

ОБТЯЖЕНІСТЬ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРОБАНДІВ ТА ЇХ РОДИЧІВ ІЗ НОВОУТВОРЕННЯМИ КИШЕЧНИКА І ХВОРОБОЮ КРОНА

М.Р. Лозинська¹, О.В. Лукавецький², Л.Ю. Лозинська², Н.Р. Калинович²

¹ ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України" м. Львів

Відділення діагностики спадкової патології (директор - проф. О.З. Гнатейко)

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра хірургії № 1 (зав. - проф. О.В. Лукавецький)

Реферат

Як свідчать літературні дані новоутворення щитоподібної залози виявляють у хворих на колоректальний рак та при захворюваннях із високим ризиком виникнення раку цієї локалізації, в тому числі, спадкових. Тому важливим є облік комбінації даних онкологічних захворювань як у пробандів, так і в їх родичів, осіб групи ризику.

Мета. Визначити частоту неоплазій щитоподібної залози серед хворих на колоректальний рак, хворобу Крона, їх родичів та в родичів осіб контрольної групи, мешканців західних областей України.

Матеріал і методи. У роботі використовувалася генеалогічна інформація і медична документація хворих на колоректальний рак проктологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні за період 2002-2015 років. Проведено аналіз родоводів 182 хворих на колоректальний рак, 62 пацієнтів із хворобою Крона та 105 осіб контрольної групи. Діагноз було встановлено на підставі результатів загально-клінічного, лабораторного, ендоскопічного, гістологічного, радіологічного досліджень. Моногенні синдроми спадкового поліпозу було підтверджено з використанням молекулярно-генетичних методів дослідження.

Результати й обговорення. На основі проведеного аналізу родоводів хворих на колоректальний рак було виявлено групу пацієнтів зі спорадичними новоутвореннями, сімейним раком та в складі моногенних синдромів кишечника - синдрому Лінча, аденоматозного і гамартозного поліпозу. Визначено, що частота раку щитоподібної залози становить 1,65% серед хворих на колоректальний рак пацієнтів, мешканців західних областей України. У всіх випадках це захворювання реєстрували у пробандів із спадковою обтяженістю на рак товстої кишки. Частота раку щитоподібної залози серед родичів хворих із колоректальними неоплазіями становить 0,37%, а серед родичів пацієнтів із хворобою Крона - 0,65%, порівняно з контрольною групою - 0,07%. Найбільшу частоту випадків раку щитоподібної залози виявили у сім'ях пробандів із хворобою Крона. Серед хворих на рак щитоподібної залози, родичів пробандів із колоректальними неоплазіями, домінували жінки (14:1).

Висновок. Встановлено, що рак щитоподібної залози частіше трапляється серед родичів пробандів із хворобою Крона порівняно з родичами осіб контрольної групи зі статистично істотною різницею.

Ключові слова: родовід, колоректальний рак, хвороба Крона, рак щитоподібної залози

Abstract

HEREDITARY PREDISPOSITION TO THYROID CANCER IN THE PROBANDS AND THEIR RELATIVES WITH COLORECTAL NEOPLASIA AND CROHN'S DISEASE

M.R. LOZYNSKA¹, O.V. LUKAVETSKYY², L.Y. LOZYNSKA², N.R. KALYNOVYCH²

¹ SI "Institute of Hereditary Pathology of NAMS of Ukraine", Lviv, Ukraine

² The Danylo Haltsky National Medical University in Lviv

According to the literature data, the thyroid tumors were found in patients with colorectal cancer and in the diseases with a high risk of this cancer, including hereditary forms. Therefore, registering combinations of these oncologic diseases in probands, and in their relatives, the individuals in the risk group, is very important.

Aim. To determine the frequency of thyroid neoplasia among patients with colorectal cancer and Crohn's disease, among and their relatives - residents of the western regions of Ukraine.

Material and Methods. The genealogical information and medical records of patients with colorectal cancer of the Proctology Department of the Lviv Regional Hospital during the period from 2002 to 2015 years were used. The pedigree analysis of 182 families of patients with colorectal cancer, 62 patients with Crohn's disease, and 105 healthy individuals of the control group was carried out. The diagnosis was established on the basis of clinical, laboratory, endoscopic, histological and radiological studies. Monogenic syndromes of hereditary polyposis were confirmed using molecular genetic methods.

