

Monografía

Neoplasias malignas en acromegalia



S. Sosa*, K. Danilowicz, R.M.Gómez†

División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín-UBA, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2018

Aceptado el 4 de junio de 2018

Palabras clave:

Acromegalia

Cáncer

Incidencia

Mortalidad

Título abreviado:

Neoplasias malignas en acromegalia

R E S U M E N

La asociación entre acromegalia y cáncer ha sido hipotetizada, aunque no existe evidencia clara que defina los mecanismos causales. Los estudios que evaluaron incidencia de cáncer y mortalidad en población acromegálica, aportan información contradictoria. La mayor controversia de la relación entre acromegalia y cáncer es respecto del cáncer colorrectal. Sin embargo, en la actualidad, el cáncer diferenciado de tiroides es el más frecuente en este grupo. Resulta vital el abordaje integral de la acromegalia con el objetivo de lograr control de la enfermedad y de las comorbilidades, que permitan disminuir el impacto en la calidad de la vida y sostener expectativas de vida e incidencia de neoplasias malignas comparables a la población general.

Malignant neoplasms in acromegaly

A B S T R A C T

The association of acromegaly and cancer has been suggested, but there is a lack of evidence of causal mechanisms. Studies that evaluated cancer incidence and mortality in acromegaly, provided contradictory information. The major controversy is about colorectal cancer but thyroid differentiated carcinoma is currently the most frequent. A comprehensive approach is of utmost importance in order to achieve control of the disease and comorbidities, which can reduce the impact on quality of life and sustain life expectancy and incidence of malignancies comparable to the general population.

Keywords:

Acromegaly

Cancer

Incidence

Mortality

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drasoledadsosa@yahoo.com.ar (Soledad Sosa)

Introducción

La acromegalia consiste en un trastorno endocrino caracterizado por hipersecreción de hormona de crecimiento (*growth hormone*, GH) y subsiguiente elevación del factor de crecimiento insulinosímil tipo 1 (*insulin-like growth factor type 1*, IGF-1) con sus conocidas consecuencias clínicas¹.

La exposición prolongada a exceso de GH que induce IGF-1 y proteína ligadora de IGF tipo 3 (*insulin-like growth factor binding protein type3*, IGFBP-3) desregula el ciclo celular de manera impredecible por interferencia en el balance de señales de crecimiento y muerte celular²⁻⁴.

La asociación entre acromegalia y cáncer ha sido hipotetizada, aunque no existe evidencia clara que defina los mecanismos causales. Los estudios que evaluaron incidencia de cáncer y mortalidad en población acromegálica, aportan información contradictoria.

Los pacientes con acromegalia tienen en la actualidad mayor expectativa de vida, que pone en evidencia el aumento de la incidencia de cáncer relacionado con la edad^{4,5}. Por otra parte, la acromegalia conlleva riesgos por las comorbilidades asociadas (hipertensión arterial, cardiomiopatía, diabetes mellitus, síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño) que pueden influir sobre el riesgo de cáncer y mortalidad⁶. Adicionalmente se postula la contribución de alteraciones genéticas y epigenéticas, independientemente del status hormonal^{2,7,8}.

Este trabajo busca analizar los datos disponibles respecto de la asociación de acromegalia y cáncer y el potencial impacto que produce el grado de control de la enfermedad.

Discusión

Fisiopatología

La GH, la proteína de unión de GH (*GH binding protein*, GHBP), el receptor de GH (*growth hormone receptor*, GHR), los factores IGF-1 e IGF-2, los receptores tipo 1 y 2 de IGFs (IGF-R1, IGF-R2), los seis subtipos de IGFBPs (1 a 6) y las proteasas de IGFBP, participan en la regulación del crecimiento y procesos metabólicos normales^{9,10}.

Luego de la secreción, 45-50% de la GH se une a GHBP⁹. Al alcanzar la superficie celular, GH se une al GHR que se encuentra predimerizado y activa diferentes cascadas de señalización intracelular: quinasa Janus 2/proteína transductora de señal y activadora de transcripción (*Janus Kinase 2/ Signal Transducer and Activator of Transcription protein*, JAK2/STAT), proteína quinasa activada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) y quinasa de fosfatidilinositol-3/serina-treonina quinasa (*phosphatidylinositol-3 kinase/serine-threonine kinase*, PI3K/Akt)⁹.

En el hígado GH induce secreción de IGF-1, que se transporta en plasma en un complejo ternario constituido por IGFBP y la subunidad ácido-lábil (*acid labile subunit*, ALS). Menos de 1% de IGF-1 circula libre y ejerce su acción a través de IGF-R, receptores de tipo tirosina-quinasa^{11,12}.

