

Evolución del cáncer papilar de tiroides en acromegalia: serie de casos.

Evolution of papillary thyroid cancer in acromegaly: case series.

*Correspondencia:

nbl1521@hotmail.com

Atahualpa Chávez González Mz P3 V6, Guayaquil 090514, Servicio de Endocrinología de SOLCA, Guayaquil, Ecuador. Teléfono [593] 0999517909

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 29 de Mayo 2021

Aceptado: 29 de Julio, 2021

Publicado: 33 de Agosto, 2021

Editor: Dr. Felipe Campoverde

Membrete bibliográfico:

Bautista N, Salazar P, Jaramillo I, Valdivieso S. Evolución del cáncer papilar de tiroides en acromegalia: serie de casos. Rev. Oncol. Ecu 2021;31(2):131-140.

DOI: <https://doi.org/10.33821/560>

 Copyright Bautista N, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Noemí Bautista Litardo*^{1,2} , **Patricio Salazar**³, **Ivanna Jaramillo Encalada**⁴, **Sonia Valdivieso Jara**⁴

1. AECE Research Group from Association of Clinical Endocrinologists of Ecuador, Guayaquil, Ecuador
2. Servicio de Endocrinología, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA Guayaquil-Ecuador
3. Servicio de Endocrinología, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Guayaquil-Ecuador.
4. Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón, Guayaquil-Ecuador.

Resumen

Introducción: La acromegalia se produce por un adenoma hipofisario somatotropo, que secreta una excesiva producción de GH e IGF1, se relaciona con mayor riesgo de tumores malignos, no guardando asociación con un patrón específico de presentación y el objetivo de este estudio es analizar la evolución del cáncer papilar de tiroides en acromegalia.

Casos: Se trata de tres pacientes diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides (CPT) con diferente pronóstico, con características faciales, y sintomatología como cefalea, alteraciones del campo visual, alteraciones menstruales, que condujeron a la realización de estudios bioquímicos, de imagen y al diagnóstico de acromegalia.

Evolución: La aparición de cáncer de tiroides varía en el tiempo de evolución de la acromegalia, en dos de los casos lo antecedió y en el tercero se presentó a la par con esta patología. La respuesta al tratamiento en el CPT es indeterminada en la primera paciente y excelente en los otros casos; en una paciente se alcanzó remisión.

Conclusiones: la coexistencia de acromegalia con cáncer tiroides es posible, que los cambios acrales, faciales y la sintomatología expansiva del tumor conducen al diagnóstico de acromegalia y que la identificación de malignidades no guarda relación con la evolución de la enfermedad.

Palabras claves:

DeCS: Cáncer Papilar Tiroideo; Tiroglobulina; Tirotropina; Radioisótopos de Yodo; Hormona del Crecimiento; Factores de Crecimiento Endotelial; Supresión, Hormona del Crecimiento.

DOI: 10.33821/560

Abstract

Introduction: Acromegaly is produced by a somatotropic pituitary adenoma, which secretes an excessive production of GH and IGF1, it is related to a higher risk of malignant tumors, not being associated with a specific pattern of presentation and the objective of this study is to analyze the evolution of papillary thyroid cancer in acromegaly.

Cases report: These were three patients diagnosed with CPT with different prognosis, with facial characteristics, and symptoms such as headache, visual field alterations, menstrual alterations, which led to biochemical and imaging studies and the diagnosis of acromegaly.

Evolution: The appearance of thyroid cancer in the time of evolution of acromegaly is different, in two of the cases it preceded it and in the third it was presented alongside this pathology. The response to treatment in CPT is indeterminate in the first patient and excellent in the other cases; remission was achieved in one patient.

Conclusions: It is concluded that the coexistence of acromegaly with thyroid cancer is possible, that the acral and facial changes and the expansive symptomatology of the tumor lead to the diagnosis of acromegaly and that the identification of malignancies is not related to the evolution of the disease.

Keywords: MESH: Thyroid Cancer, Papillary; Thyroglobulin; Thyrotropin; Iodine Radioisotopes; Growth Hormone; Endothelial Growth Factors; Suppression, Growth Hormone.

