

Потенциальные предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией

О.В. ОЛЕЙНИК*, д.м.н. Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Освещены данные научно-исследовательской работы, направленной на изучение возможных предикторов и частоты развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта. Исследована роль уровней ИФР-1 и ИРИ на развитие новообразований вышеуказанных органов и систем, а также зависимость частоты развития от возраста и уровня 25-ОН-D. Детально рассмотрен характер выявленных новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: акромегалия, колоректальный рак, полипы, новообразования, щитовидная железа, желудочно-кишечный тракт.

Potential predictors and incidence of tumors of the gastrointestinal tract and thyroid gland in patients with acromegaly

O.V. OLEYNIK, N.N. MOLITVOSLOVOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

This paper reports the results of research designed to study the possible predictors and the frequency of development of neoplasms in the thyroid gland and the gastrointestinal tract in the patients presenting with acromegaly. Special attention is given to the role of IGF-1 and IRI in the formation of tumours in the aforementioned organs and systems and the dependence of the frequency of their development on the patients' age and (25)OH)D level. The detailed description of the features of the revealed thyroid and gastrointestinal neoplasms is presented.

Keywords: acromegaly, colorectal cancer, polyps, neoplasms, thyroid gland, gastrointestinal tract.

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся развитием множественных осложнений, одним из которых являются злокачественные новообразования, сопровождающиеся повышенной инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни пациентов.

Данные о распространенности онкологических заболеваний среди пациентов с акромегалией крайне противоречивы. Так, ряд авторов [1, 2] не выявили повышенного риска возникновения злокачественных заболеваний у данной категории больных. В то же время другие исследователи [3] указывают на увеличение риска развития опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, предстательной железы, головного мозга и легких в 1,5—4 раза у пациентов с акромегалией по сравнению с общей популяцией.

По данным немногочисленных мировых исследований [4], среди всех новообразований у больных акромегалией первое место по частоте встречаемости занимают полипы, а также рак толстой и прямой кишки, частота смертности от которых составляет 15—24%. Риск развития рака щитовидной железы,

по данным некоторых исследований [5], превышает риск в общей популяции в 14,47 раза.

В литературе имеются скудные и противоречивые данные о возможных механизмах развития новообразований при акромегалии. До настоящего времени нет доказательств того, что повышенный уровень СТГ и ИФР-1 способствует туморогенезу при акромегалии. Тем не менее считается, что адекватное лечение акромегалии, приводящее к нормализации уровня ИФР-1, может препятствовать дальнейшему росту злокачественных новообразований у пациентов с акромегалией.

По данным А. Colao и соавт. [6], единственным достоверным предиктором риска возникновения колоректального рака является уровень ИРИ.

Учитывая высокий риск развития злокачественных новообразований при акромегалии, повышенный уровень смертности в сравнении с общей популяцией, данная тема является весьма актуальной для дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить возможные предикторы и частоту развития новообразования щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.

Материал и методы

В исследование включены 113 пациентов с акромегалией. По дизайну исследования пациенты были распределены на две группы (проспективная и ретроспективная).

Проспективная группа составила 68 человек (средний возраст 51,04 года [43; 57,5]), в ретроспективной группе проанализировано 125 историй болезни, в исследование включены 45 человек (средний возраст группы 51,2 года [44; 59]).

Обследование данных больных проводилось на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав. — д.м.н., проф. Л.Я. Рожинская).

Инструментальные исследования

1. Пациентам было выполнено исследование щитовидной железы с проведением УЗИ (VolusonE8 ExpertGE, AlokeDROSoundSSD-5500SV), при наличии показаний выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим проведением рутинного цитологического исследования.

2. Исследование желудочно-кишечного тракта, а именно эзофагогастродуоденоскопия (OlympusEvisexeraGIFITQ 160) и колоноскопия (OlympusEvisexeraPCF 160 AI), при обнаружении новообразований желудка или кишечника проводилась биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Биохимическое исследование крови

Определен уровень СТГ и ИФР-1 (Liaison (DiaSorin), ИХЛА), ИРИ (Cobas 6000 (Roche), ИХЛА), 25-ОН-D (Liaison 25OHD total ASSAY (DiaSorin) ИХЛА).

Статистический анализ

Проводился с использованием Statistica 7.0.

Сравнение количественных признаков проводилось с использованием критериев Манна—Уитни, сравнение качественных признаков с использованием χ^2 Пирсона.