IGF-R1 es altamente homólogo al receptor de insulina (IR) y tiene actividad mitogénica. La señalización posreceptor incluye fosforilación de la familia de proteínas sustrato del IR (*insulin receptor substrate*, IRS) y activación de dos vías intracelulares: Ras-Raf-Mek-Erk, actualmente denominada MAPK, con efecto mitogénico y PI3K/Akt que media respuestas metabólicas (activación de enzimas relacionadas con gluconeogénesis, captación de glucosa, síntesis de proteínas

y lipogénesis) y de crecimiento celular (inducido por mTOR, por sus siglas en inglés, *mammalian Target of Rapamycin*)¹⁰.

IGF-1 es un agente proliferativo potente que afecta casi la totalidad de tipos celulares, mediado de manera predominante por vía MAPK y tiene efecto antiapoptótico mediado por vía PI3K/Akt³.

GH e IGF-1 estimulan la proliferación, la diferenciación y la motilidad celular, la angiogénesis e inhiben la apoptosis en tejidos normales y tumorales^{8,13}.

Las potenciales propiedades favorecedoras de cáncer atribuidas a la GH provienen de evidencia circunstancial de estudios *in vitro*, estudios animales y observaciones epidemiológicas de la población general y de pacientes con déficit y exceso de GH^{14,2,13,3,8}.

La expresión de GH y GHR se identificó *in vitro* en líneas celulares de cáncer de próstata, mama, endometrial y colorrectal (CCR)¹⁵⁻¹⁸. Estudios en cultivos celulares demostraron que el IGF-R1 se encuentra sobreexpresado en líneas celulares de diferentes tipos de cáncer^{19-21,10}. Sin embargo, traducir estos hallazgos en riesgo clínico es dificultoso^{3,9}.

Epidemiología

La frecuencia promedio de cáncer reportada en acromegalia fue de 10,8% (rango 4,8-21,3%) en 17 series publicadas entre 1957 y 2015 que incluyeron 7723 pacientes^{22-35,5,36,37}.

La razón de **incidencia** estandarizada (RIE, calculada según la razón entre la incidencia observada en el grupo en estudio y la incidencia esperada en la población general acorde a sexo y edad) de cáncer en acromegalia fue informada en 10 series: tres no mostraron aumento^{22,28,37} mientras que cinco reportaron aumento entre 1,5 y 3,4 veces^{25,26,29,31,34}, una mostró aumento de riesgo en mujeres²³ y una en hombres³⁰.

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^{25,31,34} y menor o igual RIE en las dos restantes^{28,37}.

En 2017, Wolinski y col.³⁸ comunicaron un análisis retrospectivo del riesgo de neoplasias malignas en pacientes con acromegalia (n = 200) comparado con un grupo control formado por pacientes con prolactinomas o microadenomas hipofisarios no funcionantes (n = 145) seguidos entre 2005 y 2016. Hallaron mayor frecuencia de neoplasias malignas en el grupo de acromegálicos en comparación con el grupo control (27 casos -13,5%- vs 6 casos -4,1%-, p = 0,003, riesgo relativo -RR- 3,6, intervalo de confianza 95% -IC95- 1,5-9) con mayor incidencia de cáncer diferenciado de tiroides (CDT, 14 casos -7%- vs 2 casos -1,4%-, p = 0,02, RR 5,4, IC95 1,2-24,1) y cáncer de mama (7 casos -5,4%- vs 0, p = 0,02) sin diferencia estadísticamente significativa en frecuencia CCR (4 casos -2%- vs 0, p = 0,14).

En cambio, Petroff y col.³⁷ no encontraron evidencia de mayor incidencia de cáncer global ni al analizar los distintos tipos de cáncer (CCR y cáncer de mama) en acromegalia. Sólo encontraron evidencia débil, por el escaso número de casos observados, que sugiere mayor incidencia de CDT. No hallaron diferencias al analizar por subgrupos de acuerdo a niveles de GH e IGF-1.

Muchos autores sostienen que si la acromegalia aumenta el riesgo de cáncer, la magnitud de la asociación es muy modesta^{8,7}.

La tasa de **mortalidad** global en pacientes con acromegalia activa supera la de la población general, debido a causas vasculares^{28,32,34,39-41}, respiratorias^{28,42} y neoplásicas^{28,36,40,41}.

