

ACROMEGALIA: INCIDENZA DI TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

PREMESSE

IGF-1 e GH giocano un ruolo fondamentale nella promozione della proliferazione cellulare, nella stimolazione dell'angiogenesi e nell'inibizione dei processi apoptotici. A causa di questi meccanismi, l'eccesso di GH ed IGF-1 potrebbe essere responsabile di un aumentato rischio neoplastico nell'acromegalia. Il paziente acromegalico è però esposto anche a un consistente aumento di IGF-binding protein 3, che in virtù del suo effetto pro-apoptotico sembrerebbe limitare l'effetto dannoso di GH e IGF-1 (1).

I primi dati epidemiologici avevano evidenziato un aumento dell'incidenza e della mortalità correlata alle neoplasie nel paziente affetto da acromegalia; gli ultimi studi di popolazione hanno però messo in dubbio questa associazione e hanno dato vita a un intenso dibattito (1-2).

LO STUDIO (3)

Obiettivo

Valutare l'incidenza di tumori benigni e maligni e mortalità da neoplasia in un gruppo non selezionato di pazienti affetti da acromegalia.

Obiettivo secondario era identificare l'eventuale ruolo delle modalità di trattamento dell'acromegalia nella riduzione dell'incidenza delle neoplasie.

Disegno

Sono stati arruolati adulti affetti da acromegalia diagnosticata tra il 1987 ed il 2017, mediante **consultazione del Swedish National Patient Registry**, raccogliendo dati sulla presenza di neoplasie maligne e benigne a partire dai 6 anni precedenti la diagnosi. Poiché la RM ipofisaria fa parte del protocollo diagnostico di ogni paziente affetto da acromegalia, sono stati esclusi i tumori cerebrali benigni per evitare una sovrastima della loro incidenza.

Risultati

Lo studio, condotto su **1296 pazienti** (52% F), ha riscontrato un **aumento di incidenza di tumori maligni**: mentre nei 6 anni precedenti alla diagnosi non è emerso alcun aumento di incidenza, nel periodo successivo sono stati riscontrati 186 tumori maligni (rispetto ai 144 attesi nella popolazione generale, $p < 0.001$), con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale di carcinomi anali, colo-rettali, renali e ureterali. Al contrario, non è risultata aumentata l'incidenza di neoplasie maligne cerebrali, prostatiche, del tratto respiratorio, mediastiniche, mammarie e tiroidee. **La mortalità non è invece risultata incrementata** rispetto alla popolazione generale: i pazienti deceduti per tumori maligni erano 74, rispetto ai 67 attesi. All'analisi univariata, solo l'età alla diagnosi dell'acromegalia è risultata significativamente correlata all'aumento del rischio tumorale. Non sono state registrate differenze statisticamente significative tra uomini e donne.

Relativamente alle **neoplasie benigne**, lo studio ha evidenziato un **aumento di incidenza**, con leggera prevalenza nel sesso maschile: sono stati diagnosticati 258 tumori benigni nella popolazione studiata rispetto ai 108 attesi nella popolazione generale. In particolare, si sono dimostrati più frequenti nevi/tumori cutanei (33.3%), polipi intestinali (11.6%), polipi nasali (7.8%) e lipomi (12.8%).

Trattamento dell'acromegalia. Nei tumori maligni non sembra svolgere un ruolo chiave: l'incidenza è risultata confrontabile sia nei pazienti sottoposti a neurochirurgia (*standard incidence ratio* — SIR — 1.3, IC95% 1.1-1.6) che in quelli sottoposti a radioterapia (SIR 1.1, IC95% 0.6-1.9) o terapia farmacologica (SIR 1.5, IC95% 0.9-2.4). Nel caso delle neoplasie benigne, lo studio mette in evidenza una loro maggior incidenza nei pazienti trattati chirurgicamente (SIR 2.4, IC95% 2.1-2.8) o mediante radioterapia (SIR 2.0, IC95% 1.3-3.0). Non evidenzia, al contrario, un ruolo determinante della terapia medica: SIR 2.3 (IC95% 1.6-3.2) nei trattati vs 3.2 (IC95% 2.4-4.1) nei non trattati.



Conclusioni

Lo studio evidenzia come nei pazienti affetti da acromegalia vi sia un aumento del rischio di sviluppo di tumori: per quanto riguarda i tumori maligni, soprattutto a livello intestinale, renale ed ureterale e per quanto concerne le neoplasie benigne, a livello cutaneo e intestinale. Al contempo, dimostra anche come non vi sia un aumento della mortalità neoplastica rispetto alla popolazione generale.

Il percorso terapeutico adottato per l'acromegalia non ha dimostrato rilevanza sull'incidenza di neoplasie maligne.

COMMENTO

La questione del rischio neoplastico in acromegalia è argomento estremamente dibattuto: accanto a studi che dimostrerebbero un significativo aumento della frequenza di neoplasie maligne e benigne (4,5), sono presenti anche lavori con risultati diametralmente opposti (6). Alla base di tali discordanze potrebbero esserci fattori confondenti, che potrebbero portare alla sovrastima del rischio neoplastico, come una delle più tipiche comorbilità dell'acromegalia, il diabete mellito di tipo 2. Inoltre, l'elevata frequenza con cui i pazienti acromegalici vengono sottoposti ad esami strumentali (es. ecografia addominale, RM cerebrale) può facilitare la diagnosi di neoplasie che sarebbero rimaste misconosciute. Anche l'attenzione stessa riguardante il rischio neoplastico nel paziente acromegalico può rappresentare un fattore confondente. Nelle più recenti linee guida si consiglia l'esecuzione di una pan-colonscopia di *screening* alla diagnosi di acromegalia in tutti i pazienti > 40 anni. Non vi è invece indicazione all'esecuzione periodica di un'ecografia del collo, a meno che non vi siano sintomatologia compatibile con distiroidismi, noduli palpabili, o altri fattori di rischio (7).

È interessante osservare come lo studio evidenzi un'incidenza di neoplasie maligne sostanzialmente sovrapponibile a quella riscontrata nel 2017 nella realtà italiana mediante uno studio multicentrico (4).

Punti di forza dello studio: l'importante numerosità campionaria e il lungo periodo di *follow-up*. L'utilizzo di dati da registro, che permette di ridurre i *bias* legati alla raccolta dati, rappresenta un innegabile vantaggio, ma comporta anche la non reperibilità di alcuni dati che sarebbe stato interessante analizzare, quali il periodo libero da malattia attiva e i valori medi GH e IGF-1.

BIBLIOGRAFIA

1. Boguszewski CL, Ayuk J. Acromegaly and cancer: an old debate revisited. Eur J Endocrinol [2016, 175: R147-56](#).
2. Terzolo M, Puglisi S, Reimondo G, et al. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? Eur J Endocrinol [2020, 183: D1-13](#).
3. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Incidence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly is increased: a nationwide population-based study. J Clin Endocrinol Metab [2021, 106: 3487-96](#).
4. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, et al; Italian Study Group of Acromegaly. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. Endocr Relat Cancer [2017, 24: 495-504](#).
5. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, et al. Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. J Clin Endocrinol Metab [2018, 103: 2182-8](#).
6. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, et al. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German acromegaly registry. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 3894-902](#).
7. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian AACE Chapter position statement for clinical practice: acromegaly - Part 1: diagnostic and clinical issues. Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets [2020, 20: 1133-43](#).