

Akromegalia jest chorobą przewlekłą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (*growth hormone* – GH) i wtórnie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1). Nieleczona skraca przewidywany czas życia chorych, prowadząc do szeregu powikłań; za jedno z ważniejszych uważa się wzrost ryzyka nowotworzenia.

Praca stanowi przegląd publikacji poruszających kwestię ryzyka powstawania nowotworów, zarówno łagodnych, jak i złośliwych, u pacjentów z akromegalią. Choć pozostaje ona przedmiotem kontrowersji, szereg badań wskazuje na zwiększoną częstość nowotworzenia, zwłaszcza w obrębie jelita grubego i tarczycy. Wiele publikacji zwraca także uwagę na szczególnie duże ryzyko wystąpienia tych powikłań u chorych z długotrwale nieleczoną chorobą i dużymi stężeniami GH i IGF-1, co wskazuje na wagę możliwie szybkiego rozpoznania choroby i wdrożenia skutecznego leczenia.

Słowa kluczowe: nowotwory, rak, akromegalia, epidemiologia.

Ryzyko rozwoju nowotworów w akromegalii

Marek Ruchała, Ewelina Szczepanek-Parulska, Maciej Fularz, Kosma Woliński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Akromegalia jest dość rzadką chorobą przewlekłą, której częstość występowania szacuje się na ok. 50–70/mln [1], spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (*growth hormone* – GH) i wtórnie zwiększoną produkcją insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1). Choroba występuje z równą częstością u obu płci, a średni wiek w momencie zachorowania wynosi ok. 40 lat [2, 3]. Nieleczona akromegalia skraca przewidywany czas życia o ok. 10 lat [4], prowadząc do szeregu powikłań układowych. Do najważniejszych należy zwiększona częstość powstawania nowotworów, zarówno łagodnych, jak i złośliwych. Choroba nowotworowa, po chorobach układu krążenia i oddechowego, stanowi trzecią najczęstszą przyczynę zgonów u pacjentów z akromegalią [5, 6]. Stąd monitorowanie pacjentów pod kątem możliwie jak najwcześniejszego wykrycia mogących się pojawić nowotworów pozostaje istotnym elementem leczenia.

Patofizjologia

Większość prac badających przyczyny wzrostu ryzyka zachorowań na nowotwory u pacjentów z akromegalią dotyczy nowotworów jelita grubego. Najczęściej podnosi się rolę IGF-1, którego zwiększone stężenie jest wtórne do nadprodukcji hormonu wzrostu. Insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 jest czynnikiem o działaniu antyapoptotycznym, promującym postęp cyklu komórkowego (głównie poprzez szlak kinazy MAP) oraz promującym angiogenezę. Zarówno prawidłowe komórki nabłonkowe, jak i komórki raka jelita grubego wykazują ekspresję receptorów dla IGF-1, stąd IGF-1 może oddziaływać zarówno na zdrowy nabłonek, jak i na tkankę nowotworową. U pacjentów z akromegalią wykazano poszerzenie warstwy proliferacyjnej nabłonka i zwiększony obrót komórkowy [7]. Badania na zwierzętach również uprawdopodobniają istotny udział GH i IGF-1 w patogenezie nowotworów. W jednym z eksperymentów, dwóm liniom transgenicznym myszy wszczepiano ludzkie komórki raka piersi. O ile u myszy wykazujących nadekspresję agonistów receptorów GH i IGF-1 nowotwór rozwijał się częściej, o tyle u myszy wykazujących nieaktywny receptor GH nie rozwijał się prawie wcale; również blokowanie działania hormonu wzrostu poprzez przeciwciała czy transfekcję prowadzącą do ekspresji antagonistów GH prowadziło do ograniczenia wzrostu wszczepionych nowotworów. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że komórki nowotworowe prezentujące ekspresję nieaktywnego receptora dla IGF-1 cechowała zdecydowanie obniżona zdolność dawania przerzutów [8]. Ponieważ w surowicy znacząca część IGF-1 występuje w postaci trójskładnikowego kompleksu z białkiem IGFBP-3 (*insulin-like growth factor binding protein 3*) oraz ALS (*acid-labile subunit*), który ze względu na dużą masę cząsteczkową (ok. 150 kDa) nie przenika przez śródbłonek naczyń krwionośnych do narządów docelowych, uważa się, że nie tylko bezwzględne stężenie IGF-1, lecz także wzajemny stosunek stężeń IGF-1 do IGFBP-3 może mieć istotne znaczenie dla ryzyka nowotworzenia [5].