En estudios antiguos publicados en las últimas dos décadas del siglo XX^{43,44}, la mortalidad en pacientes con acromegalia se

reportó claramente aumentada comparada con la población general; sin embargo, el número de pacientes incluidos fue relativamente pequeño, lo que resultó en estimaciones estadísticas imprecisas con amplios intervalos de confianza. En este período, la modalidad de tratamiento más frecuente fue la radioterapia y muchos pacientes con acromegalia activa no recibieron tratamiento^{44,45}.

En 2008, Dekkers y col.⁴⁶ publicaron un metaanálisis de mortalidad en acromegalia en el que se incluyeron 16 estudios publicados entre 1970 y 2005. Globalmente, la tasa de mortalidad estandarizada (TME, razón entre el número de muertes observadas y el número esperado en la población general) media ponderada fue de 1,72 (IC95 1,62-1,83), lo que refleja un 72% de aumento de mortalidad en pacientes acromegálicos comparado con la población general. Al analizar los estudios que incluían más del 80% de los pacientes operados como tratamiento primario^{34,47-51}, la TME calculada fue 1,32 (IC95 1,12-1,56). De los estudios que incluyeron pacientes con criterios de curación postquirúrgica (basados en niveles de GH e IGF-1)^{47,48,50,51}, se obtuvo una TME media ponderada de 1,09 (IC95 0,98-1,46). Finalmente, al considerar estudios recientes^{34,39,40,50-52} y en base a registros de GH luego de tratamiento multimodal (con punto de corte de GH <2,5 ug/L), se estimó una TME de 1,1 (IC95 0,2-5,4). Sin embargo, el número de pacientes incluidos fue pequeño lo que explica el amplio IC95 y no se tomó en cuenta cada modalidad de tratamiento de manera independiente. De esta manera, los autores⁴⁶ concluyen que la mortalidad por todas las causas aumenta en acromegalia no controlada comparada con la población general y disminuye con los tratamientos disponibles sin poder asegurar, con los datos disponibles, que el control bioquímico la normalice.

En dos estudios recientes^{36,41} se vio que el cáncer fue la causa de muerte más frecuente, convirtiéndose en un predictor independiente de mortalidad. En la cohorte mexicana (n = 442), la TME en pacientes acromegálicos fue similar a la población general (TME 0,72, IC95 0,41-1,03), pero entre 22 pacientes fallecidos durante el seguimiento, la causa de muerte más frecuente fue cáncer³⁶. El grupo francés⁵³ reportó una TME de 1,05 (0,7-1,42). En el seguimiento fallecieron 41 pacientes (4%), la mayoría de las muertes se debieron a cáncer (n = 14) seguido de causas cardio- o cerebrovasculares (n = 9), accidentes (n = 6) y complicaciones respiratorias (n = 4).

Neoplasias malignas

Cáncer colorrectal (CCR)

La mayor controversia respecto de la relación entre acromegalia y cáncer es respecto del CCR. La incidencia y la mortalidad del CCR han sufrido variaciones significativas en la población general⁵⁴. Factores genéticos, étnicos, ambientales y dietéticos son importantes en la carcinogénesis colorrectal⁵⁵.

El epitelio colónico presenta criptas con células epiteliales en división activa en la base que ascienden hacia la superficie luminal donde sufren apoptosis. La proliferación aumentada es el paso previo a la formación del adenoma y aumenta las probabilidades de ocurrencia de mutaciones tumorigénicas⁵⁶.

La proliferación celular en el epitelio colónico de los pacientes acromegálicos está aumentada y es proporcional a los niveles de IGF-1⁵⁷ aunque la evidencia es contradictoria⁵⁸⁻⁶⁰.

Los pólipos colónicos son los tumores más frecuentes en pacientes acromegálicos⁶¹. La prevalencia de pólipos y adenomas colónicos se relaciona con la duración de la enfermedad no controlada (niveles de IGF-1)^{53,62,63}.

El grupo francés⁵³ informó una frecuencia de pólipos adenomatosos de 28% (en 534 pacientes estudiados con videocolonoscopia, VCC), similar a la reportada en el registro belga⁶⁴. Se hipotetiza que el CCR inicia a partir de pólipos

adenomatosos y evolucionan por transformación maligna en 10-15 años⁵⁶.

La tasa de riesgo global para CCR estimada a partir de los tres estudios más grandes^{25,28,31} comparados con la población general sugiere aumento modesto del riesgo, 2,04 (IC95 1,32-3,14).

Del análisis del registro alemán de acromegalia (n = 446), Petroff y col.³⁷ informaron una incidencia de cáncer levemente inferior a la población general (RIE 0,75, IC95 0,55-1).

