



## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Титаева А. А., Белоусова Е. А., Терещенко С. Г.  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

## BENIGN AND MALIGNANT NEOPLASMS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

Titaeva A. A., Belousova E. A., Tereshchenko S. G.  
Moscow regional scientific and clinical research Institute named after M. F. Vladimirovsky (Moscow, Russia)

**Для цитирования:** Титаева А. А., Белоусова Е. А., Терещенко С. Г. Доброкачественные и злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 94–97.

**For citation:** Titaeva A. A., Belousova E. A., Tereshchenko S. G. Benign and malignant neoplasms of the gastrointestinal tract in patients with acromegaly. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 94–97.

**Титаева  
Анастасия Андреевна**  
Titaeva Anastasiya A.  
atitaeva@inbox.ru

**Титаева А. А.** — младший научный сотрудник эндоскопического отделения  
**Белоусова Е. А.** — руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии  
**Терещенко С. Г.** — руководитель эндоскопического отделения

### Резюме

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызываемое повышенной продукцией соматотропного гормона опухолью аденогипофиза. Соматотропный гормон опосредованно, через инсулиноподобный фактор роста-1, действует на все органы и системы организма, вызывая большое количество осложнений, в том числе и со стороны желудочно-кишечного тракта.

В литературе описаны многочисленные случаи диагностирования как доброкачественных, так и злокачественных новообразований у данной группы пациентов. Около 15% больных акромегалией умирают от онкологических заболеваний, в первую очередь рака толстой кишки, частота которого варьирует от 2 до 14кратного увеличения по сравнению с общей популяцией.

Однако, исследований верхнего отдела пищеварительного тракта у больных акромегалией крайне мало.

В статье отражены результаты различных отечественных и зарубежных исследований, касающихся верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией, злокачественных и доброкачественных новообразований желудка и толстой кишки, дивертикулярной болезни у больных акромегалией, а также возможные предпосылки их развития, исходя из патогенеза основного заболевания.

**Ключевые слова:** акромегалия, желудочно-кишечный тракт, новообразования, полипы толстой кишки, дивертикулы толстой кишки

### Summary

Acromegaly is a severe neuroendocrine disease caused by increased production of somatotrophic hormone by adenohypophysis tumor. The somatotrophic hormone is indirectly, via insulin-like growth factor-1, acts on all organs and systems of the body, causing a large number of complications, including those of the gastrointestinal tract.

Numerous cases of diagnosing both benign and malignant neoplasms have been described in the literature in this group of patients. About 15% of patients with acromegaly die from cancer, especially colon cancer, which frequency varies from 2 to 14 times the increase in comparison with the general population.

However, there is an extremely low amount of studies of the upper part of the digestive tract in patients with acromegaly.

The article reflects the results of various domestic and foreign studies on the upper and lower divisions of the gastrointestinal tract of patients with acromegaly, malignant and benign neoplasms of the stomach and colon, diverticular disease in patients with acromegaly, as well as possible prerequisites for their development, based on the pathogenesis of the underlying disease.

Key words: acromegaly, gastrointestinal tract, neoplasms, colon polyps, colon diverticula

Соматотропинома – моноклональная опухоль гипофиза, происходящая из соматотрофов и экспрессирующая избыточное количество соматотропного гормона (СТГ, соматотропин). Гормон роста оказывает на организм прямое и опосредованное воздействие, регулируя секрецию инсулиноподобных факторов роста, особенно инсулиноподобного фактора роста I типа (ИФР-I) – соматомедина С. Длительное воздействие на организм избытка СТГ и ИФР-I приводит к развитию акромегалии – тяжелого нейроэндокринного заболевания у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма, повышая риск смерти и уменьшая продолжительность жизни таких больных [1,2,3].

Одной из причин смерти больных акромегалией является развитие неопластических процессов различной локализации, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта [4–13].

Данные о распространенности онкологических и других патологических образований желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией крайне немногочисленны и противоречивы.

В литературе широко обсуждается распространенность и возможность озлокачествления у данной группы пациентов полипоза толстой кишки, который, по данным клинических рекомендаций по диагностике и лечению акромегалии Американской ассоциации эндокринологов-клиницистов, является одним из 12 наиболее характерных для данного заболевания проявлений [14,15].