DOI: 10.33821/560

Introducción

La acromegalia es un síndrome desencadenado por la producción excesiva de hormona de crecimiento y de su mediador el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1), en la mayoría de los casos secundario a adenoma hipofisario somatotropo [1]; se asocia con elevado riesgo de tumores malignos, los estudios se centran en cáncer colorrectal y tiroideo, sin embargo hay otros tipos de neoplasias reportados como el de mama, próstata, suprarrenales, sistema nervioso y de pulmón [2]. A continuación se presentan los casos de tres pacientes con acromegalia y cáncer diferenciado de tiroides diagnosticados en diferentes momentos de la evolución de la acromegalia y con diversas respuestas al tratamiento.

Caso Clínico

Descripción del caso 1

Mujer de 27 años con el antecedente de carcinoma papilar de tiroides (CPT) diagnosticado en octubre del 2014. La paciente fue sometida a tiroidectomía radical, siendo una estadificación pT2pN1bMx con alto riesgo de recurrencia. La paciente recibió I-131 con una dosis de 150mCi, con posterior respuesta indeterminada con TG en 1 ng/ml bajo supresión, en estudios de imagen (Ecografía) se evidenció la presencia de un ganglio cervical de 5mm, se decidió

mantener en observación. En marzo de 2017 refiere cefalea, hemianopsia izquierda, amenorrea secundaria, IGF-1 498 (>2.5DE), GH no suprime en TTOG; en RMN macroadenoma hipofisario (Figura 1), campimetría denota hemianopsia homónima izquierda, se realiza hipofisectomía trans-esfenoidal endoscópica con diagnóstico de adenoma hipofisario mixto somatotrofo-lactotrofo. En RMN postquirúrgica muestra lesión hipofisaria 22x24x25mm, IGF-1 531 ng/ml (10-150 ng/ml >2.5 DE), prolactina 49 µg/l, ante persistencia de enfermedad funcional se adiciona cabergolina a octreotide LAR. Paciente cursa con embarazo, se discontinuó octreotide y se realiza seguimiento periódico con campo visual, gestación llega a término sin complicaciones con producto vivo, normal, actualmente de 8 meses de edad. En último control se presenta asintomática, se reinicia toda la medicación.

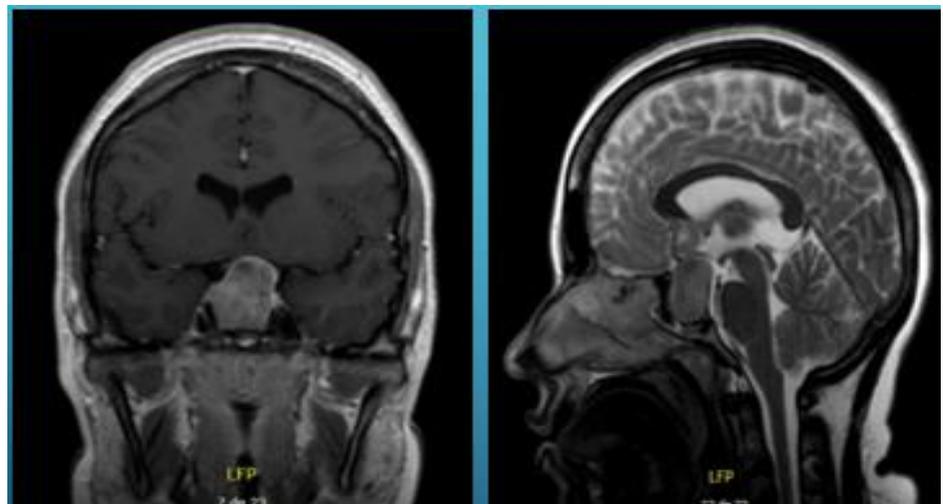


Figura 1 Izquierda: Macroadenoma hipofisario- corte coronal. Derecha: corte Sagital.