W wypadku nowotworów jelita grubego uwzględnia się także inne, bardziej specyficzne dla tego narządu mechanizmy, jak wydłużenie pasażu jelitowego przez GH czy zmiany mikrośrodowiska m.in. poprzez zwiększenie stężenia niesprężonych kwasów żółciowych w grupie pacjentów z akromegalią [9].

Epidemiologia

Nowotwory stanowią przyczynę 15–24% zgonów u chorych z akromegalią [5, 6]. Stanowią one narastający problem w tej grupie, gdyż poprawa w zakresie opieki nad chorymi skutkuje coraz dłuższym okresem przeżycia, a co za tym idzie – zwiększa się ryzyko rozwinięcia choroby nowotworowej. Kwestia podwyższonego ryzyka wystąpienia nowotworów w przebiegu akromegalii wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji (tab. 1.).

Choć część prac nie potwierdza wzrostu ryzyka nowotworzenia u chorych z akromegalią [11, 14], wiele badań wskazuje jednak na relatywnie dużą częstość zachorowań [6, 15, 17]. Wyniki w znacznym stopniu są zależne od przyjętej metodologii badań. Wiele prac opartych na analizie archiwalnej dokumentacji medycznej nie wykazało zwiększonego ryzyka nowotworzenia, a niektóre wskazują wręcz na istotnie zmniejszone ryzyko powstawania nowotworów u chorych z akromegalią [14]. Takie rezultaty mogą być związane z faktem wysokiej umieralności pacjentów, w szczególności z przyczyn kardiologicznych oraz skróconego czasu przeżycia chorych. Problem ten dotyczy w największym stopniu prac starszych [11]. Wiele prac prospektywnych czy też polegających na przesiewowym badaniu dużych grup chorych z akromegalią pod kątem występowania najczęstszych nowotworów wykazało wysoki odsetek zachorowań na nowotwory złośliwe [10, 17]. Retrospektywne badania polskie na grupie 101 pacjentów wykazały, że częstość występowania nowotworów złośliwych była znamienne wyższa u chorych, u których

choroba przebiegała w sposób niekontrolowany przez ponad 5 lat w stosunku do tych, u których okres ten był krótszy [6]. Wynik ten pokazuje wagę szybkiego rozpoznania i wdrożenia leczenia w akromegalii. Istnieją także dane wskazujące na związek między stężeniem GH po leczeniu a ryzykiem nowotworzenia [10, 19]. W większości dostępnych badań nie potwierdzono jednak istotnego związku między ryzykiem nowotworzenia a czasem trwania choroby [6, 18].

Istnieje mniej badań analizujących sumaryczną częstość występowania nowotworów łagodnych w akromegalii, choć kilka prac wskazuje na ich powszechne występowanie. W polskiej analizie retrospektywnej w grupie 101 pacjentów wykryto 108 nowotworów łagodnych, z czego 59% stanowiły guzy tarczycy [6]. Retrospektywne badanie przeprowadzone w Japonii na grupie 140 pacjentów wykazało wole guzowate u 57% z nich, polipy jelita grubego u 40%, żołądka u 23%, pęcherzyka żółciowego u 14% [18].

Nowotwory jelita grubego

Nowotwory jelita grubego, zarówno łagodne, jak i złośliwe, stanowią obok guzów tarczycy najczęściej badaną grupę nowotworów u chorych z akromegalią i dla tej właśnie grupy nowotworów istnieją stosunkowo najbardziej wiarygodne dane wskazujące na zwiększoną częstość ich występowania.

