

Trabajo Original



Acromegalia y cáncer de tiroides

DANILOWICZ, K^{a,b}; SOSA, S^{a,b}; GONZALEZ PERNAS, M S^{a,b,c}; AGÜERO, M^{a,d}; ALFIERI, A^{a,e}; BALLARINO, M C^{a,f}; BATTISTONE, MF^{a,g}; BOERO, LE^{a,b}; CHERVIN, A^{a,h}; DIEZ, SM^{a,i}; FAINSTEIN DAY, P^{a,j}; FURIOSO, A^{a,k}; GARCÍA BASAVILBASO, N X^{a,l}; GLERAN, M^{a,j}; GUITELMAN, M^{a,l}; KATZ, D^{a,c}; LOTO, M G^{a,m}; LOWENSTEIN, A^{s,k}; MALLEA GIL, MS^{a,f}; MARTINEZ, M^{a,n}; MIRAGAYA, K^{a,o}; PIGNATTA, A^{a,p}; REYES, A^{s,k}; ROGOZINSKI, AS^{a,k}; SABATE, MI^{a,g}; SERVIDIO, M^{a,q}; SLAVINSKY, P^{a,c}; SZUMAN, G^{a,c,r}; TKATCH, J^{a,i}; VITALE, NM^{a,h}; PITOIA, F^{s,b}.

^a Departamento de Neuroendocrinología SAEM, CABA, Argentina, ^b División de Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina, ^c Sección Neuroendocrinología, FLENI, CABA, Argentina, ^d Servicio de Endocrinología, Hospital Tornú, CABA, Argentina, ^e Servicio de Endocrinología, Hospital Posadas, CABA, Argentina, ^f Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central, CABA, Argentina, ^g Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Austral, CABA, Argentina, ^h Servicio de Endocrinología, Hospital Santa Lucía, CABA, Argentina, ⁱ Servicio de Endocrinología, Hospital Pirovano, CABA, Argentina, ^j Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, CABA, Argentina, ^k Servicio de Endocrinología, Hospital Ramos Mejía, CABA, Argentina, ^l División de Endocrinología, Hospital Durand, CABA, Argentina, ^m Servicio de Endocrinología, Hospital Británico, CABA, Argentina, ⁿ Servicio de Endocrinología, Hospital Milstein, CABA, Argentina, ^o Servicio de Endocrinología, Sanatorio Guemes, CABA, Argentina, ^p Servicio de Endocrinología, Hospital Interzonal San Juan Bautista, Catamarca, Argentina, ^q Servicio de Endocrinología, Hospital Alvarez, CABA, Argentina, ^r Servicio de Endocrinología, Cemic, CABA, Argentina, ^s Departamento de Tiroides SAEM, CABA, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de marzo de 2018

Aceptado el 30 de marzo de 2018

Palabras clave:

Acromegalia

tiroides

cáncer

nódulo

cáncer de tiroides

RESUMEN

Introducción

La acromegalia se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por cáncer. Sin embargo, los datos respecto de la incidencia de cáncer en acromegalia son controvertidos.

Objetivos

Describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de un grupo de pacientes acromegálicos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). Analizar las características de riesgo de recurrencia (RR) y respuesta en el seguimiento (RtaSg) y comparar la evolución con la de pacientes con CDT no acromegálicos.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo multicéntrico de pacientes con diagnóstico de acromegalia y CDT. Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes de bajo RR inicial acromegálicos con una muestra aleatoria de pacientes no acromegálicos con CDT de bajo RR inicial (1:4).

Resultados

Se analizaron 16 pacientes con diagnóstico de CDT y acromegalia. En 93,8% se hizo el diagnóstico por ecografía, sólo el 50% tenían un nódulo tiroideo palpable. En el momento del diagnóstico del CDT, los valores de IGF-1 fueron $1,8 \pm 1,3$ LSN, con 62,5% con acromegalia activa. La histología fue papilar en todos los casos, el 56,3%

variedad clásica y el resto papilar variedad folicular. El 75% de los pacientes presentó un Estadio I (12/16), sólo 3 pacientes Estadio II y 1 Estadio IVb. El RR inicial fue bajo en el 87,6% (14/16), intermedio en 1 paciente y alto en 1 paciente. Las respuestas al final del seguimiento fueron: 86,7% (13/15) sin evidencia de enfermedad, 1 paciente bioquímica incompleta y 1 estructural incompleta. La RtaSg no tuvo diferencias con los no acromegálicos.

Conclusiones

Los pacientes acromegálicos con CDT presentaron predominantemente un bajo RR inicial. Al realizar la comparación con el grupo control, se puede concluir que el CDT en pacientes acromegálicos no presentó una evolución más agresiva.

