



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO  
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

FILIPPE CABRAL TAVEIRA

*ACROMEGALIA E CANCRO: VERDADE OU MITO?*

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

MESTRE ISABEL MARIA MONNEY DE SÁ PAIVA, ORIENTADORA

PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES, CO-ORIENTADORA

FEVEREIRO - 2014



## **RESUMO**

A Acromegalia é uma doença rara caracterizada pela secreção aumentada de GH e IGF-1, peptídeos com propriedades que favorecem o desenvolvimento de cancro. Entre 15 a 23.7% das mortes na Acromegalia são devidas a neoplasia maligna. Tendo em conta a sua fisiopatologia e os conhecimentos sobre o eixo GH/IGF-1 desde cedo se iniciou a pesquisa de uma possível relação entre estas duas patologias. Os primeiros estudos apontavam para um aumento do risco de carcinoma colo-rectal, mama e neoplasias hematológicas. Já os estudos mais recentes apontam para um maior risco de carcinoma da tiróide e colo-rectal, sendo ainda os resultados controversos. Assim, realizou-se uma pesquisa de artigos sobre este assunto em bases de dados nacionais e estrangeiras, nomeadamente na PubMed®, sendo privilegiados artigos originais e da última década, com o intuito de obter o estado da arte sobre esta problemática.

O tema mantém-se controverso e com resultados antagónicos, apesar de grande parte dos estudos nesta área, pelo menos, sugerirem que a Acromegalia configura uma população com algum risco para o surgimento de neoplasia. Parece tornar-se claro, que estes doentes têm maior prevalência de neoplasias benignas, nomeadamente pólipos intestinais (adenomas, pólipos hiperplásicos) e bócio nodular. Alguns dados permitem apontar, de facto, para um aumento de risco no carcinoma colo-rectal e carcinoma bem diferenciado da tiróide, embora a força estatística dos mesmos seja discutível. Outras neoplasias como carcinoma da mama, urológicos (próstata, rim) ou hematológicos possuem associações ténues com esta patologia endocrinológica, mas que merecem posterior investigação especialmente a neoplasia da mama.

A relação entre cancro e Acromegalia permanece num âmbito mais teórico que prático. A malignidade provocada por influência do eixo GH/IGF-1 na Acromegalia não é clara, não se podendo atribuir, por agora, aos níveis elevados dos componentes *major* deste eixo o surgimento de neoplasia. A investigação da vertente endócrina e parácrina das ações de GH e IGF-1 poderá garantir proveitos tanto a nível da terapêutica da Acromegalia, como do cancro em geral. Em suma, conclui-se que são necessários mais estudos, preferencialmente prospetivos, multicêntricos e bem estruturados para que se possam clarificar as dúvidas em torno deste tema. Melhores programas de rastreio, adaptados à Acromegalia, e até ganhos na terapêutica oncológica parecem vir a ser possíveis.

**Palavras-chave:** Acromegalia; cancro; eixo GH/IGF-1; carcinoma colo-rectal; pólipos hiperplásicos; carcinoma da tiróide.

**ABSTRACT**

*Acromegaly is a rare disease characterized by increased GH and IGF-1, peptides with properties that favor the development of cancer. Between 15 and 23.7% of deaths in Acromegaly are due to malignancy. Regarding its pathophysiology and the knowledge about the GH/IGF-1 axis, early began the search for a possible relationship between these two diseases. The first studies indicated an increased risk for colorectal carcinoma, breast cancer and hematologic malignancies. Recent studies point to an increased risk of thyroid and colorectal cancer. The results are still controversial. Thus, we performed a search for articles on this subject in domestic and international databases, particularly in PubMed®. Original articles with publication date in the last ten years were favored, in order to obtain the state of the art on this issue.*

*The topic remains controversial and with conflicting results. Despite this, most studies suggest Acromegaly as a possible risk factor for development of neoplasms. Seems to become clear that these patients have a higher prevalence of benign neoplasms, including intestinal polyps (adenomas, hyperplastic polyps) and nodular goiter. Some data may point out, in fact, to an increased risk in colorectal carcinoma and well differentiated thyroid cancer, although the statistical power of those studies is debatable. Other malignancies, such as breast carcinoma, urologic (prostate, kidney) or hematological malignancies have tenuous associations with this endocrine disorder, but deserves further investigation especially breast carcinoma.*

*The relationship between cancer and Acromegaly remains a more theoretical rather practical reality. The malignancy caused by influence of GH/IGF-1 axis in Acromegaly is not clear, not assigning, for now, to high levels of the major components*

*of this axis the appearance of cancer. The present investigation of endocrine and paracrine actions of GH and IGF-1 can guarantee profits both in the treatment of Acromegaly and cancer. In sum, it is concluded that further studies, preferably prospective, multicentric and rigorously structured are needed to clarify the doubts around this issue. Better and addapted cancer screening programs and gains for cancer therapy itself seems to be possible.*

**Keywords:** *Acromegaly; cancer; GH/IGF-1 axis; colorectal carcinoma; hyperplastic polyps; thyroid carcinoma.*

## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists;*

ATA: *American Thyroid Association;*

CCR: Carcinoma Colo-rectal;

DM: Diabetes mellitus;

GH: Hormona de crescimento;

HBP: Hiperplasia benigna da próstata;

IC: Intervalo de Confiança;

IGF-1: *Insulin-like growth factor 1;*

IGF-1R: recetor do IGF-1;

IGFBP-3: *Insulin-like growth factor-binding protein 3;*

OR: *Odds ratio;*

ng/mL: nanograma por mililitro;

PAAF: Punção aspirativa com agulha fina;

PSA: *Prostate-specific antigen;*

SIR: *Standardized incidence ratio;*

TSH: Hormona estimulante da tiróide;

## ÍNDICE

Resumo .....	I
Abstract.....	III
Índice de abreviaturas .....	V
Índice .....	VI
Introdução.....	1
Material e métodos .....	3
Estado da arte na literatura atual .....	4
<b>1. A incidência/prevalência de cancro na população acromegálica .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Neoplasias do cólon e Acromegalia. Realmente aumentado? .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Carcinoma da tiróide. O real problema? .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Carcinoma da mama na Acromegalia. Uma dúvida a esclarecer? .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Carcinomas urológicos na Acromegalia. ....</b>	<b>22</b>
<b>6. Neoplasias hematológicas no contexto de Acromegalia .....</b>	<b>24</b>
Conclusões e recomendações .....	26
Agradecimentos.....	31
Referências bibliográficas .....	32



## **INTRODUÇÃO**

A Acromegalia é uma doença rara caracterizada pela hipersecreção de hormona de crescimento (GH), que conseqüentemente leva a uma produção aumentada de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Mais de 90% dos casos são resultado de um adenoma benigno funcionante da hipófise. Esta patologia está também associada a comorbilidades sistémicas e mortalidade aumentada. [1, 2] A sua incidência tem sido descrita com valores a variar entre os 3 e 8,6 casos por 100000 habitantes/ano. [3,4]

Numa meta-análise recente, incluindo 16 estudos, em que já se incluíam os novos métodos de avaliação e tratamento, encontrou-se uma mortalidade 32% superior à população em geral. [5] A doença cardiovascular é a principal causa de morte associada a esta patologia, seguido de complicações respiratórias e cancro. Este último motiva entre 15 e 23,7% das causas de morte. [6-8] No entanto, a verdadeira incidência e prevalência de cancro nos acromegálicos tem sido difícil de avaliar tendo por base os estudos atuais, havendo estudos a suportar um aumento, embora que modesto, de vários tipos de neoplasia maligna. Este resultado não é uniforme. [9]

Para a explicação deste resultado tem ganho particular relevo o conhecimento do eixo GH/IGF-1 com cada vez mais evidências do seu potencial para promover e, possivelmente até iniciar diversos tipos de neoplasia. Tem sido demonstrada uma relação positiva entre níveis circulantes elevados de IGF-1 e o aumento de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de cancro. [10, 11] De fato, o IGF-1 tem sido implicado na oncogénese de tumores sólidos e de algumas neoplasias hematológicas. É sabido ter influência em pontos-chave da carcinogénese, exercendo uma atividade anti-apoptótica potente, tendo também influência em mecanismos de angiogénese, proliferação celular, estabelecimento de metástases e até em mecanismos de

resistência a quimioterapia. [12, 13] Também neste âmbito se sabe que os níveis séricos de GH e IGF-1 estão aumentados em diversos tipos de tumores, sendo que os seus recetores estão presentes na maioria destes, podendo estar aumentados, como já provado em carcinomas da mama, próstata e colo-rectal. Em estudos *in vitro* ficou demonstrado que a GH promove a estimulação da proliferação de várias linhas celulares tumorais, havendo também estudos que reportam a possibilidade de esta hormona exercer efeitos locais, com produção autócrina/parácrina. [11, 14]

Tendo em conta a fisiopatologia da Acromegalia e os conhecimentos sobre o eixo GH/IGF-1 desde cedo se iniciou a pesquisa desta possível relação. Os primeiros estudos apontavam para um aumento do risco de carcinoma colo-rectal, mama e neoplasias hematológicas. [15] Já os estudos mais recentes apontam para um maior risco de carcinoma da tiróide e colo-rectal, sendo ainda os resultados controversos. [10]

Recentemente, surgiu a linha de investigação tendo como objetivo avaliar uma possível influência genética e epigenética que possa predispor ao cancro em pacientes com Acromegalia. No entanto ainda não existem conclusões robustas nesta área. [9]

Assim, proponho-me realizar um artigo de revisão da literatura atual sobre o que se tem vindo a descobrir no que toca à eventual relação entre Acromegalia e o cancro. Ou seja, pretendo responder a diversas questões, nomeadamente: haverá diferença de incidência/prevalência de cancro entre a população geral e a população acromegálica?; A crónica elevação dos valores de GH/IGF-I terão influência na patologia neoplásica destes doentes? A haver relação, que tipos de tumores são mais prevalentes nesta população de doentes?; Será que são bem vigiados/rastreados?; Que alterações será possível/necessário implementar para garantir um melhor seguimento a estes doentes?