Al considerar estos resultados, debe tenerse en cuenta la existencia de situaciones particulares en la población acromegálica: los pólipos adenomatosos se ubican predominantemente en el colon derecho cuya evaluación se dificulta por preparación incompleta, mayor longitud colónica y disposición anatómica más compleja¹, presencia de lesiones adenomatosas de mayor tamaño, múltiples y con mayor grado de displasia, todas características asociadas a mayor riesgo de progresión maligna⁶⁵. Existen además limitaciones metodológicas: cuantificación del riesgo de CCR a partir de la prevalencia de adenomas en la VCC, imposibilidad de ajuste de factores confundidores por el escaso número de pacientes incluidos, inclusión de poblaciones mixtas de acromegálicos (en remisión, no controlados, sin tratamiento)⁶¹, imposibilidad de respetar el ciego del operador con aumento del número de biopsias realizadas en pacientes con acromegalia y realización de las endoscopias por operadores más experimentados⁸, falta de representatividad de la población control respecto de la población general y heterogeneidad de la misma (controles estudiados por intestino irritable, autopsias, etc.)⁷.

No hay datos suficientes que sugieran que el riesgo de CCR es mayor en acromegalia comparado con la población general⁶¹. Dada la controversia de los datos, las últimas guías de práctica clínica⁶⁶ sugieren la realización de VCC al diagnóstico de la acromegalia como recomendación débil por la baja calidad de la evidencia disponible, basado en el reporte de mayor frecuencia de pólipos colónicos en pacientes acromegálicos menores de 40 años (19,3%) comparado con controles sanos (4,4%)⁶⁷. En los pacientes con estudio inicial normal y enfermedad controlada, el seguimiento responde a los lineamientos de la población general. En pacientes con enfermedad activa, el intervalo de repetición del estudio es controvertido: 5 años se sugiere como período razonable. En caso de hallazgo de lesiones se sugiere repetir el estudio en 3 a 5 años, según número, tamaño e histología^{65,68,69}.

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

La glándula tiroides se afecta en pacientes con acromegalia en términos funcionales y estructurales⁶¹. El tejido tiroideo expresa IGF-R1 sobre los que actúa la IGF-1 circulante y la secretada de manera autocrina por tirocitos en respuesta a GH. Por otro lado, tanto GH como IGF-1 tienen efectos indirectos al potenciar la proliferación celular inducida por tirotrófina².

La asociación positiva entre niveles de GH/IGF-1 y volumen tiroideo se ha reportado en múltiples estudios⁷. A pesar del efecto autocrino de IGF-1 observado en líneas celulares de cáncer de tiroides⁷⁰, Dagdelen y col.⁵ no encontraron asociación entre niveles de GH e IGF-1 circulantes y cáncer de tiroides.

El CDT es el cáncer más frecuente en acromegalia^{33,71}. La frecuencia de CDT reportada en acromegalia varía entre 1,2% y 11,8%^{33,5,71-75}. La incidencia del cáncer de tiroides es difícil de estimar en una población con alta prevalencia de alteraciones tiroideas⁷⁶ en la que la realización de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos modifican la incidencia de la patología.

Estudios recientes^{33,5,73,77} reportan mayores tasas de neoplasias malignas tiroideas comparado con estudios

previos^{26,29,72}. De acuerdo a esto, impresionaría que el riesgo de CDT aumentó considerablemente en la última década pero podría responder a la baja incidencia de la patología en la población general y a sesgo de anticipación en el diagnóstico, por el estudio universal con ecografía tiroidea en pacientes acromegálicos y criterios diferenciales de punción en esta población, con estudio citológico de lesiones menores a 1 cm que presentan características sospechosas de malignidad^{5,77}. Esto lleva al diagnóstico de microcarcinomas de tiroides de bajo riesgo⁷⁸.

A pesar del reporte creciente de CDT en la población acromegálica, en las guías de práctica clínica recientes⁶⁶ se recomienda estudio ecográfico sólo en caso de lesiones nodulares palpables.

Cáncer de mama

El GH-R se expresa en células de cáncer de mama humanas⁷⁹. GH aumenta la migración, la invasión celular y la secreción de metaloproteinasas de matriz que facilitan las metástasis. IGF-1 induce la proliferación de células neoplásicas que pueden inhibirse con anticuerpos anti-IGF-R1⁸⁰.

En estudios epidemiológicos prospectivos se describió que mayores niveles de IGF-1 y menores niveles de IGFBPs se asocian con mayor riesgo de neoplasia mamaria^{13,81}. Las pacientes no acromegálicas con cáncer de mama tienen mayores niveles de GH e IGF-1 comparado con pacientes sin cáncer^{14,82,83}. Sin embargo, no se vio asociación entre niveles de GH e IGF-1 y cáncer de mama en acromegalia⁵.