Results and Discussion. Based on the results of genealogical analysis of probands with colorectal cancer and the data of medical records, a group of patients with sporadic tumors, familial cancer and hereditary colorectal cancer's syndromes (adenomatous and hamartomatous polyposis, Lynch syndrome) was identified. It was determined that the incidence of thyroid cancer is 1.65% among colorectal cancer patients, residents of the western regions of Ukraine. In all cases the disease was revealed in probands with hereditary predisposition to colorectal cancer. The incidence of thyroid cancer among relatives of patients with colorectal neoplasia is 0.37%, and among relatives of patients with Crohn's disease - 0.65%, compared with the control group - 0.07%. The highest incidence of thyroid cancer was observed in the relatives of probands with Crohn's disease, especially

in females. Among the patients with thyroid cancer, and the relatives of probands with colorectal cancer, females exceeded males (14:1).

Conclusion. *The thyroid cancer was significantly more frequently observed among the relatives of the probands with Crohn's disease in comparison with the relatives of the individuals of the control group.*

Keywords: *pedigree, colorectal cancer, Crohn's disease, thyroid cancer, hereditary polyposis syndromes*

Вступ

Щороку в світі реєструється високий рівень захворюваності і смертності від онкологічних захворювань, кожне з яких характеризується генетичною гетерогенністю і клінічним поліморфізмом. Актуальним залишається питання ролі спадкової компоненти у формуванні раку. Діапазон внеску генетичних чинників в етіопатогенез злякисних новоутворень мультифакторної природи є неоднозначним: спадкові форми становлять приблизно 5-10% від усіх неоплазій [1]. Відомо, що другим за поширеністю у світі онкологічним захворюванням для осіб обох статей, що призводить до летальності, є колоректальний рак (КРР), причому відмічено високий відсоток спадкової компоненти у виникненні цього захворювання [1, 2]. Одним із рідкісних новоутворень є рак щитоподібної залози (РЩЗ). Зокрема, в Україні щорічно виявляють близько 15-17 тис. хворих на КРР [2] і 2,2 тис. хворих на РЩЗ [3]. Спадковий медулярний і папілярний РЩЗ часто розвивається при сімейних ракових синдромах кишечника, зокрема, при синдромах спадкового поліпозу: аденоматозному (синдромі Гарднера) і гамартомному (синдромах Ковдена, Баньян-Рілі-Рувалькаба) [4]. Новоутворення щитоподібної залози виявляють також при інших захворюваннях із високим ризиком виникнення КРР, зокрема, при синдромі Лінча [5] та хворобі Крона [6].

Мета роботи - визначити частоту неоплазій щитоподібної залози серед хворих на колоректальний рак, хворобу Крона, їх родичів та в родичів осіб контрольної групи, мешканців західних областей України.

Матеріал і методи

У роботі використовувалася генеалогічна інформація і медична документація хворих на КРР проктологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні за період 2002-2015 років. Прове-

дено аналіз родоводів у 182 хворих на КРР (94 чоловіків і 88 жінок) та 62 - із хворобою Крона (34 чоловіків і 28 жінок). Діагноз було встановлено на підставі результатів загально-клінічного, лабораторного, ендоскопічного, гістологічного, радіологічного досліджень. Моногенні синдроми аденоматозного і гамартомного спадкового поліпозу було підтверджено з використанням молекулярно-генетичних методів дослідження. Проведено аналіз родоводів 105 сімей відносно здорових осіб контрольної групи (50 чоловіків і 55 жінок). Статистичний аналіз результатів порівняння частоти злякисних новоутворень серед родичів пробандів порівняно з родичами осіб контрольної групи проводили з використанням критерію Пірсона χ^2 . Критичний рівень істотності для статистичних критеріїв приймався рівним $p \leq 0,05$.