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para a realização desta revisão foi feita uma pesquisa na base de dados da *PubMed*® de artigos relacionados com o tema em análise, nomeadamente artigos originais, publicados até Dezembro de 2013. Os termos de pesquisa utilizados foram: “*acromegaly and cancer*”; “*acromegaly and thyroid cancer*”; “*acromegaly and colon cancer*”; “*acromegaly and prostate cancer*”; “*acromegaly and breast cancer*”; “*IGF-1 and cancer*”. Para efeitos de pesquisa bibliográfica também se consideraram o menu “*Related articles*” do *PubMed*®, bem como as referências dos mesmos. Também foi realizada pesquisa em bases de dados nacionais e revistas de especialidade, embora com resultados escassos.

Foi dada preferência aos artigos publicados na última década, embora não se tenha estabelecido limite temporal.

## **ESTADO DA ARTE NA LITERATURA ATUAL**

### **1. A incidência/prevalência de cancro na população acromegálica**

A Acromegalia tem diversas causas de morte, sendo atribuído ao cancro entre 15 e 23,7% destas, em várias séries. [6-8] No entanto, a real incidência de neoplasia maligna tem sido, desde meados do século passado um tema controverso. A tabela 1 apresenta diversos estudos recentes que procuraram avaliar a sua incidência. Rapidamente podemos inferir que tanto o número de estudos, como o número de doentes estudados é pequeno. Segundo Jenkins & Besser, os acromegálicos deveriam ser considerados pacientes de alto risco para o desenvolvimento de neoplasia, com “forte risco” para o desenvolvimento de carcinoma colorectal (CCR) e com sugestão de “risco aumentado” para carcinomas de mama, próstata e neoplasias hematológicas. [15]

No entanto, os resultados não são consensuais, bastando para isso observar na tabela 1, os trabalhos de Orme et al [8], de Baris et al [18] ou Kauppinen-Mäkelin et al [19] que apresentam conclusões opostas no que diz respeito a este assunto, conferindo risco aumentado só os dois últimos. Além disso, a maioria dos estudos é retrospectivo baseando-se em doentes de instituições hospitalares únicas, faltando na maioria deles a existência de um grupo de controlo ou a comparação com os dados da prevalência de cancro na região onde o estudo é realizado. [7,16, 18-20]

Dos estudos considerados na tabela 1, podemos observar que nem todos têm poder estatístico para demonstrar a existência ou não de risco aumentado nesta população. Vários sugerem, nas suas conclusões, que a incidências de neoplasias, tanto benignas como malignas, aparenta estar aumentada. Porém, não possuindo grupos de controlo ou fazendo comparação

como registos oncológicos regionais, com todos os vieses que lhe estão inerentes, essas conclusões nada mais afirmam que suspeitas, ainda sem comprovação estatística. [16,17,20,21]

Aqueles que apresentam conclusões estatisticamente sólidas em relação a este assunto, acabam por obter conclusões opostas [8,18,19], o que contribui para que este seja um tema controverso.

**TABELA 1 - ESTUDOS SOBRE A POSSIBILIDADE DE HAVER RISCO AUMENTADO DE CANCRO NA ACROMEGALIA**

	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Carcinomas</b>	<b>Concluem aumento de risco?</b>
<b>PROSPETIVOS</b>	<b>Gullu et al [16]</b>	2010	105	16 (15.2%)	Carcinoma da tiróide como o mais frequente (n=5); Aumento de risco para cancro não abordado.
	<b>Dagdelen et al [17]</b>	2013	160	34 (21.3%)	Carcinoma da tiróide o mais frequente (n=17); Aumento de risco para cancro não abordado.
<b>RETROSPETIVOS</b>	<b>Orme et al [8]*</b>	1998	1239	79 (6.4%)	Não; SIR 0.76 (IC 95%; 0.6-0.95)
	<b>Baris et al [18]*</b>	2002	1634	177 (10,8%)	Sim; SIR 1.5 (IC 95%, 1.3-1.8)
	<b>Mestron et al [7]</b>	2004	1219	90 (7.4%)	Não comparam com a população espanhola.
	<b>Baldys-Waligórska et al [20]</b>	2010	101	12 (11,9%)	Sugerem aumento da incidência de neoplasias, sem o comprovar estaticamente.
	<b>Kaappinen-Mäkelin et al [19]</b>	2010	333	48 (14.4%)	Sim; SIR 1.5 (IC 95%; 1.1-1.9)
	<b>Vallette et al [21]</b>	2013	649	50 (8,6%)	Carcinoma da tiróide como o mais prevalente;

Legenda Tabela 1: Seleção de estudos que abordavam a temática do cancro na acromegalia, como um todo, tentando perceber se a patologia neoplásica estaria globalmente aumentada nesta população.\* Comparando com registos oncológicos regionais; SIR: *Standardized incidence ratio*; IC: Intervalos de confiança;

Considerando os estudos prospetivos realizados por Gullu et al [16] e por Dagdelen et al [17] em que 105 e 160 doentes com Acromegalia foram seguidos com colonoscopia, ecografia da tiróide, mamografia e ecografia prostática trans-rectal periódicas, verificou-se terem sido encontradas 50 neoplasias malignas (tabela 1), sendo a mais frequente o carcinoma

da tiróide (22), seguido do carcinoma da mama (7) e carcinoma colo-rectal (5), havendo apenas 1 carcinoma da próstata. Simultaneamente, foi avaliada a influência de diversos fatores na gênese destas neoplasias, tendo-se chegado à conclusão de que a idade e o valor inicial de IGF-1 não seriam determinantes. Pelo contrário, o sexo masculino e os níveis de GH ao diagnóstico foram associados ao surgimento de cancro. [16]

No estudo de Dagdelen et al observou-se que os pacientes com neoplasia maligna eram mais velhos e com um tempo de evolução de doença superior aos doentes que não tinham cancro. Porém, neste estudo não se encontrou relação entre os níveis de GH e IGF-1 e o surgimento de neoplasia. [17]

Nos estudos retrospectivos, é de realçar o realizado por Orme et al [8], tendo abarcado 1239 casos. Neste grupo, 79 neoplasias malignas foram observadas, quando seriam de esperar 104 (utilizando as bases de dados de registo oncológico de Inglaterra e País de Gales, como comparação) chegando-se a um SIR de 0.76 com intervalo de confiança (IC) de 95%, 0.60-0.95. Ora, este resultado demonstrou um risco global de neoplasia inferior ao da população em geral, apesar de ter sido observado uma incidência de carcinoma do cólon superior à população em geral. Porém, segundo os autores, sem significância estatística (SIR: 1.68; IC 95%; 0.87-2.23). As neoplasias mais observadas foram carcinoma colo-rectal (16) e mama (14). Aqui, também não se encontrou relação com sexo, idade ao diagnóstico e tempo de evolução da doença.

Alvo de crítica, neste estudo, foi a exclusão de 16 pacientes que previamente ao diagnóstico bioquímico de Acromegalia, tinham um diagnóstico de cancro. Ora, tal decisão dos autores poderá ter mascarado os resultados, podendo ter sido subestimado a incidência de patologia neoplásica neste grupo. [8]

Baris et al [18] publicaram em 2002 o maior estudo em termos de número de doentes, composto por 1634 acromegálicos, sendo o termo de comparação a base de dados de registo oncológico da Suécia e Dinamarca no mesmo horizonte temporal. Tumores digestivos em geral, do rim, da tiróide, do cérebro e do osso apresentavam-se com um risco aumentado: SIR calculado de 1.5, com IC de 95%, 1.3-1.8. Estes autores também calculam o risco para cada tipo de carcinoma estudado, que será apresentado nos capítulos de CCR, tiróide, mama, neoplasias urológicas e hematológicas respetivamente.