Gruczolaki i polipy hiperplastyczne jelita grubego

Zwiększona częstość występowania gruczolaków i polipów hiperplastycznych jelita grubego, pomimo stosunkowo dużej liczby przeprowadzonych badań, wciąż pozostaje dyskusyjna (tab. 2.). Istotnym problemem większości prac jest brak prawidłowej grupy kontrolnej. Ponieważ przeprowadzanie kolonoskopii u osób zdrowych budzi kontrowersje natury etycznej, w większości prac, które uwzględniły grupę kontrolną, stanowiły ją osoby z zespołem jelita drażliwego czy

Tabela 1. Przegląd wybranych badań analizy ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u chorych na akromegalię

Autor	Rok	Liczba pacjentów	Nowotwory złośliwe	% pacjentów	Istotny wzrost ryzyka
Badania prospektywne					
Gullu i wsp. [10]	2010	105	16	15,2	nie podano
Badania retrospektywne					
Mustacchi i wsp. [11]	1957	223	13	5,8	nie
Nabarro [3]	1987	256	26	10,2	tylko u kobiet
Barzilay i wsp. [12]	1991	87	7	8,0	tak, SIR 2,45
Ron i wsp. [13]	1991	1041	116	8,5	tak, SIR 1,6
Orme i wsp. [14]	1998	1239	79	6,4	nie
Popovic i wsp. [15]	1998	220	23	10,5	tak, SIR 3,39
Higuchi i wsp. [16]	2000	44	5	11,4	tylko u mężczyzn
Baris i wsp. [17]	2002	1634	177	10,8	tak, SIR 1,5
Kurimoto i wsp. [18]	2008	140	22	15,7	nie podano
Bałdys-Waligórska i wsp. [6]	2010	101	12	11,9	brak grupy kontrolnej

SIR – standaryzowany wskaźnik zapadalności (standardized incidence ratio)

Tabela 2. Wybór badań częstości występowania gruczolaków jelita grubego i polipów hiperplastycznych u chorych na akromegalię

Autor	Rok	Liczba pacjentów	Gruczolaki	Polipy hiperplastyczne	Uwagi
Badania prospektywne					
Klein i wsp. [20]	1982	17	polipy u 9 pacjentów (53%)	–	–
Jenkins i wsp. [21]	1997	129	34 (26,5%)	–	–
Renehan i wsp. [22]	2000	115	11 (9,6%)	18 (16,0%)	brak istotnego statystycznie wzrostu ryzyka
Larijani i wsp. [23]	2007	23		3 (13%)	–
Rokkas i wsp. – metaanaliza obejmująca 9 badań z grupami kontrolnymi [24]	2008	701 (objętych łącznie badaniem)	149/641 (23,2% vs 12,5% w grupie kontrolnej)	128/573 (22,3% vs 7,4% w grupie kontrolnej)	OR – gruczolaki 3,3, polipy hiperplastyczne – 3,6
Badania retrospektywne					
Kurimoto i wsp. [18]	2008	87		35 (40,2%)	–
Dworakowska i wsp. [25]	2010	254	50 (19,7%)	39 (15,4%)	–
Baldys-Waligórska i wsp. [6]	2010	101		13 polipów (12,9%)	–

OR – iloraz szans (odds ratio)

niespecyficznymi dolegliwościami brzuszными [24]. Z kolei konfrontowanie wyników z danymi o częstości występowania gruczolaków czy polipów hiperplastycznych pochodzących z materiałowej sekcyjnych lub przesiewowych badań kolonoskopowych również budzi wątpliwości metodologiczne. Z drugiej strony w części badań retrospektywnych podaje się liczbę wykrytych polipów u chorych, u których wykonano kolonoskopię; ta zaś nie była wykonywana u wszystkich pacjentów, a jedynie u tych, u których istniały dodatkowe (poza akromegalię) wskazania [18]. Przyjęcie takiej metodologii może fałszywie zawyżać częstość zmian stwierdzanych u pacjentów z akromegalię. Choć istnieją również prace zaprzeczające, by odsetek nowotworów łagodnych jelita grubego był podwyższony wśród chorych z akromegalię [22], większość badań potwierdza tę tezę. Duża metaanaliza [24] obejmująca 9 prac (łącznie 701 pacjentów) uwzględniających grupy kontrolne wykazała statystycznie istotnie częstsze występowanie zarówno gruczolaków, jak i polipów hiperplastycznych wśród pacjentów z akromegalię [OR (odds ratio) odpowiednio 3,3 i 3,6]. Zarówno wspomniana metaanaliza, jak i inne dostępne prace o charakterze prospektywnym w większości wskazują na występowanie gruczolaków u przeszło 20% chorych z akromegalię, nowotworów łagodnych jelita grubego szacują zaś łącznie na ok. 40–55% przypadków [20, 21, 24].

