

Оригинальные исследования

Частота выявляемости новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией**Князева О.В., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я.**

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

Цель. Изучить частоту развития новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией в сравнении с группой контроля (1:2,5).

Материал и методы. В исследование включено 125 пациентов с акромегалией, среди них 85 женщин и 40 мужчин (средний возраст 51,31 года [23; 78 лет]). Группа контроля составила 324 человека, среди них 228 женщин и 96 мужчин. Средний возраст группы – 49 [24; 80] лет. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование. При наличии показаний в обеих группах выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим проведением цитологического исследования. У пациентов с акромегалией исследованы уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста (ИРФ-1), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т₄), в группе контроля – ТТГ и св.Т₄.

Результаты. Распространенность различных заболеваний щитовидной железы сопоставима по половому признаку между исследуемыми группами: узловой зоб чаще диагностировался у лиц женского пола, а диффузный и смешанный зоб – у лиц мужского пола. Рак щитовидной железы также чаще выявлялся у лиц мужского пола в обеих группах. Однако следует отметить, что заболеваемость щитовидной железы у пациентов с акромегалией в 3,05 раза превышает показатели группы контроля, а именно: узловой формы зоба – в 1,69 раза ($p = 0,05$), диффузного зоба – в 2,32 раза ($p = 0,015$), смешанного зоба – в 5,96 раза ($p < 0,01$). Встречаемость рака щитовидной железы превысила значения контрольной группы в 6,05 раза, отношение шансов – 6,68 (95% доверительный интервал 2,5–17,82), $p = 0,0001$. Достоверно значимой зависимости между длительностью заболевания и риском развития рака выявлено не было ($p = 0,69$). Также не было выявлено зависимости от возраста пациентов ($p = 0,86$) и уровня ИРФ-1 ($p = 0,84$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске развития патологии щитовидной железы в целом и рака в частности у пациентов с акромегалией, что диктует необходимость более частого контроля состояния щитовидной железы у таких пациентов, особенно у лиц мужского пола, независимо от уровня ИРФ-1, длительности заболевания и возраста.

Ключевые слова: узловой зоб, диффузный зоб, смешанный зоб, папиллярный рак щитовидной железы, ИРФ-1, акромегалия, распространенность, аденома гипофиза.

The prevalence of thyroid tumors in patients with acromegaly**Knyazeva O.V., Molitvoslova N.N., Rozhinskaya L.Y.**

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Aim. To study the incidence of thyroid tumors in patients with acromegaly in comparison with the control group (1:2,5).

Materials and methods. The study included 125 patients with acromegaly: 85 women and 40 men. Mean age 51,31 [23;78]. The control group included of 324 people: 228 women and 96 men. Mean age group 49 [24;80]. All were performed ultrasound. If there is evidence in both groups performed FNA, followed by cytological examination. In patients with acromegaly were investigated levels of growth hormone and IGF-1, TSH and FT4. In the control group of TSH and FT4.

Results. Thyroid diseases are comparable between the study groups by sex: nodular goiter frequently diagnosed in females, and mixed and diffuse goiters in males. Thyroid cancer has also been reported more often in men in both groups. However, it should be noted that the incidence of thyroid cancer in patients with acromegaly exceeded the figures of the control group 3,05 times, namely: nodular goiter 1.69 times ($p = 0.05$), diffuse goiter 2.32 times ($p = 0.01$), mixed goiter 5,96 times ($p < 0.01$). The incidence of thyroid cancer has exceeded the values of the control group 6,05 times. These results gave an odds ratio of 6.68 (95%CI 2.5 to 17.82), $p = 0.0001$. Dependencies between the level of IGF-1 ($p = 0.84$), disease duration ($p = 0.69$), age ($p = 0.86$) and the risk of developing cancer have been identified.

Conclusion. The results indicate an increased risk of thyroid disease in patients with acromegaly in general and cancer in particular, that necessitates more frequent monitoring thyroid condition in patients with acromegaly, especially in males, independent of the level of IGF-1, the duration of the disease and age.

Key words: diffuse goiter, nodular goiter, mixed goiter, papillary thyroid cancer, IGF-1, acromegaly, morbidity, pituitary adenoma.

Актуальность

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, сопровождающееся развитием множественных осложнений, одним из которых являются злокачественные новообразования, приводящие к повышенной инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни пациентов [1, 2].

