERK1/2, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ и Bcl-2 , тем самым способствуя прогрессированию опухоли [15]. Можно сделать вывод о том, что иммунный ответ по Th17-типу при БК и индукция сигнальных путей, в частности $\text{NF-}\kappa\text{B}$, могут играть роль в потенцировании опухолеобразования молочной железы [16].

В общенациональном когортном исследовании в Дании было установлено, что выживаемость при РМЖ у пациентов с БК, получавших химиотерапию, хуже, чем у пациентов без БК [17]. Это позволяет предположить, что системное иммунное воспаление, связанное с БК, может быть непосредственным участником злокачественного прогрессирования РМЖ, что демонстрирует важность дальнейшего изучения этого вопроса. Кроме того, в пользу данного утверждения можно привести результаты исследования, где сообщалось, что лечение препаратами

анти- $\text{TNF-}\alpha$ ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в некоторых линиях клеток РМЖ [18].

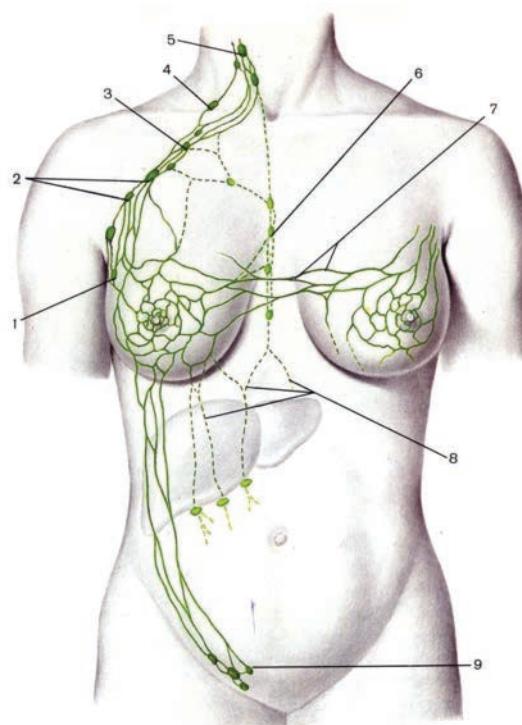


Рисунок 1. Пути лимфогенного метастазирования рака молочной железы. 1 — пекторальный путь (к парамаммарным лимфоузлам и далее к лимфатическим узлам подмышечной впадины), 2 — трансспекторальный путь (к центральному (верхнему) подмышечному узлу), 3 — подключичный путь (к подключичным лимфатическим узлам), 4 — надключичный путь (к надключичным лимфатическим узлам), 5 — ниже-шейный путь (к шейным лимфатическим узлам), 6 — парастеральный и ретростеральный пути (к парастеральным и медиастинальным лимфатическим узлам), 7 — перекрестный путь (в подмышечные лимфатические узлы противоположной стороны и в противоположную молочную железу), 8 — путь Герота (к эпигастральным лимфатическим узлам и узлам брюшной полости), 9 — внутрикожный путь (по брюшной стенке к паховым лимфоузлам) [7].

Figure 1. Pathways of lymphogenic metastasis of breast cancer. 1 — pectoral pathway (to the paramammary lymph nodes and further to the lymph nodes of the armpit), 2 — transpectoral pathway (to the central (upper) axillary nodes), 3 — subclavian pathway (to the subclavian lymph nodes), 4 — supraclavicular pathway (to the supraclavicular lymph nodes), 5 — lower-the cervical pathway (to the cervical lymph nodes), 6 — the parasternal and retrosternal pathways (to the parasternal and mediastinal lymph nodes), 7 — the cross pathway (to the axillary lymph nodes of the opposite side and to the opposite mammary gland), 8 — the Gerota pathway (to the epigastric lymph nodes and nodes abdominal cavity), 9 — the intradermal pathway (along the abdominal wall to the inguinal lymph nodes) [7]

Все большую важность в последнее время придают изучению роли микробиома в патогенезе БК. Так, получены данные о связи рецидива БК с увеличением количества γ -протеобактерий и клостридий, к которым относятся такие виды, как *Ruminococcus faecalis*, тогда как *Ruminococcus desulfuricus* ассоциировались с ремиссией [19]. Одно исследование было посвящено вопросу изучения состояния кишечника, в частности микробиома, и развития РМЖ у мышей. Дисбиоз кишечника способствовал прогрессированию опухоли молочной железы. Кроме того, нарушение микробиома вызывало значительную миелоидную инфильтрацию в молочную железу и опухоль молочной железы. Данные эффекты были подтверждены прямым воздействием на микробиом кишечника с использованием неабсорбируемых антибиотиков и трансплантацией фекальной флоры дисбиотического содержимого слепой кишки, что демонстрировало прямое влияние дисбиоза кишечника на прогрессирование опухоли молочной железы [20]. Также установлена взаимосвязь опухолевого генеза РМЖ и его прогрессирования с колонизацией кишечника энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis*, секретирующими токсин B.Fragilis. Интересно, что колонизация кишечника данным штаммом значительно увеличивает рост и метастатическое прогрессирование опухолевых клеток [21].