A B S T R A C T

Introduction

Acromegaly is associated with higher morbidity and mortality due to malignant neoplasms. However, data on the incidence and evolution of thyroid cancer in acromegaly is controversial.

Objetives

To describe the clinical and biochemical characteristics of a group of acromegalic patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). Analyze risk of recurrence (RR), initial response to treatment and response at the end of follow-up (RFU), comparing the outcomes with non-acromegalic patients with DTC.

Patients and methods

Retrospective, multicenter study of 16 acromegalic patients with DTC. Acromegaly control or remission was defined with an IGF-1 ≤ 1 ULN with or without medical treatment (MT) respectively. AJCC Staging System 8th Edition was used for TNM staging, and the initial RR, initial response and RFU were defined according to ATA Guidelines 2015. As a control group, 56 patients with DTC without acromegaly were selected. Statistical analyses were done using SPSS Statistics 2.0.

Results

Median age of patients at the diagnosis of acromegaly was 44 years (range 12-69). Delay in diagnosis of acromegaly was a median of 2.5 years (range 0.5-10). Basal mean IGF-1 level was 3.2 ± 1.2 xULN. Surgery was performed in 85.7%. Post surgically, the best mean IGF-1 was 1.24 ± 0.34 xULN. Control with MT was achieved in 80%, with a median time to control since diagnosis of 21 months (6-132).

Mean age at CDT diagnosis was 46.5 years (18-69). No patient had personal history of cervical irradiation. Most patients (86.7%) had normal thyroid function tests. At the moment of diagnosis of DTC 62.5% of the patients had active acromegaly, IGF-1 of 2.5 ± 1.4 xULN. Median time from CDT diagnosis to acromegaly control was 1 year (0.5-7). Mean DTC tumor diameter of the bigger lesion was 13.7 ± 7.4 mm, being multifocal in 40% of the cases. All were papillary carcinoma, one case an aggressive variety. In 6/15 lymph node dissection was done, 50% with metastasis. One patient had distant metastasis. Radioiodine ablation was given to 87.5%, mean dose 115 ± 64.5 mCi. Twelve of the patients were stage I, 3 stage II y 1 IVb.

Initial RR was low in 14/16, intermediate in 1 and high in 1 patient. RFU was: 13/15 with no evidence of disease, 1 patient with biochemical incomplete response and 1 with structural incomplete response, on average at 47.7 ± 33.3 months of FU. No statistically significant correlations were found between characteristics of the acromegalics and DTC outcomes.

When comparing response on FU between acromegalics and controls no statistically significant differences were found.

Conclusions

The acromegalics with DTC had a low initial RR, that could be related to an early diagnosis of DTC (anticipated bias). We did not find any predisposing factor for unfavourable evolution.

When comparing with the control group, we can conclude that DTC in acromegaly does not have a worse evolution.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia se caracteriza por un exceso crónico de hormona somatotropina (GH) e IGF-1, con aumento en la morbimortalidad, de causa fundamentalmente cardiovascular y cerebrovascular¹. Es una enfermedad poco frecuente, originada en más del 95% de los casos por un adenoma somatotropo².

La prevalencia de acromegalia descrita es de 2,8 a 13,7 casos por 100.000 habitantes^{3,4}. Estudios recientes muestran una razón de mortalidad estandarizada (SMR) de 1,16 a 2,14^{5,6}, menor que en décadas previas como consecuencia de las mejoras terapéuticas. En el seguimiento, valores de GH a menos de 1 ng/ml como objetivo control de la enfermedad, se han vinculado con aumento de la supervivencia⁷, siendo el mejor predictor de supervivencia el nivel de GH, junto con el tiempo de exposición a la misma⁸.

La acromegalia es una enfermedad sistémica que se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por cáncer. Un estudio epidemiológico, retrospectivo sobre 1512 pacientes con acromegalia halló una mortalidad significativamente más alta en la enfermedad activa, de causa vascular y neoplásica. En el análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad fueron: la edad, el valor de GH e IGF-1 al diagnóstico más elevados, la presencia de enfermedad maligna asociada y el antecedente de radioterapia externa⁹.

La exposición prolongada a exceso de GH que induce IGF-1 e IGFBP-3, desregula el ciclo celular de manera impredecible por interferencia en el balance de señales de crecimiento y muerte celular^{10, 11, 12}, lo que podría explicar la mayor incidencia de tumores en este grupo de pacientes. Sin embargo, los datos respecto de la incidencia de cáncer y mortalidad en acromegalia son controvertidos¹³.

