



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI UDINE

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

IL RISCHIO ONCOLOGICO NEL PAZIENTE ACROMEGALICO

Relatore:
Prof. Aggr. Fabio Puglisi

Laureanda:
Sveva Macrini

Correlatore:
Dott. Franco Grimaldi

Anno Accademico 2009/2010

*Dedicato a chi ha il coraggio di soddisfare le sue curiosità,
di scommettere continuamente sulle proprie convinzioni,
alla ricerca di una verità ultima che,
sebbene inafferrabile,
stimola la sua mente e,
pur rendendolo conscio dei propri limiti,
gli fa apprezzare la grandezza dell'animo umano.*

INDICE

Abstract.....	1
<i>L'Acromegalia</i>	3
Definizione ed Epidemiologia	3
Definizione	3
Epidemiologia	3
Cenni storici	4
Cenni di Fisiologia ed Etiopatogenesi	8
Fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisario-periferico GH-IGFs.....	8
Etiopatogenesi dell'acromegalia	16
Clinica.....	21
Complicanze	24
Sistema cardiovascolare	24
Sistema endocrino e metabolismo	26
Apparato respiratorio.....	28
Apparato osteo-muscolare.....	30
Insorgenza di neoplasie secondarie	33
Diagnosi e Follow-Up.....	66
La diagnosi	66
Il follow-up.....	70
Terapia	73
Neurochirurgia.....	74
Radioterapia	75
Farmacoterapia	76
Gli effetti delle terapie sulle complicanze sistemiche	79
Prognosi	82
<i>Lo Studio</i>	84
Obiettivo dello Studio.....	84
Materiali e Metodi	84
Risultati.....	90
Analisi delle associazioni tra caratteristiche della patologia, insorgenza e numero dei tumori	90
Associazione tra terapie effettuate, parametri ormonali all'ultimo controllo e insorgenza e numero dei tumori	91
Analisi delle associazioni tra caratteristiche della patologia, terapie effettuate ed insorgenza dei tumori.....	95
Discussione	96
Conclusioni	108
<i>Bibliografia</i>	110
<i>Ringraziamenti</i>	130

ABSTRACT

Introduzione

L'acromegalia è una patologia endocrina causata da un tumore ipofisario solitamente benigno secernente GH, a decorso prevalentemente cronico e molto invalidante, in quanto comporta numerose conseguenze a livello sistemico, soprattutto cardiovascolari, endocrino-metaboliche, respiratorie ed osteo-muscolari. All'acromegalia è stato anche associato un aumento dell'incidenza e del rischio di sviluppare neoplasie secondarie, in particolare a livello ematologico, cerebrale, colon-rettale, mammario, polmonare, prostatico e tiroideo, seppure con opinioni contrastanti in merito, desunte dalla letteratura scientifica degli ultimi 60 anni. Le evidenze in tal senso sono numerose e rendono l'acromegalia un unicum in medicina, in quanto una patologia insorta a causa di un tumore benigno conduce a sua volta all'insorgenza di altri tumori secondari. Questo studio si propone di aggiungere un piccolo tassello alle numerose pubblicazioni già esistenti in merito all'influenza che l'acromegalia, ed in particolare alcune sue caratteristiche e le terapie intraprese per la sua cura, eserciterebbero sullo sviluppo di tumori secondari, e sul rischio relativo dei pazienti acromegalici di incorrere, durante il follow-up, in nuove neoplasie.

Materiali e metodi

È stata costituita una coorte di 202 soggetti acromegalici valutati presso la S.O.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine dal 1/1/1970 al 31/12/2010: la storia di questi pazienti è stata ricostruita in modo retrospettivo basandosi sulle cartelle cliniche personali e sulle informazioni ricavabili dalla rete informatica ospedaliera tramite il programma di gestione clinica G2. I dati così raccolti sono stati inseriti in un database dedicato, dal quale sono poi stati estrapolati quelli utili per essere analizzati statisticamente, utilizzando rispettivamente i test di Kruskal-Wallis (One way ANOVA) per ricercare l'associazione tra variabili continue e variabili dicotomiche e le tabelle di contingenza associate ai test di Pearson e Fisher in caso di variabili discrete.