Результаты

По данным проведенного исследования желудочно-кишечного тракта, которое включало проведение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии были получены следующие результаты:

— у 14,4% пациентов были выявлены новообразования глотки и желудка, среди них 1 случай злокачественного поражения — перстневидно-клеточно-го рака желудка;

— у 37,14% — новообразования кишечника, среди которых преобладали доброкачественные полипы (аденоматозные, гиперпластические), 2 случая аденокарциномы толстого кишечника, 1 тубуло-

виллезная аденома, 1 случай — ворсинчатая аденома (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы у 26,17% пациентов был диагностирован узловой зоб с нормальным объемом щитовидной железы, в 22,42% случаев диагностировано диффузное увеличение щитовидной железы без узлообразования, у 29,9% — смешанная форма зоба (диффузно-узловая форма) (рис. 2).

Пациентам с величиной узлов более 1 см была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, по данным которой в 9,3% случаев диагностирован папиллярный рак щитовидной железы.

Также следует отметить, что у 4 пациентов была выявлена сочетанная патология: 2 пациента с доброкачественными новообразованиями желудка и толстого кишечника и у 2 пациентов доброкачественные новообразования желудка и рак щитовидной железы.

При статистическом анализе данных было выявлено, что новообразования желудочно-кишечно-

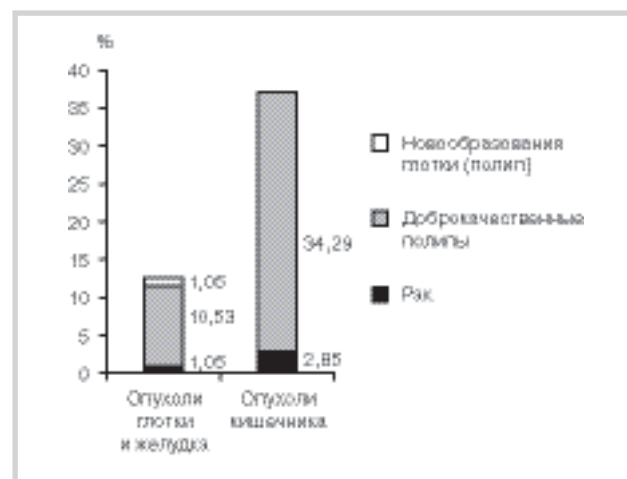


Рис. 1. Распространенность новообразований желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.

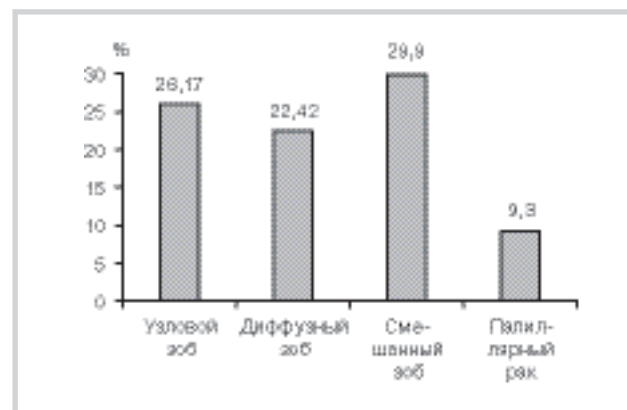


Рис. 2. Распространенность новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией.

го тракта достоверно чаще выявлялись у пациентов в возрасте старше 45 лет ($p=0,035$). При этом зависимости частоты рака щитовидной железы от возраста выявлено не было ($p=0,54$). По предварительным данным не установлено корреляционной зависимости частоты выявления новообразований желудочно-кишечного тракта и рака щитовидной железы от активности заболевания (уровень ИРФ-1) и уровня ИРИ как возможного предиктора развития новообразований (см. таблицу).

Принимая во внимание данные литературы об активном влиянии 25-ОН-D на уровень тканевого апоптоза, всем пациентам был исследован уровень витамина D. Однако корреляционной зависимости частоты развития новообразований от уровня 25-ОН-D выявлено не было (см. таблицу).

Обсуждение

Одним из наиболее крупных исследований, направленных на выявление новообразований в щитовидной железе, было исследование Maria Cristina Carvalhodos Santosetal на группе пациентов с акромегалией из 125 человек [5]. По результатам этого исследования у 23% пациентов диагностирован диффузный зоб, что сопоставимо с полученными нами данными (22,42%), у 7,25% пациентов был выявлен папиллярный рак щитовидной железы против 9,3% по результатам нашего исследования. Процент выявляемости узловых форм зоба также был выше в нашем исследовании и составил 56% против 50%.

P. Jenkins и M. Besser [7] при обследовании 155 пациентов с акромегалией показали, что риск развития новообразований ЖКТ достоверно выше в возрасте старше 50 лет, однако по результатам нашего исследования этот возраст составляет 45 лет ($p=0,035$).

По предварительным данным, не установлено корреляционной зависимости частоты выявления новообразований желудочно-кишечного тракта и рака щитовидной железы от активности заболевания (уровень ИФР-1). Сравнивать полученные данные с результатами мировых исследований сложно, так как имеющиеся сведения крайне противоречивы.

В исследовании A. Colao и соавт. [6] показано, что больные с уровнем ИРИ натошак более 20,6 мЕд/л к моменту постановки диагноза акромегалии имели риск развития новообразований в 5,2 раза выше, чем пациенты с уровнем ИРИ $\leq 20,6$ мЕд/л (95% CI 3,1—8,5) [6]. В нашем исследовании уровень ИРИ также был рассмотрен в качестве потенциального предиктора развития новообразований, однако достоверной корреляционной зависимости выявлено не было ни для новообразований ЖКТ ($p=0,2$), ни для новообразований щитовидной железы ($p=0,29$).

Данные о распространенности новообразований желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы в зависимости от возраста, активности заболевания и уровня ИРИ и 25-ОН-D

Показатель	ЖКТ	Щитовидная железа
Возраст старше 45 лет	$p=0,035$	$p=0,54$
ИРФ-1	$p=0,21$	$p=0,54$
ИРИ	$p=0,2$	$p=0,29$
25-ОН-D	$p=0,74$	$p=0,55$

B. Ogunkolade и соавт. [8] в 2002 г. выявили, что витамин D предотвращает развитие новообразований, способствует дифференциации и вызывает апоптоз клеток толстой кишки, а снижение уровня витамина в организме связано с повышенным риском развития колоректального рака. На промежуточном этапе нашего исследования по предварительным данным корреляционной зависимости частоты развития новообразований от уровня 25-ОН-D выявлено не было.

Заключение

На основании полученных данным можно сделать вывод, что у пациентов с акромегалией имеется высокий риск развития новообразований желудочно-кишечного тракта, достоверно чаще у лиц старше 45 лет. Среди выявленных новообразований преобладают образования доброкачественной природы.

Среди новообразований щитовидной железы был выявлен достаточно высокий процент папиллярного рака щитовидной железы, что может свидетельствовать о более высоком риске развития злокачественных образований щитовидной железы у пациентов с акромегалией в сравнении с общей популяцией.

Планируется продолжить изучение маркеров биохимического апоптоза с определением уровня фолиевой кислоты и ИФР-1-СБ-3, определить диагностическую значимость онкомаркеров 19-9, 72-4, оценить иммуногистохимические особенности удаленных новообразований щитовидной железы и ЖКТ с определением Ki-67, p53, Tunell.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — О.В. Олейник, Н.Н. Молитвослова

Сбор и обработка материала — О.В. Олейник

Статистическая обработка данных — О.В. Олейник

Написание текста — О.В. Олейник

Редактирование — Н.Н. Молитвослова

ЛИТЕРАТУРА

1. Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Thorsson AV, et al. Epidemiology of pituitary tumorous in Iceland 1955-2007: a Nationwide study. *Endocrine Abstracts*. 2008 May;16:315 (10th European Congress of Endocrinology, 3–7 May), Berlin, Germany.
2. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism*. 1995;44:1-5. doi: 10.1016/0026-0495(95)90303-8.
3. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, et al. Growth Hormone and Pituitary Radiotherapy, But Not Serum Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations, Predict Excess Mortality in Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(4):1613-1617. doi: 10.1210/jc.2003-031584.
4. Webb SM, Casanueva F, Wass JAH. Oncological Complications of Excess GH in Acromegaly. *Pituitary*. 2002;5(1):21-25. doi: 10.1023/a:1022149300972.
5. dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AGC, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case—control study. *Pituitary*. 2012;16(1):109-114. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews*. 2004;25(1):102-152. doi: 10.1210/er.2002-0022.
7. Jenkins PJ, Besser M. CLINICAL PERSPECTIVE: Acromegaly and Cancer: A Problem. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(7):2935-2941. doi: 10.1210/jcem.86.7.7634.
8. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Fairclough PD, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D-1- α -hydroxylase mRNA in individuals with colorectal cancer. *The Lancet*. 2002;359(9320):1831-1832. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08680-4.