Некоторые авторы не выявили повышенного риска злокачественных заболеваний у данной группы больных [16,17]. В то же время, другие исследования указывают на увеличение в 1,5–4 раза риска развития опухолей различной локализации, в том числе, желудочно-кишечного тракта, у больных акромегалией по сравнению с общей популяцией [8–12,18–22].

Исходя из результатов исследования Ciobanu L. и Dumitrascu DL., которые изучали желудочно-кишечный тракт у больных акромегалией, клинически это заболевание ассоциировано с такими осложнениями, как запоры, высокая частота полипов и рака толстой кишки [23], также желчнокаменной болезни у больных, которые получают лечение соматостатином [24].

S. Cheng и соавт., обследуя 408 пациентов с акромегалией из трех медицинских центров Канады на предмет роли диабета и нарушенной толерантности к глюкозе в появлении неоплазий, отметили, что

наиболее частой локализацией для новообразований является желудочно-кишечный тракт (11,5%). При этом, доброкачественные образования также чаще всего встречались в желудочно-кишечном тракте (62%), а злокачественные новообразования, напротив, в щитовидной железе [25].

В исследовании, проведенном F. Volfi и соавт., говорится о том, что наиболее явной в их работе стала корреляция между акромегалией и раком толстой кишки, что является, с их точки зрения, основанием рекомендовать скрининг рака толстой кишки у пациентов с акромегалией, как только им был поставлен диагноз. По их данным, из 19 пациентов, которым была проведена колоноскопия, 8 пациентов были здоровы (42%), у одного пациента (5%) – была обнаружена аденокарцинома восходящей кишки размерами 2,0 x 1,5 см, также у одного пациента – полиповидная гамартрома нисходящей кишки, у остальных пациентов были выявлены: дивертикулярная болезнь и аденомы толстой кишки (32% и 16% соответственно) [26].

Kato K. и соавт. в работе, описывающей случаи больной акромегалией с двумя злокачественными опухолями, в том числе, двенадцатиперстной кишки, путем иммуногистохимического исследования выявили, что клетки опухоли имеют рецепторы к соматостатину 2а, также они положительны к хромографину и синаптофизину, что делает их сходными с нейроэндокринными опухолями [27].

D. Dworakovska и соавт. ретроспективно анализировали результаты колоноскопий 254 пациентов с акромегалией в период с 1992 по 2008 год.

При первой колоноскопии у 10 пациентов был найден рак, у 89 – полипы, из них у 39 пациентов – гиперпластические полипы, у 50 – аденомы толстой кишки. При этом, количество найденных гиперпластических полипов уменьшалось при каждом последующем исследовании толстой кишки. Корреляции между находками при колоноскопии и полом и возрастом выявлено не было.

Обнаружение аденомы при первой колоноскопии достоверно определяло повышенный риск аденомы при последующих исследованиях [28].

Соответственно, исходя из данных вышеописанного исследования, обнаружение полипа на первом исследовании говорит о высокой вероятности найти полип в следующий раз. Но остается непонятным, с чем это может быть связано: с повышением пролиферативной активности клеток или же, напротив, с уменьшением количества маркеров апоптоза, а также, какова роль ИФР-1 в данном процессе.

О. В. Олейник и соавт., проводя исследование больных акромегалией на предмет распространенности новообразований, в том числе, желудочно-кишечного тракта, среди больных акромегалией

(120 человек) выявили доброкачественные новообразования толстой кишки в 35,8% случаев, колоректальный рак – в 4,6% [29].

М. J. E. Wassenaar и соавт., анализируя результаты колоноскопий 107 пациентов, опубликовали следующие результаты: дивертикулы толстой кишки были найдены у 37% пациентов, долихоколон у 34%, аденоматозные полипы – у 34%. Все показатели были повышены в сравнении с контрольной группой [30].

Исходя из данных вышеописанных исследований, вероятность обнаружения патологических образований желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией выше, чем в общей популяции. Однако, однозначного мнения о том, с чем это связано, до сих пор нет.

В ряде исследований показано, что повышенный уровень соматотропного гормона индуцирует повышенное образование ИФР-1 и ИФР-связывающего белка-3. В свою очередь, активируются рецепторы к ИФР-1, вызывая усиленную пролиферацию клеток и рост органов, тогда как ИФР-связывающий белок-3 усиливает апоптоз. То есть, возникновение неопластических процессов является результатом взаимодействия оси ИФР-1/ИФР-связывающего белка-3 [31,32,33,34].

