
REVISIÓN

Neoplasias en la acromegalia. Incidencia del Cáncer de colon

Neoplasms in Acromegaly. Incidence in Colon Cancer

Fiszlejder León. Excoordinador del Sector Neuroendocrinología.

Servicio de Endocrinología. Hospital Carlos G. Durand. CABA, Argentina

RESUMEN

La acromegalia puede estar asociada a cáncer de pulmón, mama, próstata, colon y tiroides. entre los más importantes. La colonoscopia permite la detección temprana de pólipos adenomatosos, cuya localización predominante es el colon descendente.

El hipersomatotrofismo activa mecanismos tumorigénicos: apoptosis, proliferación celular y angiogénesis. Ello puede inducir la transformación maligna de los pólipos intestinales.

El incremento del ácido deoxicolico del líquido biliar de los acromegálicos, puede estimular la proliferación y transformación de las células del epitelio colónico. El dolico colon y el codo pronunciado del colon sigmoideo de estos pacientes retardan el tránsito intestinal, prolonga la exposición al mencionado ácido, aumentando así, la predisposición de los pólipos a su degeneración maligna.

El 45-50 % de los pólipos son visualizados en el colon descendente y generalmente exceden los 10 mm. El carcinoma de colon afecta aproximadamente al 5,5 % de los acromegálicos, siendo generalmente diagnosticados a una edad promedio de 65 años y con un tiempo de evolución mayor de 5 años. Frecuentemente presentan tres o más manchas dérmicas ("skin tags"). Su presencia puede orientar hacia un diagnóstico precoz de esta complicación.

La somatostatina es capaz de modificar la cinética celular del epitelio intestinal. Si bien, no se ha visualizado mediante la colonoscopia una sensible mejoría, se ha observado que la administración del análogo octreotide, induce una estabilización de la evolución tumoral en el 45 % de los enfermos.

Conclusión: Prolongar la sobrevida de los acromegálicos requiere, entre otras medidas de prevención, un seguimiento clínico y colonoscópico periódico. Este debe ser realizado con intervalos de tiempo adecuados, ya que el tratamiento precoz de esta patología intestinal es primordial. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:199-204, 2013**

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: Hipersomatotrofismo, megacolon, tránsito intestinal, pólipos, cáncer

ABSTRACT

Acromegaly can be associated with lung, breast, prostate, colon and thyroid cancers, among the most important malignancies. Colonoscopy allows for an early detection of adenomatous polyps, which are most commonly found in the descending colon. Hypersomatotrophism activates important tumorigenic mechanisms: apoptosis, increased cell proliferation and angiogenesis. These histological and structural changes may lead to the transformation of benign polyps into malignant carcinomas of the colon.

Increased deoxycholic acid in the bile in acromegalic subjects can stimulate the proliferation and transformation of colonic epithelial cells. The presence of a redundant colon and the pronounced sigmoid flexure delay gastrointestinal transit, thus increasing the time of exposure to this acid. This increases the susceptibility of polyps to malignancy.

Recibido: 22-05-2012 Aceptado: 31-10-2012

Correspondencia: León Fiszlejder. Camacú 144 11° A, C.A.B.A 1406.

From 45 to 50 % of polyps detected by colonoscopy are found in the descending colon and, in general, they are larger than 10 mm in diameter. Colon cancer affects approximately 5.5 % of subjects with acromegaly, being diagnosed at an average age of 65 years and with a history of disease longer than 5 years. These patients frequently have 3 or more skin tags. Their presence may lead to an early diagnosis of this complication.

Somatostatin may affect the cell kinetics of the intestinal epithelium. Even if no considerable improvement in the tumor lesions has been viewed on colonoscopy, stabilization of tumor progression has been seen in 45 % of those patients who were treated with high doses of somatostatin analog, octreotide.

Conclusion. In order to extend acromegalic patients survival, regular colonoscopy follow-up, among other measures, should be performed at appropriate intervals, since an early treatment of this disease is vital. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:199-204, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: Hypersomatotropism, megacolon, gastrointestinal transit, polyps, cancer

INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad de los pacientes acromegálicos se correlaciona con los niveles y grado de control de la hipersecreción somatotrófica.