Результати й обговорення

На основі проведеного аналізу родоводів хворих на КРР було виявлено пацієнтів зі спорадичними новоутвореннями, сімейним раком та в складі моногенних синдромів кишечника - синдрому Лінча I і II, аденоматозного і гамартомного поліпозу. Спадкову обтяженість на КРР було виявлено у 57 (31,3%) пробандів, причому 9 пацієнтів мали синдром Лінча, у 36 хворих підтверджено відповідність 1-2 Амстердамським критеріям діагностики, 8 - мали моногенні синдроми поліпозу кишечника, на тлі яких розвинувся КРР у молодому віці, 2 - мали множинні (від 3 до 10) поліпи і рак прямої і сигмоподібної кишки; 2 - хворіли на запальні захворювання кишечника, асоційовані з КРР. Всі випадки РЩЗ зареєстрували лише у групі пацієнтів із обтяженим на КРР анамнезом. В однієї хворої на КРР (у віці 74 р.) було діагностовано метакхронний рак: РЩЗ (у віці 32 р.) та рак тіла матки (у віці 52 р.). Родовід пробанда був обтяжений на злякисні утворення різної локалізації, які діагностували у 3-х сибсів. Зокрема у сестри розвинувся метакхронний рак: РЩЗ (у віці 35 р.), рак ендометрію та КРР (у віці 55 р.); у молодшого брата - рак нирки (у віці 33 р.), у старшого брата - рак підшлункової залози (у віці 62 р.). В однієї племінниці виявили метакхронний РЩЗ і рак ендометрію, у другій - рак шийки матки. Синдром Лінча в даному випадку виключається, так як батьки не мали новоутворень і померли у віці старше 80 років. У пацієнтки із множинним

аденоматозним поліпозом товстої кишки і КРР (у віці 53 р.) було діагностовано багатовузловий зоб III ступеня (у віці 33 р.) і РЦЗ (у віці 38 р.). У двох її сибсів - брата і сестри, діагностували множинні (від 3 до 10) поліпи товстої кишки (у віці 40 р.), а батько помер від КРР (у віці 62 р.). У двох із 5 пацієнтів із синдромами гамартного поліпозу з автосомно-домінантним типом успадкування, на тлі яких розвинувся КРР, виявили хвору із синдромом Ковдена. У неї діагностували багатовузловий зоб та новоутворення різної локалізації: рак печінкового кута (T3N0M0G1R0), поліпи прямої і ободової кишок, шлунка, шийки матки. У віці 34 р. пацієнтці виконали операцію з приводу фолікулярного РЦЗ. Хвора мала множинні папіломатозні папули та пігментні плями на спині (safe au lait spots). Мати пацієнтки була тричі прооперована з приводу злякисних новоутворень: РЦЗ (у віці 42 р.), раку молочної залози (у віці 58 р.), раку легень (у віці 61 р.), а у сина пробанда виявили дифузний зоб, аденому передньої долі гіпофіза, макроцефалію, макросомію, пігментні плями на тілі, гіпоплазію яєчок. Таким чином, синдром Ковдена повторювався у 3-х поколіннях даної сім'ї. Захворювання не було підтверджене молекулярно-генетичним методом, так як пацієнтка відмовилась від проведення ДНК-діагностики. За даними літератури у пацієнтів із синдромами Ковдена ризик виникнення деяких злякисних новоутворень позакишкової локалізації зокрема, папілярного і фолікулярного РЦЗ, значно перевищує загальнопопуляційний рівень [4]. Отже, частота РЦЗ серед хворих на КРР становить 3(1,65%) за рахунок пробандів із

обтяженим на КРР анамнезом.

Серед групи осіб із хворобою Крона лише у однієї пацієнтки виявили аденому ЩЗ з приводу чого їй було виконано операцію гемітиреоїдектомію (у віці 20 р.). На час встановлення основного діагнозу - хвороба Крона тонкої і товстої кишок (у віці 26 р.), у неї діагностували фіброму молочної залози і міому тіла матки, вроджені вади розвитку кисті руки, а її маму прооперували з приводу раку молочної залози (у віці 42 р.). Частоту РЦЗ серед родичів пробандів із КРР, хворобою Крона порівняно з контрольною групою, наведено в таблиці.

