

Акромегалия и рак: возобновляя старые споры

Расширенный реферат статьи Boguszewski C.L., Ayuk J. Acromegaly and cancer: an old debate revisited // Eur J Endocrinol. 2016 Oct; 175–174: R147–56.

Реферат подготовлен С.Э. Мошениной.

РЕЗЮМЕ

Данные по популяции людей без акромегалии и продольные и поперечные исследования когорты пациентов с акромегалией, базируемые на основе экспериментальных данных и исследований на животных, показывают потенциальную связь между акромегалией и раком, в частности раком толстой кишки, в меньшей степени раком молочной, щитовидной и предстательной желез. Точные механизмы, лежащие в основе этой потенциальной связи, полностью выяснены не были. Результаты исследований по изучению заболеваемости раком и смертности при акромегалии оказались несопоставимы между собой: некоторые демонстрировали увеличение риска, другие такого увеличения не показали. В данной статье рассматриваются существующие данные, относящиеся к риску развития рака и смертности у пациентов с акромегалией, изучение ограничений дизайнов исследований, влияние изменений контроля над заболеванием и его исхода.

Введение

Акромегалия это наилучшая модель для понимания изменений, происходящих в организме при длительном воздействии гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Это редкое заболевание, возникающее, как правило, при появлении ГР-секретирующей аденомы гипофиза, лечение которого за два последних десятилетия было модифицировано с учетом имеющихся хирургических, лучевых и фармакологических методов лечения [1].

Общая смертность выше у пациентов с активной стадией акромегалии, в основном за счет кардиоваскулярной и респираторной патологии, тогда как нормализация уровней ГР и ИФР-1 сопровождается снижением смертности до ее значения в общей популяции [2, 3]. Ретроспективная оценка смертности показала, что в среднем 15–24 % смертей пациентов с акромегалией ассоциирована с раком, в особенности колоректальным раком, в меньшей степени раком молочной, щитовидной, предстательной желез и другими видами рака [4]. Остается неясным, связано ли повышение риска развития рака с увеличением уровня ГР и ИФР-1 при активной стадии акромегалии. На протяжении многих лет такая ассоциация поддерживалась рядом экс-

периментальных моделей и экспериментами над животными, а также эпидемиологическими данными о популяции людей без акромегалии и когортами пациентов с этим заболеванием [4–9]. Кроме того, было предположено, что генетические и/или эпигенетические изменения при акромегалии, старение и наличие некоторых сопутствующих заболеваний независимо от уровней гормонов могут предрасполагать к развитию рака [4, 6, 9, 10]. В то же время значительное количество клинических исследований не смогли продемонстрировать увеличение риска развития неопластических процессов при акромегалии; эта связь до сих пор дискуссионна [11]. В этом обзоре мы вновь вернулись к старой дискуссии, сделав особый акцент на крупных популяционных исследованиях, с определенным дизайном, где оценено влияние изменений качества контроля над заболеванием и исходов лечения с течением времени, также мы изучили возможные рекомендации по скринингу рака у пациентов с акромегалией.

Клиническая эпидемиология

Заболеваемость/распространенность
Обзор 17 исследований, опубликованных в период с 1957 по 2015 г., где изучалась распространенность

рака при акромегалии, определил 708 пациентов из 7723 с диагностированным раком, что свидетельствует о заболеваемости раком в среднем 10,8 %, от 4,8 до 21,3 % [12–28]. Стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) было применимо к 11 исследованиям, и в трех из них риск рака не был повышен [12, 18, 28]. В пяти исследованиях СОЗ было увеличено в 1,5–3,4 раза [15, 16, 19, 21, 23], в то время как в двух исследованиях повышенный риск был доказан только в отношении женщин и только в одном исследовании — у мужчин [20] (таблица).

Существует множество проблем и ограничений в количественной оценке риска развития рака у пациентов с редким заболеванием (рисунок). Большинство исследований включают небольшое число наблюдений, что статистически недостоверно для таких факторов, как возраст и пол. Сравнение между более старыми и более поздними исследованиями является сложной задачей: как заболеваемость раком у населения в целом, так и продолжительность жизни у пациентов с акромегалией резко изменились за последние несколько десятилетий, и это повлияло на распространенность ассоциированных с акромегалией заболеваний [2, 29]. Кроме того, популяционные онкологические регистры и эпидемиология могут

Таблица. Распространенность рака при акромегалии

Ссылка	Страна	Пациенты (n)	Рак (n)	Распространенность (%)	СКД	Заключение
12	США	223	13	5,8	1,33	Не повышен
13	Великобритания	256	26	10,2	Женщины 1,87	Повышен у женщин
14	Великобритания	125	15	12	?	
15	США	87	7	8	2,4 (0,98–5,0)	
16	США	1041	89	8,5	1,6 (1,3–1,9)	Повышен
17	Австралия	50	7	14	Мужчины 1,2 (0,31–5,0) Женщины 4,3 (1,7–10,5)	Повышен
18	Великобритания	1239	7	6,4	0,76 (0,6–0,95)	Повышен у женщин
19	Сербия	220	23	10,5	34 (2,12–5,12)	Не повышен
20	Япония	44	5	11,4	Мужчины 3,53	Повышен
21	Швеция/Дания	1634	177	10,8	1,5 (1,3–1,8)	Повышен у мужчин
22	Испания	1219	90	7,4	?	Повышен
23	Финляндия	331	48	14,5	1,5 (1,1–1,9)	
24	Турция	105	16	15,2	?	Повышен
25	Польша	101	12	11,9	?	
26	Турция	160	34	21,3	?	
27	Мексика	442	21	4,8	?	
28	Германия	446	46	10,3	0,75 (0,55–1,0)	Не повышен
Всего		7723	708	10,8		

отличаться от центра к центру [29]. И наконец, гетерогенность сравнительных контрольных популяций, используемых в исследованиях, которые варьировали в зависимости от данных, опубликованных в литературе, к стационарным пациентам без акромегалии или общей популяции.