Исходя из результатов исследования D. Dworakowska и соавт., уровень СТГ был повышен у пациентов с гиперпластическими полипами на первой колоноскопии, но разницы в уровне гормона роста при различных гистологических вариантах полипов не было. Из всех 254 пациентов уровень ИФР-1 у пациентов с аденомами толстой кишки значимо не отличался от уровней ИФР-1 у пациентов с нормальной кишкой [28].

В системном обзоре осложнений и заболеваний, ассоциированных с акромегалией, было показано, что при умеренно повышенных концентрациях ИФР-1 развиваются гиперпластические полипы кишки, более высокие концентрации ИФР-1 ассоциированы с аденоматозными полипами [35].

Солидарны в этом вопросе и Kato K. и соавт., которые считают, что ИФР-1 играет решающую роль в развитии злокачественных опухолей [27].

Однако, другие исследователи считают, что первоначальный уровень ИФР-1 никак не влияет на

наличие или отсутствие опухолей, также как половая принадлежность и возраст [25].

М. J. E. Wassenaar и соавт. при обнаружении дивертикулов толстой кишки сделали следующий вывод: гормон роста и ИФР-1 были повышены на момент обнаружения дивертикулов. Долихоколон и аденоматозные полипы ассоциированы только с повышенным уровнем ИФР-1, в то время, как уровень соматотропного гормона оставался в норме [30].

Интересным представляется исследование Dutta P. и соавт., целью которого являлось оценить маркеры пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки больных акромегалией и изучить их зависимость от уровней ИФР-1 и СТГ. В исследовании были включены 32 пациента с акромегалией, 10 здоровых людей (с синдромом раздраженного кишечника) и 10 пациентов с аденокарциномой толстой кишки, не имеющих акромегалии.

Индексы пролиферации значительно различались у больных акромегалией и здоровых пациентов. Экспрессия Ki-67 у пациентов с акромегалией в активной стадии заболевания была  $45.1 \pm 17.7\%$ , в стадии ремиссии –  $45.6 \pm 23.1\%$ , а в здоровой группе –  $10 \pm 5\%$ . В группе контроля экспрессия Ki-67 была только на нижней трети крипт, тогда как у 12 из 32 пациентов с акромегалией экспрессия достигала средней трети, а у 15- отмечалась на всем протяжении крипт. Иммуноокрашивание каспазы-3 было отрицательным у пациентов с акромегалией и контрольной группы. TUNEL был резко положителен у больных с аденокарциномой толстой кишки. Уровень ИФР-1 был выше у пациентов, у которых Ki-67 был положителен на поверхности слизистой оболочки толстой кишки.

Суммируя вышеописанные исследования, становится очевидно, что акромегалия действительно ассоциирована с повышенным риском опухолевых образований желудочно-кишечного тракта. Однако, данные литературы ограничиваются толстой кишкой. Исследований, касающихся верхнего отдела пищеварительного тракта, нами найдено не было, так же, как и исследований, касающихся эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у данной группы пациентов. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

## Литература | Reference

1. Beauregard C., Truong U., Hardy J. et al. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly // J. Clin. Endocrinol.-2003.- Vol.58.- P. 86-91
2. Gibney J., Healy M., Sonksen P. The growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in exercise and sport // J. Endocr. Rev.- 2007.- Vol.- 28.- P. 603-624.
3. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. Consensus statement: medical management of acromegaly // Eur. J. Endocrinol.- 2005.- Vol.153.- P. 737-740.
4. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. Eur J Endocrinol. 2012;167(2):189-98. doi: 10.1530/EJE-12-0084
5. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010;31(3):301-42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
6. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. Q J Med. 1970;39(153):1-16.
7. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9(1):41-58. doi: 10.1007/s11154-007-9063-z.
8. Nabarro JD. Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf).1987;26(4):481-512. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x.
9. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand. 1988;223(4):327-35. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb15881.x.

