



Новообразования при акромегалии

Чих И.Д.¹ • Триголосова И.В.¹ • Древаль А.В.¹ • Триголосов А.В.²

Чих Ирина Дмитриевна – заведующая отделением терапевтической эндокринологии¹

Триголосова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 199 17 79.

E-mail: trigolosova_ira@mail.ru

Древаль Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Триголосов Аркадий Вячеславович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения радиохирургии²

Акромегалия – редкое заболевание, характеризующееся повышенной секрецией соматотропного гормона, что наиболее часто обусловлено наличием аденомы гипофиза. Отсутствие своевременного лечения акромегалии ведет к преждевременной смерти больных, связанной с повышением частоты развития острых сердечно-сосудистых осложнений, апноэ сна, метаболических нарушений и злокачественных новообразований. Частота злокачественных новообразований при акромегалии составляет от 4,5 до 25% (при этом механизмы их развития имеют ряд отличительных особенностей), в 9–50% случаев они становятся причиной гибели пациентов. При акромегалии общая смертность и смертность от онкологических заболеваний коррелирует с активностью заболевания. Установлена прямая зависимость между

высоким уровнем инсулиноподобного ростового фактора 1 крови и риском развития злокачественных опухолей. У больных акромегалией наиболее часто встречаются злокачественные новообразования толстого кишечника (1–20%) и щитовидной железы (7,8–11%). В обзоре литературы отражены результаты эпидемиологических исследований злокачественных новообразований, а также некоторые аспекты их патогенеза у больных акромегалией.

Ключевые слова: акромегалия, злокачественные новообразования, инсулиноподобный ростовой фактор 1, соматотропный гормон, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак молочной железы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-568-579

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

Акромегалия – редкое заболевание, характеризующееся повышением секреции соматотропного гормона (СТГ), чаще всего аденомой гипофиза. Распространенность акромегалии оценивается в 50–70 случаев на 1 млн. Заболевание обычно развивается постепенно, в течение нескольких лет и даже десятилетий, в связи с чем диагностируется на развернутых стадиях клинических проявлений, то есть достаточно поздно, на фоне уже далеко зашедших сердечно-сосудистых и других осложнений. В результате это приводит к преждевременной смерти больных вследствие острых сердечно-сосудистых осложнений, апноэ сна,

метаболических нарушений и неопластических процессов, частота развития которых при акромегалии повышена [1–5]. Несмотря на совершенствование хирургических и медикаментозных методов лечения, риск преждевременной смерти при акромегалии повышен (1,6–2,14) [6, 7].

Эпидемиология злокачественных новообразований при акромегалии

По данным ретроспективных исследований, в 9–50% случаев причиной смерти больных акромегалией являются злокачественные новообразования и их осложнения (в среднем 24% среди 5024 больных) [5, 7–19]. При акромегалии общая



смертность и смертность от онкологических заболеваний коррелирует с активностью заболевания [13–16, 20–22]. Смертность обычно не выше среднепопуляционной, если проведенное лечение нормализует уровень СТГ, в то время как на фоне повышенного уровня СТГ (активная акромегалия) риск смерти увеличен [12–17, 23]. При исследовании большой когорты больных акромегалией (1362), несмотря на то что общий уровень смертности не был увеличен, относительный риск смерти при наличии колоректального рака составил 2,47 (доверительный интервал (ДИ) 1,31–4,22), а в случае рака молочной железы – 1,6 (ДИ 0,85–2,77). У больных акромегалией, у которых уровень СТГ превышал норму и был при этом выше 10 нг/мл, относительный риск смерти от злокачественных новообразований возрастал до 1,81 (ДИ 1,13–2,74) [16].

При акромегалии установлен повышенный риск развития (в 1,5–4 раза) злокачественных опухолей различных органов, включая щитовидную железу, пищеварительный тракт, головной мозг, почки, молочные железы и предстательную

железу [10–20, 24–30]. Распространенность злокачественных новообразований представлена на рис. 1 [10, 16, 23, 24, 26, 27, 29–35].

Впервые распространенность неоплазий при акромегалии была оценена Р. Mustacchi и М.В. Shimkin в период с 1937 по 1955 г. среди 223 больных акромегалией; частота опухолей незначительно превышала популяционную (13 случаев по сравнению с 10 соответственно) [26].

В 1982 г. I. Klein и соавт. опубликовали данные о выявлении 11 случаев злокачественных новообразований, включая 4 случая рака толстой кишки, среди 44 больных акромегалией [27]. J.D. Nabarro (1987) отметил более высокую распространенность злокачественных новообразований среди больных акромегалией женщин по сравнению с контрольной группой, причем в основном за счет развития рака молочных желез, тогда как различий в распространенности злокачественных новообразований в группе мужчин с акромегалией не было [10]. J.E. Brunner и соавт. (1990) установили, что при акромегалии из всех видов злокачественных опухолей