Существует пять больших исследований в США [16], Великобритании [18], Швеции/Дании [21], Финляндии [23] и Германии [28], которые смогли оценить общую распространенность рака при акромегалии по сравнению с общей популяцией. Суммарно было рассмотрено 439 случаев нескольких видов злокачественных новообразований у 4690 пациентов, при этом СОЗ был выше в трех исследованиях [16, 21, 23] и был ниже или не отличался от общей популяции в двух [18, 28]. Одной из причин таких противоречий, которые возникают в крупных исследованиях, является то, что риск развития рака как при акромегалии, так и без нее может фактически различаться в разных условиях, что делает невозможным качественное обобщение полученных результатов [30]. Например, уровень заболеваемости и смертности при колоректальном раке варьируется по всему миру с неко-

торыми различиями у людей с разным уровнем жизни [31]. Однако, как правило, большинство исследователей согласны с тем, что независимо от причины, если акромегалия и увеличивает риск разви-

Генетическая/эпигенетическая восприимчивость
Повышение продолжительности жизни при акромегалии
Болезни, ассоциированные с акромегалией
Положительные клинические испытания
Стойкое повышение уровней ГР и ИФР-1

Негативные клинические испытания
Повышенный уровень IGFBP3



Рисунок. Баланс между гипотетическим за и против в отношении риска развития рака при акромегалии. Акромегалия характеризуется персистирующим повышением уровня ГР, ИФР-1 и IGFBP3, что приводит к непредсказуемому дисбалансу регуляции клеточного цикла. Клинические исследования пришли к противоречивым выводам. Генетическая и эпигенетическая предрасположенность, увеличение предполагаемой продолжительности жизни при акромегалии вследствие совершенствования подходов к лечению этого заболевания и его осложнений являются потенциальными факторами, приводящими к увеличению заболеваемости раком, но их роль пока в полной мере не продемонстрирована. Опубликованные исследования так или иначе имеют ряд ограничений, связанных с включенными пациентами, контрольной группой или методами оценки риска развития злокачественных заболеваний

тия рака, величина этой ассоциации невелика [3, 9, 10].

Смертность

Общие показатели смертности у больных акромегалией сопоставимы с общепопуляционными, если циркулирующие уровни ГР и ИФР-1 нормализованы в процессе лечения. В этом контексте смертность, ассоциированная с раком при акромегалии, не увеличена [2, 3]. Однако в двух исследованиях [18, 32] пациенты с активной стадией заболевания и стабильно высокими уровнями ГР и ИФР-1 имели значительно более высокую смертность от рака, особенно колоректального, чем пациенты с нормальными значениями ГР и ИФР-1, хотя в целом смертность от рака была не больше наблюдаемой смертности в общей популяции и продолжительность заболевания и возраст пациента в его дебюте на это не влияют [4, 10, 11].

При анализе данных когорты 442 пациентов с акромегалией одного из центров в Мехико стандартизированный коэффициент смертности (СКС) был схож с та-

ковым в общей популяции, но среди 22 пациентов, умерших за время наблюдения, наиболее частой причиной смерти был рак [27]. Новообразования были независимым предиктором смертности и в недавно проведенном итальянском мультицентровом исследовании с 1512 пациентами, у которых снижение СКС было связано с лучшим контролем болезни [33]. Эти новые неожиданные выводы контрастируют со всеми предыдущими тезисами, при которых рак не увеличивает смертность при акромегалии, а ведущими причинами смерти являются сердечно-сосудистые и респираторные заболевания. Еще предстоит уточнить, поменялись ли факторы, влияющие на смертность при акромегалии в настоящее время, когда продолжительность жизни таких пациентов становится больше благодаря контролируемому мультимодальному терапевтическому подходу и тщательному управлению сопутствующими заболеваниями.

Специфические виды рака

На протяжении многих лет с акромегалией ассоциировалось множество различных видов рака, в том числе новообразования желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, молочной железы, легких, предстательной железы, кожи, мягких тканей, головного мозга, костей и лимфатической и гемопоетической систем [4, 10, 11]. В уникальном исследовании Mustacchi и Shimkin [12] показано, что в основном такие новообразования являлись раком легких у мужчин и аденокарциномой молочной железы и эндометрия у женщин. Интересно, что колоректальный рак описан не был. С тех пор рак толстого кишечника находится в центре внимания вместе с вопросами о риске его возникновения при акромегалии. Аналогично этому некоторыми исследователями прошлых лет была выявлена высокая распространенность рака щитовидной железы [24, 26], и эти два злокачественных новообразования мы и обсудим более подробно ниже. Несмотря на био-

логические доказательства и эпидемиологические данные о том, что в общей популяции повышенный риск рака молочной железы ассоциирован с более высоким уровнем ИФР-1, у пациенток с акромегалией эта ассоциация не была убедительно продемонстрирована ни в одном из крупных эпидемиологических исследований. То же самое можно сказать и о раке предстательной железы у мужчин с акромегалией и раке легких у пациентов обоих полов [4–9].