Descripción del caso 2

Hombre de 62 años con el antecedente de CPT diagnosticado en 2002, sometido a tiroidectomía total y I-131 por una ocasión, en 2007 presentó una metástasis locorregional cervical, con reintervención quirúrgica y una segunda dosis de I-131 de 150mCi, RCT negativo, y respuesta excelente al tratamiento. En 2003 se diagnosticó de acromegalia con posterior resección transesfenoidal. En el año 2014 se realiza gammaknife, y se establece el diagnóstico de diabetes mellitus y poliposis colónica. Los estudios de laboratorio fueron: glucosa 137mg/dl, HbA1c 7.25%, TSH 0.5 uUI/ml, TG 0.05 ng/ml, ATG <10 IU/ml, calcio 7.99 mg/dl, PTH <3.00 pg/mL, IGF-1 357 (10-150 ng/ml >2.5 DE), prolactina <0.50 µg/l, cortisol 12.21 mcg/dL, FSH 6.54 mUI/ml, LH 2.80 mUI/ml, testosterona 4.5 ng/dl. En el año 2010 un control con RMN reportó una hipófisis agrandada, intrasellar, isointensa, 20x13x6 mm. Recibió octreotide LAR 40 mg CM, cabergolina 0.25 mg 2veces/semana, levotiroxina 125mcg QD, calcio, calcitriol e insulina NPH.

Descripción del caso 2

Mujer de 48 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y nódulo tiroideo. Fue diagnosticada en el año 2009 de CPT, por lo que fue sometida a tiroidectomía total y recibió una dosis de I-131 150 mCi, en RCT remanente de captación en lecho tiroideo, TSH de control 0.4uUI/ml y TG <0.1ng/ml con ATG negativos, catalogada como respuesta excelente. En 2009 cursa con rasgos acromegaloides, presenta IGF-1 467 ng/ml (>2.5 DE), GH en 4.51 ng/ml, no suprime con TTOG, se establece el diagnóstico bioquímico de acromegalia; RMN macroadenoma hipofisario izquierdo de 21x13.8 ml que desplaza el tallo hacia la derecha y protruye a la cisterna supraselar (Vea la Figura 2), por lo que se inicia octreotide LAR en el período prequirúrgico, en 2010 fue sometida a resección transesfenoidal complicada con fístula de LCR y diabetes insípida, con hipopituitarismo secundario parcial, cumple criterios de curación de acromegalia con IGF1 265 ng/ml y GH con TTOG <1. Recibe terapia de sustitución hormonal con levotiroxina 100mcg QD, además calcio y vitamina D.

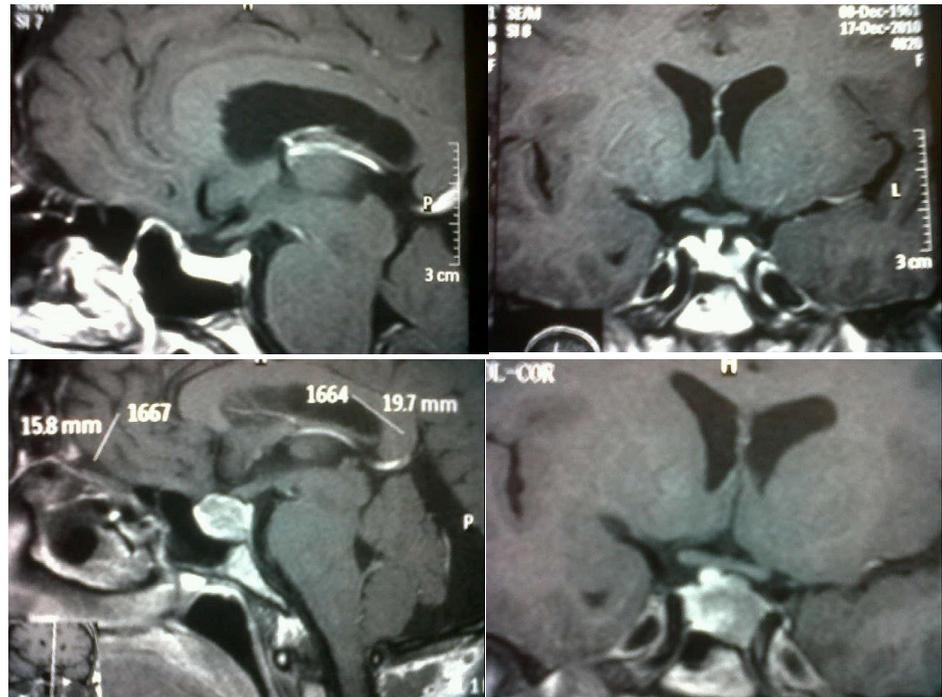


Figura 2 RMN S/C de hipófisis: posquirúrgico.