Estudios multicéntricos informan que las enfermedades cardiovasculares (60 %), los accidente cerebrovascular (9-11 %), afecciones del aparato respiratorio (15 %) y las neoplasias (5 %) constituyen las principales causas de muerte en la acromegalia^(1-3,43,44).

Diversas investigaciones han hallado una relación entre la activación del sistema de las IGF y el desarrollo de las neoplasias⁽⁴⁾. La expresión del IGF-I RNA m y sus receptores están presentes en un número considerable de tumores hallados en humanos, donde desempeñan un rol autocrino-paracrino. Una serie de experiencias en animales comprueban que la administración de GH puede estimular el desarrollo y crecimiento tumoral^(4, 5). Asimismo, la IGF-I proveniente de la circulación general, así como la sintetizada localmente, pueden estimular la proliferación celular.

Una revisión de 12 comunicaciones bibliográficas, informa que en la acromegalia, los cánceres de pulmón, mama, próstata y colon, son relativamente más frecuentes⁽⁶⁾.

Asimismo, se ha reportado un aumento de riesgo de cáncer tiroideo en estos enfermos⁽⁴⁵⁾. Estudios ecográficos de tiroides efectuados en 124 acromegálicos arrojaron resultados normales en el 25 % de estos pacientes. El 20 % presentó un bocio difuso y el 54 % exhibió un bocio nodular. Las biopsias realizadas mediante la punción y aspiración con aguja fina (PAF) efectuadas en 36 de estos nódulos, demostró que 9 (7,2 %) de ellos fueron carcinomas papilares⁽⁴⁵⁾.

Otros investigadores han observado resultados similares. Tita P. y col.⁽⁴⁶⁾ estima una prevalencia de 5,6 % de cáncer tiroideo y otros⁽⁴⁷⁾ mencionan

un 4,7 % o un 4,8 %⁽⁴⁸⁾. Un estudio multicéntrico italiano⁽⁴⁹⁾ ha registrado también una baja incidencia (2,3%). No obstante, estudios estadísticos actuales destacan un aumento significativo de la prevalencia del cáncer de tiroides en los acromegálicos. En función de ello, se ha sugerido efectuar en estos enfermos, una ecografía de tiroides como práctica de rutina y complementarla con la PAF, particularmente si el nódulo es mayor de 1 cm. de diámetro⁽⁴⁵⁾.

La utilización de la colonoscopia en las últimas décadas ha facilitado la detección temprana de pólipos intestinales. Estos son considerados como lesiones premalignas. Si bien, los adenomas pueden estar situados tanto en sectores proximales como en los distales del intestino grueso, ellos predominan en el colon descendente, aunque también un 5-6 % pueden ser ubicados en el colon ascendente⁽¹⁸⁾.

La mayor experiencia en este examen, comparándolo con casuísticas anteriores, ha logrado un importante aumento de la detección del cáncer de colon en los acromegálicos⁽⁷⁻⁹⁾.

Informaciones obtenidas mediante revisiones de la casuística, sugieren un incremento en la frecuencia de hallazgos de cáncer esofágico y gástrico en la acromegalia⁽⁹⁾.

En adición, se han reportado casos aislados de acromegalia asociados con mieloma múltiple⁽¹⁰⁾, cáncer óseo⁽¹¹⁾ tumores malignos del sistema nervioso central e hipófisis⁽¹²⁾. Asimismo, es infrecuente la asociación de acromegalia con cánceres de ovario, renal, adrenal, paratiroides, vesícula biliar, colédoco e intestino delgado^(6,9,50). Si bien, se ha observado una mayor incidencia de leucemia en los tratados con GH por déficit de talla, esta hemopatía es infrecuente en la acromegalia⁽¹³⁾.

Por otro lado, un 3 % de los pacientes pueden presentar cáncer de pulmón, páncreas, duodeno o timo secretantes de GH o GHR, configurando el denominado "síndrome de acromegalia ectópica"⁽⁴²⁾.