Колоректальный рак

Самые сильные и спорные дебаты в отношении рака при акромегалии, несомненно, связаны с колоректальным раком. В большинстве развитых стран рак толстой кишки является третьей по частоте диагностики злокачественной опухолью; во всем мире это четвертая ведущая причина смерти, связанной с раком, с некоторым преобладанием мужчин над женщинами. [31]. Уровень заболеваемости, смертности и тенденции в области этого вида рака показали значительные изменения как на региональном, так и общемировом уровнях – число случаев растет во многих странах с низким и средним уровнем развития, в то время как в развитых странах, где заболеваемость раком толстой кишки всегда была самой большой в мире, этот показатель уменьшается или остается стабильным [31]. Хотя риск развития колоректального рака увеличивается с возрастом, отмечается увеличение как спорадических, так и наследственных форм заболевания у лиц моложе 50 лет [34]. Генетические, этнические, экологические и особенно диетические факторы являются важными детерминантами колоректального канцерогенеза [35, 36]. Чаще всего рак толстой кишки локализуется в предраковых полипах, и предполагается, что злокачественная трансформация занимает примерно 10–15 лет [7]. Влияние всех этих факторов способствует развитию колоректального рака в общей популяции, их следует принимать во внимание при эпидемиологичес-

ких исследованиях на специфических группах населения.

С 1970-х по начало 2000-х гг. множество описаний клинических случаев, небольших ретроспективных исследований и дюжина перспективных исследований показали увеличение количества выявления предраковых полипов и аденокарцином толстой кишки у пациентов с акромегалией. Анализ четырех исследований типа «случай-контроль», включавших не менее 100 пациентов, показал распространенность аденоматозных полипов у 12–26 % пациентов — это выше, чем ожидалось, в трех исследованиях [37–39] и неотличимо от группы контроля в одном [40]. Повышенный риск развития колоректального рака наблюдался в двух исследованиях [38, 39], показатели распространенности около 4–5 % и отношение шансов и 95 % доверительные интервалы составили 4,9 (1,1–22,4) и 13,5 (3,1–75) соответственно. Два из трех крупных популяционных ретроспективных исследований, опубликованных в этот период, выявили выше показатель стандартизированного отношения случаев [3,1 (95 % ДИ 1,7–5,1) и 2,6 (95 % ДИ 1,6–3,8)] для колоректального рака у пациентов с акромегалией [16, 21], но одно исследование, оценившее стандартизованное отношение случаев в 1,68 (95 % ДИ 0,87–2,93), показало отсутствие связи с повышенным риском [18]. В общей сложности эти три крупных демографических исследования показали двукратное увеличение риска колоректального рака. Как и ожидалось, интерпретация и оценка результатов различались. Одна сторона утверждала, что доказательства были весомыми и пациенты с акромегалией должны рассматриваться как группа высокого риска для развития этой неоплазии [7, 16, 21]. Другая сторона указала на имеющиеся различия, в частности отсутствие учета соответствующих возрастных, половых различий и разницы влияния окружающей среды, что могло привести к переоценке риска [11, 40]. С этой точки зрения риски пациентов с

акромегалией превышают таковые в популяции в целом, такие пациенты должны обследоваться неагрессивно [9].

В 2008 г. был опубликован метаанализ 9 относительно однородных контролируемых исследований [41]. В общей сложности проанализированы данные 701 пациента с акромегалией и 1573 человек группы контроля; и результаты показали значительное увеличение риска развития аденомы толстой кишки и рака толстой кишки при акромегалии в сравнении с группой контроля с соотношением шансов равным 2,5 и 4,3 соответственно. Наоборот, два совсем недавно опубликованных демографических исследования не нашли никакого увеличения риска рака толстой кишки при акромегалии [23, 28]; однако в финской когорте авторы наблюдали три случая рака против 0,7 ожидаемых случаев после 5-летнего наблюдения (стандартизированный коэффициент достоверности 4,44, 95 % ДИ 0,91–13,0) среди плохо леченых пациентов [23].

Помимо прочего, при анализе общей заболеваемости раком у пациентов с акромегалией существуют проблемы оценки риска колоректального рака. 35–68 % аденоматозных полипов при акромегалии — это образования, находящиеся справа в восходящем или поперечном отделах толстого кишечника, что свидетельствует о необходимости проведения колоноскопии всех отделов для точной оценки распространенности процесса [4, 7, 10, 42]. Это требование обычно не выполняется у пациентов с акромегалией из-за недостаточной подготовки кишечника, увеличения длины толстой кишки и извитости ее сегментов. Однако эти технические препятствия могут увеличить риск серьезных осложнений, связанных с процедурой, таких как боль, перфорация и кровотечение, что ставит под сомнение целесообразность выполнения скрининговой колоноскопии [9]. И конечно, колоноскопия при акромегалии это процедура для опытного эндоскопического персонала.

Ассоциированный с возрастом риск развития полипов и колоректального рака является еще одним спорным вопросом, некоторые исследования [39], но не все [40], показывают существенно большее количество молодых пациентов с акромегалией и злокачественными поражениями толстой кишки. Изменения толстого кишечника при акромегалии обладают некоторыми особенностями. Аденоматозные полипы множественны, более крупные и с большей дисплазией, чем у пациентов без акромегалии, все характеристики связаны с высоким риском злокачественной прогрессии [42]. Они также более распространены у мужчин, у пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет и в случаях с наследственным анамнезом полипов толстой кишки [4, 11]. Вероятность развития рецидива при выявлении полипа составляет 25–41 % в течение трех лет, а риск появления новых аденом связан с наличием полипов при первичной колоноскопии и стойко повышенными уровнями ГР и ИФР-1 [43]. Напротив, нормальная исходная колоноскопия в сочетании с контролируемой акромегалией сильно профилактируют негативные исходы. С таким количеством переменных различных факторов неудивительно, что рекомендации по скринингу и наблюдению за изменениями в толстом кишечнике при акромегалии различаются одно от другого.