La frecuencia de cáncer de mama reportada por distintos autores en población acromegálica varía entre 1,8% y 2,8%^{32,33,5}. La incidencia de cáncer de mama en acromegalia es inconclusa: estudios antiguos sostenían la cuadruplicación del riesgo²³ mientras que otros más recientes^{28,31} no lograron demostrar aumento.

En el plano de la práctica clínica⁶⁶, no se recomienda un abordaje distintivo de cáncer de mama en población acromegálica respecto de la población general, debido a falta de evidencia de un mayor riesgo asociado.

Cáncer de próstata

La participación de GH e IGF-1 en el cáncer de próstata se ha propuesto a partir de hallazgos en estudios *in vitro*, modelos animales y estudios poblacionales⁷.

Al igual que para el cáncer de mama, se describió que mayores niveles de IGF-1 y menores niveles de IGFBPs se asocian con mayor riesgo de neoplasias prostáticas^{13,81}. Los hombres no acromegálicos con cáncer de próstata presentan adicionalmente niveles de IGFBP-3 disminuidos, presuntamente por acción del antígeno prostático específico (una serina proteasa que degrada IGFBPs) que aumenta los niveles de IGF-1 biodisponibles a nivel celular⁷.

Los pacientes acromegálicos tienen prevalencia aumentada de desórdenes prostáticos comparado con hombres sanos del mismo grupo etario: aumento global del tamaño prostático o de la zona transicional y aumento de la incidencia de cambios estructurales (nódulos, quistes y calcificaciones)⁸⁴. El aumento del volumen prostático se produce a pesar de niveles de testosterona bajos, debidos a hipogonadismo central, lo que apoya la hipótesis de la dependencia de la exposición crónica al exceso de GH e IGF-1 como etiología de la hiperplasia⁸⁴.

A pesar de los cambios hiperplásicos descritos en pacientes acromegálicos, no se ha demostrado aumento de la incidencia de cáncer de próstata. Esto podría explicarse, debido a la inducción de síntesis de IGFBP3 por GH, que tiene acciones proapoptóticas y antitumorales⁷. El exceso de IGFBP3 podría ser un mecanismo protector frente al desarrollo de cáncer prostata².

Se recomienda que los pacientes acromegálicos reciban la misma vigilancia que la población general⁷.

Otras neoplasias

Existe evidencia experimental de expresión de IGF-R1 en tejido pulmonar normal y neoplásico (de células pequeñas y no pequeñas) con producción autocrina de IGF-1^{85,86}. La estimulación con IGF-1 o expresión de IGF-R1 induce proliferación celular y aumenta la actividad metastásica de células neoplásicas pulmonares⁸⁷. Al igual que para otros tumores, en la población general se describió una asociación positiva entre niveles de IGF-1 y riesgo de cáncer de pulmón y una relación inversa para IGFBP3⁸⁸, si bien otros autores no concuerdan con esta afirmación⁸¹.

Estudios pequeños sugirieron²²⁻²⁴ mayor prevalencia de cáncer de pulmón en pacientes acromegálicos, sin confirmación en estudios con mayor número de pacientes^{25,28,31}.

Por otro lado, en la acromegalia se ha descrito la ocurrencia de otros tumores malignos como reporte de casos: osteosarcoma⁸⁹, tumores epidermoides cutáneos y melanomas^{5,90}, neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma)^{91,92}, carcinoma renal, vesical, carcinoide rectal, neoplasia mucoepidermoide de parótida y tumor mesenquimático cerebral maligno⁵, cáncer de cervix, ovárico, glioblastoma³⁶, carcinoma de endometrio, gástrico, pancreático⁷⁴. Sin embargo, ninguna de estas neoplasias se ha asociado de manera directa con la enfermedad.

Influencia del tratamiento y control de la enfermedad

Ritvonen y col.⁹³, informaron variación de la distribución global de las causas de muerte en los grupos de pacientes acromegálicos y control pero con frecuencias de muerte de causa cardiovascular (34 vs 33%) y de cáncer (27% vs 27%) similares en ambos grupos. No hubo mayor incidencia ni mortalidad global por cáncer independientemente de la duración de la enfermedad y de la edad al diagnóstico^{2,7,53,56}. Por su parte, el grupo de trabajo danés⁹⁴ no halló aumento de mortalidad por cáncer en acromegalia (Hazard Ratio -HR- 1,1, IC95 0,7-1,9) ni por otras causas (HR 1,4, IC95 0,9-2,1).