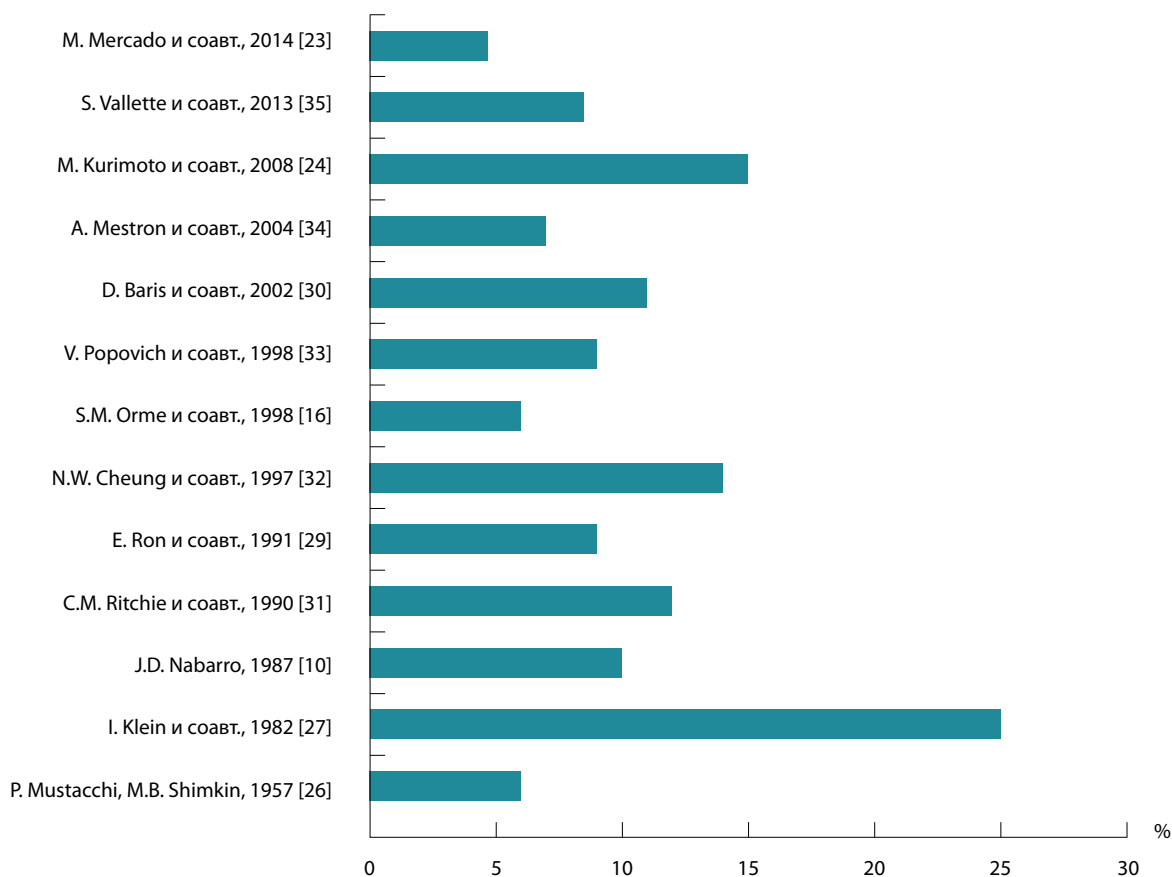


Рис. 1. Распространенность злокачественных новообразований при акромегалии

только риск развития рака толстой кишки выше, чем в популяции, причем в 4,7 раза [28]. Позже, в 1998 г., S.M. Orme и соавт. среди довольно обширной когорты больных акромегалией (1239 человек) не выявили повышенного риска развития злокачественных новообразований (относительный риск (ОР) составил 0,76, ДИ 0,6–0,96), так же как и рака толстой кишки (1,68, ДИ 0,87–2,93) [16].

В 1991 г. E. Ron и соавт. опубликовали результаты обследования 1041 пациента мужского пола с акромегалией. После исключения из анализируемого материала 87 случаев рака, дебютировавшего до начала акромегалии, осталось 116 случаев злокачественных новообразований, включая 13 – рака толстой кишки. Эти данные сравнили с распространенностью злокачественных новообразований среди 3,7 млн человек, обращавшихся в госпиталь по любому поводу. У больных акромегалией ОР злокачественных новообразований превышал популяционный показатель (для всех видов злокачественных новообразований ОР составил 1,6, для рака кишечника – 3,08) [29].

В когортном исследовании D. Baris и соавт. (2002) показали увеличение риска развития злокачественных новообразований среди 1634 больных акромегалией, проживающих в Швеции и Германии, по сравнению с популяцией. Оказалось, что при акромегалии увеличен риск развития рака органов пищеварительной системы (ОР 2,1, ДИ 1,6–2,7), тонкой кишки (ОР 6, ДИ 1,2–17,4), толстой кишки (ОР смерти 2,6, ДИ 1,3–3,8), прямой кишки (ОР 2,5, ДИ 1,3–4,2), головного мозга (ОР 2,7, ДИ 1,2–5), щитовидной железы (ОР смерти 3,7, ДИ 1,8–10,9), почек (ОР 3,2, ДИ 1,6–5,5) и костей (ОР 13,8, ДИ 1,7–50) [30].

В работе A. Colao и соавт. (2004) частота развития злокачественных новообразований у больных акромегалией составила 10,3%, при этом распространенность колоректального рака и рака щитовидной железы была значительно выше, чем в популяции [36].

Таким образом, в большинстве исследований выявлено увеличение онкологической заболеваемости у больных акромегалией. Наиболее часто при акромегалии встречаются новообразования толстой кишки [16, 29, 30], щитовидной железы [37] и молочной железы [10]. Распространенность неоплазий других органов (предстательной железы, желудка, системы крови, легких, головного мозга и др.) по данным большинства исследований не превышает

популяционную [10, 16, 26–29], в данном обзоре они не представлены.