Istnieją także badania wskazujące, iż gruczolaki wykrywane u chorych na akromegalię są większe (18 mm vs 9 mm średnicy w grupie kontrolnej), a także że szybkość ich wzrastania koreluje dodatnio z osoczymym stężeniem IGF-1 [9, 26].

Rak jelita grubego

Rak jelita grubego jest nowotworem złośliwym, którego częstość występowania w akromegalii była przedmiotem wielu badań. Choć trudno uznać kwestię za ostatecznie rozstrzygniętą, wiele wyników wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia tego nowotworu u chorych z akromegalię. Metaanaliza Rokkasa i wsp. [20], będąca źródłem szczególnie war-

tościowym ze względu na dość dużą liczbę przebadanych chorych (304), prospektywny charakter oraz uwzględnienie grup kontrolnych, określa częstość występowania raków jelita grubego u chorych z akromegalię na 4,6%, co stanowi wartość istotnie większą niż w grupie kontrolnej (1,2%, OR = 4,4). Dwa inne prospektywne badania brytyjskie przynoszą skrajnie odmienne wyniki – jedno, na grupie 129 pacjentów podaje znaczący [SIR (standardized incidence ratio) = 13,5] wzrost ryzyka zachorowania [21], podczas gdy w drugim przeprowadzonym na grupie 115 chorych wykazano brak istotnego statystycznie wzrostu ryzyka zachorowania [22]. Także wśród prac retrospektywnych wyniki nie są jednoznaczne. Spośród trzech badań obejmujących bardzo duże grupy pacjentów, dwa wykazują istotny statystycznie wzrost ryzyka zachorowania (SIR odpowiednio 2,6 i 3,1 [13, 17]), w trzecim natomiast wykazano brak istotnej różnicy w częstości występowania raka jelita grubego pomiędzy grupą chorych z akromegalię a grupą kontrolną [14]. Jeszcze bardziej zróżnicowane są wyniki mniejszych badań (tab. 3.).

Wykazano ponadto związek pomiędzy ryzykiem powstania nowotworów złośliwych jelita grubego a stężeniem IGF-1. Przeprowadzone we Włoszech badanie prospektywne wykazało, że chorzy, u których w okresie między pierwszą a drugą kolonoskopię (średni odstęp czasowy 32,1 miesiąca) pojawiły się zmiany o charakterze nowotworów złośliwych, mieli znamienne wyższy poziom IGF-1 w stosunku do pacjentów, u których takich zmian nie odnotowano [27]. Potwierdza to, iż właściwa kontrola przebiegu choroby ma istotne znaczenie dla ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych.

Dość kontrowersyjną pozostaje kwestia nadzoru kolonoskopowego nad chorymi z akromegalię. Wytyczne *Acromegaly Consensus Group* z 2009 r. zalecają badanie kolonoskopowe w chwili rozpoznania choroby, a w wypadku braku zmian – dalsze postępowanie jak dla populacji ogólnej [28]. Większość autorów przychyliła się do przeprowadzania kolonoskopii w momencie rozpoznania [29], bardziej kontrowersyjne pozostaje dalsze postępowanie u pacjentów bez

Tabela 3. Zestawienie wybranych badań częstości występowania raka jelita grubego u chorych na akromegalię