Neoplasias Intestinales

La patología intestinal que con mayor frecuencia puede ser observada en la acromegalia, es el dolico-colon, los pólipos adenomatosos y el carcinoma de colon. La incidencia de divertículos intestinales es más alta en los acromegálicos que en la población control y ello se correlaciona con las concentraciones de IGF-I y el tiempo de evolución de la acromegalia⁽⁵¹⁾.

Los pólipos intestinales son considerados como lesiones premalignas. Estudios realizados con colonoscopia en acromegálicos activos, demuestran que la presencia de pólipos es frecuente y su tendencia hacia la transformación maligna se incrementa cuando la enfermedad es prolongada. El carcinoma de colon es generalmente muy agresivo y con una alta mortalidad⁽⁵²⁾.

Una historia familiar de poliposis o cáncer intestinal u otros antecedentes genéticos, la edad avanzada y una larga evolución de la enfermedad, son considerados como factores predisponentes al cáncer de colon⁽⁵⁰⁾.

Un 25 % de los acromegálicos cursan con uno o más pólipos en el colon y el 5 % presenta cáncer en este segmento intestinal^(25,26). La secuencia y el tiempo probable de evolución desde el hallazgo de los pólipos hasta el desarrollo del cáncer de colon generalmente es de 10-15 años. Excepcionalmente este lapso de tiempo puede ser de dos años en tumores con un fenotipo muy agresivo^(25,27). La evolución hacia el carcinoma está relacionada con una progresiva acumulación de mutaciones en los oncogenes y en los genes de supresión tumoral⁽²⁶⁾.

El cáncer de colon puede ser, en cierto modo, una complicación previsible. En las últimas décadas, la utilización de la colonoscopia ha mejorado la visualización de estos pólipos, facilitando así su extirpación. Ello ha logrado disminuir la incidencia de cáncer intestinal en la acromegalia⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Si bien, los pólipos pueden estar situados en cualquier sector del intestino, abundan preferentemente en el colon descendente, aunque también, un 5-8 % se ubican en el colon ascendente^(30-32,50-52). Asimismo, las dimensiones de los pólipos son mayores que las observadas en la población general⁽³¹⁻³³⁾.

Se hallado una significativa prevalencia de pólipos cuyos diámetros generalmente exceden los 10 mm (rango = 10-35 mm). No obstante, la colonoscopia frecuentemente fracasa en la detección de pólipos menores de 10 mm^(32,33).

Estos pólipos adenomatosos de los acromegálicos y los hallados en los normales son más frecuentes en hombres mayores de 50 años^(18,24,30).

Los carcinomas de colon son diagnosticados en los acromegálicos con edades promedio de 65 años. Predominan en pacientes con un tiempo probable de evolución generalmente mayor de 5 años, en los que exhiben múltiples "skin tags" (manchas dérmicas pigmentadas) y en los acromegálicos que presentan antecedentes familiares de poliposis de colon^(18,33).

Revisiones de una serie de publicaciones de la casuística relacionada con estudios colonoscópicos, mencionan 25 casos de cáncer entre los 681 acromegálicos examinados^(31,32) y estiman que esta neoplasia afecta el 2,5 al 3,7 % de los pacientes^(33,34). Jenkins y col.⁽²⁴⁾ han hallado seis (5 %) en 129 enfermos. Otros autores⁽³¹⁾ han observado cuatro (6,5 %) pólipos malignos entre 155 pacientes y otros investigadores⁽³¹⁾ identificaron tres carcinomas entre los 100 acromegálicos evaluados.

Estos resultados obtenidos con la colonoscopia son equiparables a los observados en el grupo control. En función de ello, algunos autores consideran que en la acromegalia no existe un aumento significativo del riesgo de transformación maligna de los pólipos intestinales⁽³⁴⁾.

Es probable que las particularidades anatómicas del intestino de estos pacientes, es decir, la mayor longitud (dolicocolon) y la presencia de un codo prominente del colon sigmoideo, dificulten la capacidad y eficacia de la colonoscopia para localizar las lesiones. Además, diferencias metodológicas en la ejecución de estos estudios, podrían justificar las variaciones en la frecuencia de los hallazgos reportados⁽²⁸⁾.