La evidencia más fuerte de la asociación con tumores es la relación de la acromegalia con las neoplasias colorrectales, aunque este mayor riesgo es un tema aun en discusión¹⁴. Adicionalmente, algunas publicaciones muestran que los pacientes acromegálicos presentarían una mayor prevalencia de bocio nodular y un aumento del riesgo de cáncer de tiroides (3,2% versus 0,3% comparado con controles)¹⁵.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de un grupo de pacientes acromegálicos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) e identificar la existencia de algún factor que condicione una evolución desfavorable del CDT. Asimismo, analizar las características de riesgo de recurrencia (RR) y respuesta en el seguimiento (RtaSg) y comparar la evolución con la de pacientes con CDT no acromegálicos (grupo control).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo multicéntrico de pacientes con diagnóstico de acromegalia y CDT.

Se definió como remisión de acromegalia: valores de IGF-1 \leq 1 respecto del límite superior normal (LSN) sin tratamiento médico (TM) y enfermedad controlada con IGF-1 \leq 1 LSN bajo TM.

Todos los pacientes presentaron confirmación histológica del

CDT. Se utilizaron los criterios de TNM, estadios según AJCC/TNM Staging System 8va edición y RR inicial, respuesta inicial y al final del seguimiento según la guía de la American Thyroid Association 2015¹⁶.

Se utilizó como grupo control la base de datos de pacientes con CDT de un hospital de referencia. Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes de bajo RR inicial acromegálicos con una muestra aleatoria de pacientes no acromegálicos de bajo RR inicial (1:4) del grupo control.

Se utilizó SPSS Statistics 20.0 para el análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo para resumir las características clínicas de los pacientes. Los resultados se expresaron como media \pm DS para las variables de distribución normal y mediana (con rango intercuartil) para las variables de distribución no normal. Los valores de IGF-1 se expresaron como media \pm DS y rango. Las frecuencias se describieron como porcentajes.

RESULTADOS

Se analizaron 16 pacientes con diagnóstico de CDT y acromegalia. El 81,2% (13/16) fueron mujeres. La mediana de edad al diagnóstico de acromegalia fue de 44 años (rango 12-69 años). La mediana de tiempo estimado de retraso diagnóstico de la acromegalia fue 2,5 años (rango 0,5-10 años). La media de IGF-1 basal fue $3,2 \pm 1,2$ LSN. El tamaño medio del tumor de $16,5 \pm 6,0$ mm, evidenciándose aracnoidocele en 2 pacientes.

En el 85,7% (12/14) de los pacientes con lesión visible se realizó exéresis quirúrgica. En el seguimiento postquirúrgico, el valor medio de mejor IGF-1 fue de $1,24 \pm 0,34$ LSN. La mayoría de los pacientes (93,7%) requirieron tratamiento médico. La mediana de tiempo total de tratamiento médico fue de 34,5 meses (rango 5-66) y el 80% de los pacientes (12/15) logró control de enfermedad. Seis pacientes recibieron radioterapia. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al control de acromegalia fue de 21 meses (6-132 m). El 25% presentaba antecedentes personales de otra neoplasia (1 cáncer de mama, 3 neoplasias de colon -1 adenocarcinoma recto, 2 adenomas colónicos con displasia de bajo grado) (Tabla 1).

La mediana de edad al diagnóstico del CDT fue 46,5 años (18-69). En 93,8% se hizo el diagnóstico por ecografía, sólo el 50% tenían un nódulo tiroideo palpable. Ningún paciente refería antecedentes de irradiación cervical. La mayoría (86,7%) presentaban función tiroidea normal y anticuerpos negativos (75%).

En el momento del diagnóstico del CDT, 62,5% de los pacientes (10/16) presentaban acromegalia activa con valores de IGF-1 de $2,5 \pm 1,4$ LSN. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de CDT al control de la acromegalia fue 1 año (0,5-7).

La histología fue papilar en todos los casos, el 56,3% variedad clásica y el resto papilar variedad folicular. Sólo en un paciente se halló histología agresiva (células altas). El 40% fue multifocal. El tamaño promedio del foco de mayor tamaño fue $13,7 \pm 7,4$ mm. En 6/15 (40%) pacientes se realizó linfadenectomía, el 50% (3/6) presentaban metástasis ganglionar. Sólo un paciente presentó metástasis a distancia (nódulos pulmonares subcentimétricos). El 87,5% recibió dosis

ablativa bajo hipotiroidismo endógeno. La media de dosis fue $115 \pm 64,5$ mCi.