Num estudo retrospectivo polaco de 2010, Baldys-Waligórska et al analisaram os registos de 101 doentes, tendo observado 12 neoplasias malignas, a mais frequente a da tiróide (3). Cento e oito neoplasias benignas foram detetadas, predominantemente pólipos intestinais e bócio nodular. Devido ao número reduzido de doentes a conclusão permite apenas sugerir que quem padece de Acromegalia está sujeito a uma maior incidência de neoplasias (benignas ou malignas), especialmente em situações de doença não controlada. [20]

Kauppinen-Mäkelin et al [19] publicaram em 2010 a avaliação retrospectiva de uma série de 333 doentes finlandeses. Foi feita a comparação com os registos oncológicos locais, e sendo esperadas 33.1 neoplasias malignas, foram detetadas 48. Destas, as mais frequentes foram CCR, carcinoma da mama e da tiróide. Apenas nesta última se demonstrou um risco aumentado estatisticamente significativo (SIR 13.4, IC 95%, 4.9-29.3). Estes investigadores concluem então que existe risco aumentado na população acromegálica para o desenvolvimento de cancro, tendo calculado para isso um SIR de 1.5 com IC de 95% entre 1.1 e 1.9.

Os trabalhos de Méstron et al [7] e Vallette et al [21] são baseados nos resultados dos registos de doentes acromegálicos de Espanha e do Canadá respetivamente. Através do estudo retrospectivo do registo espanhol, composto por 1219 acromegálicos, foi possível detetar 90

neoplasias malignas. As mais frequentes foram o carcinoma da mama em 1.8% dos casos (3.1% das mulheres) e o CCR com 1.2% dos casos. Este último, em termos absolutos está em linha com os valores reportados por Orme et al [8] e Baris et al [18] que variam entre 1 e 1.4%. Infelizmente, o estudo não apresenta termo de comparação, tendo os autores justificado esta falha com a heterogeneidade do território espanhol em termos de registo oncológico. [7]

Já no estudo de Vallette et al [21] composto por 649 pacientes avaliados retrospectivamente, foram detetadas 50 neoplasias, sendo a mais comum o carcinoma papilar da tiróide, detetado em 1.7% do total de pacientes. Tal como nos estudos prospetivos considerados, também aqui este é o carcinoma mais frequentemente diagnosticado. [16,17] De referir a deteção de 10 neoplasias do foro urológico (próstata 4, rim 4, outros 2), 7 CCR, 5 carcinomas da mama e 7 neoplasias hematológicas. Neste trabalho não se demonstrou haver correlação entre os níveis de GH e IGF-1 e o desenvolvimento de cancro.

Da avaliação global destes estudos (tabela 1) é possível concluir que este ainda é um tema que se mantém controverso e com resultados antagónicos, apesar de se manter a suposição que a Acromegalia configura um fator de risco para o surgimento de cancro. Parece tornar-se claro, que estes doentes têm maior prevalência de neoplasias benignas, nomeadamente pólipos intestinais e bócio nodular. [9,20]. Em relação às neoplasias malignas, alguns trabalhos reportam risco aumentado em relação à população em geral [18,19], no entanto, não é uma conclusão unânime, como demonstrado por Orme et al [8]. Sendo, na sua maioria, trabalhos retrospectivos acabam por ter um valor limitado dado o risco elevado de enviesamento, pois ficam dependentes dos registos médicos. O facto das séries serem compostas por pequeno número de doentes, em parte justificado pela Acromegalia ser uma patologia rara, dificulta a chegada a conclusões mais precisas. Além disso, a falta de grupos de controlo ou de registos oncológicos regionais/nacionais completos não permite chegar a valores concretos sobre a



variação da prevalência de cancro específica destes doentes, ficando apenas a noção de apresentarem um risco aumentado.

Os trabalhos focados na tabela 1 tinham como objetivo determinar uma possível relação entre a Acromegalia e o surgimento de neoplasia. Alguns dados permitem apontar para um aumento de risco no CCR e carcinoma bem diferenciado da tiróide [8,18,19], embora o grau desse risco seja ainda dificilmente classificável com os dados que dispomos. Daí também se compreende que grande parte dos estudos apenas sugira o aumento de risco. Outras neoplasias são também referidas, nomeadamente a da mama e as do foro hematológico e urológico, embora com resultados ainda mais ténues do que as duas primeiras. De seguida, desenvolve-se a temática do risco de cada uma destas neoplasias no contexto de Acromegalia.

## **2. Neoplasias do cólon e Acromegalia. Realmente aumentado?**

As neoplasias do cólon, historicamente, foram sempre aquelas que levantaram maior suspeita de estarem aumentadas na Acromegalia. Jenkins & Messer no seu trabalho de revisão de 2001 afirmam a existência de CCR em 3.7% dos acromegálicos face a 0.5% dos controlos. Do mesmo modo, na Acromegalia 21% com pólipos *versus* 9% dos controlos saudáveis. [15]. Também num trabalho recente realizado por Renehan & Brennan aponta-se um risco associado ao desenvolvimento de CCR de 2.46 vezes superior à população em geral (SIR:2.46, IC 95%; 1.79-3.38). [22]

Avaliando os estudos prospetivos (tabela 2.1) observamos que a deteção de CCR varia entre os 1.9 e 15% dos doentes, enquanto nos controlos este valor varia entre os 0.9 e os 2.6%. Já a nível dos retrospectivos variam entre 0.9 e 4% de doentes a quem foi detetado CCR. Se excluirmos o trabalho de Matano et al, pois só considera 19 pacientes o que pode provocar um viés, observamos que a nível dos estudos prospetivos a taxa de deteção de neoplasia maligna

varia entre os 1.9 e os 4.3%. Com base nestes resultados parece haver uma maior deteção de CCR em pacientes com Acromegalia do que na população em geral. Ao comparar os estudos retrospectivos com os prospetivos a taxa de deteção parece semelhante (excluindo Matano et al. da análise), embora os prospetivos tenham por base menos doentes e os retrospectivos serem mais limitados na sua interpretação. Em estudos realizados em indivíduos assintomáticos da população em geral a deteção do CCR tem variado entre os 1 e 2.3%. [30,31]

**TABELA 2.1 - ESTUDOS PROSPETIVOS SOBRE NEOPLASIAS DO CÓLON NA ACROMEGALIA**

Autor	Ano	Indivíduos		CCR		Adenoma		P. Hiperplásicos	
		Acro	Ctrl	Acro	Ctrl	Acro	Ctrl	Acro	Ctrl
Martino et al [23]	2004	75	75	0	0	3 (4%)	1 (1%)	27 (36%)	9 (12%)
Matano et al [24]	2005	19	76	3 (15%)	2 (2.6%)	8 (42%)	13 (17%)	7 (36%)	5 (6.6%)
Terzolo et al [25]	2005	235	233	10 (4.3%)	2 (0.9%)	55 (23.4%)	34 (14%)	45 (19%)	22 (9%)
Bogazzi et al [26]	2006	79	280	-	-	26 (33%)	60 (21%)	7 (9%)	-
Colao et al [27]	2007	210	-	6 (2.8%)	-	42 (20%)	-	33 (15.7%)	-
Lopes et al [28]	2009	33	307	1 (3%)	3 (0.9%)	5 (15%)	58 (19%)	10 (30%)	29 (9%)
Gullu et al [16]	2010	105	-	2 (1.9%)	-	11 (10.5%)	-	2 (1.9%)	-

Legenda Tabela 2.1: Acro: Pacientes acromegálicos incluídos no estudo. Ctrl: Controlos, nos estudos que os incluem;

**TABELA 2.2 - ESTUDOS RETROSPETIVOS SOBRE NEOPLASIAS DO CÓLON NA ACROMEGALIA**

Autor	Ano	Indivíduos	CCR	Adenoma	Comentários
		Acro	Acro	Acro	
Orme et al [8]*	1998	1239	12 (0.9%)	-	SIR 1.68 (IC 95%; 0.87-2.93)
Baris et al [18]*	2002	1634	36 (2.2%)	-	Colon SIR 2.6 (IC 95%, 1.6-3.8); Recto SIR (IC95%, 1.3-4.2)
Baldys-Waligórska et al [20]	2010	101	2 (2%)	13 (12.9%)	
Dworakowska et al [29]	2010	254	10 (4%)	-	

Legenda Tabela 2.2: Acro: Pacientes acromegálicos incluídos no estudo; SIR: *Standardized incidence ratio*; IC: Intervalos de confiança; \*SIR obtido através da comparação com registos oncológicos nacionais de Inglaterra e País de Gales [8]; Suécia e Dinamarca [18]

Na tabela 2.2 estão considerados os dois maiores estudos, em termos de número de pacientes, realizados nesta área. Orme et al [8] na sua série não demonstraram um aumento estaticamente significativo de CCR; SIR 1.68 (IC 95%; 0.87-2.93). Opostamente, Baris et al [18] afirmam um aumento do risco para carcinoma do cólon- SIR 2.6 (IC 95%, 1.6-3.8) - e do recto - SIR (IC95%, 1.3-4.2). Sendo estudos retrospectivos podem estar limitados quanto à sua força estatística por variáveis de confundimento.