Por otro lado, la persistencia del hipersomatotrofismo postcirugía del adenoma hipofisario, brinda la posibilidad de la recurrencia de esta patología intestinal en tiempo relativamente corto^(18,28).

En consecuencia, se ha sugerido efectuar un seguimiento riguroso mediante exámenes colonoscópicos c /2 o 3 años cuando se ha detectado un pólipo adenomatoso en las primeras consultas, especialmente si este es mayor de 10 mm y también realizar este control en los pacientes que presentan respuestas insuficientes al tratamiento médico de su hipersomatotrofismo^(18,19,24,25).

Asimismo, es apropiado estudiar cada 3 a 5 años a los acromegálicos mayores de 50 años considerados como "curados" e incluso en aquellos cuyas colonoscopias previas fueron normales^(18,19).

En virtud de la similitud estructural entre los tejidos epiteliales de las paredes de la vesícula biliar y las del colon, surge la posibilidad de que también exista cierta susceptibilidad para la formación de pólipos vesiculares en la acromegalia. Recientes

investigaciones han demostrado un incremento de la prevalencia de estos pólipos. No obstante, se requieren futuros estudios para definir si está aumentado el riesgo de desarrollo de carcinoma vesicular en los acromegálicos⁽⁵⁰⁾.

Rol de la GH e IGF-I en la patogénesis de las neoplasias intestinales

El eje somatotrófico ejerce un efecto proliferativo celular. Los sujetos normales que exhiben niveles séricos de GH en el límite superior del rango normal, tienen un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar un cáncer de colon⁽¹⁴⁾.

La hiperreactivación de los receptores de la IGF- del epitelio intestinal de los acromegálicos está involucrada en los procesos de oncogénesis y crecimiento de las neoplasias.

En la acromegalia, los mecanismos tumorigénicos están influenciados por el prolongado incremento de los niveles séricos de GH-IGF-I e IGF-II, elevado "ratio" IGF-I / IGFBP-3 y el hiperinsulinismo. Este induce el descenso de las concentraciones IGF- BP-2 con el consiguiente aumento de la IGF-I libre circulante, incrementando así, su disponibilidad biológica en los tejidos⁽⁵¹⁾. Las concentraciones de esta hormona se correlacionan con el aumento de la proliferación de las "crypt cells" de la mucosa intestinal⁽⁵⁰⁾.

En relación a ello, Colao A. y col.⁽⁵¹⁾ han observado en los acromegálicos una correlación positiva entre los niveles elevados de insulina con la presencia de pólipos (presuntivamente premalignos) y carcinoma de colon. Análogamente, el hiperinsulinismo que acompaña a la intolerancia a la glucosa en la diabetes tipo II, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones neoplásicas en esta enfermedad⁽⁵¹⁾.

Los acromegálicos manifiestan un aumento de las vellosidades del epitelio de las paredes del colon. Los estudios histológicos muestran que estas lesiones presentan un notable incremento de la mitosis celular. Ello se correlaciona, entre otros factores, con los niveles de IGF-I y el tiempo de evolución de la enfermedad⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Las persistentes concentraciones elevadas de IGF-I estimulan importantes mecanismos tumorigénicos; apoptosis, aumento de la proliferación celular y la angiogénesis, influenciando así, el crecimiento de las neoplasias y el de sus eventuales metástasis⁽¹⁷⁾. Es decir, la sobreexpresión de IGF-I puede fuertemente inducir la formación de los pólipos adenomatosos benignos y transformarlos en carcinomas intestinales^(18,19).

Los exámenes histopatológicos de carcinomas de próstata y mamario, demuestran una alta expresión de los RNA m de los receptores de IGF-I e IGF-II. Ello puede ser observado desde las etapas iniciales de la tumorigénesis hasta el desarrollo de las metástasis⁽²⁰⁾.