La estadificación de los pacientes acromegálicos con CDT, según AJCC/TNM Staging System 8^{va} edición, y la distribución de los pacientes según riesgo de recurrencia, respuesta inicial y al final del seguimiento según guía ATA 2015 en pacientes con acromegalia y CDT pueden apreciarse en la tabla 2.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar características de los pacientes (edad al diagnóstico del CDT, tiempo desde el diagnóstico del CDT al control de la acromegalia, IGF-1 al momento del diagnóstico del CDT) con el estadio, el RR inicial, la respuesta inicial y la respuesta al final del seguimiento (Tabla 3 a y b).

Al comparar 14 pacientes acromegálicos y 56 controles de bajo RR inicial (relación 1:4), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por género, media de edad al diagnóstico de CDT, histología, tamaño tumoral y mediana de tiempo de seguimiento entre ambos grupos (Tabla 4) así como tampoco en la respuesta en el seguimiento (Tabla 5).

Tabla I. Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de la población de pacientes acromegálicos y datos referidos al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de base. * 2 pacientes presentaron aracnoideocelular.

Mediana de edad al diagnóstico de acromegalia	44 años (12-69)
Género femenino	81,2% (13/16)
Alteración de la glucemia	31,5% (5/16)
Antecedentes personales de otra neoplasia	25% (4/16) Cáncer de mama (1) Cáncer colorrectal (1) Adenoma colorrectal (2)
Mediana de tiempo de retraso diagnóstico	2,5 años (0,5-10)
Mediana de tiempo de acromegalia activa previo al tratamiento	6 meses (1-60)
Media IGF-1 basal	$3,2 \pm 1,2$ LSN
Tamaño medio del adenoma (n= 14)*	$16,5 \pm 6$ mm (7-25)
Tratamiento quirúrgico	85,7% (12/14)
Media de mejor IGF-1 postquirúrgica	$1,14 \pm 0,36$ LSN (0,74-1,86)
Tratamiento médico (TM)	93,7% (15/16)
Mediana de tiempo total de TM	34,5 m (5-66)
Control con TM	80% (12/15)
Radioterapia	37,5% (6/16)
Mediana de tiempo desde dx al control	21 meses (6-132)

Tabla II. Estadificación de CDT según AJCC/TNM Staging System 8va edición; riesgo de recurrencia y respuestas inicial y al final del seguimiento según guía ATA 2015 en pacientes con acromegalia y CDT.

Estadio	I	12/16 (75%)
	II	3/16 (18,7%)
	IVb	1/16 (6,3%)
RR inicial	Bajo	14/16 (87,6%)
	Intermedio	1/16 (6,2%)
	Alto	1/16 (6,2%)
Respuesta inicial	Excelente	6/16 (37,5%)
	Indeterminada	6/16 (37,5%)
	Bioquímica incompleta	3/16 (18,7%)
	Estructural incompleta	1/16 (6,3%)
Respuesta en el seguimiento	Sin evidencia de enfermedad	13/15 (86,7%)
	Bioquímica incompleta	1/15 (6,65%)
	Estructural incompleta	1/15 (6,65%)

Tabla III: a y b. Análisis de potenciales factores de condicionamiento de la evolución del CDT en pacientes acromegálicos entre grupos clasificados de acuerdo a estadio, riesgo de recurrencia inicial y respuestas inicial y en el seguimiento.

a)

Pac.	Estadio	Riesgo de Recurrencia	Respuesta inicial	Respuesta seguimiento	Edad al Dx CDT (años)	TpoDx CDT-control acro (años)	IGF-1 al Dx CDT (LSN)
1	1	Bajo	Bioquímica incompleta	-	37	0,25	4,8
2	2	Bajo	Excelente	Sin evidencia de enfermedad	64	3	1,7
3	1	Bajo	Excelente	Sin evidencia de enfermedad	58	-	0,4
4	1	Bajo	Indeterminada	Sin evidencia de enfermedad	43	1	0,9
5	1	Bajo	Bioquímica incompleta	Sin evidencia de enfermedad	37	3	-
6	2	Bajo	Indeterminada	Sin evidencia de enfermedad	58	1	1,6
7	1	Bajo	Indeterminada	Sin evidencia de enfermedad	50	-	4,4
8	1	Bajo	Excelente	Sin evidencia de enfermedad	35	-	1,1
9	1	Bajo	Excelente	Sin evidencia de enfermedad	62	-	0,7
10	1	Bajo	Excelente	Sin evidencia de enfermedad	36	0,5	1,1
11	1	Bajo	Excelente	Sin evidencia de enfermedad	18	7	3,1
12	2	Intermedio	Excelente	Sin evidencia de enfermedad	69	3,6	1,3
13	1	Bajo	Indeterminada	Sin evidencia de enfermedad	37	0,5	1,3
14	1	Bajo	Indeterminada	Sin evidencia de enfermedad	68	-	1
15	1	Bajo	Bioquímica incompleta	Bioquímica incompleta	38	4	1,9
16	4b	Alto	Estructural incompleta	Estructural incompleta	66	-	2,3

b)