Los estudios que evaluaron pacientes acromegálicos con enfermedad activa, mostraron mayor mortalidad por cáncer (con predominio de CCR) comparado con pacientes con enfermedad controlada^{28,40}. Considerando esta hipótesis, se asume que al mejorar los tratamientos disponibles para el control de la enfermedad, se afecta la incidencia de cáncer, por lo que estimar la tasa de incidencia equivale a la dificultad de alcanzar un blanco en movimiento³⁷.

Conclusión

Hay numerosas razones para cuestionar la asociación planteada entre acromegalia y cáncer.

Desde el consenso publicado en el año 2000⁹⁵, en el que la asociación entre acromegalia y enfermedades malignas no quedaba completamente resuelta, hasta las últimas guías de práctica clínica publicadas en 2014⁶⁶ que sostienen que el impacto de la acromegalia y su control en el riesgo de neoplasia y mortalidad es controvertido, demuestran que existen preguntas cuyo esclarecimiento no resulta sencillo.

En relación al cáncer de mama y cáncer de próstata en pacientes acromegálicos, hay consenso entre los expertos, reflejado en las guías^{66,95}, que la vigilancia debe seguir los lineamientos dispuestos para la población general. Las recomendaciones para vigilancia de CCR son menos taxativas con enfoques iniciales⁹⁵ más agresivos con VCC desde el diagnóstico y repeticiones periódicas según factores

de riesgo hasta las recomendaciones actuales⁶⁶ que sólo la sugieren, debido a la falta de evidencia suficiente para avalar dicha conducta. Las estrategias de tamizaje de cáncer deben tener en cuenta la incidencia, que no parece aumentar sustancialmente en pacientes acromegálicos controlados comparado con la población general³⁷.

Así es que resulta de vital importancia el diseño de estudios prospectivos que persigan el esclarecimiento de la existencia de la asociación entre acromegalia y cáncer, que incluyan poblaciones más amplias de pacientes y la comparación con población general representativa, y que consideren la eliminación de sesgos de selección y detección. Estos estudios además deberían contemplar la unificación de criterios de control de enfermedad/curación y los criterios de intervención diagnóstica y terapéutica (en patología tiroidea y colónica predominantemente) para lograr arribar a conclusiones confiables y aplicables en la práctica clínica.

Hasta disponer de estos datos, resulta vital el abordaje integral de la acromegalia con el objetivo de lograr control de la actividad de la enfermedad y de las comorbilidades, que permitan disminuir el impacto en la calidad de la vida y sostener expectativas de vida e incidencia de neoplasias malignas comparables a la población general.

Conflicto de intereses

Ninguno para declarar.

Agradecimientos

“Un maestro afecta la eternidad; nunca se sabe dónde termina su influencia” – Henry Adams

A mis maestros, Karina Danilowicz y Reynaldo Manuel Gómez[†].