Роль инсулиноподобных ростовых факторов в канцерогенезе

Доказано, что у человека инсулиноподобный ростовой фактор (ИРФ) 1-го типа играет определенную роль в возникновении рака предстательной железы, молочной железы, толстой кишки, яичников, легкого, шейки матки [38].

ИРФ 1-го и 2-го типов (ИРФ-1 и ИРФ-2) – митогенные пептиды, которые являются стимуляторами митоза и супрессорами апоптоза за счет связывания с рецептором ИРФ-1 (IGF-1R β), что и стимулирует возникновение злокачественных опухолей [9, 39]. ИРФ-1 синтезируется в печени под влиянием СТГ. Эффекты ИРФ на клетки опосредуются двумя типами специфических ИРФ-рецепторов: рецепторами инсулина и гибридным рецептором, связывающим как инсулин, так и ИРФ-1. ИРФ-рецептор 1-го типа (ИРФ-R1) – медиатор первичного ответа всех ИРФ – экспрессируется во всех типах клеток, кроме гепатоцитов и Т-лимфоцитов, и является важным элементом обеспечения нормального развития организма. Активация внутриклеточных ферментных путей под действием ростовых факторов приводит к ингибированию апоптоза [40].

Показана возможность взаимодействия ИРФ-1 с онкогенами, опухолевыми супрессорами, а также с другими гормонами, например, с половыми стероидами при раке молочной железы и раке предстательной железы, что может быть патогенетическим фактором развития опухолей на фоне повышенной концентрации ИРФ-1 при акромегалии [41]. ИРФ-1 и ИРФ-2 стимулируют пролиферацию клеток рака молочной железы, транскрипционную активность рецепторов эстрогенов и влияют на чувствительность этих клеток к эстрогенам [42].

Новообразования кишечника при акромегалии

Показано, что у больных акромегалией частота развития полипов кишечника в 3 раза, а колоректального рака в 4 раза превышает популяционный показатель, причем независимо от возраста возникновения, длительности заболевания, этнической принадлежности или наследственности, особенностей питания. Распространенность колоректального рака составляет от 1,07 до 20% [9, 22, 27–29, 34, 43–48],



и риск преждевременной смерти в 2,5 раза выше, чем в популяции [16, 23].

Согласно данным европейского регистра, у больных акромегалией наблюдается повышение ОР рака пищеварительной системы (ОР 2,1, ДИ 1,6–2,7), особенно тонкой кишки (ОР 6, ДИ 1,2–17,4), толстой кишки (ОР 2,6, ДИ 1,6–3,8) и прямой кишки (ОР 2,5, ДИ 1,3–4,2) [30].

Следует заметить, что сравнительный риск колоректального рака статистически значимо зависит от изучаемой популяции и схемы исследования. Более того, высокая частота неоплазий кишечника была обнаружена не во всех исследованиях [49–51].

В исследовании A.G. Renehan и соавт. (2000) распространенность всех неоплазий кишечника составила 12% (14 случаев из 115), аденокарцинома выявлена у 2,6% (3 больных). Распространенность колоректального рака увеличивалась с возрастом: в группе от 30 до 40 лет этот показатель был 0%, от 40 до 49 лет – 8%, от 50 до 59 лет – 12%, от 60 до 69 лет – 20% и в группе старше 70 лет – 21% случаев. Полученные результаты сравнивались с распространенностью неоплазий в двух популяционных группах: в первую включены данные, полученные при

аутопсии 3559 пациентов, во вторую – в ходе скрининга здорового населения (810 человек). Не обнаружено статистически значимого повышения распространенности колоректального рака у больных акромегалией по сравнению с таковой в двух популяционных группах (2,6, 2,3 и 0,9% соответственно). Не было отмечено и увеличения распространенности колоректального рака ни в одной возрастной группе больных акромегалией по сравнению с идентичными возрастными группами в контроле. Патологические характеристики новообразований у больных акромегалией и в двух популяционных группах имели некоторые различия: тенденция к правосторонней локализации (68% против 57 и 56%), большие размеры (≥ 10 мм у 27% больных против 13 и 9%) и наличие тубуло-ворсинчатых аденом (27% против 4 и 22%) [51].

Результаты другого ретроспективного исследования (140 больных с активной акромегалией) показали, что при акромегалии риск развития колоректального рака и полипоза увеличен. Рак толстой кишки был выявлен в 10 наблюдениях. Относительный риск развития колоректального рака у больных акромегалией по сравнению с популяцией составил 17,4 (ДИ 4,74–44,55) у женщин



Рис. 2. Потенциальные факторы, вовлеченные в патогенез колоректального рака при акромегалии; ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1

и 19 (ДИ 5,18–48,64) у мужчин. Что касается доброкачественных образований кишечника, они были диагностированы у 40% (35 из 87) пациентов [24].

В 2008 г. Т. Rokkas и соавт. опубликовали метаанализ, объединивший в общей сложности 701 больного акромегалией и 1573 человека из группы контроля, в котором было показано, что при акромегалии увеличен риск развития как доброкачественных новообразований кишечника (колоректальных аденом и гиперпластических полипов) (ОР 2,5), так и колоректального рака (ОР 4,3) по сравнению с группой контроля [52].