	Estadio	RR inicial	Respuesta inicial	Respuesta en el seguimiento
Edad al dx CDT	--	p = 0,5	p = 0,2	p = 0,3
Tiempo dx CDT – control acro	p = 0,2	p = 0,2	p = 0,6	p = 0,3
IGF-1 al dx CDT	p = 0,5	p = 0,2	p = 0,7	p = 0,1

Tabla IV. Características de los pacientes de bajo riesgo de recurrencia (BRR): distribución por género, media de edad al diagnóstico de CDT, histología, media de tamaño tumoral y tiempo de seguimiento. *Histología: CPTcl, papilar clásico; CPTvf, papilar variedad folicular.

Pac. BRR	Género (F= femenino, M= masculino)	Media de edad al Dx de CDT (años)	Histología*	Tamaño tumoral (mm, rango)	Mediana de tiempo de sgto (meses, rango)
Acro (n = 14)	F 78,6% (11/14) M 21,4% (3/14)	$47,1 \pm 16,8$	CPTcl 64,3% (9/14) CPTvf 35,7% (5/14)	12,6 (5-30)	36 (6-120)
Controles (n = 56)	F 82,2% (46/56) M 17,8% (10/56)	$48,1 \pm 16$	CPTcl 80,3% (45/56) CPTvf 19,7% (11/56)	12,7 (4-38)	52 (6-219)
Valor p	0,71	0,99	0,31	0,81	0,24

Tabla V. Distribución absoluta y porcentual de respuestas en el seguimiento en pacientes acromegálicos y controles de bajo riesgo de recurrencia

Respuesta al final del seguimiento	Sinevidenciade enfermedad	Indeterminada	Bioquímica incompleta	Estructural incompleta	Rta. Acro vs controles
Acromegálicos	12 85,8%	1 7,1%	1 7,1%	0	p = 0,14
Controles	36 64,3%	15 26,7%	2 3,5%	3 5,5%	

DISCUSIÓN

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, pero de alto impacto en la morbi-mortalidad⁽¹⁷⁾. Si no es adecuadamente tratada, conduce inexorablemente a complicaciones serias⁽¹⁸⁾. La mortalidad en la acromegalia se debe a enfermedad cardiovascular (60%), enfermedad respiratoria (25%) o enfermedad maligna (15%)⁽¹⁹⁾. El diagnóstico temprano así como un tratamiento eficaz son claves para disminuir la tasa de complicaciones y aumentar la supervivencia. No obstante, aún hoy existe un retraso diagnóstico significativo⁽²⁰⁾. Un diagnóstico precoz junto con terapias que logren el control bioquímico se acompañan de un mejor pronóstico, mejor calidad de vida y disminución de las comorbilidades. En un estudio de 324 pacientes con acromegalia evaluados entre 1981 y 2006 se observó que las morbilidades al momento del diagnóstico no cambiaron a lo largo del tiempo, mostrando aún hoy las dificultades en el diagnóstico⁽²¹⁾.

Diferentes estudios han hallado una SMR de 1,3 a 3^(5, 7, 22-24). Si bien se describe una disminución significativa de la SMR, aún permanece elevada, siendo la exposición a la GH acumulada el factor clave determinante de la mayor morbimortalidad⁽⁸⁾. El tratamiento multimodal junto con un manejo cuidadoso de las comorbilidades se ha asociado a una reducción de la mortalidad, tal como se observa en el análisis retrospectivo de 442 pacientes acromegálicos en México con una razón total de mortalidad estandarizada de 0,72 (95% de intervalo de confianza -CI-, 0,41-1,03)⁽²⁵⁾, con una prevalencia de cáncer de 4,7%, siendo el cáncer la causa más frecuente de muerte. En esta serie la presencia de neoplasia maligna se asoció con la edad y los valores basales de GH mayores a 10 ng/ml, mostrando una asociación entre cáncer y la severidad de la acromegalia.

El IGF-1 es un factor de estímulo en el proceso tumorigénico, ejerciendo *in vitro* efectos proliferativos; además tiene propiedades proangiogénicas y antiapoptóticas. El eje GH/IGF-1 podría estar ligado al desarrollo de cáncer. La incidencia de cáncer en pacientes con déficit de GH o síndrome de Laron es nula⁽²⁶⁾. Mujeres sin acromegalia, con cáncer de mama tienen concentraciones séricas de GH e IGF-1 significativamente más altas que las mujeres sin cáncer, y valores de IGF-1 en terciles superiores se acompañan de mayor riesgo de cáncer de mama que en mujeres menopáusicas⁽²⁷⁾. Concentraciones séricas de IGF-1 en el quintil superior del rango de normalidad se asociaron también significativamente a un riesgo mayor de cáncer de próstata, 18 veces más alto en hombres mayores de 60 años de edad⁽²⁸⁾.