Das séries consideradas nas tabelas 2.1 e 2.2 não é possível ainda concluir, inequivocamente, que exista um risco aumentado, não havendo consenso sobre a verdadeira proporção de doentes com CCR, o que também se reflete no seguimento a instituir. Enquanto alguns dos estudos lhes conferem o grau de alto risco [18, 20, 23] outros (sendo a maioria e mais recentes) conferem risco moderado ou equiparado à população geral para desenvolvimento de CCR [8,16,24-27]. O diagnóstico de CCR é cada vez mais frequente na população em geral, podendo isto contribuir para estes resultados. [31]

O que parece ser consensual é o fato da colonoscopia ser o principal fator preditivo de diagnóstico de neoplasia do cólon nestes pacientes. Isto é, os resultados da primeira colonoscopia condicionam o seguimento destes doentes, pois uma primeira colonoscopia “limpa” permite rotular o doente como tendo risco igual à população em geral para o desenvolvimento de CCR. Porém, o surgimento de adenomas ou pólipos hiperplásicos numa primeira colonoscopia é fator preditivo de recorrência e por isso estes doentes devem ser ativamente seguidos. [24,25,27] Alguns estudos sugeriram que este achado poderia estar ligado a níveis elevados de IGF-1 [22,25,27] enquanto outros falharam em demonstrar esta relação. [8,20,24,26] Dois trabalhos referem que são os elevados níveis de GH que parecem estar relacionados com o surgimento de CCR e pólipos hiperplásicos. [16,23]. Outros fatores associados foram estudados, tais como a influência do sexo, da duração e controlo da doença e

a hiperinsulinémia, havendo perspectivas de estudar outros aspetos. Em relação ao tempo de evolução de doença alguns estudos apontam este como sendo um fator determinante para o desenvolvimento de cancro, nomeadamente CCR. [26,27] No entanto, a maioria dos estudos ou não aborda este tema ou refere não haver influência. [8,16,24] Em geral, os doentes não controlados parecem estar em maior risco de desenvolver estas neoplasias. [20, 25]

Recentemente, o estudo de variáveis como a hiperinsulinémia ou a influência da diabetes mellitus (DM) ganhou interesse. Colao et al [27] demonstraram haver relação entre a hiperinsulinémia e a DM com o surgimento de CCR, já que todos os pacientes a quem o detetaram eram também diabéticos. Também Matano et al e Dworakowska et al sugerem nos seus trabalhos que a hiperinsulinémia deverá ser investigada neste contexto. [24,28] No entanto, também aqui os resultados são controversos. Um estudo publicado em 2013 por Lombardi et al, composto por 146 doentes acromegálicos demonstra que os níveis séricos de insulina parecem não influenciar o desenvolvimento de lesões pré-malignas no cólon destes doentes. [32]

Estudos recentes (2013) demonstram que o ácido fólico pode ter um papel protetor neste contexto. Nestes ainda se põe a hipótese de que o tabagismo, a hemoglobina glicosilada aumentada, a dislipidémia e o grau de atividade da doença de base possam estar relacionados com maior risco para o desenvolvimento de CCR. [32,33]

Tendo por base a tabela 2.1, observamos que tanto adenomas como pólipos hiperplásicos são mais comuns nos acromegálicos do que nos controlos. De facto, até 42% dos doentes tinham adenomas em comparação com os controlos (máximo 21%). Já no que diz respeito aos pólipos hiperplásicos entre 1.9 e 36% dos pacientes com Acromegalia estudados tinham esta lesão *versus* 6.6 a 12% dos controlos. O maior desenvolvimento e ocorrência destas

últimas lesões estará dependente dos níveis elevados de IGF-1. [22,25,26] Classicamente, estes eram rotulados como lesões benignas, no entanto o panorama parece ter vindo a alterar-se recentemente. Num trabalho de 2012, tendo por base indivíduos não acromegálicos, Do et al referem que os pólipos hiperplásicos são as lesões mais frequentes do cólon, sendo sugerida a ligação entre este tipo de formações a algum risco de progressão para CCR. Destacam também o facto de que, tanto o CCR como os pólipos partilham os mesmos fatores de risco para o seu surgimento e desenvolvimento. [34]

O rastreio oncológico destes doentes tem levantado discussão, pela dificuldade de atribuir um nível de risco a estes doentes. Os estudos apresentados nas tabelas 2.1 e 2.2 não apresentam orientações de seguimento uniformes. As *guidelines* em uso pela *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*, na sua revisão de 2011 pretenderam clarificar este assunto. Assim, estes doentes deverão realizar colonoscopia, independentemente da idade, na altura do diagnóstico. A evidência de pólipos e/ou níveis plasmáticos de IGF-1 persistentemente elevados deverão motivar a realização de seguimento apertado, embora, nas orientações da AACE, não se refira com que periodicidade. Pacientes com colonoscopias “limpas” de início deverão realizar o rastreio preconizado para a população em geral. [2]

Após análise dos estudos das tabelas 2.1 e 2.2, algumas considerações devem ser feitas aos seus resultados. Em primeiro lugar a falta de estudos, nomeadamente multicêntricos e com grupos de controlo de doentes pertencentes à população em geral, e não doentes com queixas abdominais inespecíficas ou com Síndrome do Intestino Irritável. De facto, a seleção de doentes para controlos pode ser um fator perturbador de resultados, não garantindo uma correta comparação entre a população em geral e os acromegálicos. O desenvolvimento de estudos prospetivos em larga escala, multicêntricos e com critérios de inclusão universais tanto para doentes como para controlos é necessário.

Como já referido, não é possível concluir que exista um aumento marcado do risco na Acromegalia para o desenvolvimento de CCR. Embora seja frequentemente observado em várias séries e mesmo o maior estudo até hoje realizado apontem nesse sentido, não existe evidência estatística suficiente para classificar a Acromegalia como doença de alto risco para desenvolvimento de CCR. A influência do eixo GH/IGF-1 permanece um tópico controverso e que merece estudo.

Importa destacar que na realização de estudos com base na colonoscopia há o risco de enviesamento por parte do operador, já que a maioria da classe médica ainda pensa que a Acromegalia configura uma situação de risco muito elevado para o desenvolvimento de CCR, o que pode levar a que em caso de dúvida, quem realiza a colonoscopia tende a decidir classificar as lesões como de pior prognóstico. Além disso, nestes doentes a colonoscopia é tecnicamente difícil e de interpretação mais complicada, dado terem um colon em média 20% mais extenso do que o de um adulto normal. [35]

Dos estudos presentes nas tabelas 2.1 e 2.2, poucos demonstraram ou sugeriram uma relação direta entre GH/IGF-1 com o surgimento de CCR. Ainda há poucos trabalhos específicos nesta área, mas num artigo recente publicado por Dutta et al estudou-se um pequeno grupo de 32 doentes com o objetivo de avaliar a influência do eixo GH/IGF-1 na proliferação celular a nível do cólon. Foi provado que com níveis plasmáticos elevados de IGF-1 se encontra uma maior proliferação celular; no entanto, não se demonstrou relação com a redução nos mecanismos de apoptose das células epiteliais do cólon. É sugerido que o eixo GH/IGF-1 funcione mais como um promotor e não como indutor de neoplasia. [36]

Em resumo, não existe robustez estatística suficiente para enquadrar estes doentes como pacientes de alto risco para desenvolvimento de CCR. Porém, clinicamente devem ser mantidas

algumas reservas, seguindo o que está preconizado nas orientações da AACE, estudando caso a caso e de forma multidisciplinar a suspeita de carcinoma colo-rectal nestes pacientes.

### **3. Carcinoma da tiróide. O real problema?**

As doenças da tiróide em acromegálicos têm alta prevalência. De facto, a revisão realizada por Dabrowska et al demonstrou que entre 20 a 90% destes doentes desenvolvem bócio. [37] Ao observar as tabelas 3.1 e 3.2 verifica-se ser verdade este dado, destacando-se que em todos os estudos mais de 50% dos doentes observados desenvolveu bócio.

No entanto, também na população geral as doenças da tiróide têm aumentado a sua prevalência. Num estudo realizado por Volzke et al demonstrou-se, que em indivíduos da população geral aqueles que apresentavam níveis plasmáticos de IGF-1 no terço superior da normalidade tinham maior probabilidade de desenvolver bócio do que aqueles com níveis no terço inferior da normalidade (odds ratio (OR) 1.67; 95% IC 1.24-2.26 em mulheres; OR 2.04; 95% IC 1.55-2.68 em homens). [38]

De acordo com as orientações da *American Thyroid Association* (ATA), em 2002 a incidência de carcinoma diferenciado da tiróide nos Estados Unidos da América seria de 8.7 por 100000 habitantes. Este registo é 2.4 vezes superior ao obtido em 1973 (3.6 por 100000). O carcinoma da tiróide é a mais frequente neoplasia endócrina, contando cerca de 1% do total de neoplasias malignas. [39] Na Acromegalia estima-se que 3.1% das neoplasias malignas sejam carcinomas da tiróide. [9]

Dos estudos prospetivos considerados na tabela 3.1 observamos uma variação entre os 3.8 e os 11.7% de acromegálicos com carcinoma diferenciado da tiróide. Estes valores parecem

ser superiores ao previamente estimado. O bócio foi detetado entre 50 a 74% dos doentes considerados em estudos prospetivos, de acordo com a literatura.