В одном из последних исследований (2015), проведенном среди 57 пациентов с акромегалией, гиперпластические полипы, аденомы и аденокарциномы были обнаружены у 22 (38,6%), 18 (31,6%) и 3 (5,3%) человек соответственно. Эти показатели значительно превышали таковые в группе контроля, включавшей больных с синдромом раздраженного кишечника (отношение шансов (ОШ) составило 4, 8,7 и 17,5 соответственно). Распространенность аденокарцином была также статистически значимо выше по сравнению с популяционной выборкой (ОШ 14,5). Вместе с тем длительность акромегалии у больных с колоректальными новообразованиями была выше [48].

По данным исследования О.В. Олейник и соавт. (2015), распространенность среди больных акромегалией (120 человек) всех новообразований желудочно-кишечного тракта составила 35,8%, колоректального рака – 4,6% [53].

Механизмы развития колоректального рака при акромегалии не вполне ясны. Предполагается, что его развитие обусловлено повышенными уровнями ИРФ-1, СТГ, а также метаболическими нарушениями и генетическими факторами (рис. 2). В частности, экспериментально установлено, что действие СТГ реализуется через СТГ-рецептор, который повсеместно представлен в эпителии толстой кишки. СТГ обеспечивает митогенную активность и препятствует апоптозу в большинстве тканей, однако сведений о действии гормона в толстой кишке относительно немного. Показано также, что нормальные клетки и клетки рака кишечника продуцируют рецептор ИРФ-1. Это потенцирует пролиферацию и антиапоптотическую активность в клетках колоректального рака [54–58]. Нарушение баланса между обновлением клеток и клеточной гибелью приводит к увеличению пролиферации клеток и впоследствии к формированию гиперпластических полипов и колоректальных аденом [57]. ИРФ-1 может

стимулировать рост клеток колоректального рака *in vitro*. А. Cats и соавт. установили, что у больных акромегалией имеет место повышение индекса пролиферации Ki-67 толстокишечного эпителия, которое прямо пропорционально уровню циркулирующего ИРФ-1 [59].

Сопутствующие акромегалии метаболические и гормональные нарушения (гиперинсулинемия, сахарный диабет, нарушение секреции желчных кислот, повреждение иммунного ответа, увеличение длины кишечника и увеличение времени прохождения пищи по кишечнику), а также изменения морфологии кишечника могут быть причиной возникновения или рецидива аденом кишечника у больных акромегалией [32].

В исследованиях *in vivo* было показано, что введение экзогенного инсулина, диетиндуцированная гиперинсулинемия и гипертриглицеридемия могут стимулировать возникновение злокачественных опухолей кишечника и патологических крипт толстой кишки (наиболее ранних предшественников рака кишечника) [60].

Предположительно, инсулин может напрямую потенцировать кишечный канцерогенез за счет активации рецептора инсулина, который является гибридным рецептором для ИРФ-1 и инсулина и экспрессия которого значительно выражена в эпителии кишечника и клетках колоректального рака [32, 61]. Кроме этого, хроническая гиперинсулинемия может стимулировать канцерогенез вследствие изменения концентрации ИРФ-1 и ИРФ-1-связывающего белка (IGFBP) [62]. Клиническое подтверждение этому получено А. Colao и соавт. (2007), показавшими, что повышение уровня инсулина ассоциировано с 8,6–14,8-кратным увеличением риска возникновения аденом толстой кишки при акромегалии. В данном исследовании факторами риска развития неопластических процессов в кишечнике были также сахарный диабет и ранние нарушения углеводного обмена [63].

У больных без акромегалии большинство видов колоректального рака развиваются в течение 10–15 лет как результат многоступенчатой трансформации доброкачественных аденоматозных полипов толстой кишки [43]. Поскольку от реального момента возникновения акромегалии до установления диагноза проходит 7–10 лет [21, 22, 64], можно предположить, что этого времени вполне достаточно для малигнизации имеющихся полипов.

По результатам ряда исследований, у больных с выявленной аденомой кишечника во время первого обращения по поводу акромегалии риск



развития новой аденомы возрастает в 4,4 раза при 2-й фиброколоноскопии и в 8,8 раза при 3-й. А у пациентов без поражения кишечника в момент первого обращения и с повышенным уровнем ИРФ-1 риск развития аденомы в будущем в 7,5 раза выше, чем у больных с нормальным уровнем ИРФ-1 и отсутствием колоректального рака во время первого обращения [43, 65].

Фиброколоноскопия считается «золотым стандартом» для исключения колоректального рака, скрининг способен предотвратить возникновение 76–90% случаев колоректального рака [43, 66]. Более того, скрининговое исследование состояния толстой кишки при помощи фиброколоноскопии с последующим выявлением и удалением большинства распространенных аденом полипов позволяет продлить скрининговый период [42, 64]. Диагностику колоректального рака при акромегалии, согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов (British Society for Gastroenterology – BSG) и Ассоциации колопроктологии Великобритании и Ирландии (Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland – ACPGIBI), следует начинать с 40 лет [67]. Однако Консенсусная группа по акромегалии (Acromegaly Consensus Group – ACG), Общество по исследованию гипофиза (Pituitary Society – PS) и Американская ассоциация по клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) рекомендуют проводить первую колоноскопию в момент выявления акромегалии независимо от возраста [3, 51, 64]. Если в момент первой колоноскопии у пациента не выявлено патологии кишечника и акромегалия контролируема (нормальные уровни СТГ и ИРФ-1), то следующую колоноскопию следует проводить через 10 лет (5–10 лет по рекомендациям ACG). В случае обнаружения аденомы по результатам фиброколоноскопии ACPGIBI, PS и AACE рекомендуют повторное проведение исследования через 5 лет, BSG – через 3 года, а ACG каждые 3–5 лет в зависимости от количества полипов или размера аденомы [3, 51, 64, 67].