Las dificultades en determinar la incidencia real de cáncer en la acromegalia se basa en la rareza de la enfermedad junto con la dificultad para reclutar grandes series para análisis estadísticos. Si la acromegalia es un factor independiente para el desarrollo de cáncer es una pregunta en discusión. En una serie Argentina de 69 pacientes acromegálicos, el riesgo de adenomas y lesiones neoplásicas avanzadas (LNA) fue mayor en el grupo de acromegalia en comparación con el grupo control, siendo ambos resultados estadísticamente significativos: adenomas OR 2,54 (IC 1,22-5,25) $p = 0,005$, LNA OR 7,3 (2,4-25), $p = 0,00$ ⁽²⁹⁾. Diferentes estudios confirman un aumento significativo

en la prevalencia de cáncer colorrectal⁽³⁰⁾. La prevalencia de adenomas colónicos es significativamente más alta que en la población control ($P = 0,035$)⁽³¹⁾. El desarrollo de adenomas colónicos correlaciona significativamente con los niveles séricos de GH ($P < 0,05$) e IGF-1 ($P < 0,005$)⁽³⁰⁾. Estudios epidemiológicos en sujetos no acromegálicos han demostrado una asociación positiva entre el desarrollo de cáncer colorrectal y valores séricos de IGF-1 en el rango superior de la normalidad⁽³²⁾. En la acromegalia se ha encontrado una razón de probabilidad alta para carcinoma de colon (2,04-4,35)^(33,34), sin aumento de la mortalidad⁽³³⁾, pero con mayor mortalidad por cáncer de colon en relación con altos niveles de GH⁽³⁵⁾.

La acromegalia se asocia a un riesgo aumentado de diferentes tumores. Un estudio multicéntrico epidemiológico halló que 6,8% de los pacientes acromegálicos tienen cáncer (3,1% cáncer de mama en las mujeres y 1,2% cáncer de colon)⁽³⁶⁾. Nabarro y colaboradores hallaron 4 veces más riesgo de cáncer de mama en pacientes mujeres con acromegalia⁽³⁷⁾. Wright y colaboradores describen sobre 194 pacientes, 18% de mortalidad por cáncer, 70% correspondiente a pulmón e intestino⁽³⁸⁾. Sin embargo, en el estudio de Orme y colaboradores no hubo aumento en la mortalidad por cáncer, exceptuando la mortalidad por cáncer de colon, en comparación con la población sana⁽³⁵⁾.

No obstante, datos del Registro Alemán de Acromegalia que analizó la razón de incidencia estandarizada (RIE) de cáncer comparada con la población general no halló diferencias. La incidencia de cáncer global fue levemente pero no significativamente más baja en la acromegalia que en la población general (SIR, 0,75; 95% intervalo de confianza, 0,55 a 1,00; $P = 0,051$)⁽³⁹⁾. Un estudio danés halló un riesgo levemente más alto de cáncer en acromegalia⁽⁴⁰⁾.

Las cinco series más grandes que compararon tasas globales de cáncer en acromegalia comparado con la población general, tuvieron resultados contradictorios con mayor RIE en tres de ellas⁽⁴¹⁻⁴³⁾ y menor o igual RIE en las dos restantes^(35,39). Más allá de estas controversias, en presencia de neoplasia y acromegalia activa, esta última debe ser tratada de manera agresiva para lograr el control bioquímico, evitando el potencial efecto proliferativo de IGF-1⁽¹⁴⁾.

La tiroides se modifica en términos funcionales y estructurales en el contexto de la acromegalia. El exceso de GH e IGF-1 se acompaña de crecimiento tiroideo. En estudios experimentales IGF-1 aumenta la proliferación de células tiroideas porcinas y de rata, a la vez que potencia la proliferación de células tiroideas mediadas por TSH⁽⁴⁴⁾. La presencia de bocio se describe en 25 a 90% de los pacientes acromegálicos⁽⁴⁵⁾, con bocio multinodular en el 65%⁽⁴⁶⁾, y con una correlación positiva entre el volumen tiroideo y los niveles de GH e IGF-1⁽⁴⁵⁾. El riesgo de desarrollar nódulos tiroideos aumenta con la duración de la enfermedad. La fisiopatología estaría relacionada con el efecto proliferativo y anti-apoptótico de IGF-1 en los tirocitos y la presencia de receptores de IGF-1 en estas células. En una revisión de diferentes estudios se halló una razón de probabilidad (OR) de 3,6 (95% CI 1,8-7,4) para enfermedad nodular tiroidea comparada a controles sanos o con otras enfermedades

hipofisarias⁽⁴⁸⁾.

Nuestro estudio constituye una de las series más grandes de pacientes acromegálicos con CDT reportados en la literatura y el primero que compara el comportamiento con un grupo control.

Wolinski y colaboradores hallaron una prevalencia de 4,3% de cáncer de tiroides, mayor que en un grupo control⁽⁴⁸⁾. Tirosh y Shimon⁽¹⁵⁾ hallan también una frecuencia mayor de cáncer de tiroides comparado con los controles (3,2% versus 0,3%), siendo principalmente subtipo papilar (43/47 tumores), con baja mortalidad⁽⁴⁸⁾. Una serie Argentina describe una prevalencia de cáncer de tiroides de 11% sobre 34 pacientes acromegálicos⁽⁴⁹⁾. En resumen, los reportes describen una frecuencia de cáncer de tiroides en acromegalia de 1,2%⁽⁵⁰⁾ a 11%^(49,51,52). Es de destacar que en esta última serie se menciona la presencia de otros factores de riesgo ambientales como la deficiencia de yodo y la radiación derivada del accidente nuclear de Chernobyl en la población estudiada, sumado al estudio de nódulos menores de 1cm en caso de presentar características sospechosas de malignidad.

En la serie de Mercado y colaboradores, el cáncer de tiroides fue la neoplasia maligna más frecuente, hallada en un tercio de los pacientes con cáncer, siendo un total de 7 pacientes, 5 de los cuales tuvieron carcinomas papilares clásicos y 2 fallecieron de tumores anaplásicos (uno con acromegalia activa y otro controlada)⁽²⁵⁾.

Gullu y colaboradores⁽⁵³⁾ encontraron lesiones malignas en 15% de 105 pacientes con acromegalia, siendo el cáncer de tiroides la lesión más frecuente en 4,7%, seguido de cáncer de colon y mama. El cáncer de tiroides fue más frecuente en el género masculino (P= 0,046), y valores altos de GH se asociaron con más riesgo de desarrollar cáncer (P= 0,046).

Ruchala y colaboradores describen en un metaanálisis⁽⁵⁴⁾ sobre 5000 pacientes, 6,3% de cáncer de tiroides, (papilares 86% y foliculares 14%). En un estudio caso-control brasileño sobre 124 acromegálicos se halló un aumento en la prevalencia de cáncer de tiroides comparado con el grupo control, con una razón de probabilidad de 10,21 (P= 0,0011, 95% CI 2,17 a 48,01), con 20,1 % de bocio difuso y 54% de bocio nodular. Sobre estos hallazgos los autores propusieron el estudio ecográfico tiroideo de rutina en los pacientes con acromegalia seguido de punción aspirativa con aguja fina cuando sea necesario⁽⁵⁵⁾.

En nuestra serie, los pacientes acromegálicos con CDT presentaron predominantemente un bajo RR inicial, lo que podría vincularse al diagnóstico temprano del CDT (sesgo de anticipación) como ocurre en la población general, y con una evolución similar al grupo control.

Adicionalmente, parecería que la estratificación por riesgo de recurrencia es igualmente útil en este grupo de pacientes, demostrando la idéntica evolución inicial y a largo plazo de pacientes con bajo riesgo de recurrencia, lo que demostraría que a pesar de la presencia de un factor de carcinogénesis, esto no se asocia a un peor pronóstico.

CONCLUSIÓN

Estudios recientes describen mayores tasas de neoplasias malignas tiroideas en la acromegalia comparado con estudios previos, que podría vincularse como en la población sana a un sesgo de anticipación en el diagnóstico.

En nuestra población de pacientes con acromegalia no identificamos factores pronósticos que condicionen una evolución desfavorable del CDT.

Al realizar la comparación con el grupo control, se puede concluir que el CDT en pacientes acromegálicos no presentó una evolución más agresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Melmed S. Acromegaly.** N Engl J Med. 1990; 322: 966-977.
2. **Melmed S. Acromegaly.** N Engl J Med. 2006; 355: 2558-2573.
3. **Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ.** Nationwide survey of acromegaly in South Korea. Rare disease study group, Science and Research Committee, Korean Endocrine Society. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 78: 577-585.
4. **Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, Thorson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R.** The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol. 2015; 173: 655-664.
5. **Dekkers OM J, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandembroucke JP.** Mortality in acromegaly: a metaanalysis. Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:61-7.
6. **Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM.** Mortality in patients with pituitary disease. Endocrine Reviews. 2010; 31:301-42.
7. **Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD.** Factors Influencing Mortality in Acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89:667-674.
8. **Varadhan L, Reulen RC, Brown M, Clayton RN.** The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. Pituitary. 2016; 19:251-261.
9. **Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M;** Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. Eur J Endocrinology. 2012; 167:189-98.
10. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.** Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis and Management. Endocr Rev. 2004; 25:102-152.