Еще одним возможным механизмом потенцирования течения БК и РМЖ может являться хронический стресс. Стресс является важным фактором прогрессирования онкологического процесса за счет подавления противоопухолевых систем иммунитета [22]. Поскольку БК, в отличие от ЯК, не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами, её симптомы могут сохраняться длительное время. В результате социальной изоляции, ухудшения качества жизни в связи с симптоматикой заболевания, а также своеобразным информационным пресингом со стороны интернет-ресурсов и сообществ пациентов с БК, создающими негативное отношение пациента к своему заболеванию, возникающими из-за недостаточной осведомленности общественности, пациенты с БК относятся к группе высокого риска развития психоневрологических расстройств. Помимо этого, иммунное воспаление стенки кишки может влиять на эмоциональные, поведенческие и когнитивные функции через ось мозг-кишечник [23].

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 46 лет, была госпитализирована в колопроктологическое отделение ГБУЗ НИИ-ККБ №1 в октябре 2023 года с диагнозом: «Функционирующая одностольная илеостомы, состояние после резекции подвздошной кишки по поводу болезни

Крона, с поражением подвздошной кишки, острое начало, стриктурирующая форма, тяжелая атака» для выполнения планового оперативного пособия — ликвидации илеостомы и формирования илеотрансверзоанастомоза.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые почувствовала себя больной в сентябре 2022 года, когда на фоне относительного благополучия, стала отмечать боль в животе. Обратилась за медицинской помощью по месту жительства, где был выставлен клинический диагноз «острый аппендицит?» и выполнена диагностическая лапароскопия. При визуализации брюшной полости данных за острый аппендицит не получено, выявлены признаки асцита и изменения подвздошной кишки. Пациентке выполнено дообследование в объеме фиброколоноскопии, выявлены изменения слизистой подвздошной кишки (продольные язвы). В последующем пациентка наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу БК, принимала месалазин, спазмолитики, антибиотики. Стойкого улучшения состояния не было.

По месту жительства 15.01.2023 г. выполнялась рентгенография органов грудной клетки и маммография. С диагнозом фиброзно-кистозная мастопатия наблюдалась у маммолога.

В феврале 2023 г. ухудшение состояния, клиника тонкокишечной непроходимости. 28.02.2023 г. в экстренном порядке выполнена лапаротомия, обструктивная резекция подвздошной кишки, илеостомия, дренирование брюшной полости. ПГИ операционного материала: морфологическая картина наиболее соответствует болезни Крона тонкой кишки. По линии резекции стенка кишки жизнеспособна.

Учитывая необходимость коррекции лечения и в связи с сохраняющимся выраженным болевым синдромом, в апреле 2023 г. пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение НИИ-ККБ №1. Установлен диагноз: БК, терминальный илеит, стенозирующая форма (стриктура терминального отдела подвздошной кишки с нарушением кишечной проходимости), острое течение. Обструктивная резекция подвздошной кишки с формированием концевой илеостомы 28.02.2023 г. Фиброколоноскопия выполнена не в полном объеме в связи со стенозированием терминального отдела подвздошной кишки. Проведенная терапия включала глюкокортикостероиды (ГКС), месалазин, антибактериальную, инфузионную терапию. Выписана с улучшением. Амбулаторно рекомендован приём ГКС со снижением до полной отмены, 5-АСК 4 г в сутки, азатиоприн 100 мг, рабепразол 20 мг за 30 мин. до завтрака. В августе 2023 г. повторно госпитализирована в отделение гастроэнтерологии для уточнения состояния кишки после проведенного лечения. По данным эзофагогастродуоденоскопии от

08.08.2023 г.: пищевод свободно проходим, слизистая бледно-розовая. Кардия в виде неплотно смыкающейся розетки. Слизистая желудка бледно-розовая, с очагами гиперемии в антральном отделе желудка, где имеются 5 плоской формы D-0,5 см эрозии. Складки средней высоты, извитые, воздухом расправляются. Привратник овальной формы, смыкается. Луковица ДПК средних размеров, слизистая розовая, гладкая. Постбульбарные отделы ДПК: Слизистая розовая, с лимфангиоэктазиями, складки циркулярные, в просвете пенная желчь в небольшом количестве. БДС плоской формы, D-0,4 см, слизистая розовая. Перистальтика ДПК ослаблена. Заключение: Эрозивный гастрит. Недостаточность кардии.