Новообразования щитовидной железы при акромегалии

Увеличение объема щитовидной железы и узлообразование при акромегалии впервые было описано в работе 1900 г. Ch. Achard и M. Loeper [68]. По данным современных исследований, распространенность диффузных и узловых изменений щитовидной железы составляет 78–92%

при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) [59, 68–72] или 11–87% при пальпаторном исследовании щитовидной железы [73, 74], что превышает распространенность диффузных и узловых изменений щитовидной железы в популяции [53, 74, 75]. Обнаружена положительная связь между уровнем ИРФ-1/СТГ и объемом щитовидной железы [32, 71, 72].

Заметим, что в исследованиях, опубликованных после 2008 г., узлы в щитовидной железе при акромегалии обнаруживаются чаще (до 65%) [25, 76], чем в более ранних работах (< 54%) [33, 69, 71]. Эта же тенденция наблюдается и в отношении рака щитовидной железы, частота которого в публикациях последних лет оценивается в 11% [25, 74–77], а в более ранних – в 3% [33, 69, 71]. По всей вероятности, это связано с улучшением инструментальной диагностики и лечения, а также увеличением продолжительности жизни больных акромегалией, что неизбежно ведет к росту распространенности доброкачественных и злокачественных образований.

Распространенность рака щитовидной железы, согласно новейшим данным, составляет 7,8–11%, и это выше популяционного показателя [25, 75, 76]. Риск развития рака щитовидной железы у больных акромегалией по результатам метаанализа 5 исследований, проведенного К. Wolinski и соавт. (2014), был значительно выше, чем в популяции (ОР 7,9, ДИ 2,8–22). Риск малигнизации уже имеющихся узлов у больных акромегалией был в 3,2 раза выше по сравнению с группой контроля [37].

В исследовании M. Ruchala и соавт. (2009) у 75 из 86 пациентов была обнаружена патология щитовидной железы (в 11,6% случаев – диффузный зоб, в 65,6% – узловой зоб, в 5,8% – рак щитовидной железы). Из 5 случаев рака щитовидной железы в 2 наблюдениях он был фолликулярный, в 3 – папиллярный; в 3 наблюдениях – мультифокальный, в 1 – инвазивный и в 1 с метастазами в лимфатические узлы [78].

В работе S. Dogan и соавт. (2014) проанализированы данные 64 больных акромегалией: в 48% наблюдений выявлен многоузловой зоб, в 9,4% – одноузловой зоб, в 1,6% – токсическая аденома, в 1,6% – аденома из клеток Гюртле и в 7,8% – рак щитовидной железы. Авторы также установили наличие положительной взаимосвязи между длительностью заболевания и количеством узловых образований, а также между активностью заболевания после проведения терапии (уровнями ИРФ-1 и СТГ) и размером щитовидной железы [25].



Согласно данным О.В. Олейник и Н.Н. Молитвослововой (2015), при акромегалии риск развития узлового зоба в 1,69, смешанного зоба в 5,9 и рака щитовидной железы в 6,05 раза выше, чем в популяции [53].

В соответствии с рекомендациями ААСЕ по обследованию и лечению акромегалии больным следует проводить УЗИ щитовидной железы только при наличии пальпируемых узлов [3]. Однако, учитывая увеличение в последние годы распространенности рака щитовидной железы, связанное с улучшением диагностики заболевания, а также значительно более высокий риск малигнизации уже имеющихся узлов щитовидной железы, эти рекомендации в дальнейшем могут быть пересмотрены.

Новообразования молочной железы

В исследовании J.D. Nabarro (1987) риск развития рака молочной железы при акромегалии был в 4 раза выше популяционного [10], однако в других исследованиях это не подтверждается [16, 40].

Что касается патогенеза, установлено: рецептор к СТГ продуцируется в клетках опухоли молочной железы (преимущественно в эпителиальных клетках) и в культуре клеток рака этой локализации [79]. Экспрессия СТГ в клетках рака молочной железы, так же как и в нормальной ткани молочных желез, указывает на возможную роль СТГ в развитии и росте опухоли [79]. Данную гипотезу подтверждает то, что блокада рецептора к СТГ специальным СТГ-антагонистом ведет к остановке клеточной пролиферации опухоли [80].