Autor	Rok	Liczba pacjentów	Rak jelita grubego	Uwagi
Jenkins i wsp. [21]	1997	129	6 (4,7%)	SIR 13,5
Renehan i wsp. [22]	2000	115	3 (2,6%)	nie odnotowano wzrostu zachorowalności
Rokkas i wsp. – metaanaliza obejmująca 9 badań z grupami kontrolnymi [24]	2008	701 (objętych łącznie badaniem)	14/304 (4,6% vs 1,2% w grupie kontrolnej)	wzrost statystycznie istotny, OR 4,4
Gullu i wsp. [10]	2010	105	2 (1,9%)	brak grupy kontrolnej
Badania retrospektywne				
Mustacchi i wsp. [11]	1957	223	0 (0%)	–
Ron i wsp. [13]	1992	1041 poddanych obserwacji przez średnio 8,3 dnia	13 (1,2%)	SIR 3,1
Orme i wsp. [14]	1998	1239	12 (0,9%)	wzrost statystycznie nieistotny, SIR 1,68
Higuchi i wsp. [16]	2000	44	1 (2,3%)	nie odnotowano wzrostu zachorowalności
Baris i wsp. [17]	2002	1634	36 (2,2%)	SIR 2,6
Kurimoto i wsp. [18]	2008	87	9 (10,3%)	SIR 17,4 u kobiet, 19,0 u mężczyzn
Dworakowska i wsp. [25]	2010	254	10 (4,0%)	brak grupy kontrolnej
Bałdys-Waligórska i wsp. [6]	2010	101	2 (2%)	brak grupy kontrolnej
Kauppinen-Makelin i wsp. [19]	2010	331	6 (1,8%)	wzrost statystycznie nieistotny, SIR 1,9

OR – iloraz szans (odds ratio)

SIR – standaryzowany wskaźnik zapadalności (standardized incidence ratio)

stwierdzonych zmian w jelicie grubym. Niektórzy argumentują jednak, że w związku z brakiem silnych dowodów na wyraźny wzrost ryzyka rozwoju raka jelita grubego, pacjentów z akromegalią należy traktować wg zaleceń dla populacji ogólnej, tzn. przy braku dodatkowych wskazań wykonywać pierwszą kolonoskopię po 50. roku życia [30].

Nowotwory tarczycy

Analiza szeregu badań, obejmujących łącznie ponad 5 tys. pacjentów, pozwala oszacować, że rak tarczycy stanowi ok. 6,3% nowotworów złośliwych stwierdzanych u chorych na akromegalię (tab. 4.). Dla porównania, w ogólnej populacji wskaźnik ten wynosi ok. 1% [31]. Podsumowanie dotychczas przeprowadzonych badań i wiarygodne oszacowanie rzeczywistej częstości występowania raka tarczycy u pacjentów z akromegalią jest jednak utrudnione ze względu na różny czas obserwacji i wiek chorych. Rak tarczycy wymienia się jako najczęściej występujący typ nowotworu złośliwego wśród cierpiących na akromegalię [10, 12, 16]. Ponadto w 5 badaniach, w których położono szczególny nacisk na diagnostykę w kierunku nowotworów tarczycy (USG, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) wykryto raka tego gruczołu aż u 1,2–5,8% pacjentów (tab. 5.), przy czym część zmian miała charakter wielogniskowy [32]. Z drugiej strony, w 3 badaniach retrospektywnych przeprowadzonych na większych grupach chorych (1041–1634 pacjentów) nie stwierdzono tak zaskakująco wysokiej częstości występowania raka tarczycy, któ-

ry został wykryty zaledwie u 0,1–0,2% pacjentów. Niemniej jednak oszacowane w tych pracach względne ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego gruczołu tarczowego u osób z akromegalią w stosunku do ogólnej populacji wyniosło 2,5–4,3, przy czym statystycznie znamieny wynik otrzymali jedynie Baris i wsp. [13, 14, 17]. Dane odnośnie do typu histologicznego raka tarczycy były dostępne w 36 z 47 przypadków odnotowanych w analizowanych badaniach. Rak brodawkowy występował u 31 (86%), a pęcherzykowy u 5 pacjentów (14%). Obecność wola guzkowego odnotowano u 54–76% badanych, natomiast wole rozlane zostało stwierdzone u 11–24% chorych z akromegalią (tab. 5.).

Powodem częstszego rozwoju nowotworów złośliwych tarczycy u pacjentów z akromegalią może być proliferacyjne i antyapoptotyczne działanie IGF-1 na tyreocyty, na co wskazuje potwierdzona w badaniach eksperymentalnych obecność receptora dla IGF-1 na komórkach raka tarczycy [6, 15]. Wśród innych potencjalnych przyczyn wymienia się radioterapię przysadki oraz choroby genetyczne, tj. zespół Carneya lub MEN-1 [17]. W obliczu powyższych danych, u pacjentów z akromegalią zaleca się regularne badanie USG tarczycy oraz biopsję zmian ogniskowych [6, 10, 32].

