

Acromegalia y cáncer (consecuencias prácticas)

I. HALPERIN

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

La relación entre acromegalia y riesgo incrementado de cáncer se basa en datos derivados de la epidemiología de la acromegalia, la mortalidad del panhipopituitarismo (incluido el déficit de hormona del crecimiento [GH]), los conocimientos sobre riesgo de diversos tumores sólidos en la población general en función de los valores plasmáticos de IGF1, y la información obtenida de diversos modelos experimentales sobre el papel de la GH, los factores de crecimiento y sus proteínas de transporte como reguladores de apoptosis, mitogénesis y proliferación celular.

Se presenta un caso clínico de una paciente de 61 años, con historia prolongada de estreñimiento, y diagnosticada de acromegalia 8 años antes; a pesar de la cirugía, la radioterapia y el tratamiento farmacológico con análogos de somatostatina y dopaminérgicos no se ha logrado el control de la enfermedad. Se discute en esta paciente el riesgo de desarrollar cáncer de colon, la posible influencia del mal control de su enfermedad hipofisaria sobre este riesgo, y la estrategia de un seguimiento más adecuado de acuerdo con la información existente en la bibliografía.

ACROMEGALY AND CANCER (PRACTICAL EFFECTS)

The relationship between acromegalia and cancer is supported by data obtained from epidemiology of acromegaly, mortality in hypopituitarism (including GH deficiency), studies on risk of various solid tumors in the general population according with plasma levels of IGF1, and information derived from experimental models about the role of GH, growth factors and their binding proteins in the regulation of apoptosis, mitogenesis and cell proliferation.

A case report is presented, of a 61 years old female patient, with long standing story of constipation, in whom acromegaly had been diagnosed 8 years before. Disease activity persisted in spite of surgery, radiotherapy, and pharmacological treatment with somatostatin analogues and dopaminergic drugs. In this context, the risk of developing colorectal cancer is discussed, together with the influence of insufficient control of acromegaly and the adequate screening strategy according with the data provided by literature.

Key words: Acromegaly. IGF1. Cancer. Colorectal cancer.

La relación entre acromegalia (o valores de hormona del crecimiento [GH] elevados) y riesgo incrementado de cáncer se basa en diversas evidencias: *a*) datos epidemiológicos de morbimortalidad y acromegalia; *b*) mortalidad en el panhipopituitarismo (con déficit de GH); *c*) morbimortalidad en el déficit de GH tratada con somatotropina, y *d*) estudios de riesgo de diversos tumores sólidos (cáncer de próstata, mama y colon) en relación con los valores de IGF1 en la población general.

1. Relación epidemiológica de la acromegalia y el cáncer. Diversos estudios sobre mortalidad y acromegalia¹⁻³ señalan que, en este colectivo, la mortalidad global está significativamente incrementada, en parte a expensas de un aumento de mortalidad por neoplasias. Si bien son datos con importantes limitaciones (retrospectivos, sin dividir según antigüedad de las series, curación o no de la hipersecreción, uso de radioterapia, etc.) indican un mayor riesgo. Numerosos estudios han identificado, en concreto, el riesgo de cáncer colorectal, si bien con datos contradictorios respecto a la magnitud de este riesgo. La incidencia de cáncer de colon en general aparece incrementada 2,5-3 veces, con un aumento similar de la mortalidad^{4,5}; respecto al cáncer de recto, hay mayores discrepancias. Esta relación parece basarse, por una parte, en la existencia, en la acromegalia, de una mayor superficie colónica (longitud y diámetro) y, por otra parte, una prevalencia mayor –discutida por muchos autores– de adenomas de colon. Además, la exploración del colon mediante fibrocolonoscopia tiene, en este grupo de pacientes, especiales difi-

Correspondencia: Dra. I. Halperin.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: ihalperi@medicina.ub.es

Palabras clave: Acromegalia. IGF1. Cáncer. Cáncer de colon.

Manuscrito recibido el 24-1-2003; aceptado para su publicación el 31-3-2003.

cultades, justamente en relación con su mayor superficie, y no existe consenso respecto al seguimiento recomendable, según se reflejó en la polémica recientemente publicada⁶⁻⁸. No existen datos que demuestren un mayor riesgo de otras neoplasias sólidas (mama, próstata, pulmón, etc.).

2. Mortalidad en el panhipopituitarismo. En este conjunto de pacientes, en los que la mortalidad global está incrementada respecto a población general, no hay datos específicos de mortalidad atribuible exclusivamente a déficit de GH. Además, algunos aspectos de los estudios pueden estar muy sesgados por distintas variables, como la proporción de pacientes tratados con radioterapia. De todos modos, si consideramos el único estudio prospectivo⁹, la mortalidad atribuible a neoplasias es similar a la de la población general.