Investigaciones "in vitro" demuestran que el ácido deoxiursocólico no conjugado del líquido biliar es capaz de estimular la proliferación celular y la transformación en cáncer del epitelio colónico. Se ha observado que los sujetos normales que cursan con concentraciones elevadas de este ácido en el líquido biliar, presentan un alto riesgo de desarrollar un cáncer de colon⁽²¹⁻²³⁾. Los acromegálicos habitualmente exhiben concentraciones altas de ácido deoxiursocólico en el líquido biliar liberado por el colédoco en el intestino. Además, el dólico-colon y el pronunciado codo del colon sigmoideo de estos enfermos provoca enlentecimiento del tránsito intestinal, y el consiguiente aumento del tiempo de exposición del epitelio al ácido deoxiursocólico, ello aumenta la susceptibilidad para el desarrollo del cáncer de colon⁽²²⁻²⁴⁾.

Efectos de la somatostatina sobre el cáncer de colon

El análogo octreotide es el fármaco de elección para el tratamiento médico de la acromegalia y sus beneficios podrían extenderse hacia algunas de sus complicaciones.

Biopsias de cáncer colorrectal demuestran que 4 de los 12 acromegálicos tratados con octreotide, presentan, en la inmunomarcación, un índice KI-67 más bajo que el observado en los estudios previos al tratamiento⁽³⁶⁾.

Investigaciones de la cinética celular en especímenes de biopsias endoscópicas y en tejidos obtenidos durante la cirugía, muestran que el pretratamiento con octreotide, induce un descenso del 15 al 23 % de la fracción de la fase-3 de desarrollo celular (estimada mediante inmunomarcación con timidina-3). Además, presentan una reducción del 27 % en la citometría de flujo. En cambio, no han observado modificaciones en el grupo control que recibió placebo⁽³⁴⁾.

En relación al correlato clínico de estas investigaciones, se ha comunicado que de los 107 pacientes evaluados, aquellos que cursaron con cáncer de colon refractario a la quimioterapia, fueron tratados con una dosis fraccionada de 600 ug/día de octreotide 5 días/semana. En estos acromegálicos se observó una sobrevida de 20 semanas vs. 11 semanas del grupo no tratado. Si bien, no se visualizó

en la colonoscopia una ostensible mejoría, el 45 % de los medicados con este análogo, presentó una estabilización en el desarrollo del tumor⁽¹⁸⁾.

Por otro lado, estudios oncológicos realizados en pacientes con cáncer de colon avanzado que recibieron tres dosis diarias de 150 ug de octreotide o placebo, no hallaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la velocidad de progresión tumoral^(37,38).

CONCLUSIONES

Los estudios epidemiológicos demuestran un incremento de la presencia de pólipos y del riesgo de cáncer de colon en la acromegalia. El aumento prolongado de los niveles de IGF-I/ IGF-bp-3 puede favorecer la transformación maligna de los pólipos⁽¹⁷⁾. El grado de sobre expresión de IGF-I se correlaciona con el desarrollo de adenomas de colon que exhiben un fenotipo agresivo. El carcinoma de colon es generalmente refractario al tratamiento médico-farmacológico.

Prolongar la sobrevida de los acromegálicos requiere, ente otras medidas, un seguimiento colonoscópico con intervalos de tiempo definidos y aceptados en protocolos consensuados, ya que de acuerdo a lo observado en otras patologías graves, el tratamiento precoz de la acromegalia, es primordial.