Apenas o estudo de Dos Santos et al [41] nos fornece um dado estatístico palpável afirmando um real aumento de risco na sua série. Neste caso com um SIR 10.21 (IC 95%. 2.17-48.01). Dos restantes, a salientar o dado fornecido por Uchoa et al [42], referindo que a incidência encontrada na sua série será trezentas vezes superior ao que está descrito para a população brasileira.

**TABELA 3.1 - ESTUDOS PROSPETIVOS SOBRE NEOPLASIAS DA TIRÓIDE NA ACROMEGALIA**

Autor	Ano	Indivíduos		Carcinoma		Bócio*	Comentários
		Acro	Ctrl	Acro	Ctrl	Acro	
<b>Gullu et al [16]</b>	2010	105	-	5 (4.7%)	-	62 (62%)	Controlos exames PAAF realizados num único centro.
<b>Rogozinski et al [40]</b>	2012	34	8532	4 (11.7%)	-	23 (67%)	
<b>Dos Santos et al [41]</b>	2013	124	263	9 (7.2%)	2 (0.6%)	92 (74%)	SIR 10.21 (IC 95%. 2.17-48.01)
<b>Dagdelen et al [17]</b>	2013	160	-	17 (10.6%)	-	-	
<b>Uchoa et al [42]</b>	2013	106	-	4 (3.8%)	-	53 (50%)	Incidência 300x superior à população brasileira

Legenda tabela 3.1: Acro: Pacientes acromegálicos incluídos no estudo. Ctrl: Controlos, nos estudos que os incluem; SIR: *Standardized incidence ratio*; IC: Intervalos de confiança; PAAF: Punção aspirativa por agulha fina; \*Não se faz distinção entre nodular e difuso.

A tabela 3.2 refere-se a estudos prospetivos realizados nesta área. O carcinoma bem diferenciado da tiróide varia entre 0.08 e 7.8% dos estudados. No entanto, observando os estudos com maior relevância estatística constata-se que apenas 0.08 a 1.8% dos pacientes estudados desenvolveram carcinoma da tiróide. [8,18,19] Importa referir, que dois dos trabalhos apresentam um SIR que aponta para um aumento de risco das neoplasias malignas da tiróide nesta população, facto corroborado com o cada vez maior número de trabalhos nesta área



apontando o carcinoma da tiróide como o mais frequentemente detetado nos acromegálicos. [18,19]

**TABELA 3.2 - ESTUDOS RETROSPETIVOS SOBRE NEOPLASIAS DA TIRÓIDE NA ACROMEGALIA**

Autor	Ano	Indivíduos		Carcinoma		Bócio*	Comentários
		Acro	Ctrl	Acro	Ctrl	Acro	
Orme et al [8]	1998	1239	a)	1 (0.08%)	-	-	SIR 2.54 (IC 95%, 0.07-14.15)
Baris et al [18]	2002	1634	a)	3 (0.2%)	-	-	SIR 3.7 (IC 95%, 1.8-10.9)
Gasperi et al [43]	2002	258	-	3 (1.2%)	-	187 (72%)	
Tita et al [44]	2005	125	-	7 (5.6%)	-	102 (82%)	
Marchisotti et al [45]	2005	100	-	3 (3%)	-	-	
Kauppinen-Mäkelin et al [19]	2010	333	-	6 (1.8%)	-	-	SIR 13.4 (IC 95%, 4.9-29.3)
Vallette et al [21]	2013	649	-	10 (1.5%)	-	-	
Dogan et al [46]	2013	92	-	5 (7.8%)	-	48 (52%)	

Legenda Tabela 3.2: Acro: Pacientes acromegálicos incluídos no estudo. Ctrl: Controlos, nos estudos que os incluem; a)Em comparação com os registos oncológicos nacionais. SIR: *Standardized incidence ratio*; IC: Intervalos de confiança; PAAF: Punção aspirativa por agulha fina; \*Não se faz distinção entre nodular e difuso.

Importa referir que, no geral, os trabalhos referenciados na tabela 3.2 são mais antigos, não podendo ser excluído o facto de os valores serem subestimados por limitação dos aparelhos usados na época de realização dos estudos. Também aqui a deteção de bócio está de acordo com o previamente descrito na literatura. A referir o estudo por Tita et al em que se afirma haver uma prevalência 60 vezes superior de carcinoma da tiróide em acromegálicos comparando com a população da região italiana onde se conduziu o estudo. [44]

A relação entre os níveis plasmáticos de GH/IGF-1 e alterações na tiróide foi também avaliada em alguns dos estudos considerados das tabelas 3.1 e 3.2. A maioria conclui que os

níveis de GH/IGF-1 parecem não estar relacionados com o surgimento de alterações tiroideias. [17,40,43,45]

É sabido que *in vitro* TSH e IGF-1 atuam sinergicamente para o crescimento de células tiroideias. No entanto, na Acromegalia a formação de bócio tem sido atribuída a influência do IGF-1. [45] Mas, pensa-se que a influência da TSH possa ser importante numa fase inicial, pelo menos até à autonomia da glândula, fazendo-se depois o crescimento às custas da ação do IGF-1, isto num contexto de hipersecreção. [37]

A duração da Acromegalia mereceu também estudo, tendo-se provado a relação positiva entre o surgimento de doenças tiroideias e um maior tempo de evolução. Isto não só para carcinoma mas para todas as alterações. [40,43,46] De facto, no estudo de Dogan et al os pacientes com nódulos da tiróide tinham um tempo de evolução de doença de 14,2 anos *versus* 9,4 anos dos que não apresentavam nódulos. [46]

No trabalho de Rogozinski et al uma comparação interessante é estabelecida. Da avaliação histológica do material obtido por PAAF, e usando a classificação de *Bethesda*, obteve-se um resultado de alto risco ou malignidade confirmada em 22,2% dos casos em que os doentes eram acromegálicos. Já nos doentes controlos este valor for de apenas 9%. [40]

A AACE refere nas suas orientações clínicas que o rastreio oncológico nestes pacientes deverá ser feito da mesma forma que a população geral. [2] Para Dogan et al os doentes com Acromegalia representam um grupo de risco para o desenvolvimento de carcinoma da tiróide e devem ser monitorizados. [46] Assim, tendo por base os estudos das tabelas 3.1 e 3.2, recomenda-se que seja realizada periodicamente ecografia da tiróide associada a PAAF dos nódulos suspeitos, nomeadamente nódulos sólidos, frios e com mais de 1 cm. A realização de ecografia à data do diagnóstico é também sugerida. [40,41,44-46]

#### 4. Carcinoma da mama na Acromegalia. Uma dúvida a esclarecer?

No trabalho de Nabarro, publicado em 1987, defende-se que na Acromegalia existe um risco quatro vezes superior para desenvolvimento de carcinoma da mama, comparando com a população em geral. [47] No entanto, estudos posteriores acabaram por não corroborar essas primeiras conclusões.

<b>TABELA 4: Risco de carcinoma da mama em doentes com Acromegalia</b>				
<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Carcinoma da Mama</b>	<b>Comentários</b>
<i>Prospetivos</i>				
<b>Gullu et al [16]</b>	2010	105	3 (2,8%)	
<b>Dagdelen et al [17]</b>	2013	160	4 (2,5%)	
<i>Retrospectivos</i>				
<b>Orme et al [8]*</b>	1998	1239	14 (1,1%)	SIR 0,93, IC 95%, 0,51-1,56
<b>Baris et al [18]*</b>	2002	1634	20 (1,2%)	SIR 1.3; IC 95%; 0,8-1,9
<b>Mestron et al [7]</b>	2004	1219	23 (1,8%)	
<b>Baldys-Waligórska et al [20]</b>	2010	101	1 (1%)	
<b>Vallette et al [21]</b>	2013	649	5 (1,5%)	

Legenda Tabela 4: \*Comparados com incidência de neoplasia na região do estudo; SIR: *standardized incidence ratio*; IC: Intervalo de confiança.

De facto, atentando na tabela 4 e nos maiores estudos epidemiológicos lá considerados tanto Baris et al [18] como Orme et al [8] concluem que não existe risco aumentado. Este último chegou a um SIR de 0.93 (IC 95%, 0.51-1.56), rotulando a neoplasia de mama como de risco semelhante à da população comparada. O estudo de Baris et al [18] não confirma os resultados de Nabarro, no entanto sugere um aumento de risco para as mulheres pré-menopausicas, embora os autores refiram que não é estatisticamente significante (SIR 1.3, IC 95%; 0.8-1.9). [8,18]

Todos os estudos retrospectivos considerados na tabela 4 apresentam conclusões que apontam para um risco semelhante à população em geral, isto tendo por base os estudos de Orme e Baris únicos verdadeiramente comparativos.