3. Morbimortalidad en el déficit de GH tratada con somatotropina. Esta información, recogida principalmente a partir de estudios de farmacovigilancia en niños tratados durante períodos prolongados, es escasa y de difícil interpretación, pero algunos datos sugieren un incremento de riesgo de cáncer colorrectal y de linfoma de Hodgkin¹⁰.

4. Riesgo de diversos tumores sólidos en relación con los valores de IGF1: En pacientes no acromegálicos se ha observado un mayor riesgo de algunos cánceres, como de próstata¹¹, mama¹² o colon¹³, en sujetos con valores más elevados de IGF1.

Esta información se ha complementado, posteriormente, con conocimientos obtenidos a partir de diversos modelos experimentales sobre la relación biológica de GH, IGF1, otros factores de crecimiento regulados por la GH y sus proteínas de transporte, con los procesos de oncogénesis^{14,15}. IGF1 tiene acciones mitogénicas y antiapoptóticas; se ha observado una sobreexpresión del receptor de IGF1 en diversas líneas tumorales, en tanto que, en su ausencia, no se produce la transformación celular inducida por oncogenes. En otros modelos, IGF1 tiene acción antiproliferativa, tanto dependiente como independiente de la proteína supresora tumoral p53. Estos complejos efectos abren una vía de conocimiento sobre el proceso de oncogénesis y, por otra parte, sugieren posibilidades de modulación o tratamiento a través de fármacos que actúen sobre el eje somatotropo¹⁵.

CASO CLÍNICO

Se describe el caso de una paciente de 61 años de edad, sin hábitos tóxicos, con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (madre) y cáncer de laringe (padre). Entre sus antecedentes personales destacaba un traumatismo craneoencefálico en la infancia con la secuela de crisis comiciales generalizadas que requirieron tratamiento permanente desde entonces, con control irregular de la epilepsia. A partir de los 19 años desarrolló un cuadro de esquizofrenia que precisó varios ingresos

por episodios de delirio con auto y heteroagresividad. Había seguido diversos tratamientos neurolépticos y ansiolíticos, con buena evolución. Presentó menarquia a los 13 años, con ciclos menstruales normales, fertilidad preservada, 2 gestaciones con hijos nacidos a término, en normopeso, a los 24 y 26 años. Menopausia a los 49 años. Refería artralgias generalizadas de tipo mecánico. La paciente presentaba episodios frecuentes de pirosis, en general desencadenados por la toma de antiinflamatorios no esteroideos, y estreñimiento de larga evolución con fases de exacerbación.

Alrededor de los 53 años consultó por cefaleas holocraneales que no cedían con analgesia habitual; su exploración evidencia un crecimiento de las partes acras, macroglosia, cambios en la voz; artrosis degenerativa en el raquis, las rodillas, las manos y los pies; los pliegues cutáneos estaban engrosados, con hiperhidrosis. A los 55 años fue diagnosticada de acromegalia por presencia de cifras elevadas de IGF1 (934 ng/dl), y GH no supresible tras una sobrecarga oral de glucosa (12,3; 11,8; 13,7 y 16,1 ng/dl); al mismo tiempo presentaba valores de glucosa correspondientes a intolerancia oral a la glucosa. La prolactina (PRL) estaba ligeramente elevada (42 ng/ml); y el resto de la función adenohipofisaria era normal. La resonancia magnética hipofisaria mostró una macroadenoma de 11 × 12 mm, con ocupación parcial de cisterna ortoquiásmática, el quiasma óptico estaba libre y no había extensión parasellar. La paciente no era hipertensa, y el ECG y la radiografía tórax sólo demostraban un discreto crecimiento ventricular izquierdo.

La paciente fue intervenida por vía transesfenoidal, con resección de un adenoma hipofisario con inmunohistoquímica IHQ intensamente positiva para GH, y negativa para las restantes hormonas hipofisarias. En el postoperatorio inmediato presentó diabetes insípida transitoria y, posteriormente, se objetivó un hipotiroidismo secundario que desde entonces requirió tratamiento sustitutivo con tiroxina. En cuanto a la actividad de la acromegalia, la IGF1 mejoró sin normalizarse (590 ng/dl) y persistió la GH no suprimida tras la sobrecarga oral de glucosa. La resonancia magnética realizada al cabo de 3 meses mostraba un importante resto tumoral. La paciente rechazó tanto la reintervención como la radioterapia hipofisaria, y se instauró tratamiento con análogos de la somatostatina (hasta la dosis máxima), con una respuesta parcial. La paciente abandonó el seguimiento.

A los 58 años consultó nuevamente. Seguía tratamiento anticomicial y analgésico, más 75 µg/día de levotiroxina. Su reevaluación incluyó:

– Valoración hormonal: presentaba una IGF1 de 1.790 ng/dl y una GH basal de 28 ng/ml, no suprimible. El eje suprarrenal era normal.