Discusión

La acromegalia es una patología crónica de naturaleza progresiva lenta, como consecuencia de los síntomas no específicos [3], tardando varios años en ser diagnosticada, algunos autores refieren como promedio 10 años [4, 5], reflejo de esta demora resulta que hasta el 80% son macroadenomas al diagnóstico [6], y la sintomatología con la que debutan puede estar

ocasionada por la naturaleza expansiva del tumor [5], motivando la realización de estudios complementarios en los que se filie la masa pituitaria, además de la evaluación bioquímica con el perfil hormonal siguiendo el algoritmo diagnóstico con IGF-1 superior a 2.5 DE y falta de supresión de la GH a la hiperglucemia [7].

La prevalencia de neoplasias en acromegalia varía entre 4.9% [8] a 15.2% [7, 9], en cuanto a la incidencia, el estudio de Dal et al. que evaluó prospectivamente durante 13,6 años a 529 pacientes con acromegalia reportó 90 pacientes (17%) con cáncer durante el período de seguimiento [10]. La asociación de acromegalia con el cáncer es controvertido, se lo explica por la exposición mantenida a grandes cantidades de GH e IGF-1, que se vincula con la proliferación de las células cancerosas, angiogénesis neoplásica y metástasis [10, 11], en tanto que la proteína de unión a IGF dependiente de GH3 (IGFBP3) promueve la apoptosis y ejerce efectos antiproliferativos [5].

En cuanto al tiempo que debe transcurrir desde la identificación de acromegalia y la aparición de tumores es variable y existe evidencia que afirma que el desarrollo de malignidades no se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad [11]. Wolinski et al. valoró el riesgo de neoplasias en acromegalia durante un tiempo de seguimiento de 11 años, se incluyeron 200 pacientes con la patología, de los cuales 27 (13.5%) desarrollaron cáncer y en 14 (7%) fue de origen tiroideo; al grupo control le correspondieron 150 personas, 6 (4.1%) presentaron neoplasias, 2 (1.4%) de tiroides; el diagnóstico de carcinoma de tiroides en los 14 pacientes con acromegalia se realizó de la siguiente forma: 2 fueron diagnosticados cuatro años antes de la acromegalia, 3 en el mismo año las dos patologías y en 9 casos el cáncer de tiroides fue diagnosticado posterior al antecedente de acromegalia [11, 12].

La presencia de cáncer de tiroides en pacientes con acromegalia oscila en alrededor de 7.8% [13], sin embargo en la actualidad se lo considera como el más comúnmente detectado, e incluso en algunas series ocupa el primer lugar en frecuencia [14] y al igual que en la población general predomina el carcinoma diferenciado en su variedad papilar [15]. El mecanismo de la carcinogénesis tiroidea en acromegalia se atribuye a un bucle autocrino/paracrino de GH/IGF1 en el tejido tumoral. Como las células foliculares tiroideas también producen IGF1 y expresan genes que codifican receptores de IGF1, la exposición a largo plazo de los tirocitos a niveles elevados de GH/IGF1 puede funcionar sinérgicamente con este bucle para promover el desarrollo el desarrollo de bocio y la transformación maligna [16, 17].