Рак щитовидной железы

В обзоре 11 опубликованных до 2004 г. исследованиях рак щитовидной железы составил 3,1 % от злокачественных явлений при акромегалии, такой процент сопоставим с общей популяцией [4, 10]. Три широкомасштабных исследования, опубликованные в тот период, показали стандартизированный коэффициент достоверности (СКД) равным (95 % ДИ) 4,3 (0,2–21,4), 2,5 (0,07–14,1) и 3,7 (1,8–10,9), и только у одного пациента с акромегалией в каждой когорте был выявлен рак щитовидной железы [16, 18, 21]. Метаана-

лиз трех этих больших исследований показал СКД 3,6 (95 % ДИ 1,6–8,1). Однако после 2004 г. в 11 небольших исследованиях, включавших 125 пациентов с акромегалией, большинство которых было обследовано на предмет заболеваний щитовидной железы, выявлены 73 случая (всего 1041 пациент) рака щитовидной железы (68 папиллярный и 5 фолликулярный), что говорит о распространенности, равной 7 %, что более чем в два раза чаще, чем за предыдущий период [24, 44–53]. Количество таких пациентов в этих исследованиях варьировало от 3 до 15. В этот же период были опубликованы еще два крупных исследования. В одном из них [23] 6 случаев рака щитовидной железы были выявлены у 331 пациента, СКД был значимо выше как у мужчин (28,6, 95 % ДИ 5,9–83,5; три случая), так и у женщин (8,8, 95 % ДИ 1,8–25,9; три случая.) Во втором исследовании [28] диагностированы три случая рака щитовидной железы у 446 пациентов, в результате чего СКД был оценен в 2,0 с большим ДИ 95 % 0,4–5,8 в связи с низким числом наблюдаемых и ожидаемых случаев. Кроме того, в метаанализе пяти исследований типа «случай-контроль» оценили отношение шансов как 7,5 (95 % ДИ 2,8–21,9), придя к выводу, что риск рака щитовидной железы при акромегалии значительно увеличен [54].

На первый взгляд кажется, что риск рака щитовидной железы в акромегалии значительно вырос в прошлом десятилетии, но это маловероятно [55–57]. Перекрестный сравнительный анализ когорты пациентов с акромегалией с группой контроля обычно приводит к переоценке, отражающей низкую распространенность онкологии населения в целом [9, 28]. В этом контексте минимальные изменения в заболеваемости могут привести к резким изменениям и в относительном риске. Узловой зоб — это распространенное заболевание, и многие люди в общей популяции имеют бессимптомные злокачественные новообразования щитовидной железы

[58]. В нескольких исследованиях всем пациентам с акромегалией проводилось УЗИ щитовидной железы при диагностике, без включения в группу сравнения или с включением в группу контроля. Более того, критерии для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии варьировали в разных исследованиях, а в некоторых случаях рекомендации по дальнейшему исследованию узловых образований щитовидной железы не выполнялись [58]. Кроме того, в этих исследованиях есть множество примеров микропапиллярной карциномы и случайно диагностированных опухолей, дальнейшее развитие и влияние которых на выживаемость при акромегалии остались неизвестны. Это наблюдение соответствует исследованиям, проведенным по популяции в целом, — явное увеличение заболевания раком щитовидной железы связано со скрининг-эффектом при использовании современных диагностических средств и случайного обнаружения неагрессивных опухолей щитовидной железы [55–57].

Течение рака щитовидной железы при акромегалии не отличается от такового у других пациентов, демонстрируя хороший прогноз и низкий уровень смертности. Отмечены несколько сообщений об агрессивных, мультифокальных или анапластических опухолях [4, 7, 9–11]. Частота мутаций BRAF не увеличивается, а возможно, и снижается при папиллярном раке щитовидной железы у пациентов с акромегалией [51, 59].

Активность заболевания

Роль ГР и ИФР-1 в развитии опухолей была широко исследована в условиях избытка и дефицита ГР. Имеются существенные доказательства исследований *in vitro* и *in vivo*, что ГР и ИФР-1 стимулируют клеточную пролиферацию, дифференциацию и подвижность и блокируют апоптоз как в нормальных, так и в опухолевых тканях. В отличие от этого, ГР-зависимый ИФР-связывающий глобулин 3 (IGFBP3) способствует апоптозу, регулирует ИФР-1 и обладает ан-

типролиферативным действием [5]. В популяции в целом циркулирующие уровни ИФР-1 напрямую ассоциированы с риском развития колоректального рака, рака молочной, щитовидной и предстательной желез, тогда как связи между уровнем IGFBP3 и раком предстательной железы и молочной железы в постменопаузе нет [6, 60]. Люди с врожденными дефицитом ГР и ИФР-1 вследствие мутации рецепторов ГР или ГР-рилизинг гормона защищены от развития рака [61, 62]. Хотя все эти данные очень убедительно указывают на роль оси ГР — ИФР в опухолеобразовании, ошибочно просто экстраполировать эти выводы на пациентов с акромегалией.