Rak piersi

Nabarro stwierdził 4-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi w przebiegu akromegalii [3]. Doniesienia te nie zostały potwierdzone w innych publikacjach. Niemniej jednak, Baris

Tabela 4. Częstość występowania raka tarczycy u chorych na akromegalię na podstawie wybranych badań

Autor	Rok	Liczba pacjentów	Liczba nowotworów złośliwych	Rak tarczycy		
				liczba	% pacjentów	% zmian złośliwych
Badania prospektywne						
Gullu i wsp. [10]	2010	105	16	5	4,8	31,3
Badania retrospektywne						
Nabarro [3]	1987	256	26	1	0,4	3,8
Barzilay i wsp. [12]	1991	87	7	2	2,3	28,6
Ron i wsp. [13]	1991	1041	89	1	0,1	1,1
Orme i wsp. [14]	1998	1239	79	1	0,1	1,3
Popovic i wsp. [15]	1998	220	23	3	1,4	13
Higuchi i wsp. [16]	2000	44	5	2	4,5	40
Baris i wsp. [17]	2002	1634	177	3	0,2	1,7
Gasperi i wsp. [33]	2002	258	nie dotyczy ¹	3	1,2	nie dotyczy ¹
Tita i wsp. [34]	2005	125	nie dotyczy ¹	7	5,6	nie dotyczy ¹
Kurimoto i wsp. [18]	2008	140	22	5	3,6	22,7
Kauppinen-Makelin i wsp. [19]	2009	331	48	6	1,8	12,5
Ruchata i wsp. [32]	2009	86	nie dotyczy ¹	5	5,8	nie dotyczy ¹
Batdys-Waligórska i wsp. [6]	2010	101	12	3	3	25

¹Badanie obejmowało wyłącznie nowotwory tarczycy

Tabela 5. Zmiany tarczycowe u chorych na akromegalię stwierdzone na podstawie badań ultrasonograficznych i biopsji cienkoigłowej – wybrane badania

Autor	Rok	Liczba pacjentów	Rak	Wole guzkowe	Wole rozlane
Badania prospektywne					
Gullu i wsp. [10]	2010	100	5 (5%)	62 (62%)	brak danych
Badania retrospektywne					
Gasperi i wsp. [33]	2002	258	3 (1,2%)	140 (54%)	47 (18%)
Tita i wsp. [34]	2005	125	7 (5,6%)	72 (58%)	30 (24%)
Kurimoto i wsp. [18]	2008	83	4 (4,8%)	47 (57%)	14 (17%)
Ruchata i wsp. [32]	2009	86	5 (5,8%)	65 (76%)	10 (11%)

i wsp. odnotowali nieznacznie podniesione ryzyko zachorowania na raka piersi u chorych na akromegalię kobiet poniżej 50. roku życia [17]. Jest to zgodne z badaniem, w którym wykazano, że ryzyko wystąpienia przedmenopauzalnego raka piersi jest skorelowane pozytywnie ze stężeniem IGF-1 w surowicy oraz negatywnie ze stężeniem IGF-1 w surowicy oraz negatywnie ze stężeniem IGF-1, lecz także stosunek IGF-1 do IGF-1 [24, 35]. Ponadto Orme i wsp. zauważyli 1,6-krotny wzrost śmiertelności na raka piersi w grupie pacjentek z akromegalią, podczas gdy zapadalność nie przekraczała populacyjnej. Może to świadczyć o bardziej agresywnym przebiegu choroby nowotworowej [14]. Pacjentki z akromegalią powinny się zatem poddawać regularnej kontroli mammograficznej, również przed 50. rokiem życia [19].

Nowotwory prostaty

Badania epidemiologiczne ujawniły zwiększone stężenie IGF-1 w surowicy u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego w porównaniu z grupą kontrolną [36, 37]. Pomimo tej zależności, u chorych na akromegalię nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego prostaty [5]. Dla rozstrzygnięcia tej kwestii potrzebne są dalsze obserwacje [17]. Gullu i wsp. za pomocą badania USG wykryli łagodny przerost stercza u 26 z 39 (67%) mężczyzn z akromegalią, których średni wiek wynosił 44 lata [10]. Colao i wsp. wykazali 2-krotnie częstszą hipertrofię prostaty oraz częstsze występowanie nieprawidłowości strukturalnych (zwapnień, torbieli, guzków) w jej obrębie u pacjentów z akromegalią w wieku 26–74 lata [38, 39]. Podsumowując –

mężczyźni z akromegalią wymagają uważnej obserwacji gruczołu krokowego niezależnie od wieku.