Фиброколоноскопия: Аппарат проведен в культю восходящей кишки: просвет резко сужен, для эндоскопа не проходим. Стенки уплотнены. Слизистая гиперплазирована. Биопсия №1 — купол слепой кишки. Илеоцекальный клапан: тонус в области физиологических сфинктеров сохранен. Ободочная кишка: слизистая поперечно-ободочной кишки очагово гиперемирована, в просвете каловые массы. Слизистая нисходящей и сигмовидной кишок розовая, эластичная, складки выражены. Сосудистый рисунок четкий. Биопсия №2. Прямая кишка: слизистая розовая. Заключение: Эндоскопическая картина болезни Крона с поражением проксимальных отделов. Илеостома. ПГИ хронический неактивный колит.

Ультразвуковое исследование от 09.08.2023 г.: УЗИ-признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, кисты левой почки.

Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза от 09.08.2023 г.: Состояние после лапаротомии, обструктивной резекции подвздошной кишки, илеостомии. КТ-признаки воспалительных изменений поперечной ободочной кишки. КТ-картина изменений левой почки в средней трети (вероятно, поствоспалительных).

Консультация иммунолога: выявленные лабораторные показатели, характерны для аутоиммунного воспалительного процесса (больше данных за активизацию цитотоксических клеток, которая, как правило, сопровождается синтезом противовоспалительных цитокинов).

По результатам обследования, а также учитывая осложненное течение заболевания, распространенную стенозирующую, стриктурирующую форму, проведен консилиум, рекомендована ГИБТ: ведолизумаб 300 мг в/в капельно. Индукция проведена 06.08.2023 г.

Из анамнеза жизни известно, что имеется лекарственная гиперчувствительность к пенициллину в виде кожной сыпи, лидазе в виде отека в месте введения. Перенесенные операции: тонзиллэктомия (1981 г.), резекция правого яичника по поводу кисты

(1993 г.). Курение и профессиональные вредности в прошлом отрицает. Перенесенные инфекционные заболевания, туберкулез, гепатит, венерические заболевания отрицает.

Объективный статус пациентки при поступлении.

Рост 170 см. Вес 65 кг. Нормостеник. Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,2 °C. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски и влажности.

Местный статус. На передней брюшной стенке визуализируется функционирующая илеостома. Отделяемое по илеостоме жидкое. Живот мягкий, участвует в акте дыхания. При пальпации безболезненный во всех отделах. Перистальтика кишечника выслушивается. Печень пальпируется у края реберной дуги, край ровный. Селезенка не пальпируется. Послеоперационный рубец длиной 25 см, розового цвета, мягко-эластической плотности. Поколачивание по поясничной области безболезненное.

Дополнительные методы исследования. В общем анализе крови и мочи, в биохимическом анализе крови при поступлении клинически значимых изменений не выявлено. На электрокардиограмме ритм сердца синусовый 76 в минуту. QT 380 мс, нормальное положение электрической оси сердца.

На второй день госпитализации пациентке выполнено плановое оперативное вмешательство. Во время операции в брюшной полости умеренно выраженный спаечный процесс. В средней трети поперечно-ободочной кишки стенки ее утолщены, с техническими трудностями отделяются от желудка и большого сальника. Петля подвздошной кишки и ее брыжейка в 20 см от края илеостомы соответствовала характерным признакам БК: гипертрофия брыжейки и ее «наполнение» на стенку кишки (Рис. 2), инфильтрация стенок кишки с наличием стриктуры и межкишечной пенетрации (Рис. 3). Стенка толстой кишки пересечена в 4,0 см дистальнее от инфильтрата аппаратом GIA 60. Выполнена резекция подвздошной кишки (около 30 см) с инфильтратом также отступив в проксимальном направлении 4,0 см. Сформирован илеотрансверзоанастомоз «бок-в-бок» с широким соустьем.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Результаты прижизненного ПГИ операционного материала: Метастаз карциномы молочной железы ICD-O code 8500/6 (Рис. 4а и 4б). Экспрессия белка-рецептора к эстрогенам в 100% клеток опухоли, умеренной интенсивности, статус Estrogen Receptor положительный. Экспрессия белка-рецептора к прогестерону в 25% клеток опухоли, умеренной интенсивности, статус Progesterone Receptor положительный (Рис. 5а

и 5б). Статус HER2/neu, clone 4B5 — 0 (негативный, полное отсутствие окрашивания). Индекс пролиферации 5%.