Las pautas de la American Thyroid Association (ATA) no incluyen la acromegalia en la lista de afecciones con mayor riesgo de cáncer de tiroides; a pesar de ello, existen una serie de datos experimentales y epidemiológicos que respaldan este punto de vista. Varios estudios inmunohistoquímicos confirmaron la hipótesis de un mecanismo mediado por IGF-1 en las células tiroideas [18]. Yashiro et al. en 1989 demostraron la presencia de receptores IGF-1 en células tiroideas humanas, también mostraron que la unión de IGF1 en los tejidos neoplásicos era significativamente mayor que en los circundantes normales [19]. En años posteriores, los estudios demostraron cómo la expresión de los receptores IGF1 e IGF1 se correlacionó con la agresividad del cáncer de tiroides [20, 21]. Kim y cols. sugirieron que en los pacientes con acromegalia, un eje hiperactivo de GH-IGF1 podrían desempeñar un papel dominante en el desarrollo del cáncer papilar de tiroides [22].

Al hablar de los mecanismos moleculares, se sabe que el CPT está relacionado principalmente con la desregulación de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) e involucra mutaciones puntuales en genes BRAF y RAS y reordenamiento

de genes RET/PTC [17]. La mutación de BRAFV600E es la anomalía genética más frecuente comunicada en los carcinomas de tiroides en la población general [17, 23], pero en pacientes con acromegalia la importancia de esta mutación aún no está bien definida. Las mutaciones RAS son la segunda alteración molecular más frecuente encontrada en cáncer de tiroides [24]; la mutación del codón 61 de NRAS se ha referido como la alteración genética más frecuente en pacientes con CPT con acromegalia, mientras Aydin y cols. señalaron que los pacientes con esta mutación tienen características histológicas agresivas (invasión vascular y capsular) [25], otro estudio no reveló ningún caso en una cohorte de pacientes con acromegalia con mutaciones RAS albergadas por CPT [17]. El reordenamiento de RET/PTC parece ser un mecanismo importante de carcinogénesis tiroidea, pero su frecuencia ha oscilado en diferentes informes, y no se ha detectado en pacientes con CPT y acromegalia [17, 25].

Se han evaluado otras moléculas en relación a su implicación en el desarrollo de CPT en la acromegalia, entre ellas se encuentran IGF1, receptor beta de IGF1 (IGF1R β), proteína que interactúa con el receptor de aryl hidrocarburo (AIP), receptor de AIP (AHR) y galectina-3 (Gal-3) [17]. El análisis de tinción inmunohistoquímica para IGF1R β reveló una alta expresión de este receptor en muestras de CPT [16], este marcador tenía una expresión significativamente menor en el tejido normal adyacente de pacientes con acromegalia. Estos datos sugieren que los altos niveles de GH pueden desencadenar efectos autocrinos y paracrinos de IGF1 en las células foliculares tiroideas que dan como resultado una sobreexpresión de IGF1R β en el tejido tumoral de pacientes acromegálicos [17]. Adicionalmente, se verificó una intensa expresión de Gal-3 en CPT con acromegalia, especulando una posible influencia de esta proteína en la carcinogénesis tiroidea. Las alteraciones moleculares en AIP y AHR no pudieron relacionarse con la carcinogénesis CPT en la acromegalia [17]. Otros factores de riesgo que también no han sido documentados son el envejecimiento y los efectos que ejercen las comorbilidades de forma independiente [26].

En cuanto al tratamiento, la terapia de primera línea ampliamente indicado en acromegalia es la cirugía transesfenoidal, que al mismo tiempo nos permite estudiar la anatomía patológica del tejido y descartar secreción hormonal adicional [1], en Ecuador es el tratamiento principal y se reporta en el 81% de las personas que aquejan la enfermedad [6]. Se debe evaluar la respuesta quirúrgica a los tres meses con nuevos estudios de imagen, GH e IGF1, por la involución de la grasa cerebral, estrés quirúrgico y la larga vida media respectivamente [7]. La remisión quirúrgica se define con valores normales de IGF1 para la edad y sexo, así como GH indetectable [27], según la literatura varía del 80 al 100% para microadenomas y del 50 al 65% para macroadenomas, en caso de persistencia clínica y bioquímica está indicado asociar agonistas de dopamina y ligandos del receptor de somatostatina [7]. López E et al. (2018) indica que el tratamiento con SSA puede mejorar los resultados quirúrgicos, sin embargo a pesar de la cirugía, de los medicamentos y de la radioterapia algunos pacientes no logran control hormonal. Por su parte, el manejo del cáncer de tiroides no difiere al establecido para la población general adulta, tomando en cuenta que el screening de esta patología debe realizarse de forma temprana y oportuna en los pacientes con acromegalia independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad [1].