Акромегалия характеризуется длительной и чрезмерной секрецией ГР, что, в свою очередь, способствует усилению секреции ИФР-1 и IGFBP3, в результате чего возникает непредсказуемый сдвиг регуляции клеточного цикла, характеризующийся конкуренцией между сигналами для роста клеток и сигналами для их смерти [4, 8, 11]. Последствия этих антагонистических механизмов являются основой для возникновения споров о рисках рака у пациентов с активной фазой акромегалии. Как уже обсуждалось ранее, связь между уровнями ГР и ИФР-1, продолжительность течения акромегалии и наличие злокачественных новообразований, особенно рака толстой кишки и щитовидной железы, до сих пор не изучены. Есть некоторые доказательства, что сохраняющиеся после лечения высокие уровни ГР и ИФР-1 связаны с появлением новых аденом толстой кишки и, возможно, рака толстого кишечника, особенно у пациентов с имеющейся ранее патологией кишечника [43]. Непонятно, есть ли связь между объемом щитовидной железы, длительностью заболевания и уровнем гормонов [56]. Недавно немецкий Реестр акромегалии, в который собраны ретроспективные и проспективные данные 57 специализированных эндокринных центров по всей Германии, не мог найти значительных свя-

зей между типом рака, длительностью заболевания или активностью болезни [28]. Взятые вместе, эти результаты позволяют предположить, что избыток ГР и ИФР-1 может играть скромную роль в канцерогенезе при акромегалии, и если и существует какая-либо связь между акромегалией и раком, то ее следует рассматривать только при взаимодействии с другими факторами риска (рисунки).

Генетические и эпигенетические события

Большинство ГР-секретирующих аденом гипофиза являются спорадическими, но для небольшого количества случаев имеется и генетическая предрасположенность. Семейные синдромы, связанные с акромегалией, это множественная эндокринная неоплазия I типа (МЭН I), МЭН IV, синдром МакКьюна-Олбрайта и комплекс Карни. Более того, врожденные мутации в гене белка, взаимодействующего с рецептором ароматических углеводов, и X-хромосомные микродупликации приводят к аденомам гипофиза [1]. Существуют также данные по пациентам с акромегалией с несколькими различными опухолями, где генетический дефект был заподозрен, но не верифицирован [63].

Было высказано предположение, что генетические и эпигенетические факторы, предрасполагающие к развитию ГР-секретирующих аденом гипофиза, могут также и предрасполагать к развитию различных доброкачественных и злокачественных опухолей [10].

Обоснование этой идеи следует в основном из шведской базы данных по семейным формам рака, в которой с помощью родителей и пробандов найдена значительная связь между аденомами гипофиза и гемангиоперицитомами нервной системы, лейкемией, колоректальным раком, раком молочной железы в дополнение к некоторым другим типам опухоли [64]. Из этих результатов неясна доля случаев, приходящихся на семейные синдромы, но большинство

описанных опухолей не были связаны с МЭН, синдромом МакКьюна-Олбрайта или комплексом Карни. Также для поддержки этой гипотезы использовались экспериментальные модели, обеспечивая связь между факторами окружающей среды и общими эпигенетическими событиями, принимающими участие в развитии аденом гипофиза и опухолей в молочной железе, предстательной железе, толстом кишечнике, печени и легких [10, 65].

В некоторых крупных исследованиях значительное количество пациентов было исключено из анализа, так как диагноз рака предшествовал акромегалии, что, безусловно, повлияло на оценку риска рака в исследованиях [16, 18]. Данные исключения были оправданы, так как идея состояла в исследовании частоты развития опухоли при чрезмерной секреции гормонов у пациентов с акромегалией. Однако возможность того, что акромегалия и рак имеют схожие генетические и эпигенетические связи, всколыхнула некоторые вопросы по методологии исследований. Немецкий Регистр по акромегалии смог пролить свет на проблему [28]. В Регистр включено 445 пациентов с акромегалией, 42 из них с диагнозом «рак». Авторы оценили СКД по трем периодам наблюдения:

- 1) заболеваемость раком с рождения;
- 2) вместе с диагнозом акромегалии и
- 3) диагностирован за 8 лет до дебюта акромегалии.

Только четырем пациентам диагностировали рак более чем за 8 лет до постановки диагноза акромегалия, и СКД был схожим в разные периоды наблюдения. Эти результаты подразумевают, что генетические и эпигенетические факторы не играют важной роли в риске рака при акромегалии.

Старение и заболеваемость

Пациенты с акромегалией теперь живут дольше, а риск развития рака напрямую связан с возрастом. Это означает, что возраст-ассоци-

ированные заболеваемость раком и смертность, ранее клинически не значимые при акромегалии, в настоящее время стали более актуальными. В соответствии с этим два последних исследования показали, что смертность при акромегалии может быть успешно снижена при использовании современных методов лечения, и в обоих из этих исследований самой частой причиной смерти был рак, и он стал независимым предиктором смертности [27, 33].