Пациентка выписана на 8-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить противорецидивную терапию ведолизумабом. После получения результатов ИГХ исследования также рекомендовано дальнейшее обследование у онколога-маммолога.

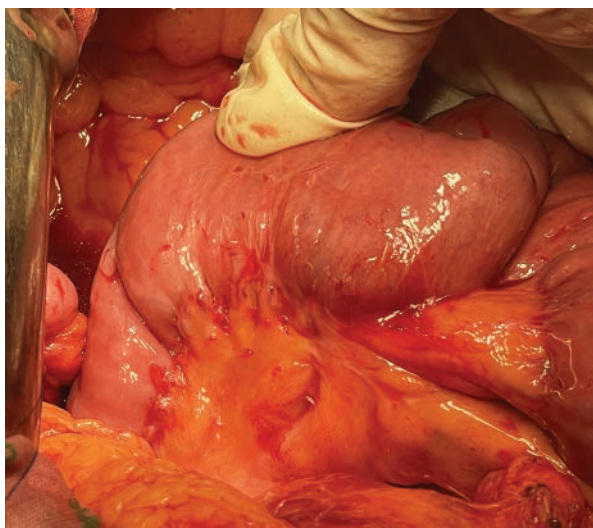


Рисунок 2. «Наползание» брыжейки на кишку
Figure 2. Fat-wrapping



Рисунок 3. Пенетрация тонкой кишки
Figure 3. Penetration of the small intestine

Гистологический материал был отправлен на пересмотр в ПАО №2 (гематологии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (г. Санкт-Петербург). По результатам в объеме исследованного материала обнаружены:

1. Картина язвенного поражения стенки тонкой кишки, с развитием плоских продолженных и щелевидных язв, неспецифического продуктивного воспаления, фиброза слоев стенки кишки. Описанные изменения при соответствующей клинико-лабораторной картине могут наблюдаться при заболевании из группы ВЗК, болезни Крона (Рис. 6);

2. В серозной оболочке тонкой кишки имеются депозиты и диффузные разрастания атипичных клеток, по-видимому, эпителиального происхождения. Для уточнения диагноза рекомендуется выполнить ИГХ-исследование.

Результаты ИГХ-исследования (13.12.2023 г.):

1. Картина вторичного метастатического поражения тонкой и толстой кишок. С учетом иммунофенотипа опухолевых клеток первичная локализация опухоли — молочная железа;

2. Картина хронического колита, при обзорной микроскопии атипичные клетки не обнаружены.

По результатам ИГХ с диагнозом РМЖ пациентка продолжила наблюдение в г. Санкт-Петербург. В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 01.12.2023 выполнена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза. Заключение: КТ-признаки асцита. Гепатоспленомегалия. Состояние после оперативного вмешательства — резекции новообразования тонкой кишки (Mts опухоли молочной железы). Повышение плотности клетчатки передней брюшной стенки — рубцовые изменения. КТ-признаки патологических изменений других органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза не выявлено. Вторичного поражения (Mts) зоны сканирования не выявлено.

Кроме того, 01.12.2023 г. выполнено МСКТ органов грудной клетки с контрастированием. Заключение: КТ-признаки новообразования молочной железы (верхний наружный, верхний внутренний, граница нижних квадрантов — рак). Зоны накопления контрастного вещества правой молочной железы — зоны аденоза? Рак? Вторичного поражения (метастазы) легких, костной ткани не выявлено. Канцероматоз плевры. Правосторонний плеврит. Поражение лимфатических узлов средостения. Поражение (метастазы) лимфатических узлов аксиллярной области, левой субпекторальной группы. Поражение надключичных узлов слева.

По результатам дообследования установлен основной диагноз: рак молочной железы cTxNxM1 PER, 2 кл.гр.