Данные о распространенности новообразований при акромегалии крайне противоречивы. Ряд авторов в своих исследованиях не выявляют повышенного риска развития опухолей [3, 4]. В то же время другие авторы сообщают о более высокой распространенности колоректального рака, рака предстательной железы, а также рака молочных желез [5–7]. Единичные работы указывают на высокий риск развития рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией по сравнению с общей популяцией [8].

Имеющиеся данные о возможных механизмах туморогенеза при акромегалии крайне скудны и противоречивы. Среди ученых не существует однозначного мнения о взаимосвязи между повышенными уровнями инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1) и соматотропного гормона (СТГ) и риском развития различных новообразований.

Цель

Изучить частоту развития новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией в сравнении с группой контроля (1:2,5).

Материал и методы

В исследование включено 125 пациентов с акромегалией, среди них 85 женщин и 40 мужчин (средний возраст – 51,31 года [23; 78 лет]). Обследование данных больных проводилось на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России (заведующая – д.м.н., профессор Рожинская Л.Я.). Группа контроля составила 324 человека, среди них 228 женщин и 96 мужчин. Средний возраст группы – 49 [24; 80] лет. Эти лица были направлены на первичную консультацию к эндокринологу в ООО “МилтаКлиник” (Москва) в рамках диспансеризации. Все пациенты были без явных клинических признаков патологии щитовидной железы. Пациенты обеих групп проживали в регионах легкого йододефицита.

Лабораторные и инструментальные исследования

Всем пациентам было выполнено исследование щитовидной железы с проведением ультразвукового исследования (УЗИ) (Voluson E8 Expert GE, Aloke DRO Sound SSD-5500SV). В группе пациентов с акро-

мегалией УЗИ щитовидной железы выполнялось на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ “Эндокринологический научный центр”. Контрольной группе пациентов УЗИ щитовидной железы проводилось на базе ООО “МилтаКлиник” (Aloke DRO Sound SSD-5500SV). При наличии показаний пациентам обеих групп выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим проведением рутинного цитологического исследования.

Биохимическое исследование крови проводилось в группе пациентов с акромегалией.

Исследованы уровни СТГ и ИРФ-1 (Liaison (DiaSorin), ИХЛА – хемилюминесцентный иммуноанализ на автоматическом анализаторе) на базе биохимической лаборатории ФГБУ “Эндокринологический научный центр” (заведующий лабораторией – Ильин А.В.). Определение уровня СТГ проводилось на фоне орального глюкозотолерантного теста. Активная фаза заболевания подтверждалась отсутствием подавления СТГ менее 1 нг/мл в ходе проводимой пробы.

У всех пациентов были исследованы уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т₄). Определение уровней ТТГ и св.Т₄ (ИХЛА – хемилюминесцентный иммуноанализ на автоматическом анализаторе (abbott architect 2000)) у пациентов с акромегалией проводилось на базе биохимической лаборатории ФГБУ “Эндокринологический научный центр” (заведующий лабораторией – Ильин А.В.), референсные интервалы ТТГ – 0,25–3,5 мМЕ/л, св.Т₄ – 9–20 пмоль/мл. Определение уровней ТТГ и св.Т₄ у пациентов контрольной группы проводилось на базе независимой лаборатории KDL-тест (Москва) (ХИАМ – хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах), референсные критерии для ТТГ – 0,35–4,9 мМЕ/мл, для св.Т₄ – 9–19,05 пмоль/л.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 7.0. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием расчета отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР), χ^2 , количественных признаков с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Результаты

Исследуемая группа включала 125 пациентов с акромегалией, среди них 85 женщин и 40 мужчин (средний возраст – 51,3 года [23; 78 лет]). У 84,6% пациентов на момент обследования диагностирована активная фаза заболевания. Всем пациентам была исследована функция щитовидной железы: у 110 (88%)

Сравнительная характеристика нозологических форм патологии щитовидной железы между исследуемыми группами по половому признаку