BIBLIOGRAFÍA

- Boguszewski CL, Ayuk J. Acromegaly and cancer: An old debate revisited. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175:R147–R156.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis and Management. *Endocr Rev*. 2004; 25:102–152.
- Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol*. (Oxf). 2006; 64:115–121.
- Jenkins P, Besser M. Acromegaly and Cancer: A Problem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2935–2941.
- Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* 2013; 17:299–306.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355:2558–2573.
- Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: Re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008; 9:41–58.
- Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22:639–657.
- Boguszewski CL, da Silva Boguszewski MC, Kopchick JJ. Growth hormone, insulin-like growth factor system and carcinogenesis. *Endocrinol Pol*. 2016; 67:414–426.
- Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: Novel targeted therapies. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:1–24.
- Clemmons DR. Value of Insulin-like Growth Factor System Markers in the Assessment of Growth Hormone Status. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007; 36:109–129.
- Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine Reviews* 2002; 23:824–854.
- Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:11–24.
- Pollak M. Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22:625–638.
- Chopin LK, Veveris-Lowe TL, Philipps AF, Herington AC. Co-expression of GH and GHR isoforms in prostate cancer cell lines. *Growth Horm. IGF Res*. 2002; 12:126–36.
- Slater M, Cooper M, Murphy CR. Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma. *Acta Histochem*. 2006; 108:13–18.
- Raccurt M, Lobie PE, Moudilou E, García-Caballero T, Frappart L, Morel G, Mertani HC. High stromal and epithelial human GH gene expression is associated with proliferative disorders of the mammary gland. *Journal of Endocrinology* 2002; 175:307–318.
- Yang X, Liu F, Xu Z, Chen C, Li G, Wu X, Li J. Growth hormone receptor expression in human colorectal cancer. *Dig Dis Sci*. 2004; 49:1493–1498.
- Zhang J, Trent JM, Meltzer PS. Rapid isolation and characterization of amplified DNA by chromosome microdissection: identification of IGF1R amplification in malignant melanoma. *Oncogene* 1993; 8:2827–2831.
- Almeida A, Muleris M, Dutrillaux B, Malfoy B. The insulin-like growth factor I receptor gene is the target for the 15q26 amplicon in breast cancer. *Genes Chromosom. Cancer* 1994; 11:63–65.
- Armengol G, Knuutila S, Lluís F, Capellà G, Miró R, Caballín MR. DNA copy number changes and evaluation of MYC, IGF1R, and FES amplification in xenografts of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000; 116:133–141.
- Mustacchi P, Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism. *Cancer* 1957; 10:100–104.
- Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol*. (Oxf). 1987; 26:481–512.
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 1990; 59:55–62.
- Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni, JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 68:1673–1677.
- Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med*. 1991; 151:1629–32.
- Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol*. (Oxf). 1997; 47:323–327.
- Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinology Metab*. 1998; 83:2730–2734.
- Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z, Marinkovic J. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. (Oxf). 1998; 49:441–445.
- Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T, Uchino Y, Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Noguchi Y, Nakamura S, Yasuda T, Yamaura A, Sunami K, OkaY, Uozumi A. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J* 2000; 47 Suppl:S57–60.
- Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Møller M, Ekbom 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.
- Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, 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 Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology* 2004; 151:439-446.
33. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13:242-248.
 34. 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.
 35. Baldys-Waligorska A, Krzentowska A, Golkowski F, Sokolowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 2010; 61:29-34.
 36. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López Félix B, Giunto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:4438-4446.
 37. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, Juarsch Hancke C, Mai M, Schopohl J, Schöfl C. The incidence of cancer among acromegaly patients: Results from the German acromegaly registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:3894-3902.
 38. Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, Nowicka K, Pelka M, Iqbal A, Car A, Lazizi M, Bednarek N, Czarnywojtek A, Gurgul E, Ruchala M. Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40:319-322.
 39. 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; 89:1613-1617.
 40. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:667-674.
 41. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiella P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottolli S, Losa M, Cannavo 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. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167:189-198.
 42. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159:89-95.
 43. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of Acromegaly in the Newcastle Region. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 1980; 12:71-79.
 44. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q. J. Med*. 1993; 86:293-299.
 45. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: An epidemiological study. *J. Endocrinol. Investig. Off. J. Ital. Society Endocrinol*. 1993; 16:181-187.
 46. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:61-67.
 47. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:3411-3418.
 48. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Eguchi K, Iida K, Uozumi T, Kasagi F. Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly--a 10-year follow-up survey. *Endocr J* 2003; 50: 163-172.
 49. 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.
 50. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PMCL, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:3419-3426.
 51. Biermasz NR, Nienke R, Van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, Van Hemert AM, Smit JWA, Romijn JA, Roelfsema F. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:5369-5376.
 52. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2005; 147:243-251-251.
 53. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, Francois P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, Chanson P. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:645-655.
 54. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 0, 1-9, 2016. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912