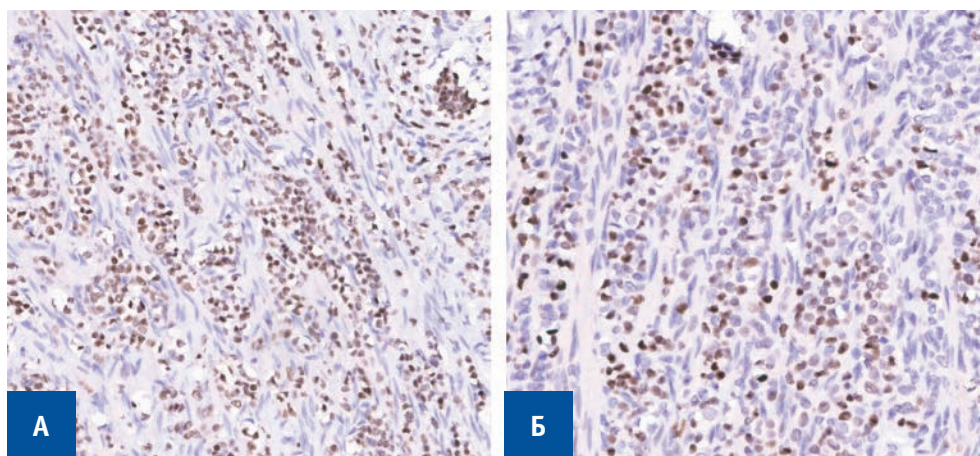


Рисунок 4. А — метастаз в лимфоузел брыжейки тонкой кишки, Б — метастаз в стенку тонкой кишки, в зоне пене-трации

Figure 4. А — Metastasis to the lymph node of the mesentery of the intestine, Б — metastasis to the wall of the intestine, in the penetration zone

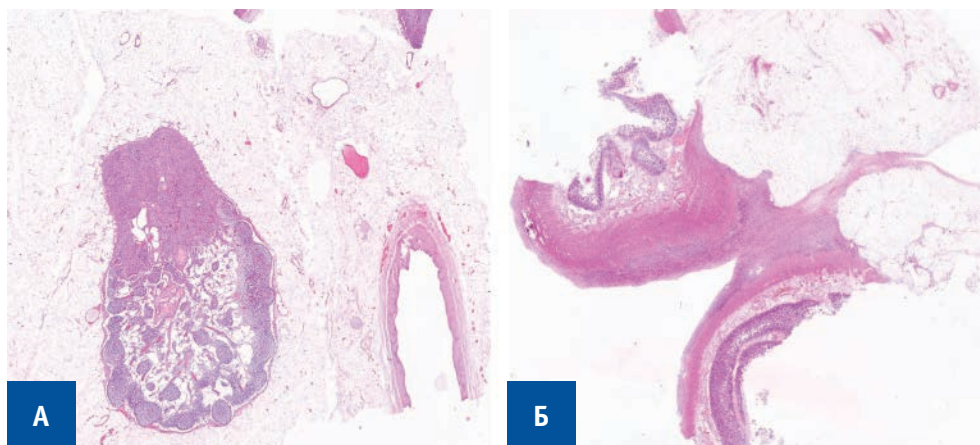


Рисунок 5. А — статус Estrogen Receptor положительный, Б — статус Progesterone Receptor положительный.

Figure 5. А — the status of Estrogen Receiver is positive, Б — the Progesterone Receptor status is positive.

ER 100%, Pr 25%, Her2- 0, Ki-67-5%. Сопутствующие заболевания: БК: терминальный илеит, стенозирующая форма (стриктура терминального отдела с нарушением проходимости), острое течение. Резекция подвздошной кишки с формированием илеостомы 28.02.2023 г. Лапаротомия, энтеролиз, иссечение одностольной илеостомы, резекция терминального

отдела подвздошной кишки, правосторонняя гемиколэктомия, формирование илеотрансверзоанастомоза «бок-в-бок» 17.10.2023 г. На ГИБТ (ведолизумаб) с 06.08.2023 г.

В дальнейшем в отделении химиотерапии согласована тактика проведения полихимиотерапии с учетом продолжения базисной терапии БК ведолизумабом.

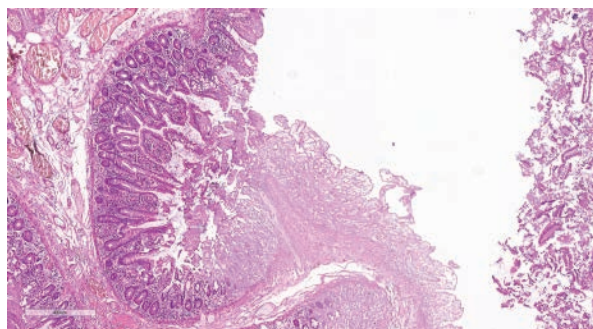


Рисунок 6. Язвенный дефект слизистой тонкой кишки

Figure 6. Ulcerative defect of the small intestine mucosa

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует выявление у одной пациентки одновременно БК и РМЖ, что является редкостью в рутинной практике. Общность путей патогенеза БК и РМЖ обуславливает как сложность дифференциальной диагностики, так и затрудняет поиск адекватного лечения.

Ведение пациентов с ВЗК с опухолями в анамнезе предполагает соблюдение некоторых особенностей. Многие клиницисты относятся с осторожностью

к назначению биологической терапии при наличии злокачественных новообразований, однако, метаанализ нескольких исследований показал, что устекинумаб и ведолизумаб были связаны с низким риском развития опухолей [24]. В целом, результаты недавних исследований показывают, что ведолизумаб не увеличивает риск возникновения новых или рецидивов злокачественных новообразований у пациентов с ВЗК или без него [25–27].