Nos dois trabalhos prospetivos não se conclui haver um risco aumentado. No trabalho de Gullu et al, 90 doentes foram submetidos a uma avaliação por mamografia. No total da coorte, cerca de 2.8% dos doentes desenvolveram neoplasia de mama. Tal como Baris et al, aqui também o risco foi maior em mulheres pré-menopausicas com valores de GH/IGF-1 elevados. [16,18] Também ao consultar a tabela 4, observamos que no trabalho de Dagdelen et al, em que prospectivamente os 160 pacientes foram seguidos com colonoscopia, mamografia, ecografia da tiróide e da próstata, com o intuito de calcular a prevalência de neoplasias nestes doentes. O carcinoma da mama foi o segundo mais frequente com 4 das 34 ocorrências neoplásicas. [17]

A perimenopausa é o período em que mais frequentemente são detetados carcinomas da mama, contando cerca de dois terços dos casos, tanto em mulheres normais como nas acromegálicas. De referir ainda que nas mulheres afetadas da população geral é comum apresentarem níveis de IGF-1 próximo do limite superior da normalidade [13, 16]. De facto, o recetor do IGF-1 (IGF-1R) tem uma expressão aumentada na larga maioria dos carcinomas da mama, sendo a sua influência no prognóstico discutível. [12,13,48]

Em nenhum dos estudos da tabela 4 se considera haver um aumento do risco nestes doentes, incitando-se a um maior estudo desta questão quer a nível de estudos prospetivos ou clínicos, quer a nível das ações bioquímicas do IGF-1 e até de eventual influência genética. Importa, no entanto referenciar que muitos dos estudos não fazem distinção por sexo ou idade, aspetos importantes para tirar conclusões.

Ao contrário das neoplasias do cólon e da tiróide, são poucos os estudos específicos e dirigidos à deteção de neoplasia de mama na população acromegálica. No entanto, num caso clínico publicado recentemente de uma paciente com doença mal controlada e com carcinoma

da mama avançado, a introdução da terapêutica com octreótido levou a uma regressão parcial da doença metastática, embora a paciente tenha posteriormente progredido na sua doença com desfecho fatal. [48] Ora este achado vem, novamente, levantar questões sobre o eixo GH/IGF-1, sugerindo a sua influência na progressão de doença tumoral, nomeadamente no processo de metastização. Poderá não só abrir porta a novos alvos terapêuticos como abrir uma linha de estudo sobre a possibilidade de uso de fármacos como o octreótido em *cocktails* de quimioterapia.

Outro fator que só recentemente começou a ser avaliado foi a densidade mamária na mamografia e o risco de desenvolver neoplasia de mama. De facto, a densidade mamográfica é um dos fatores de risco mais fortes para o desenvolvimento de neoplasia de mama, especialmente em doentes pré-menopausicas. [49,50] Ora num trabalho recente de Tagliafico et al, em que se estudaram 30 mulheres com Acromegalia comparadas com 60 controlos, tendo em conta idade e índices de massa corporal. Verificou-se que nas mulheres acromegálicas pré-menopausicas a densidade mamográfica era significativamente superior às mulheres controlos estando este achado correlacionado com níveis plasmáticos de IGF-1 e com a duração de doença. Segundo estes autores, este achado poderia representar um aumento do risco superior a 10% nas mulheres com Acromegalia, em comparação com as mulheres do grupo de controlo. [51]

No que toca ao rastreio oncológico de carcinoma da mama alguns estudos recentes recomendam que estes pacientes deveriam seguir as orientações para pessoas em alto risco. [16, 51] No entanto, as orientações clínicas da AACE referem que o seguimento deverá ser semelhante ao padronizado para a população geral. [2] Aliás, como a grande maioria dos estudos da tabela 4 recomendam nas suas conclusões. Dagdelen et al recomendam, no entanto,

a realização de mamografia na altura do diagnóstico independentemente da idade, seguindo-se depois rastreio de base populacional até surgimento de mais evidência. [17]

## **5. Carcinomas urológicos na Acromegalia.**

### 5.1)Próstata

A relação entre o carcinoma da próstata e a Acromegalia tem sido feita de forma circunstancial. [9]

Os doentes com Acromegalia têm maior risco de desenvolver alterações estruturais na próstata, nomeadamente calcificações e aumento do volume. Está também bem documentado que a hiperplasia benigna da próstata (HBP) é mais frequente nestes doentes. No trabalho de Colao et al, 58% dos acromegálicos comparando com 26.6% dos controlos desenvolveram HBP. [52] No trabalho de Gullu et al este valor atingiu os 67%, embora não tenha sido um estudo controlado. [16]

Num estudo recente ficou demonstrado que nos acromegálicos com idade superior a 40 anos era mais frequente a existência de alterações estruturais e HBP comparados com homens da mesma idade saudáveis. Nesse mesmo estudo demonstrou-se que baixando os níveis de GH/IGF-1 através da terapêutica médica se conseguia reduzir o volume da glândula prostática. [53]

Dos estudos realizados nesta área, poucos referem a deteção de neoplasias da próstata nas suas séries. O estudo de Baris et al é exceção. No entanto, conclui-se apenas risco aumentado para homens com idade superior a 70 anos, isto para um SIR de 1.8 (IC 95%; 0.5-4.6). [18]

Apesar da relação entre o eixo GH/IGF-1 e a HBP estar bem documentada o mesmo não se passa em relação ao eventual contributo deste eixo na fisiopatologia do carcinoma da próstata, quer em acromegálicos, quer em doentes da população geral. Considerando a revisão de Côrrea et al (2009), são referenciados vários estudos epidemiológicos que sugerem que níveis de IGF-1 elevados ou próximos do limite superior do normal poderão estar relacionados com aumento de risco para o desenvolvimento de carcinoma da próstata. [54] No entanto, tal achado é controverso. Em estudos prospetivos recentes não se observou qualquer relação entre os níveis pré-diagnóstico de IGF-1 ou IGFBP-3 (*Insulin-like growth factor-binding protein 3*) e o carcinoma da próstata. [55]

No que diz respeito ao rastreio oncológico destes doentes, e segundo as *guidelines* da AACE [2], os homens com Acromegalia não deverão ter tratamento diferenciado em relação à população geral. Segundo as orientações de 2012 da *European Association of Urology* o rastreio de base populacional não é recomendado para a deteção do carcinoma da próstata, por não ser económica e clinicamente viável. Recomenda-se uma primeira determinação do PSA (*prostate-specific antigen*) aos 40 anos. Um intervalo de 8 anos entre determinações é considerado suficiente em doentes com uma primeira determinação inferior a 1 ng/mL. No entanto, o rastreio oportunista deverá ser sempre oferecido com recurso ao toque rectal, PSA e ecografia trans-rectal. [56]

### 5.2) Outros carcinomas urológicos

Nos estudos de Dagdelen et al, Baris et al e Vallette et al foram detetados outros tumores urológicos, nomeadamente renais. [17,18,21] No trabalho de Baris et al foram observadas 11 neoplasias do rim, o que acabou por configurar um SIR de 3.2 (IC 95%;1.6-5.5). [18] De facto, o carcinoma de células renais tem como fatores de risco bem documentados o tabagismo, a

obesidade, a hipertensão arterial e a diabetes mellitus. [57] Excluindo o tabagismo, os restantes estão fortemente relacionados com a Acromegalia. [6] Assim talvez fosse até possível estabelecer uma relação causal entre ambas, no entanto tal não está descrito na literatura.

A evidência da relação entre carcinomas do rim e um eventual aumento de risco nestes doentes é muito ténue atualmente. Apesar de apresentarem fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células renais, não têm sido desenvolvidos estudos nesta área e a influência do eixo GH/IGF-1 também não é evidente.

## **6. Neoplasias hematológicas no contexto de Acromegalia**

Este grupo de neoplasias não tem sido particularmente descrito na literatura no contexto de Acromegalia e numa possível relação entre estas duas patologias. Um caso de síndrome mielodisplásica no trabalho de Gullu et al [16], 3 leucemias e 4 linfomas no trabalho de Vallette et al. [20]. Baris et al, no seu trabalho calcularam que seria de esperar 7.8 neoplasias hematológicas, acabando por encontrar um total de 9 em 177 neoplasias descritas, o que não foi considerado significativo pelos autores para um SIR de 1.2 (IC 95%; 0.5-2.2). [18]

Num estudo chinês de 2000, realizado por Au et al, apontou-se como conclusão que os doentes com Acromegalia poderiam ter um risco aumentado para leucemia. Ao estudar uma coorte de 106 doentes encontraram 3 casos de leucemia. Em comparação com a população geral determinaram um SIR de 69 (IC 90%; 18.6-178,1). [58] As conclusões a que estes autores chegaram não parecem ser estatisticamente fortes, no entanto abrem portas à possibilidade de aprofundamento de estudo nesta área.