 55. Zhang K, Civan J, Mukherjee S, Patel F, Yang H. Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:4167-4177.
 56. Melmed S. Acromegaly and Cancer: Not a Problem? 2016; 86:2935-2941.
 57. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, Dutta U, Kumar PR, Masoodi S, Mukherjee KK, Varma A, Kochhar R. Colonic neoplasia in acromegaly: Increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary* 2012; 15:166-173.
 58. Renehan AG, Bhaskar P, Pianter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3417-3424.
 59. Colao A, Balzano A, Ferone D, Panza N, Grande G, Marzullo P, Bove A, Iodice G, Meorla B, Lombardi. Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 1997; 47:23-28.
 60. Terzolo M, Tappero G, Boretta G, Asnaghi G, Pia A, Ardizzoni A, Noonan D, Biassoni R. High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. *Arch Intern Med*. 1994; 154:1272-1276.
 61. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary* 2017; 20:70-75.
 62. Krzentowska A, Golkowski F, Baldys-Waligorska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Gastrointestinal tract polyps in acromegaly patients. *Przegląd Lek*. 2010; 67:1266-1269.
 63. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: Overview and recent insights. *Endocr Rev*. 2007; 28:20-47.
 64. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Maiter D. AcroBel - The Belgian registry on acromegaly: A survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157:399-409.
 65. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary* 2015; 18:568-574.
 66. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JAH. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:3933-51.
 67. 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.
68. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, Akker SA, Drake WM, Fairclough PD, Grossman AB, Jenkins PJ. 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; 163:21-28.
 69. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bromstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JAH, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16:294-302.
 70. Onada N, Ohmura E, Tsushima T. Autocrine role of insulin-like growth factor (IGF)-1 in a human thyroid cancer cell line. *Eur J Cancer* 1992; 28:1904-1909.
 71. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, Vigneri R, Degli Uberti EC, Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2005; 63:161-167.
 72. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao A, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F, Kurtis E. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly : results of an Italian Multi-center Study. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25:240-245.
 73. Dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AGC, Carvalho VC, Lopes MHC, Montenegro R, Vilar L, Albano MF, Alves ARV, Parente CV, Dos Santos Faria M. Thyroid cancer in patients with acromegaly: A case-control study. *Pituitary* 2013; 16:109-114.
 74. Kaldrimidis D, Papadakis G, Tsakonas G, Kaldrimidis P, Flaskas T, Seretis A, Pantazi E, Kostoglou-Athanasidou I, Peppas M, Roussou P, Diamanti-Kandarakis E. High incidence of thyroid cancer among patients with acromegaly. *Pituitary Clinical* 3252 (2016). doi:10.3252/pso.eu.18ECE.2016
 75. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Görges R, Schmid KW, Mann K. Impact of Disease Activity on Thyroid Diseases in Patients with Acromegaly: Basal Evaluation and Follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112:225-230.
 76. Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M, Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch Med Sci.* 2014; 10:837-45.
 77. Uchoa HB de MP, Balarini Lima GA, Lugarinho Corrêa L, Sieiro Vidal AP, Aquino Cavallieri S, Vaisman M, Buescu A, Gadelha MR. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57:685-690.
 78. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2015; 27:15-20.
 79. Mertani HC, García Caballero T, Lambert A, Gérard F, Palayer C, Boutin JM, Vonderhaar BK, Waters MJ, Lobie PE, Morel G. Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. *Int J Cancer* 1998; 79:202-11.
 80. Pollak MN. Endocrine effects of IGF-I on normal and transformed breast epithelial cells: potential relevance to strategies for breast cancer treatment and prevention. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 47:209-217.
 81. Renehan 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; 363:1346-1353.
 82. Peyrat JP, Bonnetterre J, Hecquet B, Vennin P, Louchez MM, Fournier C, Lefebvre J, Demaille A. Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A:492-497.
 83. Hankinson SE, Willet WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Derroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351:1393-6.
 84. Correa LL, Balarini Lima GA, de Melo Paiva HB, dos Santos Silva CM, Cavallieri SA, de Miranda LC, Gadelha MR. Prostate cancer and acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53:963-968.
 85. Rotsch M, Maasberg M, Erbil C, Jaques G, Worsch U, Havemann K. Characterization of insulin-like growth factor I receptors and growth effects in human lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992; 118:502-508.
 86. Favoni RE, de Cupis A, Ravera F, Cantoni C, Pirani P, Ardizzoni A, Noonan D, Biondini R. Expression and function of the insulin-like growth factor I system in human non-small-cell lung cancer and normal lung cell lines. *Int J Cancer* 1994; 56:858-66.
 87. Nakanishi Y, Mulshine JL, Kasprzyk PG, Natale RB, Maneckjee R, Avis I, Treston AM, Gazdar AF, Minna JD, Cuttitta F. Insulin-like growth factor-I can mediate autocrine proliferation of human small cell lung cancer cell lines in vitro. *J Clin Invest.* 1988; 82:354-359.
 88. Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK, Wu X. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:151-156.
 89. Lima GAB, Gomes EMS, Nunes RC, Vieira Neto L, Sieiro APAV, Brabo EP, Gadelha MR. Osteosarcoma and acromegaly: A case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29:1006.1011.
 90. Corcuff JB, Ogor C, Kerlan V, Rougier MB, Bercovich M, Roger P. Ocular naevus and melanoma in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1997; 47:119-121.
 91. Alves RH, Vaisman M, Brasil RR, Gadelha MR. Acromegaly and non-Hodgkin's lymphoma. *Endocr Pr.* 1998; 4:279-281.
 92. Au WY, Chow WS, Lam KSL, Ko GTC, Cockram CS, Kwong YL. Acute leukaemia in acromegaly patients. *Br J Haematol.* 2000; 110:871-873.
 93. Ritvonen E, Löytyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, Kauppinen-Mäkelin R, Schalin-Jäntti C. Mortality in acromegaly: A 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23:469-480.
 94. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Toft Sørensen H, Jørgensen JOL. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: A nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175:181-190.
 95. Giustina A. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:526-529.