На основі проведених статистичних розрахунків було встановлено істотну вищу частоту випадків РЦЗ серед родичів пробандів із хворобою Крона ($\chi^2=4,83$; $p=0,03$) порівняно з родичами осіб контрольної групи (табл.), на відміну від родичів пробандів із КРР ($\chi^2=0,64$; $p=0,13$). Серед хворих на РЦЗ родичів I і II ступеню спорідненості пробандів із КРР домінували жінки (14:1).

Таким чином, найбільшу частоту випадків РЦЗ виявили у сім'ях пробандів із хворобою Крона. У трьох хворих РЦЗ був асоційований з КРР, у трьох - із раком молочної залози, та по одному випадку - пацієнти мали наступні комбінації метакронного раку: РЦЗ, рак молочної залози, ендометрію і лейкоз; РЦЗ, рак ендометрію і КРР; РЦЗ, рак молочної залози, рак легень.

Висновки

1. Частота РЦЗ серед хворих на КРР становить 1,65% за рахунок пробандів із обтяженим на КРР анамнезом.

Таблиця

Частота раку щитоподібної залози серед родичів пробандів із колоректальним раком, хворобою Крона та осіб контрольної групи на основі аналізу генеалогічної інформації

Родичі осіб, що обстежувалися	Абсолютна кількість родичів пробандів хворих на КРР	Кількість хворих на РЦЗ серед родичів пробандів із КРР, (%)	Абсолютна кількість родичів пробандів із хворобою Крона	Кількість хворих на РЦЗ серед родичів пробандів із хворобою Крона, (%)	Абсолютна кількість родичів контрольної групи	Кількість хворих на РЦЗ серед родичів контрольної групи, (%)
I ступінь спорідненості						
1) батьки	364	2(0,55%)	124	1(0,81 %)	210	1(0,45%)
2) сибси	381	5(1,31%)	88	3(3,41%)	190	0
3) діти	323	0	77	0	135	0
II ступінь спорідненості	1374	2(0,15 %)	635	2(0,31 %)	958	0
Разом	2442	9(0,37%)	924	6(0,65%)*	1493	1(0,07%)

* - виявлена статистично істотна різниця ($\chi^2=4,83$, $p=0,03$) порівняно з контрольною групою

2. Частота РЩЗ серед родичів хворих на КРР становить 0,37 %, серед родичів хворих на хворобу Крона - 0,65 %, порівняно з контрольною групою - 0,07 %. Серед хворих на РЩЗ, родичів пробандів із КРР, домінували жінки (14:1).

3. РЩЗ частіше виявляли серед родичів пробандів із хворобою Крона порівняно з родичами осіб контрольної групи зі статистично істотною різницею.

Література

1. Winawer S.J. A Quarter century of colorectal cancer screening: progress and prospects. *J Clinic Oncol* 2001, 19(18s), 6-12.
2. Zacharasz M.P. The problems of the colorectal cancer screening in Ukraine. *Med. Hazeta "The Health of Ukraine" (Oncology)* 2012, 5(6), 38-39. (Захараш М.П. Проблемы скрининга колоректального рака в Украине. *Мед Газета*

"Здоров'я України" (Онкологія) 2012, 5(6), 38-39).

3. Hulchiy M.V. Thyroid cancer in combination with other thyroid pathology: clinical, diagnostic and treatment peculiarity. Thesis for the degree of Medical science Doctor. K. 2008, 316 p. (Гульчій М.В. Рак щитоподібної залози у поєднанні з іншою тиреоїдною патологією: особливості клініки, діагностики та лікування. Дис. на здобуття наук. ступеня д.м.н. К, 2008, 316 с.)
4. Triggiani V., Giagulli V.A, Tafaro E., Guastamacchia E. Differentiated Thyroid Carcinoma and Intestinal Polyposis Syndromes. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets* 2012, 12, 377-381.
5. Stulp R.P., Herkert J.C., Karrenbeld A., et al. Thyroid cancer in a patient with a germline MSH2 mutation. Case report and review of the Lynch syndrome expanding tumour spectrum. *Hered Cancer Clin Pract* 2008, 6(1), 15-21.
6. Sonu I.S., Blonski W., Lin M.V., et al. Papillary thyroid cancer and inflammatory bowel disease: Is there a relationship? *World J Gastroenterol* 2013, 19(7), 1079-1084.