Ao pesquisar na literatura são encontrados alguns *case reports* de doentes com Acromegalia que desenvolveram neoplasias do sistema hematopoiético. São descritos alguns,



raros, casos de linfoma não-Hodgkin. Num caso reportado por Taslipinar et al é recomendado nas suas conclusões que acromegálicos com níveis de IGF-1 plasmáticos persistentemente elevados deverão ser cuidadosamente monitorizados em relação ao surgimento de adenopatias. [59]

Sabe-se que a GH por intermédio do IGF-1 consegue controlar diversos aspetos da função das células T, B e monócitos através do IGF-1R. Este tem-se tornado um ponto de pesquisa importante na busca de novos fármacos. [60] Também é sabido que num contexto de mieloma múltiplo o IGF-1 e a expressão do seu recetor têm relevância no prognóstico, parecendo contribuir para a progressão das células neoplásicas através da sua ação parácrina. [61] Na literatura são pouco frequentes os casos reportados de mieloma múltiplos associados a Acromegalia, ficando a título de exemplo o caso clínico publicado recentemente por Barbosa et al. [62]

Em suma, não parece estar descrito na literatura um aumento particular de risco no que confere às neoplasias hematológicas. No entanto, o estudo do eixo GH/IGF-1 parece ter importância para a compreensão não só destas como de outras neoplasias.

## **CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES**

A Acromegalia é comprovadamente uma doença com morbi-mortalidade superior à população geral. Também o cancro é uma das principais causas de mortalidade na população em geral. A relação entre estas duas patologias continua a ser ténue e controversa. Alguns trabalhos sugerem risco aumentado em relação à população em geral para CCR e carcinoma bem diferenciado da tiróide.

Vários motivos poderão contribuir para a manutenção da controvérsia, entre eles possíveis erros metodológicos. De facto, a maioria dos estudos baseia-se num número limitado de doentes o que inviabiliza uma comparação estatística forte em relação à população geral. Além disso, a falta de grupos de controlo corretamente estruturados em termos de idade ou sexo por exemplo, também são limitantes. O facto, de recentemente se ter começado a investir em estudos prospetivos, poderá originar dentro em breve conclusões que possam clarificar esta problemática.

O eixo GH/IGF-1 parecer estar relacionado, embora que de forma ténue, com diversos tipos de carcinoma, nomeadamente próstata, mama, CCR e neoplasias pulmonares, na população em geral. [10] Seria então de esperar que na Acromegalia este eixo tivesse um papel importante no surgimento de neoplasia maligna. Ora, dos estudos considerados, foram raros os que conseguiram demonstrar tal relação. Podemos por em causa a metodologia de medição usada ou o facto de grande parte dos estudos serem retrospectivos o que limita sempre as conclusões que podemos retirar (dado não podermos controlar vários fatores de possível enviesamento). No entanto, de momento níveis de GH/IGF-1 acima do normal não se correlacionam com o surgimento de cancro.

Apesar disto, já se demonstrou que o eixo GH/IGF-1 tem evidente relação com o desenvolvimento de algumas lesões, nomeadamente pólipos hiperplásicos, bócio, hiperplasia benigna da próstata e maior grau de densificação na mamografia. Ora, alguns destes poderão ser considerados como percussores ou fatores de risco para carcinoma, pelo que podemos talvez concluir que este eixo, embora possa não estar diretamente relacionado com o surgimento do cancro em si, pode facilitar o seu aparecimento ao promover um ambiente favorável à formação de lesões pré-malignas.

Assim, em relação às duas primeiras questões que me coloquei no início deste trabalho e à luz dos conhecimentos atuais, não se pode concluir que exista uma forte relação entre Acromegalia e cancro em geral. No entanto, os dados relativos a CCR e carcinoma da tiróide merecem ponderação clínica. Também a elevação de GH/IGF-1 não se demonstrou fulcral para o desenvolvimento de carcinoma *per se*. No entanto, parece ser óbvio que é necessário alargar as hipóteses de pesquisa e tentar relacionar fatores e estados metabólicos, bem como alterações genéticas relacionadas com a fisiopatologia da Acromegalia, de modo a pesquisar a real incidência de cancro nesta população e possível relação subjacente.

O risco aumentado conferido ao CCR, no âmbito da Acromegalia, tem vindo a esbater-se ao longo dos anos. Isto poderá ser explicado pela implementação generalizada de programas de rastreio dirigidos à deteção precoce do carcinoma colo-rectal em toda a população. Mesmo assim, alguns dos trabalhos recentes tendem a demonstrar que os acromegálicos tem um risco superior à população em geral, mas apenas em grau moderado [25], e não de alto risco como previamente reportado, por exemplo por Jenkins & Besser. [15] Assim, tendo por base os estudos considerados e as orientações da AACE [2] é recomendado a realização de colonoscopia total na altura do diagnóstico, independentemente da idade do doente. Os resultados dessa primeira colonoscopia ditarão o seguimento a realizar posteriormente. Em

conjunto com os colegas da Gastrenterologia deverá ser decidida a periodicidade entre exames daqueles considerados de alto risco, dado que as orientações da AACE são omissas neste aspeto.

Recentemente, surgiu o carcinoma bem diferenciado da tiróide, nomeadamente o papilar, como a neoplasia que, aparentemente, estaria associada a maior risco. Os estudos considerados neste trabalho demonstram de facto uma deteção aumentada de carcinoma da tiróide, que poderá ficar a dever-se a um maior uso da ecografia da tiróide, não só em contexto de Acromegalia, mas também na população em geral [39]. É curioso reparar que a maioria dos estudos considerados nesta revisão são oriundos de Itália, Brasil e Turquia. Assim, é necessário levantar a questão de uma eventual influência geográfica nestes resultados. Além disso, outra falha recorrente é a não divisão dos doentes por sexo, o que vem inviabilizar conclusões, que no caso de tiróide e mama seriam particularmente importantes na análise dos resultados.

O trabalho de Dos Santos et al (2013) veio levantar uma questão interessante relativamente ao carcinoma papilar em contexto de Acromegalia. A maioria dos carcinomas bem diferenciados da tiróide cursa com bom prognóstico nos indivíduos da população em geral. No entanto, não sabemos que comportamento adota esta neoplasia em contexto de Acromegalia, podendo justificar seguimento mais agressivo nestes doentes. [41]

Não existe qualquer rastreio de base populacional para carcinomas da tiróide, pelo que se recomenda a todos os doentes na altura do diagnóstico a realização de ecografia da tiróide associada a PAAF se critério para tal. Este exame deverá ser periodicamente repetido, tendo por base decisão clínica, dado não haver orientações (por exemplo da AACE) neste momento.

O carcinoma da mama tem sido frequentemente relatado nas séries consideradas neste trabalho, como se pode ver pela tabela 4. Na Acromegalia parece haver uma maior densificação mamária (fator de risco comprovado!) no exame mamográfico nas doentes com níveis de IGF-

l extremamente aumentados, embora esta evidência reportada por Tagliafico et al [51] necessite de maior robustez. Infelizmente, grande parte dos estudos não diferencia os resultados por sexo, o que inviabiliza melhor análise dos dados.

Assim, parece ser prudente que na altura do diagnóstico seja realizada mamografia, principalmente em doentes pré-menopausicas. [16,18] Este exame não deve ser considerado dispensável, pois apresentará sempre valor clínico, nem que seja como fonte de comparação. Posteriormente, e de acordo com o recomendado atualmente, as mulheres com Acromegalia deverão ser integradas no rastreio de base populacional em vigor até nova evidência. Porém, nas consultas de seguimento é recomendável que o médico execute exame físico completo.

Em contraponto com trabalhos mais antigos [15] não se encontrou relação entre carcinoma de próstata e Acromegalia. Recomenda-se uma primeira determinação do PSA aos 40 anos. Um intervalo de 8 anos entre determinações é considerado suficiente em doentes com uma primeira determinação inferior a 1 ng/mL. No entanto, tal como para a população em geral, o rastreio oportunista deverá ser sempre oferecido com recurso ao toque rectal, PSA e ecografia prostática trans-rectal. [56]

O carcinoma de células renais sido descrito em algumas séries, e por exemplo no trabalho de Baris et al é rotulado como alto risco. Merece mais investigação, tendo em conta os fatores de risco que os acromegálicos apresentam para esta neoplasia em particular.

Os casos de neoplasia do foro hematológico têm sido raramente reportados na literatura, não estando descrito um aumento particular de risco. Recomenda-se exame físico completo com estudo de eventuais adenopatias suspeitas.

O estudo do eixo GH/IGF-1 é uma das áreas do estudo oncológico que merece destaque. Atualmente já se testam medicamentos que promovem o antagonismo para os componentes

deste eixo. [11] Ora, a Acromegalia poderá também beneficiar desta investigação. Tal como reportado neste trabalho, também a medicação dirigida à redução dos níveis de GH, como o octreótido poderá ter uso nos cocktails de quimioterapia oncológica.

A relação entre cancro e Acromegalia permanece num âmbito mais teórico que prático. No entanto, CCR e carcinoma da tiróide parecem ter risco aumentado embora sem robustez estatística significativa. Os mecanismos subjacentes ainda são obscuros. Atualmente, apenas se destaca o uso diferenciado da colonoscopia nestes doentes. [2] No entanto, nas orientações clínicas futuras deveria ser estudada a recomendação para a realização da ecografia da tiróide à data do diagnóstico, bem como o seu uso regular no seguimento destes doentes. A mamografia também poderá ser recomendada na altura do diagnóstico.