Nowotwory układu krwiotwórczego

Au i wsp. przedstawili 3 przypadki białaczki odnotowane w grupie 106 pacjentów i na tej podstawie stwierdzili 69-krotny wzrost ryzyka rozwoju tego nowotworu u chorych na akromegalię [40]. Popovic i wsp. zwrócili uwagę na 3-krotne wystąpienie zmian rozrostowych układu krwiotwórczego (ziarnica złośliwa jednokrotnie, białaczka dwukrotnie) wśród 220 pacjentów [15]. W innych badaniach stwierdzono niewielki (1,2–2,0), nieistotny statystycznie wzrost częstości zachorowań na nowotwory układu krwiotwórczego u chorych na akromegalię [12, 16, 19], podczas gdy część autorów nie odnotowała żadnego przypadku takich zmian [6, 10, 16, 18]. Podsumowując – powyższe dane nie są wystarczające, aby stwierdzić zależność pomiędzy akromegalią a częstszym występowaniem nowotworów układu krwiotwórczego, niemniej nie można jej wykluczyć.

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Baris i wsp. stwierdzili blisko 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w grupie 1634 pacjentów z akromegalią w stosunku do ogólnej populacji. Najczęstszym typem wśród tych nowotworów był oponiak, który zdiagnozowano u 3 chorych [17]. Bałdys-Waligórska i wsp. odnotowali kolejne 3 przypadki oponiaka [6]. Zwiększona częstość występowania nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z akromegalią może być, przynajmniej częściowo, wyjaśniona stosowaniem radioterapii przysadki [17].

Nowotwory układu moczowego

Ponad 3-krotnie zwiększoną częstość występowania raka nerki u pacjentów z akromegalią zaobserwowali Baris i wsp. [17]. Kaupinnen-Makelin i wsp. potwierdzili wzrost zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego, ale tylko w ciągu pierwszych 5 lat od zdiagnozowania akromegalii [19]. Natomiast Ron i wsp. oszacowali, że częstość występowania tych nowotworów u chorych na akromegalię jest zbliżona do populacyjnej [13]. Choć powyższe dane nie są jednoznaczne, powszechne występowanie nadciśnienia i otyłości u pacjentów z akromegalią może się przyczyniać do wzrostu ryzyka rozwoju raka nerki w jej przebiegu [41].

Rak płuc

Komórki nowotworów płuc wykazują ekspresję IGF-1-R. Ponadto IGF-1 stymuluje ich proliferację [42]. Pomimo tego, dane w piśmiennictwie zgodnie przemawiają za brakiem zwiększonej częstości występowania raka płuc w przebiegu akromegalii.

Inne nowotwory

Baris i wsp. stwierdzili częstsze występowanie nowotworów złośliwych kości w przebiegu akromegalii. Ponadto zaobserwowali większą zachorowalność na rakowiaka jelita cienkiego, co było jednak ograniczone do pacjentów z zespołem MEN-1 [17]. Ron i wsp. odnotowali częstsze wy-

stępowanie raka żołądka i przełyku w grupie 1041 mężczyzn z akromegalią [13]. Cohen i wsp. wykryli zaś mięśniaki macicy u 81% kobiet cierpiących na akromegalię [43].

Podsumowanie

Podsumowując wyniki dotychczasowych badań oceniających częstość występowania nowotworów w przebiegu akromegalii, można stwierdzić, że choroba ta przyczynia się do wzrostu zapadalności na nowotwory wielu narządów, przy czym dotyczy to zarówno zmian łagodnych, jak i złośliwych. Podniesione ryzyko zachorowania dotyczy w szczególności nowotworów jelita grubego i tarczycy. Wiele badań wykazało zwiększoną częstość występowania tych zmian szczególnie u chorych z długo nieleczoną i źle kontrolowaną chorobą, co przemawia za koniecznością dążenia do możliwie najwcześniejszego rozpoznania akromegalii, szybkiego wdrożenia odpowiedniego leczenia i stałego monitorowania jego skuteczności. Co więcej, systematyczne badanie pacjentów w kierunku wykrycia zmian nowotworowych powinno być niezbędnym elementem kontroli chorych leczonych z powodu akromegalii.