10. *Etxabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vazquez JA.* Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(3):181–7. doi: 10.1007/BF03344942.
11. *Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN.* An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993;86(5):293–9. doi: http://dx.doi.org/293–299.
12. *Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, et al.* Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95–102. doi:10.1111/j.1365–2265.1994.tb03789.x
13. *Melmed S.M.* *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 2929–2934; Mestrón A., Webb S. M. In: *Endocrine Society. San Francisco 2002; abstract AACE Acromegaly Guidelines Task Force, AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly.* // *Endocr. Pract.* 2011; 10(3): 213–25.
14. *Дедов И. И., Молитвослова Н. Н., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А.* Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. // *Проблемы эндокринологии.* – 2013. – Т. 59, №6. – С. 4  
*De dov I. I., Molitvoslovova N. N., Rozhinskaya L. YA., Mel'nichenko G. A.* Federal'nye klinicheskie rekomendacii po klinike, diagnostike, differencial'noj diagnostike i metodam lecheniya akromegalii. // *Problemy ehndokriologii.* 2013. T. 59, №6. S. 4–18
15. *Baldvinsdottir T, Jonasson J. G., Thorsson A. V.* Epidemiology of pituitary tumorous in Iceland 1955–2007: a Nationwide study. 10<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, 3–7 May, Berlin, Germany. *Endocrine Abstracts* 2008; 16: 315.
16. *Bates A.S., Vant Hoff W., Jones J. M.* Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism* 1995; 44: Suppl 1: 1–5
17. *Baris D, Gridley G, Ron E, et al. Jr.* Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):395–400. doi:10.1023/A:1015713732717
18. *Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, et al.* Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(1):65–71. doi: 10.1111/j.1365–2265.1990.tb03751.x.
19. *Mustacchi P, Shimkin MB.* Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism. *Cancer.* 1957;10(1):100–4. doi: 10.1002/1097–0142(19911015)68:8<1673::AID–CN–CR2820680802>3.0.CO;2–V
20. *Klein I, Parveen G, Gavalier JS, Vanthiel DH.* Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):27–30. doi:10.7326/0003–4819–97–1–27
21. *Ron E, Gridley G, Hrubec Z, et al. Jr.* Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673–7. doi: 10.1002/1097–0142(19911015)68:8<1673::AID–CN–CR2820680802>3.0.CO;2–0
22. *Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K.* The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* 2008;55(1):67–71. doi: http://doi.org/10.1507/endocrj.K07E–010
23. *Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al.* Risk of colorectal neoplasm 42 in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 3484–3489.
24. *Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, et al.* Somatostatin analogs and 43 gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31: 704–710.
25. *Cheng S., Gomez K., Serri O., et al.* The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. *PLoS One.* 2015 May 21;10(5): e0127276. doi: 10.1371/journal.pone.0127276. eCollection 2015
26. *Bolfi F., Miot H. A., Resende M., et al.* Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Nov;57(8):612–6.
27. *Kato K., Takeshita Y., Mitsu H., et al.* Duodenal adenocarcinoma with neuroendocrine features in a patient with acromegaly and thyroid papillary adenocarcinoma: a unique combination of endocrine neoplasia. *Endocr J.* 2012;59(9):791–6. Epub 2012 May 31.
28. *Dworakowska D., Gueorguiev M., Kelly P., et al.* Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 1: 21–28.
29. *Олейник ОВ, Молитвослова НН.* Потенциальные предикторы и частота выявления новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(2):4–7. doi:10.14341/probl20156124–7  
*Oleynik OV, Molitvoslovova NN.* Potential predictors and frequency of detection of thyroid and gastrointestinal tumors in patients with acromegaly. *Problems of endocrinology.* 2015;61 (2):4–7. doi:10.14341/probl20156124–7
30. *Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, et al.* Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (5): 2073–2079.
31. *Baserga R, Prisco M, Hongo A.* IGFs and cell growth. In: Roberts CT, Rosenfeld RG, eds. *The IGF system. Molecular biology, physiology, and clinical applications.* Totowa, NJ: Humana Press;1999, 329–353.
32. *LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT.* Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev.* 1995.143–163.
33. *LeRoith D.* Regulation of proliferation and apoptosis by the insulin-like growth factor I receptor. *Growth Horm IGF Res.* 2000, 1:12–13.
34. *Ng ST, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, et al.* Growth hormone treatment induces mammary gland hyperplasia in aging primates. *Nat Med.* 1997, 3:1141–1144
35. *Colao A, Fferone D, Marzullo P, et al.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. // *Endocr Rev* 2004 25: 102–152
36. *Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, et al.* Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary.* 2012 Jun;15 (2):166–73.