A malignidade provocada por influência do eixo GH/IGF-1 na Acromegalia não é clara, não se atribuindo, por agora, aos níveis elevados dos componentes deste eixo o surgimento de neoplasia.

Em suma, conclui-se que são necessários mais estudos, preferencialmente prospetivos, multicêntricos e bem estruturados para que se possam clarificar as dúvidas em torno deste tema, nomeadamente a nível do rastreio oncológico a realizar ou a nível de otimização terapêutica. Ganhos a nível da terapêutica oncológica propriamente dita, parecem também ser possíveis.

## **AGRADECIMENTOS**

Um agradecimento especial à Mestre Isabel Paiva pelo cuidado e rigor, bem como pela disponibilidade que sempre demonstrou na realização deste trabalho. A sua orientação foi sem dúvida uma mais-valia, não só no desenvolver desta tese, mas essencialmente para a minha vida profissional futura.

Estendo também os agradecimentos à Professora Doutora Leonor Gomes, minha assistente na cadeira de Endocrinologia e co-orientadora neste trabalho. Também aos elementos do secretariado do Serviço de Endocrinologia pela sua disponibilidade.

Por fim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que esta minha caminhada fosse bem-sucedida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed, S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355; 2558-73;
2. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat S et al, 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 Jul-Aug; 17(Suppl4): 1-44;
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH, Prevalence of pituitary adenomas: a community based, cross-sectional study in Banbury. *Clin Endocrinol.* 2010, 72, 377-382;
4. Holdaway IM, Rajasoorya C; Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999, 2: 29-41;
5. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al, Mortality in acromegaly: a meta-analysis, *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61-7;
6. Chanson P, Salenave S, Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3; 17;
7. Méstron A, et al; Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology*; 2004, 151: 439-436;
8. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83; 2730-2734;
9. Loeper s & Ezzat S. Acromegaly: Re-thinking the cancer risk. *Ver Endocr Metab Disord*; 2008, 9: 41-58;
10. Clayton P, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insuline-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Ver Endocrinol.* 2001, 7: 11-24;
11. Perry JK, Liu D, Wu Z, Zhu T & Lobie P. Growth Hormone and cancer: an update on progress. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Aug;20(4):307-13
12. Weroha SJ, Haluska P. IGF System in Cancer. *Endocrionol Metab Clin North Am.* 2012 June; 41(2): 335-350
13. Laban C, Bustin S, Jenkins P. The GH-IGF-1 axis and breast cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2003, Vol. 14. No 1.
14. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.; Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Ver.* 2004, 25: 102-150;
15. Jenkins P. & Besser M, Acromegaly and cancer: A problem; *The journal of clinical endocrinology and Metabolism.* 2001; Vol 86; N°7; pp 2935-2940;
16. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*, 2010, 13: 242-248;
17. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary.* July2013
18. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekbohm A et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002; 13(5) 395-400
19. Kauppinen-Mäkelin, R., Sane, T., Välimäki, et al. Increased cancer incidence in acromegaly--a nationwide survey. *Clinical endocrinology*, 2010 72 (2), 278–9.



20. Baldys-Waligórska A, Krzentowska A, Golkowsky F et al. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Polish Journal of Endocrinology*. 2010, 61 (1): 29-34;
21. Vallette S, Ezzat S, Chik C et al. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clinical Endocrinology*. 2013, 79: 79-85.
22. Renehan AG & Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008, 22 (4). 639-657;
23. Martino A, Cammarota G, Cianci R, et al. High prevalence of hyperplastic colonic polyps in acromegalic subjects. *Digestive Diseases and Sciences*; 2004, 49 (4); 662-666;
24. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *American journal of Gastroenterology*. 2005, 100:1154-1160;
25. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicentre study in Italy. *The journal of clinical endocrinology and Metabolism*, 2005, 90:84-90;
26. Bogazzi F, Cosci C, Sardanella C, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 1351-1356;
27. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3854-3860;
28. Lopes S, Soares JB, Marques O., et al. Colorectal Cancer and Polyp Screening in Treated Acromegaly patients. *The American Journal of Gastroenterology*; Vol 104; Supplement 3; October 2009;
29. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines; *European journal of Endocrinology*, 2010,163: 21-28;
30. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *Veterans Affairs Cooperative Study group*. *N Engl J Med*, 2000, 343:162-168;
31. Vasconcelos Teixeira A. Pólipos e Cancro do Cólon e Recto. *ArquiMed*, 2009, Vol 23; nº6;
32. Lombardi M, Scatigna I, Sardella C, et al. Serum factors associated with precancerous colonic lesions in acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2013 Sep;36(8):545-9
33. Torre ML, Russo GT, Ragonese M, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate status and colon cancer risk in acromegalic patients. *Pituitary* (June 2013).
34. Catherine Do, Claudine Bertrand, Julien Palasse, et al. A new biomarker that predicts colonic neoplasia outcome in patients with hyperplastic colonic polyps. *Cancer Prev Res* 2012;5:675-684
35. Renehan AG, Painter JE, Bell GD et al. Determination of large bowel length and loop complexity in patients with acromegaly undergoing screening colonoscopy. *Clinical Endocrinology* 2005. 62(3): 323-330
36. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, et al. Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis?. *Pituitary*, 2012, 15:166-173;

37. Dabrowska AM, Tarach JS, Kurowska M e Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly. Arch Med Sci 2013
38. Volzke H, Friedrich N, Schipf S, et al. Association between serum igf-1 levels and thyroid disorders in a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. First published ahead of print July 31, 2007
39. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2009 Volume 19, Number 11;
40. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, et al. Thyroid nodules in acromegaly; Arq Bras Endocrinol Metab. 2012; 56/5, 300-304
41. Carvalho dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AGC. Et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. Pituitary (2013) 16:109-114
42. Uchoa H, Lima G, Côrrea L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly- Experience of a Brazilian center; Arq Bras Endocrinolol Meatb. 2013; 57/9
43. Gasperi M, Martino e, Mnetti L. et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. J. Endocrinol Invest. 2002, 25:240-245;
44. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. Clinical Endocrinology, 2005, 63, 161-167;
45. Marchisotti F, Umeda LM, Zach PL, et al. Acromegalia e doença tiroideana: Prevalência de câncer de tireóide; Arq Bras Metab, 2005, vol49; nº5;
46. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, et al. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. Endocrine. Published online May 2013;
47. Nabarro JD; Acromegaly. Clin Endocrinol (oxf) 26: 481-512; 1987
48. Chae YK, Hu MI, Katz RL, et al Two birds with one stone: octreotide treatment for acromegaly and breast cancer; Journal of clinical oncology; 31 (23): 398-400; 2013
49. McCormack VA, dos Santos SI: Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006, 15:1159–1169.
50. Bertrand KA, Tamimi RM, Scott CG, et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. Breast Cancer Research 2013, 15:R104
51. Tagliafico A, Calabrese M, Taliafico G, et al. Increased mammographic breast density in acromegaly: quantitative and qualitative assessment. European Journal of Endocrinology (2011) 164: 335-340
52. Colao A, Marzullo P, Spiezia S. et al. Effect of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I on prostate diseases: an ultrasonographic and endocrine study in acromegaly, GH deficiency and healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(6):1986-91;
53. Côrrea LL, Lima GAB, Cavallieri SA. Et al. Prostatic disorders in acromegalic patients experience of a Brazilian center. International Brazilian Journal of Urology; Vol 39: 393-401; 2013
54. Côrrea LL, Lima CAB, Paiva HBM, et al. Prostate cancer and acromegaly. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53/8:936-968

55. Marilyn J. Borugian, John J. Spinelli, Zheng Sun, et al. Prostate cancer risk in relation to insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein-3: a prospective multiethnic study; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:252-254.
56. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J. et al. Guidelines on prostate cancer. ©European association of urology 2012; Disponível para consulta em [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf)
57. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010 May; 7(5): 245–257.
58. Au WY, Chow WS, Lam KS, et al. Acute leukemia in acromegaly patients. *Br Haematol* 2000; 110: 871-73
59. Taslipinar A, Bolu E, Kebapcilar, et al. Insulin-like growth factor-1 is essential to the increased mortality caused by excess growth hormone: a case of thyroid cancer and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with pituitary acromegaly; *Med Oncol* 2009; 26:62-66
60. Smith TJ. Insulin-Like Growth Factor-I Regulation of Immune Function: A Potential Therapeutic Target in Autoimmune Diseases?; *Pharmacological Reviews* 2010 vol. 62 no. 2 199-236
61. Sprynski AC, Hose D, Caillot L, et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood.* 2009;113:4614-4626
62. Barbosa FRP, Neto LV, Lima GAB, et al. Hematologic neoplasias and acromegaly; *Pituitary* (2011) 14: 377-381