Заболевания щитовидной железы	Пациенты с акромегалией					Группа контроля				
	в группе в целом (n = 125)	мужчины (n = 40)		женщины (n = 85)		в группе в целом (n = 324)	мужчины (n = 96)		женщины (n = 228)	
		%	абс.	%	абс.		%	абс.	%	абс.
Узловой зоб	20,8	5	12,5	21	24,7	12,3	7	7,29	33	14,47
Диффузный зоб	20	9	22,8	16	18,8	8,6	14	14,58	14	6,14
Смешанный зоб	36,8	18	45	28	32,9	6,17	7	7,29	13	5,7
Рак щитовидной железы	11,2	5	12,5	9	10,5	1,85	2	2,08	4	1,75
Всего	88,8	37	92,5	74	87,1	29,02	30	31,24	64	28,1
Патологические изменения не выявлены	11,2	3	7,5	11	12,9	70,98	66	68,76	164	71,9

пациентов диагностирован эутиреоз, у 5 (4%) – манифестный тиреотоксикоз, у 15 (12%) – субклинический тиреотоксикоз, у 1 (0,8%) – субклинический гипотиреоз и у 1 (0,8%) пациента – вторичный гипотиреоз.

Группа контроля составила 324 человека, среди них 228 женщин и 96 мужчин. Средний возраст группы – 49 лет [24; 80 лет].

У 308 (95%) пациентов был диагностирован эутиреоз, у 2 (0,6%) выявлен манифестный тиреотоксикоз, у 4 (1,2%) отмечался субклинический тиреотоксикоз, у 4 (1,2%) – субклинический гипотиреоз и у 4 (1,2%) пациентов – манифестный гипотиреоз.

Статистически значимых отличий между группами по возрасту ($p = 0,86$) и полу ($p = 0,35$) выявлено не было.

По результатам УЗИ в группе пациентов с акромегалией патологические изменения были выявлены в 88,8% случаев, в то время как в группе контроля количество пациентов с патологией щитовидной железы составило 29,02%.

В рамках исследования был проведен анализ распространенности различных заболеваний щитовидной железы по половому признаку между группами (таблица).

Узловой зоб чаще диагностировался у лиц женского пола как среди пациентов с акромегалией, так и в группе контроля, а диффузная и смешанная формы зоба чаще диагностировались у лиц мужского пола также в обеих группах. Однако следует отметить, что частота выявляемости патологии щитовидной железы у пациентов с акромегалией была в 3,05 раза выше, чем у пациентов контрольной группы, а именно: узлового зоба – в 1,69 раза ($p = 0,05$), диффузного зоба – в 2,32 раза ($p = 0,015$), смешанного зоба – в 5,96 раза ($p < 0,01$).

Всем пациентам с узловыми образованиями более 1 см или 0,5–1,0 см при наличии подозрительных признаков по данным УЗИ (кальцинаты, нечеткий и неровный контур образования, усиленный интранодулярный кровоток и т.д.) была выполнена ТАБ с последующим проведением цитологического исследования биоптата.

В группе пациентов с акромегалией в 14 (11,2%) случаях был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы, в остальных случаях – коллоидный зоб.

В группе контроля по данным ТАБ папиллярный рак диагностирован у 6 (1,85%) пациентов, у 3 (0,92%) пациентов – фолликулярное новообразование (по данным послеоперационного цитологического исследования – фолликулярная аденома), в остальных случаях – коллоидный зоб.

Рак щитовидной железы чаще выявлялся у пациентов мужского пола в обеих группах, при этом частота выявления у пациентов с акромегалией в 6,05 раза (11,2/1,85) превышала показатели группы контроля. ОШ составило 6,68 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,5–17,82), относительный риск (ОР) – 6,048 (95% ДИ 2,37–15,38), $p = 0,0001$.

При изучении факторов риска развития папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией была проанализирована зависимость между частотой выявляемости рака и возрастом пациентов, а также длительностью заболевания.

Средняя продолжительность заболевания у пациентов с акромегалией составила 9,7 года [1; 45 лет], однако достоверно значимой зависимости между длительностью заболевания и риском развития рака выявлено не было ($p = 0,69$). Также не было выявлено связи с возрастом пациентов ($p = 0,86$) и уровнем ИРФ-1 ($p = 0,84$).

Обсуждение

Акромегалия является редким нейроэндокринным заболеванием, характеризующимся избыточной продукцией СТГ аденомой гипофиза и опосредованной им гиперсекрецией ИРФ-1, с развитием тяжелых осложнений, одним из которых является развитие злокачественных опухолей.

Предположение о наличии ассоциативной связи между акромегалией и развитием зоба различной формы и рака щитовидной железы активно обсуждается во всем мире. Однако в России подобных работ по изучению данной проблемы до настоящего времени не было.

Многие исследования, посвященные изучению заболеваемости щитовидной железы у пациентов с акромегалией, показывают высокую распространенность различных форм зоба [8, 9].

В нашем исследовании также была показана высокая выявляемость смешанного и диффузного зоба, статистически значимо превышающая показатели контрольной группы.

Частота выявляемости рака щитовидной железы при акромегалии, по данным некоторых исследований, составляет 2,4–9% [8, 10, 11], в то время как частота рака щитовидной железы в популяции достигает 0,5–3% [12, 13, 14].

В нашем исследовании папиллярный рак щитовидной железы диагностирован в 11,2% случаев, а превышение риска в сравнении с общей популяцией составило 6,05 раза (ОШ – 6,68 (95% ДИ 2,5–17,82), ОР – 6,048 (95% ДИ 2,37–15,38), $p = 0,0001$).

Длительное повышение уровней ИРФ-1 и СТГ может провоцировать туморогенез за счет двух механизмов: повышения степени пролиферации фолликулярного эпителия и снижения апоптоза клеток. Однако на сегодняшний день однозначного мнения в отношении патогенетических механизмов развития новообразований и влияния уровней ИРФ-1 и СТГ на развитие данных заболеваний нет.

В нашем исследовании статистически значимой зависимости между повышением уровня ИРФ-1, а также длительностью течения активной фазы акромегалии и риском развития рака щитовидной железы выявлено не было ($p = 0,77$; $p = 0,86$ соответственно).

Заключение

Полученные результаты указывают на значимое повышение риска развития патологии щитовидной железы в целом и рака в частности у пациентов с акромегалией, что диктует необходимость более частого контроля состояния щитовидной железы у таких пациентов, особенно у лиц мужского пола, независимо от уровня ИРФ-1, длительности заболевания и возраста.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена при поддержке ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России в рамках утвержденной темы научной работы. Представленный в статье материал является частью диссертационного исследования Князевой О.В. Авторы декларируют отсутствие других явных и потенциальных конфликтов интересов.

Список литературы

1. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438-4446. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
2. Webb SM, Casanueva F, Wass JAH. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):21-25. doi: 10.1023/a:1022149300972.
3. Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Thorsson AV, et al. Epidemiology of pituitary tumorous in Iceland 1955-2007: a Nationwide study. *Endocrine Abstracts. Proceedings of 10th European Congress of Endocrinology; 2008 May 3-7; Berlin, Germany.*
4. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, et al. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism.* 1995;44:1-5. doi: 10.1016/0026-0495(95)90303-8.
5. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730-2734. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007.
6. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673-1677. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::aid-cnrcr2820680802>3.0.co;2-0.
7. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: Acromegaly and cancer: A problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2935-2941. doi: 10.1210/jcem.86.7.7634.
8. Uchoa HBDMP, Lima GaB, Corrêa LL, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: Experience of a Brazilian center. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2013;57(9):685-690. doi: 10.1590/s0004-27302013000900003.
9. Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M, et al. State of the art paper thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch Med Sci.* 2014;4:837-845. doi: 10.5114/aoms.2013.36924.
10. 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.
11. Khamseh ME, Wolinski K, Czarnywojtek A, et al. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.
12. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. – СПб.: Питер; 2005. [Valdina EA. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy. Rukovodstvo.* St.Petersburg: Piter; 2005. (In Russ).]
13. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 году. – СПб; 2006.

- [Merabishvili VM. *Onkologicheskaya sluzhba v Sankt-Peterburge i raionakh goroda v 2005 godu*. Sankt-Peterburg; 2006. (In Russ).]
14. Чиссов В.И., Стравинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году. – М.: МНИОИ

им. П.А.Герцена; 2002. [Chissov VI, Stravinskii VV. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2000 godu*. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena; 2002. (In Russ).]

Князева Ольга Викторовна – аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатии, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия. **Молитвословова Наталья Николаевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатии, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия. **Рожинская Людмила Яковлевна** – профессор, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатии, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Князева Ольга Викторовна – alga-doctor@mail.ru