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011 [Internal diseases. The state of knowledge for 2011]. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
2. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-73.
3. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 481-512.
4. Wass JAH. Acromegaly – a handbook of history, current therapy and future prospects. Bioscientifica, Bristol 2009.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
6. Bałdys-Waligórska A, Krzentowska A, Gołkowski F, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 29-34.
7. Giovanucci E. Insulin, Insulin – like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131: 3109-20.
8. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet M. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 115-21.
9. Jenkins PJ, Besser M. Acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2935-41.
10. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13: 242-8.
11. Mustacchi P, Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and hypopituitarism. *Cancer* 1956; 10: 100-4.
12. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1629-32.
13. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni Jr JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 68: 1673-7.
14. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-4.
15. 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: 441-5.
16. Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T, Uchino Y, Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Noguchi Y, Nakamura S, Yasuda T, Yamaura A, Sunami K, Oka Y, Uozumi A. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J* 2000; 47 Suppl: S57-60.

17. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni Jr JF. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 395-400.
18. 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: 67-71.
19. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Valimaki MJ, et al. Increased cancer incidence in acromegaly – a nationwide survey. *Clin Endocrinol* 2009; 72: 278-9.
20. Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1982; 97: 27-30.
21. 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: 17-22.
22. 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: 3417-24.
23. Larijani B, Aliannejad R, Khaleghnejad-Tabari N, Baradar-Jalili R, Ansari R, Tavangar SM, Bandarian F. The prevalence of polyp in colon of patients with acromegaly. *Arch Iran Med* 2007; 10: 236-8.
24. Rokkas T, Pistiolos D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3484-9.
25. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, Akker SA, Drake WM, Fairclough PD, Grossman AB, Jenkins PJ. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 21-8.
26. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, Rossi G, Bartalena L, Martino E. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1351-6.
27. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Ceconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 84-90.
28. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-17.
29. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: Re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 41-58.
30. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 639-57.
31. Pomorski L, Pawlak M. Rak tarczycy – sytuacja Polski i regionu łódzkiego na tle innych krajów. *Onkol Pol* 1999; 2: 19-2.
32. Ruchała M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Waško R, Sowiński 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: 382-6.
33. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F, Liuzzi A; Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 240-5.
34. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, Vigneri R, degli Uberti EC, Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 161-7.
35. Bohlke K, Cramer DW, Trichopoulos D, Mantzoros CS. Insulin-like growth factor-I in relation to premenopausal ductal carcinoma in situ of the breast. *Epidemiology* 1998; 9: 570-3.
36. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Stampfer M, Trichopoulos D, Adami HO. Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Cancer* 1997; 76: 1115-8.
37. Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, Bergström R, Signorello LB, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D. Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: a population-based, case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 911-5.
38. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spiezia S, Cerbone G, Marin V, Di Sarno A, Merola B, Lombardi G. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 775-9.
39. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, Ferone D, Giaccio A, Cerbone G, Pivonello R, Di Somma C, Lombardi G. 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: 1986-91.
40. Au WY, Chow WS, Lam KS, Ko GT, Cockram CS, Kwong YL. Acute leukaemia in acromegaly patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 871-3.
41. Yuan JM, Castela J, Gago-Dominguez M, Ross RK, Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 1508-13.
42. Rotsch M, Maasberg M, Erbil C, Jaques G, Worsch U, Havemann K. Characterization of insulin-like growth factor I receptors and growth effects in human lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118: 502-8.
43. Cohen O, Schindel B, Homburg R. Uterine leiomyomata a feature of acromegaly. *Hum Reprod* 1998; 13: 1945-6.

Adres do korespondencji

Marek Ruchała

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań, Polska
e-mail: mruchala@ump.edu.pl

Praca wpłynęła: 13.01.2012

Zaakceptowano do druku: 7.05.2012