Также, ретроспективное когортное исследование пациентов с ВЗК и раком в анамнезе привело к выводу, что воздействие устекинумаба или ведолизумаба, по-видимому, не связано с повышенным риском последующего нового или рецидивирующего рака [28]. Однако, согласно практическому руководству по безопасности и мониторингу новых методов лечения ВЗК, ведолизумаб следует с осторожностью применять при лимфомах ЖКТ [29]. При этом в данной ситуации можно однозначно назначать устекинумаб [30].

В свою очередь, цитотоксическая химиотерапия РМЖ не усугубляет БК, а напротив, может поддерживать ремиссию БК, вызывая гибель клеток [31].

У пациентки в момент выполнения оперативного лечения по закрытию стомы были выявлены признаки изменения брыжейки кишки, что обычно является патогномоничным для БК. Как правило, брыжейка всегда изменена при болезни Крона, что хорошо видно интраоперационно, она может являться маркером границы резекции кишки, так как ее границы соответствуют очагам воспаления в кишке. Брыжейка гипертрофирована, она «наползает» на кишку или «обертывает» ее, иногда занимая до половины окружности кишки (Рис. 2). Данное явление называют «creeping fat» — «ползучий жир», или «fat-wrapping» — «жировое обертывание», впервые его описал Бернард Крон в 1932 году [32]. Sheehan A.L. et al. отмечают, что это явление характерно только для БК — из 225 резекций кишки наличие «ползучего жира» было только у пациентов с подтвержденной БК [33]. Наличие «ползучего жира» также продемонстрировано в исследовании, в котором проанализированы удаленные препараты пациентов с БК (расширенная и стандартная резекция брыжейки). Также отмечено, что степень «обертывания» соответствовала степени хронического воспаления у пациентов с БК [34].

При гистологическом исследовании операционного материала были получены данные о принадлежности клеток ткани молочной железы. Соответственно, возник вопрос, не является ли ранее установленный диагноз БК ошибочным, и какова в таком случае тактика лечения пациентки? При дообследовании в г. Санкт-Петербург выявлены признаки метастазов

в легкие, канцероматоз плевры, поражение лимфатических узлов средостения, лимфатических узлов аксиллярной области, левой субпекторальной группы и надключичных узлов слева. При пересмотре гистологического материала в ПАО №2 (гематопатологии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (г. Санкт-Петербург) было подтверждено наличие метастазов РМЖ на фоне воспаления кишки, характерного для БК. При определении тактики лечения химиотерапевты наряду с рекомендациями по лечению РМЖ, подтвердили необходимость продолжить прием препарата ведолизумаб для лечения БК, ввиду его высокой безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи БК, сопутствующие РМЖ, и исследования на данную тему, обнаруженные в результате поиска по базам данных, включая: Ovid Medline, Кокрановскую библиотеку и PubMed MeSH, составили относительно небольшое количество. Те исследования, которые были посвящены общим молекулярным и генетическим звеньям, являющиеся общими для этих двух патологий, предполагают влияние Th-клеток и цитокинов на сигнальные пути, в первую очередь NF-κB. Дальнейшие исследования генетических модификаций и иммунных механизмов помогут нам лучше понять, почему БК и РМЖ могут потенцировать обоюдное течение.

Нельзя не отметить влияние микробного пейзажа толстой кишки и наличие хронического стресса на течение и прогрессирование РМЖ у пациентов с БК. Появление новых биологических препаратов, таких как ведолизумаб и устекинумаб, предоставляет дополнительные возможности для ведения такой сложной категории больных и в новых исследованиях демонстрируют высокий профиль безопасности в отношении риска развития и прогрессирования онкологии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Половинкин В.В., Волков А.В., Яковенко М.С.*

Сбор и обработка материала: *Половинкин В.В., Волков А.В., Яковенко М.С., Демина А.И.*

Написание текста: *Половинкин В.В., Волков А.В., Яковенко М.С., Демина А.И.*

Редактирование: *Половинкин В.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov, Maria S. Yakovenko*

Collection and processing of material: Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov, Maria S. Yakovenko, Anna I. Demina

Text writing: Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov, Maria S. Yakovenko, Anna I. Demina

Editing: Vadim V. Polovinkin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

1. Половинкин Вадим Владимирович — д.м.н., заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ «НИИ-ККБ №1» им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВПО КубГМУ; ORCID 0000-0003-3649-1027