Risultati

Utilizzando di volta in volta diverse classificazioni, di tipo numerico, localizzatorio e istologico per le neoplasie riscontrate nei pazienti, sono state verificate associazioni statisticamente significative tra IGF-1 e GH all'ultimo controllo e numero di tumori superiori a 2 crescenti fino a 6; tra range di durata dell'acromegalia e numero di tumori superiori a 1 crescenti fino a 6 (associazione di tipo inverso); tra terapia radiante ed numero di tumori superiori a 2 crescenti fino a 6; tra terapia esclusivamente farmacologica, insorgenza e numero di tumori superiori a 2 crescenti fino a 6, ed in particolare per terapia farmacologica effettuata con Analoghi della Somatostatina (SSA) con insorgenza e numero di tumori superiori a 2 crescenti fino a 6, e per terapia con Antagonisti recettoriali del GH (pegvisomant) e numero di tumori superiori a 2 crescenti fino a 6 ($p < 0,05$ in tutti i casi sopra menzionati). Queste relazioni individuate per la terapia esclusivamente farmacologica, per gli Analoghi della Somatostatina (SSA) e per gli Antagonisti recettoriali del GH (pegvisomant) sono state confortate dall'evidenza di

ulteriori associazioni di queste terapie con il controllo dei valori ormonali, e rispettivamente del GH con la terapia esclusivamente farmacologica, del GH e dell'IGF-1 con Analoghi della Somatostatina (SSA) e dell'IGF-1 con Antagonisti recettoriali del GH (pegvisomant) ($p < 0,05$). Infine è stata riscontrata un'associazione tra terapie combinate e insorgenza e numero dei tumori ($p < 0,05$), anch'essa di tipo inverso, nonostante la terapia combinata non sia associata ad un controllo dei parametri ormonali, né per ciò che concerne il GH né per l'IGF-1 ($p < 0,05$).

Nessuna associazione è stata invece riscontrata tra insorgenza e numero dei tumori con il diametro dell'adenoma ipofisario alla RM alla diagnosi (anche se non può essere del tutto esclusa avendo ottenuto in alcuni casi $p \approx 0,05$), con la terapia neurochirurgica, nonostante abbia dimostrato di ottenere un ottimo controllo della malattia riducendo i valori sia di GH che di IGF-1, e con la terapia farmacologica con Dopamini-Agonisti (DA), che difatti non è risultata associata né alla riduzione del GH né a quella dell'IGF-1 all'ultimo controllo ($p > 0,05$ in tutti i casi sopra menzionati).

Conclusioni

Si è riscontrata l'importanza di ottenere il controllo dell'acromegalia, in particolare del valore dell'IGF-1 e, con minori evidenze, del GH, e di ridurre al minimo la durata dell'acromegalia in fase "attiva", in quanto tutte queste variabili sono risultate associate all'insorgenza di neoplasie secondarie ed addirittura allo sviluppo di tumori multipli nello stesso paziente. In merito alla rilevanza esercitata in tal senso dal diametro dell'adenoma ipofisario alla RM alla diagnosi non possiamo escludere del tutto una sua influenza, anche se i risultati ottenuti dai test statistici farebbero propendere per una sua non incisività in tal senso.

Studiando l'associazione dell'insorgenza e della numerosità dei tumori con le terapie effettuate, l'importanza del controllo dell'acromegalia è nuovamente emersa con forza, nonostante le terapie farmacologiche in generale, ed in particolare quelle in grado di ottenere una riduzione dei valori del GH e/o dell'IGF-1, come quelle con Analoghi della Somatostatina (SSA) e Antagonisti recettoriali del GH (pegvisomant), siano risultate associate sia all'insorgenza che alla numerosità delle neoplasie, e sembrano quindi svolgere un ruolo quantomeno dubbio, quando non proprio favorente sullo sviluppo delle neoplasie, cosa che non si può affermare per i Dopamino-Agonisti (DA), che non sembrano essere correlati in alcun modo alle patologie neoplastiche né essere efficaci nel raggiungere il controllo della patologia di base. La terapia neurochirurgica, pur non essendo associata né all'insorgenza né ad un numero di neoplasie multiple, esercitando un ottimo controllo ormonale, raggiunto spesso in tempi molto rapidi, potrebbe anch'essa ipoteticamente svolgere un ruolo protettivo, mentre la terapia radiante, oltre a non ottenere la riduzione dei parametri ormonali, è risultata associata con l'insorgenza di tumori multipli, e questo fa ipotizzare che svolga un ruolo favorente sull'insorgenza di questi ultimi. Le terapie combinate, pur non ottenendo nel complesso un buon controllo della patologia di base, svolgono forse un ruolo protettivo in quanto sono inversamente associate allo sviluppo dei tumori.

Infine, nonostante l'impossibilità di effettuare un confronto tra l'incidenza delle neoplasie nella nostra casistica e la popolazione generale, abbiamo comunque potuto evidenziare la presenza di tutti gli istotipi neoplastici comunemente associati in letteratura all'acromegalia, rilevando l'assoluta preponderanza dei tumori colon-rettali, come riportato in letteratura.