11. **Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM.** Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64:115-121.
12. **Jenkins P, Besser M.** Acromegaly and Cancer: A Problem. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2001; 86:2935-2941.
13. **Boguszewski CL, Ayuk J.** Acromegaly and cancer: An old debate revisited. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175:R147-R156.
14. **Melmed S.** Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2929-34.
15. **Tirosh A, Shimon I.** Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary.* 2017; 20:70-75.
16. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26:1-133.
17. **Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK.** Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41:95-102.
18. **Melmed S.** Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355:2558-2573.
19. **Wright AD, Hill DM, Lowy C Fraser TR.** Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970; 39:1-16.
20. **Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A.** Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2035-2041.
21. **Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes Vidal CM, Freda PU.** Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72:203-208.
22. **Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS.** Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1613-7.
23. **Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O.** Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58:86-91.
24. **Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN.** An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993; 86:293-9.
25. **Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G.** Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:4438-46.
26. **Shevah O, Laron Z.** Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. *Growth Horm IGF Res.* 2007; 17:54-7.
27. **Rehnan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M.** Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004; 363:1346-53.
28. **Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M.** Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science.* 1998; 279:563-6.
29. **Battistone MF, Loto M, Katz D, Aguero M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, Danilowicz K, Sosa S, Diez S, Donoso M, Fainstein Day P, Furioso A, Glerean M, Mallea Gil S, Martinez M, Miragaya K, Rogozinski A, Sabaté MI, Servidio M, Slavinsky P, Stalldecker G, Tkatch J, García Basabilbaso N, Caldo IF, Lubieniecki D, Guitelman M.** Riesgo aumentado de lesiones colónicas preneoplásicas en acromegalia: estudio multicéntrico caso control. Resultados preliminares. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017; 54:169-175.
30. **Jenkins PJ, Besser M.** Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2935-41.
31. **Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, Rossi G, Bartalena L, Martino E.** Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1351-6.
32. **Manousos O, Souglakos J, Bosetti C, Tzonou A, Chatzidakis V, Trichopoulos D, Adami HO, Mantzoros C.** IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83:15-7.
33. **Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G.** Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14:3484-9.
34. **Rehnan AG, O'Connell J, O'Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, Shalet SM.** Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res.* 2003; 35:712-25.
35. **Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE.** Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2730-4.
36. **Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A.** Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:84-90.
37. **Nabarro JD.** Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987; 26:481-512.
38. **Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR.** Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970; 39:1-16.
39. **Petroff D, Tonjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou CH, Stalla G, Jaurisch-Hancke C, Mai M, Schopol J, Schofl CH.** The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:3994-3902.
40. **Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, Nielsen EH, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL.** Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:2182-2188.

41. **Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni, JF.** Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1991; 68:1673-1677.
 42. **Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjær L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF.** Acromegaly and cancer risk: A cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002; 13:395-400.
 43. **Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Välimäki MJ, Markkanen H, Niskanen L, Ebeling T, Jaatinen P, Jounala M, Pukkala E.** Increased cancer incidence in acromegaly--a nationwide survey. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72:278-279.
 44. **Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, Ingbar SH.** Insulinlike growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves'-IgG. *Endocrinology*. 1986; 119:940-942.
 45. **Chanson P, Salenave S.** Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3:17.
 46. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.** Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004; 25:102-52.
 47. **Miyakawa M, Saji M, Tsushima T, Wakai K, Shizume K.** Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:973-8.
 48. **Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M.** Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014; 9: e88787.
 49. **Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, Lowenstein A.** Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012; 56:300-304.
 50. **Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F, Liuzzi A; Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology.** Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25:240-5.
 51. **Dagdelen S, Cinar N, Erbas T.** Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2014; 17:299-306.
 52. **Dogansen SC, Salmaslioglu A, Yalin GY, Tanrikulu S, Yarman S.** Evaluation of natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2019; 22:29-36.
 53. **Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P.** Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 2010; 13:242-8.
 54. **Rucha a M, Szczepanek-Parulska E, Fularz M, Woli ski K.** Risk of neoplasms in acromegaly. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012; 16:111-7.
 55. **Dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR, Parente CV, dos Santos Faria M.** Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary*. 2013 16:109-14.
-