Влияние заболеваний, ассоциированных с акромегалией, на риск развития рака является еще одним объектом интереса. Ожирение и сахарный диабет ассоциируются с повышенной заболеваемостью и смертностью от злокачественных новообразований среди населения в целом, включая и рак толстой кишки, молочной, предстательной и щитовидной желез [66]. Есть несколько потенциальных факторов для объяснения связи между ожирением, диабетом и раком, в том числе и инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, высокий уровень ИФР-1, гипергликемия, дислипидемия и нарушения кишечной микробиоты [66]. Примечательно, что все эти факторы также присутствуют в акромегалии, и они могут усиливать риск развития рака. Метаанализ 15 исследований среди общей популяции показал, что диабет ассоциирован с повышенным риском возникновения колоректального рака, и очень хотелось бы применить это же правило при оценке рака толстого кишечника у пациентов с акромегалией [67]. При этом увеличенный уровень инсулина натощак связан с 8,6–14,8-кратным повышением риска развития аденомы толстой кишки при акромегалии [68]. В одном из недавних исследований данных, полученных из трех специализированных центров Канады, с описанием 408 случаев у пациентов с акромегалией и сопутствующим сахарным диабетом злокачественные опухоли развивались в три раза чаще, чем у таких же пациентов без диабета [69].

Рекомендации

На протяжении многих лет было опубликовано несколько клинических алгоритмов для управления акромегалией, начиная с пионерской статьи о выводах международной рабочей группы, проведенной в 1999 г. в Кортине, Италия, до разработки Консенсуса для лечения акромегалии [70] и последнего Руководства по клинической практике, опубликованного Эндокринологическим обществом [71]. В старом издании было заявлено, что «связь между акромегалией и злокачественными заболеваниями не полностью достоверна», тогда как в последнем, опубликованном в 2014 г., мы можем прочитать, что «влияние акромегалии на риск рака и смертность спорна». Эти два предложения с разницей в 15 лет показывают, что есть еще нерешенные вопросы.

В отношении рака молочной железы у женщин с акромегалией и рака предстательной железы у мужчин с акромегалией экспертами было достигнуто согласие: по современным алгоритмам наблюдение таких пациентов должно осуществляться так же, как и для населения в целом [70–72]. Такое единодушие, однако, не наблюдается тогда, когда речь идет о раке толстой кишки. Доклад рабочей группы из Кортины гласил, что агрессивная диагностическая настойчивость оправдана для колоректального рака при акромегалии, предполагая выполнение полной колоноскопии всем больным, которая должна периодически повторяться с учетом индивидуальных факторов риска, таких как наличие полипов и отягощенный семейный анамнез [70]. Дальнейшие сообщения от группы по созданию Консенсуса по акромегалии настоятельно рекомендовали выполнение колоноскопии при постановке диагноза у всех пациентов [73]. Напротив, на совместной конференции научно-исследовательского общества по изучению ГР и Общества по изучению гипофиза в 2004 г. было заявлено, что колоноскопия должна проводиться у пациентов с акро-

мегалией только в возрасте старше 50 лет, по общепринятым для скрининга колоректального рака рекомендациям [72]. Другие ученые утверждали, что наблюдение при акромегалии должно начаться раньше, в возрасте 40 лет, для раннего выявления предраковых полипов [7, 42, 43]. В алгоритмах Общества эндокринологов скрининговая колоноскопия была предложена (а не рекомендована) при обследовании всех больных с акромегалией, несмотря на то, что такие рекомендации были отнесены к категории данных с низким уровнем доказательности [71]. Возможно, что истина, способная примирить различные взгляды и достичь оптимального соотношения риск/польза, находится где-то посередине. Имеется очень мало доказательств необходимости выполнения колоноскопии пациентам с акромегалией моложе 40 лет, тогда как нет и никаких оснований для невыполнения колоноскопии лицам старше 50 лет, так как иссечение аденом в этой возрастной группе снижает риск колоректального рака у лиц со средним риском, риски же при акромегалии находятся чуть выше этих значений [4, 9, 74]. В возрастной группе 40–50 лет решение должно рассматривать индивидуально с учетом всех факторов риска. В местах, где нет специалистов по эндоскопии, возможен более безопасный скрининг, такой как компьютерная томографическая колонография [74–76].

Для пациентов с акромегалией с нормальной исходной колоноскопией и контролируемым заболеванием последующее наблюдение проводится так же, как и для популяции в целом. Если полип обнаружен впервые, целесообразно выполнить повторную колоноскопию через 3–5 лет, в зависимости от количества, размеров полипов и гистологического заключения. Повторное обследование пациентов с нормальной исходной колоноскопией и стойко повышенными уровнями ГР и ИФР-1 является спорным, но наиболее разумным видится выполнение колоноскопии через 5 лет [42, 43, 73].

Несмотря на проведенные за последние 10 лет исследования, показавшие, что рак щитовидной железы является одним из наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований в акромегалии, большинство алгоритмов об этом не упоминают. Исключение составляет отчет Эндокринологического общества, где сказано, что УЗИ щитовидной железы необходимо выполнить пациентам с пальпируемыми узлами в щитовидной железе [71]. Мы думаем так же, так как нет доказательств того, что агрессивный подход к обнаружению малых, бессимптомных злокачественных образований с низким риском влияет на смертность пациентов с акромегалией, в действительности же может способствовать инвалидизации и ухудшению качества жизни.

Литература

1. Capatina C & Wass JA. 60 years of Neuroendocrinology: acromegaly // *Journal of Endocrinology* 2015; 226: 141–160 (doi: 10.1530/JOE-15-0109).
2. Holdaway IM, Bolland MJ & Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly // *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 89–95 (doi: 10.1530/EJE-08-0267).
3. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS & Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease // *Endocrine Reviews* 2010; 31: 301–342 (doi: 10.1210/er.2009-0033).
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P & Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // *Endocrine Reviews* 2004; 25: 102–152 (doi: 10.1210/er.2002-0022).
5. Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES & Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 386: 34–45 (doi: 10.1016/j.mce.2013.09.004).
6. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG & Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk // *Nature Reviews Endocrinology* 2011; 7: 11–24 (doi: 10.1038/nrendo.2010.171).
7. Jenkins PJ & Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2935–2941.