BIBLIOGRAFÍA

- Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Aztambide S, Gómez M, Halperin I, Morante TL, Moreno, B, Obiols G, de Pablos P, Parano C, Pico P, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Registry (Registro Español de Acromegalia. REA). *Eur J Endocrinol.* 151:439-445, 2004
- Orme SM, Menally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohorte study. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:2730-2734, 1998
- Holdaway IM. Excess mortality in acromegaly. *Horm. Res* 68:166-172, 2007
- Daughday WH. The possible autocrine / paracrine and endocrine roles of insulin- like growth factors in human tumors. *Endocrinology* 27:1-12, 1990
- Ezat S, Melmed S. Are patients with acromegaly an increased risk for neoplasia. *J Clin Endocrinol. Metab.* 72:245-256, 1991
- Molich ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab. Clin. NA.* 21(3):597-614, 1992
- Iuarte EA, Petrini J, Hershman JM. Acromegaly and colon carcinomas. *Ann Intern Med.* 101:627-628, 1984
- Ritter M, Richter WO, Schwandt P. Acromegaly and colon cancer. *Ann Inter Med.* 106:636-637, 1987
- Ron E, Gridley MS, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraument JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 68:1673-1677, 1991
- Hagg E, Asplund K, Holm J. Acromegaly and multiple Myeloman. *Inter Med.* 118:437-438, 1988
- Ratner RE, Hare JW. Association of acromegaly and chondrosarcoma. *South Med J.* 76:1181-1182, 1983
- Gordon BA, Hill FM, Ezrin C. Acromegaly: A review of 100 cases. *Can Med Assoc.* 87:1106-1109, 1962
- Watanabe S, Ymaguchi N, Komiyama A. Risk factors for leukemia occurrence among growth hormone users. *Jpn J Cancer Res.* 80:822-825, 1989
- Scheithauer BW, Kovacs K, Randall R, Horvat H, Laws ER. Pathology of excesssive production of growth hormone. *Clin Edocrinol Metab.* 15:655-681, 1986
- Ma J, Pollak M, Giovannucci E. Prospective study of colorrectal cancer risk in men and plasma levels of insulin like growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst.* 91:620-625, 1999
- Cat A, Dullaart RP, Kleibeuker JH. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.* 56:523-526, 1995
- Khadwala HM, Mc Cutcheon IE, Flyvberg A, Friend KE. The effects of Insulin-Like Factor on the tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 21:215-244, 2000
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev.* 25:102-152, 2004
- Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner, C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monso JP, Besser GM. Insulin-Like Growth factor and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:3218-3221, 2000
- Hellawell GO, Turner GD, Davies GR, Poulson R, Brewster SF, Maculay VM. Expression of the type-Insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Res.* 62:2942-2950, 2002
- Ochsenkuhn T, Bayenoffer E, Meining A, Schinkel M, Thiede C, Nussler, Sakmann M, Hatz R, Neubauer A. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic levels. *Cancer.* 85:1664-1669, 1999
- Bayerdoeffer E, Mannes GA, Richter WO, Ochsensenuckuhn T, Kopcke W, Paumgartner G. Increased deoxycholic levels in men with colorrectal adenomas. *Gastroenterology* 104:145-151, 1993
- Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI, Jenkins PJ, Besser GM, Murph GM, Dowlin RH. Colonic transit influences deoxycholic kinetics. *Gastroenterology* 121:812-822, 2001
- Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe D, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser

- MG.** Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol.* 47:17-22, 1997
25. **Muto T, Bussey HJ, Morson BC.** The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 36:2251-2270, 1975
 26. **Fearon ER, Vogelstien BA.** A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 61:759-767, 1990
 27. **Atkin WS, Morson BC, Cuzick J.** Long-term risk of colorectal cancer after excision of recto sigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 326:658-662, 1992
 28. **Atkin WS, Cuzick J, Northover JM, Wynes DK.** Prevention of colorectal cancer by once-only Sigmoidoscopy. *Lancet* 341:736-740, 1993
 29. **Renahan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer S, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM.** The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:3417-3424, 2000
 30. **Colao A, Balzano A, Ferone D, Panza N, Grande G, Marzullo P, Bove A, Iudice G, Lombardi G.** Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:23-28, 1997
 31. **Vasen HJ, Van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Grifion G, Van Berge Henegouwen GP.** Increased of colonic adenomas in patients with Acromegaly. *Eur J. Endocrinol.* 131:235-237, 1994
 32. **Jostic G, Lewin D, Bickstaff C, Wallace MB.** Colonoscopic miss rates determined by direct comparison of colonoscopy with colon resection specimens. *Am J Gastroenterol.* 97:3182-3185, 2002
 33. **Jenkins PJ, Besser MG.** Acromegaly and cancer a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:2935-2941, 2001
 34. **Melmed S.** Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:2929-2934, 2001
 35. **Ifikhar SY, Watson SA, Morris D.** The effects of long actin somatostatin analog SMS 201-995 therapy on tumor kinetic measurements and serum tumor marker concentrations in primary rectal cancer. *Br J Cancer.* 63:971-974, 1991
 36. **Goldbbberg RM, Moertel CG, Wieland H, Krook Schutt AJ, Veeder M, Maillard J, Danton RJ.** A phase III evaluation of a somatostatin analog (octreotide) in the treatment of patients with asymptomatic advance colon carcinoma. *Cancer* 76:961-966, 1995
 37. **Cascinu S, Ferro ED, Grianti C, Ligi M, Giselli R, Foglietti G, Saba V, Lungarotti E, Calcagano G.** Inhibition of tumor cell kinetics and serum insulin like factor-I levels by octreotide in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 113:767-772, 1997
 38. **Cascinu S, Ferro ED, Catalano G.** A randomized trial of octreotide vs. best supportive care only in advances gastrointestinal cancer patients refractory to chemotherapy. *Br J Cancer.* 71:97-101, 1997
 39. **Tricoli JV, Rall LB, Karaousis CP, Herrera L, Petrelli NJ, Belli GI, Show B.** Enhances levels of insulin-like growth factor messenger RNA in human colon carcinomas. *Cancer Res.* 46:6169-6173, 1986
 40. **Lambert S, Vivaro J, Boniver J, Col-Winkler R.** Normal expression and structural modification of the IGF-I gene in human colorectal tumors. *Int J Cancer.* 46:405-410, 1990
 41. **Kawamoto K, Onodera H, Komdo S, Kan S, Ikreuchi D, Maetani S, Imamura M.** Excessive insulin-like growth factor-I can predict the prognosis of human colorectal cancer patient: correlation with tumor progression, proliferative activity and survival. *Oncology.* 55:242-248, 1998
 42. **Faglia G, Arosio M, Bazzoni N.** Ectopic acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin NA.* 21:575-595, 1992
 43. **Holdaway IM, Rajasootya RC, y Gamble D.** Factors influencing mortality in Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:667-674, 2004
 44. **Fiszlejder L., Fiszlejder PM.** Patología Cardiovascular en la acromegalia. *Rev Argent Endocrinol Metab* 49:124-133, 2012
 45. **Carvalho dos Santos MC, Cortés Nascimento G, Cortés Nascimento AG, Chaves Carvalho V, Cordeiro Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R. Jr, Villar L, Fiterman Albano M, Vasconcelos Alves AR, Veiga Parente C, dos Santos Faria M.** Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary.* DOI 10.1007/s 11102-012-0383-y. Publicado online 21/4, 2012
 46. **Tita P, Ambrosio R, Scallo C, Carta A, Gangeni P, Bondanelli M, Vignen R, Ubert E.C, Pezzino V.** High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 63:161-167, 2005
 47. **Gullu B.E.** Thyroid cancer is the most common cancer associated with Acromegaly *Pituitary.* 13: 242-248, 2010
 48. **Kurimoto M, G.M. Fukuda I, Hizuka N, Takano K.** The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr.J.* 55:67-71, 2008
 49. **Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G.** Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multicenter study. *J. Endocrinol. Invest.* 25:240-2245, 2002
 50. **Lugo G, Pena L, Cordido F.** Clinical manifestations of acromegaly. *International J. Endocrinol.* Vol. 2012, Article ID 540398.10 pages, doi:10. 1155/ 2012/ 540398, 2012
 51. **Wassenar MJE, Cazemier M, Biermasz NR.** Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95:2073-2079, 2010
 52. **Levin B, Liberman A, McFarland B.** Screening and surveillance for early detection colorectal cancer and polyps- *Gastroenterology* 134 (5):1570-1595, 2008
 53. **Ezzart S, Srom C, Melmed S.** Colon polyps in acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 114:754-766, 1991
 54. **Annamafai AK, Gayton E.L, Webb A, Halsall DJ, Rice C, Ibram F, Chaudhry AN, Simpson HL, Beman L, Gurnel M.** Increased prevalence of gallbladder polyps in acromegaly- *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96:E1120-E1125, 2011
 55. **Colao A, Pivonello R, Aurtemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G.** The association of fasting concentrations and colon and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92:3854-3860, 2007