– Valoración de masa tumoral: mediante resonancia magnética se evidenció un macroadenoma de 17 × 21 mm, con extensión hasta el quiasma óptico y ocupación parcial de seno cavernoso izquierdo.

– Repercusión de la acromegalia: la sobrecarga oral de glucosa fue diagnóstica de diabetes mellitus; presentaba hipertensión arterial con cifras de presión arterial sistólica de alrededor de 170 mmHg y diastólica de 105 mmHg. Se planteó el estudio de su estreñimiento crónico. El enema opaco mostró dolico megacolon, con engrosamiento de los pliegues y dificultad para establecer la existencia de pólipos. La fibrocolonoscopia, muy difícil técnicamente por la configuración del colon, mostró 6 pólipos pediculados que se resecaron. Anatomía patológica (AP): pólipos tubulares; no adenomas.

La paciente fue reintervenida por vía transesfenoidal y, posteriormente, irradiada (48 Gy fraccionados en 20 sesiones). Al cabo de 2 años de la radioterapia persistía la actividad de acromegalia (IGF1 de 1.123 ng/dl), el tumor hipofisario estaba estabilizado en alrededor de 12 mm de diámetro, y respondía sólo parcialmente a dosis máximas de análogos de somatostatina y cabergolina. En la actualidad está pendiente de iniciar tratamiento con pegvisomant, a la espera del efecto diferido de la radioterapia.

En resumen, se trata de una paciente acromegálica de alrededor de 10 años de evolución, con actividad persistente de la enfermedad y con síntomas de patología de colon asociados a hallazgos positivos en las exploraciones complementarias. Según los datos de la historia familiar y personal debemos analizar las siguientes cuestiones:

1. ¿Qué riesgo tiene esta paciente de desarrollar un cáncer de colon?
2. ¿Puede haber influido el mal control de su acromegalia?
3. ¿Se puede considerar adecuada o suficiente la estrategia de valoración digestiva que se ha seguido?
4. ¿Cuál sería el objetivo de control de su enfermedad hipofisaria?

La discusión en los grupos de trabajo de estos planteamientos llevó a extraer las siguientes conclusiones:

1. La paciente, por ser portadora de una acromegalia activa, presentaba un riesgo incrementado, respecto a la población general, de desarrollar un cáncer de colon. La magnitud de este riesgo ha sido apreciada de forma variable por diferentes investigadores, pero puede afirmarse que es por lo menos 2,5-3 veces superior que en población general.

2. Los factores que han demostrado incrementan la morbimortalidad en la acromegalia son el tiempo de duración del exceso de secreción de GH y la persistencia de esta alteración. Si bien en el caso concreto del riesgo de cáncer de colon no se ha demostrado que la curación de la acromegalia normalice el riesgo, podemos extrapolar que el mal control de la enfermedad hipofisaria mantiene este riesgo incrementado.

3. La estrategia de valoración digestiva es motivo de controversia, ya que hay autores que plantean un programa de exploración intestinal mucho más agresivo que otros. Sin embargo, fue claramente insuficiente

en esta paciente, aun con los criterios más conservadores, ya que la paciente, por la edad, y por la presencia de síntomas (estreñimiento crónico) tendría que haber sido explorada mediante colonoscopia en el momento del diagnóstico de la acromegalia.

4. El objetivo de control de su enfermedad hipofisaria, tanto en relación con el riesgo específico de tumores intestinales como respecto a la morbimortalidad en general, es lograr acercarse lo más posible a la normalidad en cuanto a la secreción de GH e IGF1, además de controlar y, en lo posible, eliminar el tumor hipofisario. Dada su mala evolución tras la cirugía y la radioterapia, así como la escasa respuesta al tratamiento farmacológico convencional con análogos de la somatostatina y dopaminérgicos, se ha planteado, cuando sea posible, la asociación de pegvisomant.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajasoorya C, Holdaway MI, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41:95-102.
2. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after trans-sphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.
3. 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.
4. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora A, Fraumeni J. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991;68:1673-7.
5. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Møller M, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002;13:395-400.
6. Atkin WS. Risk of colorectal neoplasia in acromegaly: an independent view. *Clin Endocrinol* 2001;55:723-5.
7. Jenkins PJ, Fainclough PD. Colorectal neoplasia in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001;55:727-9.
8. Renehan AG, O'Dwyer TO, Shalet SM. Screening colonoscopy for acromegaly in perspective. *Clin Endocrinol* 2001;55:731-3.
9. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425-31.
10. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002;360:273-7.
11. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkerson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-6.
12. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor 1 and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393-6.
13. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan J, Tao Y, Hennekens C, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:620-5.
14. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flybjerg A, Friend KE. The effect of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocrine Rev* 2000;21:215-44.
15. Fürstenberg G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncology* 2002;3:298-302.