2. Волков Артем Викторович — к.м.н., врач-колопроктолог ГБУЗ «НИИ-ККБ №1» им. проф. С.В. Очаповского, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВПО КубГМУ; ORCID 0000-0002-2753-3208

3. Яковенко Мария Сергеевна — к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «НИИ-ККБ №1»

им. проф. С.В. Очаповского, доцент кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВПО КубГМУ; ORCID 0000-0002-0223-2724

4. Демина Анна Игоревна — клинический ординатор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВПО КубГМУ, старший лаборант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВПО КубГМУ; ORCID 0009-0007-8308-9192

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Vadim V. Polovinkin — 0000-0003-3649-1027

Artem V. Volkov — 0000-0002-2753-3208

Maria S. Yakovenko — 0000-0002-0223-2724

Anna I. Demina — 0009-0007-8308-9192

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации: Болезнь Крона. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: K50. Год утверждения (частота пересмотра): 2020. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия: 2022. ID: 176. Разработчик клинической рекомендации: Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. / Clinical recommendations: Crohn's disease. Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems: K50. Year of approval (frequency of revision): 2020. Age category: Adults. Year of expiration: 2022. ID: 176. Developer of the clinical recommendation: Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. (in Russ.).

2. Ng Siew C, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*. 2017; 390,10114: 2769-2778. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

3. Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А., и соавт. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997;2:67–71. / Nikulina I.V., Zlatkina A.R., Belousova E.A., et al. Assessment of clinical and epidemiological indicators of inflammatory bowel diseases in the Moscow region. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1997;2:67–71. (in Russ.).

4. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. Год утверждения (частота пересмотра): 2021. Возрастная категория: Взрослые. ID: 379. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». / Clinical recommendations for breast cancer. Year of approval (frequency of revision): 2021. Age category: Adults. ID: 379. Developer of the clinical recommendation: Association of Oncologists of Russia, All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian public organization "Russian Society of Oncologists". (in Russ.).

5. Kotsopoulos J. BRCA mutations and breast cancer preven-

tion. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec;10(12):524. doi: [10.3390/cancers10120524](https://doi.org/10.3390/cancers10120524)

6. Высоцкая И.В. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей. М.: Спец. изд-во мед. кн. (СИМК). 2014; 126 p. / Vysotskaya I.V. Endocrine-sensitive tumors of the reproductive system: a guide for doctors. M.: Special edition of the medical book (SIMK). 2014; 126 p. (in Russ.).

7. Манихас Г.М., Лойт А.А., Звонарёв Е.Г., и соавт. Особенности лимфогенного метастазирования рака молочной железы. Санкт-Петербургское БУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург; ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ», г. Всеволожск, Ленинградская обл. УДК 618.19-006.6-006.44-033.2. doi: [10.17223/1814147/56/4](https://doi.org/10.17223/1814147/56/4) / Manikhas G.M., Leut A.A., Zvonarev E.G., et al. Features of lymphogenic metastasis of breast cancer. City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg; St. Petersburg State University, St. Petersburg; Hospital of Vsevolozhsk, Leningrad region. UDC 618.19-006.6-006.44-033.2. (in Russ.). doi: [10.17223/1814147/56/4](https://doi.org/10.17223/1814147/56/4)

8. Riegler G, Caserta L, Castiglione F, et al. Increased risk of breast cancer in first-degree relatives of Crohn's disease patients. An IG-IBD study. *Dig Liver Dis*. 2006 Jan;38(1):18–23. doi: [10.1016/j.dld.2005.07.006](https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.07.006) Epub 2005 Sep 19. PMID: 16169781

9. Hamajima N, Yuasa H. Genetic polymorphisms related to interleukin-1 beta production and disease risk. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2003 Mar;50(3):194–207. Japanese. PMID: 12704832

10. Kmiec Z, Cyman M, Ślebioda TJ. Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci*. 2017;62(1):1–16. doi: [10.1016/j.advms.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.09.001)

11. Schreiber S, Nikolaus S., Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease. *Gut*. 1998;42(4):477–484. doi: [10.1136/gut.42.4.477](https://doi.org/10.1136/gut.42.4.477)

12. Mussa A, Afolabi HA, Syed NH, et al. The NF-κB Transcriptional Network Is a High-Dose Vitamin C-Targetable Vulnerability in Breast Cancer. *Biomedicine*. 2023 Mar 30;11(4):1060. doi: [10.3390/biomedicine11041060](https://doi.org/10.3390/biomedicine11041060) PMID: 37189677; PMCID: PMC10135907

13. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med*. 2012;14(77):253–62.

14. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(2):155–74.
15. Alinejad V, Dolati S, Motallebnezhad M, et al. The role of IL17B-IL17RB signaling pathway in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2017;88:795–803. doi: [10.1016/j.biopha.2017.01.120](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.120)
16. Zhou J, Yang R. Identification of key pathways and genes shared between Crohn's disease and breast cancer using bioinformatics analysis. *Oncol Lett.* 2020;20(4):119. doi: [10.3892/ol.2020.11981](https://doi.org/10.3892/ol.2020.11981)
17. Søgaard KK, Cronin-Fenton DP, Pedersen L, et al. Survival in Danish patients with breast cancer and inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Apr;14(4):519–25. doi: [10.1002/ibd.20341](https://doi.org/10.1002/ibd.20341) PMID: 18069672
18. Burow ME, Weldon CB, Tang Y, et al. Differences in susceptibility to tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis among MCF-7 breast cancer cell variants. *Cancer Res.* 1998 Nov 1;58(21):4940–6. PMID: 9810003
19. Sokol H, Landman C, Seksik P, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome.* 2020 Feb;8(1):12. doi: [10.1186/s40168-020-0792-5](https://doi.org/10.1186/s40168-020-0792-5)
20. Buchta Rosean C, Bostic RR, Ferey JCM, et al. Preexisting Commensal Dysbiosis Is a Host-Intrinsic Regulator of Tissue Inflammation and Tumor Cell Dissemination in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res.* 2019 Jul 15;79(14):3662–3675. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-18-3464](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3464) Epub 2019 May 7. PMID: 31064848; PMCID: PMC6983951
21. Parida S, Wu S, Siddharth S, et al. Procarcinogenic Colon Microbe Promotes Breast Tumorigenesis and Metastatic Progression and Concomitantly Activates Notch and β -Catenin Axes. *Cancer Discov.* 2021 May;11(5):1138–1157. doi: [10.1158/2159-8290.CD-20-0537](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0537) Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408241
22. Häuser W, Janke KH, Klump B, et al. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;17(2):621–632. doi: [10.1002/ibd.21346](https://doi.org/10.1002/ibd.21346)
23. Sidebottom AM, Rodriguez TG, Karpin JE, et al. Clinical and translational considerations for understanding depression and anxiety in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2021;6689443. doi: [10.1155/2021/6689443](https://doi.org/10.1155/2021/6689443)
24. Kimmel J, Axelrad J. The complex interplay between inflammatory bowel disease and malignancy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(3):13. doi: [10.1007/s11894-020-0747-9](https://doi.org/10.1007/s11894-020-0747-9) (Published 2020 Feb 13)
25. Card T, Ungaro R, Bhayat F, et al. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):149–157. doi: [10.1111/apt.15538](https://doi.org/10.1111/apt.15538)
26. Poullenot F, Amiot A, Nachury M, et al. Comparative risk of incident cancer in patients with inflammatory bowel disease with prior non-digestive malignancy according to immunomodulator: a multicentre cohort study. *J Crohns Colitis.* 2022;16(10):1523–1530. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac061](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac061)
27. Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or tumor necrosis factor antagonist use and risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease with prior malignancy: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):88–95. doi: [10.1016/j.cgh.2020.10.007](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.007)
28. Hong SJ, Zenger C, Pecoriello J, et al. Ustekinumab and Vedolizumab are not Associated with Subsequent Cancer in IBD Patients with Prior Malignancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2022 Dec 1;28(12):1826–1832. doi: [10.1093/ibd/izac035](https://doi.org/10.1093/ibd/izac035) PMID: 35262671; PMCID: PMC9713494
29. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Apr 11;25(5):831–842. doi: [10.1093/ibd/izy313](https://doi.org/10.1093/ibd/izy313) PMID: 30312391; PMCID: PMC6458527
30. Lin SC, Goldowsky A, Papamichael K, et al. The treatment of inflammatory bowel disease in patients with a history of malignancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):998–1005. doi: [10.1093/ibd/izy376](https://doi.org/10.1093/ibd/izy376)
31. Axelrad JE, Fowler SA, Friedman S, et al. Effects of cancer treatment on inflammatory bowel disease remission and reactivation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):1021–7. doi: [10.1016/j.cgh.2012.06.016](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.016)
32. Bhattacharya A, Shen B, Regueiro M. Endoscopy in Postoperative Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. Does It Translate to Better Outcomes? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Elsevier. 2019;29(3):487–514.
33. Sheehan AL, Warren BF, Gear MWL, et al. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg.* 1992;79:955–959.
34. Hoffmann P, et al. Gene polymorphisms of nod2, il23r, ptpn2 and atg16l1 in patients with Crohn's disease: On the way to personalized medicine? *Genes (Basel).* MDPI AG. 2021;12(6).