En los casos clínicos presentados, describimos tres pacientes con acromegalia y cáncer papilar de tiroides, ninguno con antecedentes de radioterapia previa o antecedentes familiares de malignidad tiroidea. Se observa en dos de ellos persistencia de la masa tumoral de hipófisis

con marcadores bioquímicos elevados, por ende la acromegalia persiste a pesar del tratamiento clínico y quirúrgico; en tanto que la respuesta del cáncer de tiroides fue excelente en dos de ellos y en uno indeterminada, lo que permite evidenciar un comportamiento diferente de estas dos patologías coexistentes en cada paciente.

Conclusiones

La asociación de acromegalia con el cáncer no se encuentra bien definido, a pesar de ello es evidente la mayor frecuencia de neoplasias en esta población, especialmente de colon y de tiroides, justificando los programas de detección o vigilancia en este grupo de pacientes. La acromegalia es una patología de curso lento que toma años en ser diagnosticada, probablemente por el tiempo que debe transcurrir hasta que se produzcan significativos cambios acrales y faciales; sin embargo, en ocasiones no suelen ser muy llamativos y es la sintomatología expansiva secundaria al tumor hipofisario la que conduce al diagnóstico. La patogenia y evolución del CPT en pacientes con acromegalia puede ser diferente a la descrita en la población general, pues incluye cambios hormonales y moleculares asociados al exceso de GH. La identificación de malignidades no guarda relación con los años de evolución de la acromegalia, e inclusive pueden preceder a su diagnóstico.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de la Institución que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Información administrativa

Abreviaturas

ATA: American Thyroid Association.

CPT: cáncer papilar de tiroides

IGFL1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

GH: Hormona del crecimiento.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los gastos producidos en la investigación fueron asumidos por los investigadores.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

Noemí Bautista Litardo: realizó la conceptualización, metodología, administración del proyecto, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original.

Patricio Salazar, realizó la conceptualización, investigación y redacción - borrador original.

Ivanna Jaramillo Encalada: conceptualización, validación, redacción - borrador original.

Sonia Valdivieso Jara: validación, escritura: revisión y edición, visualización, supervisión.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Aprobación del comité de ética

No requerido para casos clínicos.

Consentimiento para publicación

El presente estudio cuenta con la aprobación y permiso de publicación escrito por parte de los pacientes.

Referencias

1. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol.* 2018 Sep;14(2):57-61. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.57. Epub 2018 Sep 10. PMID: [30349595](#); PMCID: PMC6182922.
2. Lewiński A, Marcinkowska M. Acromegaly and the thyroid gland. *Thyroid Res.* 2015 Jun 22;8(Suppl 1):A20. doi: 10.1186/1756-6614-8-S1-A20. PMCID: [PMC4480961](#).
3. Danilowicz K, Sosa S, Gonzalez Pernas MS, Bamberger E, Diez SM, Fainstein-Day P, et al. Acromegaly and thyroid cancer: analysis of evolution in a series of patients. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov 17;6(1):24. doi: 10.1186/s40842-020-00113-4. PMID: [33292786](#); PMCID: PMC7672811.
4. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-202. doi: 10.1172/JCI39375. Epub 2009 Nov 2. PMID: [19884662](#); PMCID: PMC2769196.
5. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):22-32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8. PMID: [27812777](#).
6. López E, Guerrero F, Solórzano N, Navarro M, López C, Vaca L, et al. Epidemiología de la acromegalia en Ecuador. *Endocrinología y Nutrición.* 2016;63(7):333-338. SU: [medes/113583](#)
7. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700. Epub 2014 Oct 30. PMID: [25356808](#).

8. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4438-46. doi: 10.1210/jc.2014-2670. PMID: [25210882](#).
9. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary.* 2010 Sep;13(3):242-8. doi: 10.1007/s11102-010-0224-9. PMID: [20217483](#).
10. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtson M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2182-2188. doi: 10.1210/jc.2017-02457. PMID: [29590449](#).
11. Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M, Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch Med Sci.* 2014 Aug 29;10(4):837-45. doi: 10.5114/aoms.2013.36924. Epub 2013 Aug 12. PMID: [25276172](#); PMCID: PMC4175760.
12. Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, Nowicka K, Pelka M, Iqbal A, et al. Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J Endocrinol Invest.* 2017 Mar;40(3):319-322. doi: 10.1007/s40618-016-0565-y. Epub 2016 Oct 21. PMID: [27770388](#); PMCID: PMC5331105.
13. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* 2014 Feb;45(1):114-21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3. Epub 2013 May 14. PMID: [23670709](#).
14. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary.* 2014 Aug;17(4):299-306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5. PMID: [23836362](#).
15. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Aug;63(2):161-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02316.x. PMID: [16060909](#).
16. Kim HK, Lee JS, Park MH, Cho JS, Yoon JH, Kim SJ, et al. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly. *PLoS One.* 2014 Oct 17;9(10):e110241. doi: 10.1371/journal.pone.0110241. PMID: [25329702](#); PMCID: PMC4201528.
17. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol.* 2016 Oct;175(4):R147-56. doi: 10.1530/EJE-16-0178. Epub 2016 Apr 18. PMID: [27089890](#).
18. Terzolo M, Puglisi S, Reimondo G, Dimopoulou C, Stalla GK. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? *Eur J Endocrinol.* 2020 Oct;183(4):D1-D13. doi: 10.1530/EJE-19-1009. PMID: [32698136](#).
19. Yashiro T, Ohba Y, Murakami H, Obara T, Tsushima T, Fujimoto Y, et al. Expression of insulin-like growth factor receptors in primary human thyroid neoplasms. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989 Jul;121(1):112-20. doi: 10.1530/acta.0.1210112. PMID: [2545061](#).
20. Maiorano E, Ciampolillo A, Viale G, Maisonneuve P, Ambrosi A, Triggiani V, et al. Insulin-like growth factor 1 expression in thyroid tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2000 Jun;8(2):110-9. doi: 10.1097/00129039-200006000-00005. PMID: [10937058](#).
21. Gydee H, O'Neill JT, Patel A, Bauer AJ, Tuttle RM, Francis GL. Differentiated thyroid carcinomas from children and adolescents express IGF-I and the IGF-I receptor (IGF-I-R). Cancers with the most intense IGF-I-R expression may be more aggressive. *Pediatr Res.* 2004 Apr;55(4):709-15. doi: 10.1203/01.PDR.0000111282.98401.93. Epub 2004 Feb 18. PMID: [14973173](#).
22. Kim HK, Lee JS, Park MH, Cho JS, Yoon JH, Kim SJ, et al. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly. *PLoS One.* 2014 Oct 17;9(10):e110241. doi: 10.1371/journal.pone.0110241. PMID: [25329702](#); PMCID: PMC4201528.

23. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Apr 1;63(7):1454-7. PMID: [12670889](#).
24. de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Dekkers OM, van Engen-van Grunsven I, Hamming J, Corssmit EPM, et al. Diagnostic Utility of Molecular and Imaging Biomarkers in Cytological Indeterminate Thyroid Nodules. *Endocr Rev.* 2018 Apr 1;39(2):154-191. doi: 10.1210/er.2017-00133. PMID: [29300866](#).
25. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S, Tezel GG, Erbas T. Genetic Alterations in Differentiated Thyroid Cancer Patients with Acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016 Mar;124(3):198-202. doi: 10.1055/s-0035-1565061. Epub 2015 Nov 17. PMID: [26575115](#).
26. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):70-75. doi: 10.1007/s11102-016-0744-z. PMID: [27631334](#).
27. 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 Sep;16(3):294-302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x. PMID: 22903574; PMCID: PMC3730092.