8. Jenkins PJ, Mukherjee A & Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? // *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 115–121 (doi: 10.1111/cen.2006.64.issue-2).
9. Renehan AG & Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk // *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 22: 639–657 (doi: 10.1016/j.beem.2008.08.011).
10. Loeper S & Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2008; 9: 41–58 (doi: 10.1007/s11154-007-9063-z).
11. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2929–2934 (doi: 10.1210/jcem.86.7.7635).
12. Mustacchi P & Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism // *Cancer* 1957; 10: 100–104 (doi: 10.1002/(ISSN).1097-0142).
13. Nabarro JDN. Acromegaly // *Clinical Endocrinology* 1987 26 481–512 (doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x).
14. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T & Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland // *Ulster Medical Journal* 1990; 59: 55–62.
15. Barzilay J, Heatley GJ & Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly // *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 1629–1632 (doi: 10.1001/archinte.1991.0040080113022).
16. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S & Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer // *Cancer* 1991; 68: 1673–1677 (doi: 10.1002/1097-0142(19911015).68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-0).
17. Cheung NW & Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly // *Clinical Endocrinology* 1997 47 323–327 (doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2561053.x).
18. 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 (doi: 10.1210/jcem.83.8.5007).
19. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group // *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 441–445. (doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x).
20. Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T, Uchino Y, Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Noguchi Y, Nakamura S, Yasuda T et al. Incidence of malignant tumors

- in patients with acromegaly // *Endocrine Journal* 2000; 47: (Supplement). S57–S60 (doi: 10.1507/endocrj.47.SupplMarch_S57).
21. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjær L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA & Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark // *Cancer Causes Control* 2002; 13: 395–400 (doi: 10.1023/A: 1015713732717).
 22. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA) // *European Journal of Endocrinology* 2004; 15: 439–446 (doi: 10.1530/eje.0.1510439).
 23. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Valimäki MJ, Markkanen H, Niskanen L, Ebeling T, Jaatinen P, Juonala M, Pukkala E & Finnish Acromegaly Study Group. Increased cancer incidence in acromegaly – a nationwide survey // *Clinical Endocrinology* 2010; 72: 278–279. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03619.x).
 24. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N & Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly // *Pituitary* 2010; 13: 42–48 (doi: 10.1007/s11102-010-0224-9).
 25. Baldys-Waligorska A, Krzentowska A, Golkowski F, Sokolowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients // *Endokrynologia Polska* 2010; 61: 29–34.
 26. Dagdelen S, Cinar N & Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly // *Pituitary* 2014; 17: 299–306 (doi: 10.1007/s11102-013-0501-5).
 27. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, Lopez-Felix B et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 4438–4446. (doi: 10.1210/jc.2014-2670).
 28. Petroff D, Tonjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, Jaursch-Hancke C, Mai M, Schopohl J & Schofl C. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100: 3894–3902 (doi: 10.1210/jc.2015-2372).
 29. Patel JD, Krilov L, Adams S, Aghajanian C, Basch E, Brose MS, Carroll WL, de Lima M, Gilbert MR, Kris MG et al. Clinical cancer advances 2013: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology // *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 129–160 (doi: 10.1200/JCO.2013.53.7076).
 30. Torre LA, Siegel RL, Ward EM & Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends: an update // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2016; 25: 16–27 (doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578).
 31. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A & Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // *Gut* 2016; pii: gutjnl-2015-310912 (doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912).
 32. Holdaway IM, Rajasoorya RC & Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 667–674 (doi: 10.1210/jc.2003-031199).
 33. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavo S et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey // *European Journal of Endocrinology* 2012; 167: 189–198 (doi: 10.1530/EJE-12-0084).
 34. Tezcan G, Tunca B, Ak S, Cecener G & Egeli U. Molecular approach to genetic and epigenetic pathogenesis of early-onset colorectal cancer // *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2016; 8: 83–98 (doi: 10.4251/wjgo.v8.i1.83).
 35. Zhang K, Civan J, Mukherjee S, Patel F & Yang H. Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome // *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20: 4167–4177 (doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4167).
 36. Chan AT & Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer // *Gastroenterology* 2010; 138: 2029–2043.e10 (doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.057).
 37. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 3223–3226 (doi: 10.1210/jcem.80.11.7593429).
 38. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA & Besser M. Acromegaly colonic polyps and carcinoma // *Clinical Endocrinology* 1997; 47: 17–22 (doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x).
 39. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 84–90 (doi: 10.1210/jc.2004-0240).
 40. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3417–3424 (doi: 10.1210/jc.85.9.3417).
 41. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G & Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis // *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 3484–3489.
 42. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M & James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines // *Pituitary* 2015; 18: 568–574. (doi: 10.1007/s11102-014-0586-5).
 43. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, Akker SA, Drake WM, Fairclough PD, Grossman AB 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 (doi: 10.1530/EJE-09-1080).
 44. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW & Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2004; 112: 225–230. (doi: 10.1055/s-2004-817967).
 45. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gange mi P, Bondanelli M, Vigneri R, degli Uberti EC & Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly // *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 161–167 (doi: 10.1111/cen.2005.63.issue-2).
 46. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasko R & Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer // *Neuroendocrinology Letters* 2009; 30: 382–386.
 47. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A & Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2012; 56: 300–304 (doi: 10.1590/S0004-27302012000500004).
 48. Uchoa HB, Lima GA, Correa LL, Vidal AP, Cavallieri SA, Vaisman M, Buescu A & Gadelha MR. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2013; 57: 685–690 (doi: 10.1590/S0004-27302013000900003).
 49. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study // *Pituitary* 2013; 16: 109–114 (doi: 10.1007/s11102-012-0383-y).

50. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B & Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients // *Endocrine* 2014; 45: 114–121 (doi: 10.1007/s12020-013-9981-3).
51. Kim HK, Lee JS, Park MH, Cho JS, Yoon JH, Kim SJ & Kang HC. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly // *PLoS ONE* 2014; 9 e110241 (doi: 10.1371/journal.pone.0110241).
52. Mian C, Ceccato F, Barollo S, Watutantrige-Fernando S, Albiger N, Regazzo D, de Lazzari P, Pennelli G, Rotondi S, Nacamulli D et al. AHR over-expression in papillary thyroid carcinoma: clinical and molecular assessments in a series of Italian acromegalic patients with a long-term follow-up // *PLoS ONE* 2014; 9 e101560 (doi: 10.1371/journal.pone.0101560).
53. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjos M, Sessimo G, Rius F, Halperin I, Webb SM et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? // *PLoS ONE* 2014; 9 e104174 (doi: 10.1371/journal.pone.0104174).
54. Wolinski K, Czarnywojtek A & Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review // *PLoS ONE* 2014; 9 e88787. (doi: 10.1371/journal.pone.0088787).
55. Netea-Maier RT, Aben KK, Casparie MK, den Heijer M, Grefte JM, Slootweg P & Hermus A. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery // *International Journal of Cancer* 2008; 123: 1681–1684 (doi: 10.1002/ijc.23678).
56. Dabrowska AM, Tarach JS, Kurowska M & Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly // *Archives of Medical Science* 2014; 10: 837–845 (doi: 10.5114/aoms.2013.36924).
57. Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, Grosclaude P & FRANCIM Network. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France // *Cancer Epidemiology* 2015; 39: 511–518 (doi: 10.1016/j.canep.2015.04.015).
58. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M et al. 2015; American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid* 2016; 26: 1–133 (doi: 10.1089/thy.2015.0020).
59. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S, Tezel GG & Erbas T. Genetic alterations in differentiated thyroid cancer patients with acromegaly // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2016; 124: 198–202 (doi: 10.1055/s-0035-1565061).
60. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R & Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis // *Molecular Biology Reports* 2013; 40: 3583–3590 (doi: 10.1007/s11033-012-2432-z).
61. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM, Oliveira CR, Blackford A, Valenca EH, Santos EG, Gois-Junior MB, Meneguz-Moreno RA, Araujo VP et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 714–721 (doi: 10.1210/jc.2009-1879).
62. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer and diabetes in humans // *Science Translational Medicine* 2011; 3: 70ra13 (doi: 10.1126/scitranslmed.3001845).
63. Boguszewski CL, Figuera TM, Bornschein A, Marques FM, Denes J, Rattenbery E, Maher ER, Stals K, Ellard S & Korbonits M. Genetic studies in a coexistence of acromegaly, pheochromocytoma, gastrointestinal stromal tumor (GIST). and thyroid follicular adenoma // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2012; 56: 507–512 (doi: 10.1590/S0004-27302012000800008).
64. Hemminki K, Forsti A & Ji J. Incidence and familial risks in pituitary adenoma and associated tumors // *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 103–109 (doi: 10.1677/ERC-06-0008).
65. Farrell WE. Epigenetic mechanisms of tumorigenesis // *Hormone and Metabolic Research* 2005; 37: 361–368 (doi: 10.1055/s-2005-870153).
66. Gallagher EJ & LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer // *Diabetes Care* 2013; 36 (Supplement 2). S233–S239 (doi: 10.2337/dcS13-2001).
67. Larsson SC, Orsini N & Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis // *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 1679–1687 (doi: 10.1093/jnci/dji375).
68. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P & Lombardi G. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 3854–3860 (doi: 10.1210/jc.2006-2551).
69. Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C & Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia // *PLoS ONE* 2015; 10: e0127276 (doi: 10.1371/journal.pone.0127276).
70. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K & Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 526–529 (doi: 10.1210/jcem.85.2.6363).
71. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA & Endocrine Society. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 3933–3951 (doi: 10.1210/jc.2014-2700).
72. Growth Hormone Research Society & Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 3099–3102 (doi: 10.1210/jc.2003-031138).
73. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA & Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // *Pituitary* 2013; 16: 294–302 (doi: 10.1007/s11102-012-0420-x).
74. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ, Aslanian H, Bray T, Cannon JA, David DS, Early DS, Erwin D, Ford JM et al. Colorectal cancer screening, version 1.2015 // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2015; 13: 959–968.
75. Ramos O Jr, Boguszewski CL, Teixeira S, De Bem R, Parolim B & Prolla JC. Performance of computed tomographic colonography for the screening of colorectal polyp in acromegalic patients: a prospective study // *Arquivos de Gastroenterologia* 2009; 46: 90–96 (doi: 10.1590/S0004-28032009000200003).
76. Resmini E, Tagliafico A, Bacigalupo L, Giordano G, Melani E, Rebora A, Minuto F, Rollandi GA & Ferone D. Computed tomography colonography in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 218–222 (doi: 10.1210/jc.2008-1479).