Заключение

Получению надежных эпидемиологических данных по акромегалии препятствуют несколько факторов. Во-первых, акромегалия – очень редкое заболевание. Во-вторых, отсутствует общепринятый дизайн такого рода исследований. В третьих, ведущими причинами смерти при акромегалии становятся сердечно-сосудистые и респираторные осложнения. Они могут сокращать жизнь больного акромегалией настолько, что времени для развития онкологического заболевания недостаточно. В частности, в исследованиях, проводимых в 1940–70-х гг., около 50% больных умирали до 60 лет. На результаты статистического анализа может также повлиять и то обстоятельство, что обработке подвергались только те случаи рака, которые дебютировали после установления диагноза акромегалии, а он запаздывает по отношению к началу болезни в среднем на 7–10 лет. Тем не менее на сегодня убедительно доказано, что риск развития неоплазий при акромегалии повышен. В России, так же как и в других странах, исследований по распространенности новообразований при акромегалии крайне мало. Исследования *in vitro*, на лабораторных животных и здоровых людях продемонстрировали роль СТГ/ИРФ-1 в развитии опухолей, однако работ, посвященных роли ИРФ-1 и СТГ, генетических и эпигенетических факторов у больных акромегалией явно недостаточно, чтобы разработать единое международное или даже государственное руководство по диагностике и лечению опухолей при акромегалии. ©

Литература

1. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and non-classic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13(4):363–72. doi: 10.4158/EP.13.4.363.
2. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA. Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2A):234–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200009>.
3. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 4:1–44.
4. Stewart PM, Sherlock M. Mortality and pituitary disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(2):81–2. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.026.
5. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottole 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 Endocrinol.* 2012;167(2):189–98. doi: 10.1530/EJE-12-0084.
6. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):61–7. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
7. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301–42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
8. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39(153):1–16.
9. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):41–58. doi: 10.1007/s11154-007-9063-z.
10. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481–512. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x.
11. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases di-



- agnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327–35. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb15881.x.
12. Etxabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(3):181–7. doi: 10.1007/BF03344942.
 13. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993;86(5):293–9. doi: http://dx.doi.org/293-299.
 14. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95–102. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x.
 15. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3419–26. doi: 10.1210/jcem.83.10.5222.
 16. 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(8):2730–4. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007.
 17. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):86–91. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01679.x.
 18. 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(4):1613–7. doi: 10.1210/jc.2003-031584.
 19. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667–74. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
 20. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4081–6. doi: 10.1210/jc.2004-1381.
 21. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:540398. doi: 10.1155/2012/540398.
 22. Webb SM, Casanueva F, Wass JA. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):21–5. doi: 10.1023/A:1022149300972.
 23. 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(12):4438–46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
 24. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* 2008;55(1):67–71. doi: http://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-010.
 25. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* 2014;45(1):114–21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.
 26. Mustacchi P, Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism. *Cancer.* 1957;10(1):100–4. doi: 10.1002/1097-0142(195701/02)10:1<100::AID-CNCR2820100113>3.0.CO;2-V.
 27. Klein I, Parveen G, Gavalier JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):27–30. doi: 10.7326/0003-4819-97-1-27.
 28. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF, Mellinger RC. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(1):65–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03751.x.
 29. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673–7. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-O.
 30. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekbohm A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):395–400. doi: 10.1023/A:1015713732717.
 31. 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(1):55–62.
 32. Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3):323–7. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2561053.x.
 33. 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. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(4):441–5. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x.
 34. Mestron 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 Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):439–46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.
 35. Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Van Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(1):79–85. doi: 10.1111/cen.12112.
 36. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–52. doi: 10.1210/er.2002-0022.
 37. 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(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.
 38. Alberobello AT, D'Esposito V, Marasco D, Doti N, Ruvo M, Bianco R, Tortora G, Esposito I, Fiory F, Miele C, Beguinot F, Formisano P. Selective disruption of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signaling via phosphoinositide-dependent kinase-1 prevents the protective effect of IGF-1 on human cancer cell death. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6563–72. doi: 10.1074/jbc.M109.097410.
 39. Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:108–15. doi: 10.1159/000080768.
 40. Sekharam N, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res.* 2003;63(22):7708–16.
 41. 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(1):20–47. doi: 10.1210/er.2006-0001.
 42. Bradley LM, Gierthy JF, Pentecost BT. Role of the insulin-like growth factor system on an estrogen-dependent cancer phenotype in the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;109(1–2):185–96. doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.10.006.
 43. 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(4):568–74. doi: 10.1007/s11102-014-0586-5.
44. Pines A, Rozen P, Ron E, Gilat T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol.* 1985;80(4):266–9.
45. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1629–32. doi: 10.1001/archinte.1991.00400080113022.
46. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser M. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):17–22. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x.
47. 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(1):84–90. doi: 10.1210/jc.2004-0240.
48. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary.* 2015;18(3):343–51. doi: 10.1007/s11102-014-0580-y.
49. Ladas SD, Thalassinou NC, Ioannides G, Raptis SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(5):597–601. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01824.x.
50. Ortego J, Vega B, Sampedro J, Escalada J, Boixeda D, Varela C. Neoplastic colonic polyps in acromegaly. *Horm Metab Res.* 1994;26(12):609–10. doi: 10.1055/s-2007-1001769.
51. Renehan AG, Bhaskar P, Painter 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(9):3417–24. doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.
52. 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(22):3484–9. doi: 10.3748/WJG.14.3484.
53. Олейник ОВ, Молитвослова НН. Потенциальные предикторы и частота выявления новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(2):4–7. doi: 10.14341/probl20156124-7.
54. Lincoln DT, Kaiser HE, Raju GP, Waters MJ. Growth hormone and colorectal carcinoma: localization of receptors. *In Vivo.* 2000;14(1):41–9.
55. Singh P, Rubin N. Insulinlike growth factors and binding proteins in colon cancer. *Gastroenterology.* 1993;105(4):1218–37. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(93)90971-E.
56. Garrouste FL, Remacle-Bonnet MM, Lehmann MM, Marvaldi JL, Pommier GJ. Up-regulation of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors during differentiation of HT29-D4 human colonic carcinoma cells. *Endocrinology.* 1997;138(5):2021–32. doi: 10.1210/endo.138.5.5100.
57. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res.* 2003;63(22):7708–16.
58. Jenkins PJ. Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3–4):218–23. doi: 10.1159/000095531.
59. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.* 1996;56(3):523–6.
60. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res.* 1989;80(1):51–8. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb02244.x.
61. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control.* 1995;6(2):164–79.
62. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(13):972–80. doi: 10.1093/jnci/94.13.972.
63. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3854–60. doi: 10.1210/jc.2006-2551.
64. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16(3):294–302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
65. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3218–21. doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.
66. Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(9):403. doi: 10.1007/s11894-014-0403-3.
67. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59(5):666–89. doi: 10.1136/gut.2009.179804.
68. Eulenburg A. Реальная энциклопедия практической медицины. В 17 томах. Пер. с нем. СПб.: Практическая медицина; 1909. Том 1. с. 200.
69. 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(3):240–5. doi: 10.1007/BF03343997.
70. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid.* 1999;9(8):791–6. doi: 10.1089/thy.1999.9.791.
71. 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(5):225–30. doi: 10.1055/s-2004-817967.
72. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(5):545–9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1680985.x.
73. Wüster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res.* 1991;23(3):131–4. doi: 10.1055/s-2007-1003632.
74. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2012;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
75. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(5):300–4. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302012000500004.
76. 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(1):109–14. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
77. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary.* 2014;17(4):299–306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
78. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasiko R, Sowinski J. The occurrence of thyroid



focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):382–6.

79. Mertani HC, Garcia-Caballero T, Lambert A, Gerard 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(2):202–11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980417)79:2<202::AID-IJC17>3.0.CO;2-B.

80. Kaulsay KK, Zhu T, Bennett W, Lee KO, Lobie PE. The effects of autocrine human growth hormone (hGH) on human mammary carcinoma cell behavior are mediated via the hGH receptor. *Endocrinology.* 2001;142(2):767–77. doi: 10.1210/endo.142.2.7936.

References

- Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and non-classic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13(4):363–72. doi: 10.4158/EP.13.4.363.
- Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA. Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2A):234–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200009>.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 4:1–44.
- Stewart PM, Sherlock M. Mortality and pituitary disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(2):81–2. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.026.
- Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchi-alla 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 Endocrinol.* 2012;167(2):189–98. doi: 10.1530/EJE-12-0084.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandembroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):61–7. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301–42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39(153):1–16.
- Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):41–58. doi: 10.1007/s11154-007-9063-z.
- Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481–512. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x.
- Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327–35. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb15881.x.
- Etixabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(3):181–7. doi: 10.1007/BF03344942.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993;86(5):293–9. doi: <http://dx.doi.org/293-299>.
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95–102. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x.
- Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3419–26. doi: 10.1210/jcem.83.10.5222.
- 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(8):2730–4. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007.
- Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):86–91. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01679.x.
- 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(4):1613–7. doi: 10.1210/jc.2003-031584.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667–74. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
- Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4081–6. doi: 10.1210/jc.2004-1381.
- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:540398. doi: 10.1155/2012/540398.
- Webb SM, Casanueva F, Wass JA. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):21–5. doi: 10.1023/A:1022149300972.
- 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(12):4438–46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
- Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* 2008;55(1):67–71. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-010>.
- Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* 2014;45(1):114–21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.
- Mustacchi P, Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism. *Cancer.* 1957;10(1):100–4. doi: 10.1002/1097-0142(195701/02)10:1<100::AID-CNCR2820100113>3.0.CO;2-V.
- Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):27–30. doi: 10.7326/0003-4819-97-1-27.
- Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF, Mellinger RC. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(1):65–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03751.x.
- Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673–7. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-O.



30. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):395–400. doi: 10.1023/A:1015713732717.
31. 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(1): 55–62.
32. Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):323–7. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2561053.x.
33. 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. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):441–5. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x.
34. Mestron 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 Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439–46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.
35. Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Van Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):79–85. doi: 10.1111/cen.12112.
36. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102–52. doi: 10.1210/er.2002-0022.
37. 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(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.
38. Alberobello AT, D'Esposito V, Marasco D, Doti N, Ruvo M, Bianco R, Tortora G, Esposito I, Fiory F, Miele C, Beguinot F, Formisano P. Selective disruption of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signaling via phosphoinositide-dependent kinase-1 prevents the protective effect of IGF-1 on human cancer cell death. *J Biol Chem*. 2010;285(9):6563–72. doi: 10.1074/jbc.M109.097410.
39. Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 1:108–15. doi: 10.1159/000080768.
40. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res*. 2003;63(22): 7708–16.
41. 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(1):20–47. doi: 10.1210/er.2006-0001.
42. Bradley LM, Gierthy JF, Pentecost BT. Role of the insulin-like growth factor system on an estrogen-dependent cancer phenotype in the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(1–2):185–96. doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.10.006.
43. 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(4):568–74. doi: 10.1007/s11102-014-0586-5.
44. Pines A, Rozen P, Ron E, Gilat T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol*. 1985;80(4):266–9.
45. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1629–32. doi: 10.1001/archinte.1991.00400080113022.
46. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser M. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):17–22. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x.
47. 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(1):84–90. doi: 10.1210/jc.2004-0240.
48. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary*. 2015;18(3):343–51. doi: 10.1007/s11102-014-0580-y.
49. Ladas SD, Thalassinou NC, Ioannides G, Raptis SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumors? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(5):597–601. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01824.x.
50. Ortego J, Vega B, Sampedro J, Escalada J, Boixeda D, Varela C. Neoplastic colonic polyps in acromegaly. *Horm Metab Res*. 1994;26(12):609–10. doi: 10.1055/s-2007-1001769.
51. Renehan AG, Bhaskar P, Painter 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(9):3417–24. doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.
52. 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(22):3484–9. doi: 10.3748/WJG.14.3484.
53. Oleynik OV, Molitvoslovova NN. Potentsial'nye prediktory i chastota vyavleniya novobrazovaniy shchitovidnoy zhelezy i zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s akromegaliy [Potential predictors and the frequency of development of thyroid and gastrointestinal neoplasms in the patients presenting with acromegaly]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2015;61(2):4–7 (in Russian). doi: 10.14341/probl20156124-7.
54. Lincoln DT, Kaiser HE, Raju GP, Waters MJ. Growth hormone and colorectal carcinoma: localization of receptors. *In Vivo*. 2000;14(1):41–9.
55. Singh P, Rubin N. Insulinlike growth factors and binding proteins in colon cancer. *Gastroenterology*. 1993;105(4):1218–37. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(93)90971-E.
56. Garrouste FL, Remacle-Bonnet MM, Lehmann MM, Marvaldi JL, Pommier GJ. Up-regulation of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors during differentiation of HT29-D4 human colonic carcinoma cells. *Endocrinology*. 1997;138(5):2021–32. doi: 10.1210/endo.138.5.1100.
57. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res*. 2003;63(22):7708–16.
58. Jenkins PJ. Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3–4):218–23. doi: 10.1159/000095531.
59. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res*. 1996;56(3):523–6.
60. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80(1):51–8. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb02244.x.
61. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6(2):164–79.
62. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(13): 972–80. doi: 10.1093/jnci/94.13.972.
63. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3854–60. doi: 10.1210/jc.2006-2551.



64. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294–302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
65. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3218–21. doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.
66. Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(9):403. doi: 10.1007/s11894-014-0403-3.
67. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666–89. doi: 10.1136/gut.2009.179804.
68. Eulenburg A. Real-Enzyklopadie Der Gesamten Heilkunde. In 17 vol. [Transl. from German]. Saint Petersburg: Prakticheskaya meditsina; 1909. Vol. 1. p. 200 (in Russian).
69. 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(3):240–5. doi: 10.1007/BF03343997.
70. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid*. 1999;9(8):791–6. doi: 10.1089/thy.1999.9.791.
71. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges 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(5):225–30. doi: 10.1055/s-2004-817967.
72. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(5):545–9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1680985.x.
73. Wüster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res*. 1991;23(3):131–4. doi: 10.1055/s-2007-1003632.
74. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2012;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
75. Rogozinski A, Furiuso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):300–4. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302012000500004.
76. 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(1):109–14. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
77. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(4):299–306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
78. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasko R, Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(3):382–6.
79. Mertani HC, Garcia-Caballero T, Lambert A, Gerard 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(2):202–11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980417)79:2<202::AID-IJC17>3.0.CO;2-B.
80. Kaulsay KK, Zhu T, Bennett W, Lee KO, Lobie PE. The effects of autocrine human growth hormone (hGH) on human mammary carcinoma cell behavior are mediated via the hGH receptor. *Endocrinology*. 2001;142(2):767–77. doi: 10.1210/endo.142.2.7936.

Neoplasms in acromegaly

Chikh I.D.¹ • Trigolosova I.V.¹ • Dreval' A.V.¹ • Trigolosov A.V.²

Acromegaly is a rare disease with increased growth hormone secretion most often caused by pituitary adenoma. Not adequately treated acromegaly may lead to early death related to increased rates of acute cardiovascular events, sleep apnea, metabolic disorders and malignancies. Prevalence of malignancies in acromegaly is in the range of 4.5 to 25%, with some specifics in their pathogenesis, and their proportion as mortality cause is 9 to 50%. Overall and cancer-related mortality in acromegaly are associated with activity of the disease. There is a direct correlation between high levels of insulin-like growth factor 1 and the

risk of malignancies. The most common types of cancer in patients with acromegaly are colorectal (1 to 20%) and thyroid cancer (7.8 to 11%). This review of literature describes the results of epidemiological studies on malignancies and some aspects of their pathogenesis in patients with acromegaly.

Key words: acromegaly, malignancy, insulin-like growth factor 1, somatotrophic hormone, colorectal cancer, thyroid cancer, breast cancer

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-568-579

Chikh Irina D. – MD, Chief of Department of Therapeutic Endocrinology¹

Trigolosova Irina V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 199 17 79.
E-mail: trigolosova_ira@mail.ru

Dreval' Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Trigolosov Arkadiy V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiosurgery²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation