

성인에서 성장호르몬 보충요법의 부작용: 과연 새로운 암이 발생할 수 있는가?

연세대학교 의과대학 내분비대사 내과, 경희대학교 의과대학 내분비대사 내과¹

이은직 · 김성운¹

Possible Side Effects of GH Replacement Therapy: Is de novo Malignancy Occurred?

Eun-Jig Lee, Sung-Woon Kim¹

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine; and Division of Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University¹*

서 론

과거 성장호르몬 치료의 부작용이 성장호르몬 과다 혹은 부족 환자에 대한 역학연구, 동물 실험, 생체 외 연구를 통해서 제기되어 왔다. 그러나 성장호르몬이 악성종양을 유발한다는 것에 대한 확실한 증거는 아직까지 없다.

성장호르몬은 주지하다시피 뇌하수체에서 박동치듯 분비되어, growth hormone/insulin-like growth factor-I (GH/IGF-I) 축을 통하여 간에서 IGF-I을 생산, 분비한다. 최근 GH/IGF-I 등의 역할에 대한 연구가 많이 이루어지면서 IGF 결합 단백질에 대한 연구도 이루어지고 있다[1,2]. IGF-I의 결합 단백질은 여럿이 있는데, 그 기능은 IGF-I과는 독립적으로, 혹은 IGF-I과 상반된 기능을 수행하기도 한다. 이러한 기능은 결합단백으로부터 결합체(ligand)를 분리하는 여러 단백질 분해효소로 인하여 더욱 다양해진다. 그 중 대표적으로 전립선 특이 항체(prostate-specific antigen, PSA)가 있는데, 이것은 IGFBP (binding protein)-3의 분해효소로 작용할 수 있다. 이 효소의 증가가 전립선암을 유발하는지, 아니면 전립선암이 이 효소의 혈청 수준을 높이는지 확실하지 않다. 결국 IGF-I의 생물학적인 활동성은 조직의 구조, proteoglycan의 다양성, 여러 결합단백질의 친화력 등이 영향을 준다.

IGF-I이 증가된 상태에서 암과의 연관성에 대한 이론으로 IGF-I은 악성 종양의 성장과 행동의 중요한 단계에 결정적인 역할을 수행한다고 한다[3,4]. IGF-I은 mitogen-activated protein kinase 신호전달 체계를 통한 많은 악성종양의 증식을 유도하고, phosphatidylinositol-3 kinase 신호전

달 체계를 통한 세포자연사 억제성분으로 작용하는데, 이 두 신호전달 체계 사이에는 적지 않은 상호작용이 일어난다. 이런 IGF-I의 작용으로 조직 상피세포가 증식하고, 증식과 세포자연사 균형의 소실로 세포의 과증식이 일어난다. 그리고 발생 초기 유전적 손상을 입은 줄기세포의 생존이 늘어나면서 손상받은 세포가 증가하게 된다.[5] 이런 세포들은 추가적인 손상에 의한 유전자의 변화가 일어날 수 있다. 결국 전체적으로 본다면 이러한 “위험”에 노출된 세포의 암 유발화의 가속화를 예측할 수 있을 것이다.

본 론

1. 암과 연관된 IGF-I에 대한 동물 연구

1) 암세포의 증식과 세포 자연사에 대한 효과

GH/IGF-I 축을 조작하는 연구들이 진행되었는데, 사람의 GH와 IGF-I 수용체의 발현을 유도한 형질전환(transgenic) 쥐의 연구에서 유방암 발생의 빈도가 증가함이 보고되었고[6,7] 기능이 소실된 성장호르몬유리호르몬(growth hormone releasing hormone) 수용체를 갖는 lit/lit 쥐를 이용한 연구에 따르면, 이 쥐는 혈중 성장호르몬과 IGF-I이 정상 10% 수준으로 낮게 검출되는데, 이 쥐에 사람의 유방암 세포를 이식하였을 때, 암세포의 성장이 거의 완전히 억제되었고, nude mice의 피하에 유방암세포 이식 후 IGF-I 수용체에 대한 항체 투여 후 세포의 성장이 억제되었다[8,9]. 그 외에도 성장호르몬 수용체 길항제 투여 후에 유방암의 발생이 의미 있게 감소됨이 보고되었다[10].

최근 IGF-I 유전자를 없앴(knock out) 쥐가 개발되어 IGF-I의 역할이 연구되면서, IGF-I 유전자의 결핍이 유방암

과 대장암의 늦출 수 있었다고 보고하였다[11,12]. 여기서 우리는 사람과 쥐의 IGF-I의 역할에 대한 비중이 다르다는 것을 기억해야 한다.

2) IGF-I과 연관된 암세포의 전이 성향

IGF-I은 위에서 언급한 증식유도나 세포자연사에 대한 억제 작용 외에도 전이 잠재력에도 영향을 미친다는 연구보고들이 있는데[11~13], 항암치료 분야와도 연관되어 최근 관심이 높아지고 있다. Sachdev 등[14]이 보고한 바에 따르면 LCC6 (전이된 유방암 세포주)를 이용한 연구에서, IGF-I 수용체를 제거한 경우, IGF-I의 신호전달이 억제되어 Fig. 1에서 보듯이 종양형성의 중요한 특성인 악성종양세포의 정박능력(anchorage-independent growth)이 억제되어 IGF-I의 작용을 받는 정상종양세포보다 군집을 형성하는 능력이 떨어짐을 알 수 있었고, nude mice에 종양세포를 이식하고 두 달 뒤에 관찰한 결과 IGF-I 수용체가 있는 정상의 종양

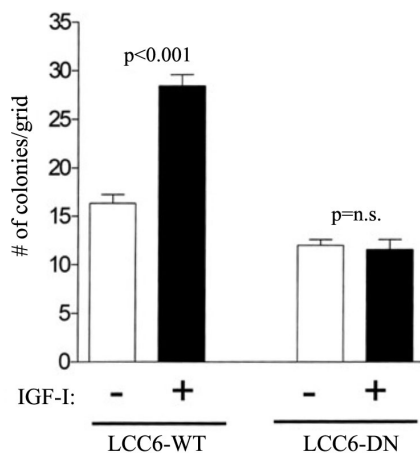


Fig. 1. The role of insulin like growth factor-I receptor between wild type and dominant negative LCC6, metastatic breast cancer cell line. WT, wild type; DN, dominant negative.

세포에서는 폐 전이가 확인되었지만, IGF-I 수용체를 제거한 종양세포에서는 폐에서 다발성 전이가 보이지 않았다 (Fig. 2).

2. 사람에서의 역학조사 연구

1) 소아에서 성장의 양상과 암 발생의 역학 조사

성장 양상과 유방암의 발생에 관한 연구를 보면, Boyd-Orr[15]는 남아에서 2.5 cm의 키가 더 클 경우 유년시절의 후기에 악성종양에 의한 사망률이 42% 더 높다고 보고하였으며, 여아의 경우는 그 관계가 불확실 하다고 하였다. 영국에서 1946-1999년 사이에 태어난 2,547명 여성의 코호트 연구에서 7세에 키가 컸던 여성에서 유방암의 위험성이 높다고 보고하였다[16]. 최고 성장속도를 측정하기는 어렵지만 모델을 이용한 연구에서, 10세 때와 초경 때의 체질량지수와 최종 키를 이용하여 최고 성장속도를 예측하였을 때, 유방암과 연관이 있음을 보고하였다[17]. 또한 사춘기에 빠른 성장을 보인 여성의 경우 유방암 발생의 위험이 폐경 전에는 30%, 폐경 후에는 40% 정도 증가한다고 보고하였다. 117,415명의 덴마크 여성 코호트 연구에서 고 출생 체중(7%), 14세 때 키가 컸던 경우(15%), 상대적으로 어린 나이에 성장속도가 최고를 이룬 경우(9%) 등이 유방암의 독립적인 위험인자라고 보고하였다[18]. 이 외에도 최종 키와 악성종양과의 관계에 대한 코호트 연구가 진행되었는데, 키가 클수록 유방암의 빈도(22%: > 175 cm vs. < 160 cm), 전립선암의 빈도(20%: > 180 cm vs. < 170 cm), 대장암의 빈도(20~60%; 여성, > 175 cm vs. < 160 cm, 남성 > 180 cm vs. < 170 cm)는 증가하였다[19]. 자궁내막종양과 혈액종양도 큰 키와 연관성이 있다고 추측되지만, 아직 확실한 연구 결과는 없다. 최근의 여러 연구에 의하면 키, 특히 다리의 길이가 악성종양과 가장 연관성이 깊다고 알려져 있다[19].

키와 연관된 악성종양과의 관계에 대한 기전은 아직 알려지지 않았는데, 성호르몬, 칼로리 과다섭취, 총 세포량의 증가 등이 연관될 수 있다. 그러나 이러한 인자들은 모두

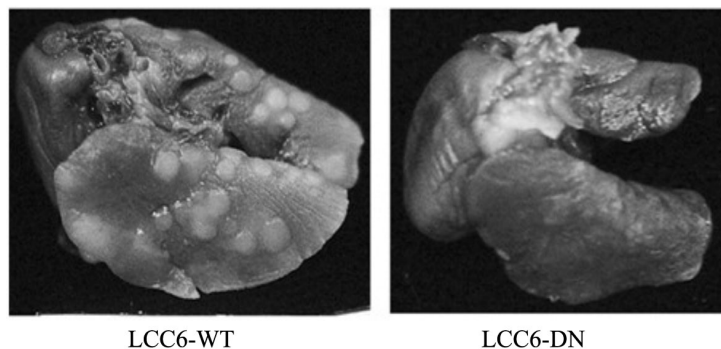


Fig. 2. Gross pathology of metastatic lung tissue. Insulin like growth factor-I receptor is crucial factor of lung metastasis at the day of 54 after LCC6-wild type (WT) and LCC6-dominant negative (DN) cell injection.

GH/IGF-I 축과 연관될 수 있지만, 이미 보고된 연구에서는 언급된 바 없다.

2) 소아에서 성장호르몬의 치료와 암 발생 위험도

과연 소아에서 성장호르몬의 치료가 암 발생의 위험도를 증가 시키는가? 에 대한 질문에 대답은 아직 증거가 확실하지 않다. Taback 등이 성장호르몬 치료환자에서 뇌종양의 재발이 잦은 사망원인이라고 보고된 바 있으나[20], Swerdlow 등에 의하면 성장호르몬 투여가 뇌종양의 치료에서 재발의 가능성을 높이지 않는다고 하였다[21]. 또한 소아 암 생존 연구(childhood cancer survivor study, CCSS)의 분석에서도 성장호르몬 치료가 뇌종양이나 급성백혈병의 재발을 증가시킨다는 증거는 없었으나[22], 장기간의 연구에서도 보이듯이 성장호르몬 치료에 따른 치사율의 상대적 위험도가 증가하는 성향을 보이는 것으로 유추할 때에 지속적인 추적 관찰 연구가 필요할 것이다.

“소아에서 성장호르몬의 치료 후에 이차적인 암 발생이 유도되는가?” 하는 문제에 대한 연구로, 미국과 캐나다 등에서 다기관 임상연구[23]의 결과를 보면 21세 이하의 암 환자로 치료 후 5년 이상 생존한 13,581명의 악성종양환자의 코호트 연구에서 통계학적으로 의미 있는 이차성 악성종양의 발생증가가 보고되었으나, Sklar 등[22]이 보고한 바에 의하면 성장호르몬으로 치료받은 환자에서 암 재발의 상대적 위험은 0.83으로 더 높지 않았고 사망률도 높지 않았다. 여러 연구들을 볼 때 성장호르몬 치료에서 이차성 악성종양의 발생이 증가했다는 보고들은 연구에 포함된 환자의 수가 많지 않아 확실한 의미를 두기 어려운 것으로 결론지었다 [1]. 성장호르몬과 관련되어 발생한 이차성 악성종양에 대한 보고는 1986년 Fanconi 빈혈에서 성장호르몬 치료 후 발생한 백혈병이 첫 보고였지만[24], 결국 그 인과관계가 증명되지는 못 하였다[25-27].

성장호르몬의 치료와 새로이 발생하는 암과의 상관관계에 대한 연구에 대하여 살펴보면 여러 연구를 종합하여 성장호르몬 치료가 악성종양의 발생을 증가시킨다는 증거는 없었다[27,28]. 그러나 추적관찰기간이 모두 평균 4년이었던 관점에서 보고들의 내용이 확실하다고 단정 지을 수 없다. 또한 성장호르몬 보충이 나이에 따른 필요량에 비해 과량이 투여되지 않는다는 조건과, 일반적으로 성장호르몬 투여와 상관없이 나이에 비례하는 악성종양 발생 가능성 등을 고려하면, 아마 성장호르몬 투여군과 대조군 사이의 악성종양 발생의 가능성은 큰 차이가 없을 것으로 판단된다.

3) 일반적인 암 발생과 IGF-I의 역할

그러면 일반인에서의 암 발생은 어떠한 것인가? 에 대하여 의문이 생기면서 대규모 코호트 연구로 대장군의 혈청을 채취해서 보관하여, 이중 악성종양이 진단된 환자에서

IGF-I, IGFBP-3를 측정하고 악성종양이 진단되지 않은 대조군의 측정값과 비교하여서[11,29-32], 혈청 IGF-I 값이 정상범위보다 높은 경우, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암 등의 발생 위험증가와 밀접한 관련이 있다고 제시하였다[33]. 그리고 이들 연구 중 단지 한 연구에서만 IGFBP-3의 증가와 대장암의 위험증가가 관련됨이 보고되었다[34]. 또한 IGF-I, IGFBP-3의 혈중농도와 악성종양 간의 관계에 대하여 알아보기 위하여 Renehan 등[35]은 그동안 연구된 139개의 보고들 중에 분석하기 적합한 21개의 보고를 선정하여, 3,609 증례를 메타분석을 이용하여 분석한 결과, 정상 상한선의 IGF-I은 전립선암, 대장암, 폐경 전 여성의 유방암의 위험을 2배 증가시켰지만, 폐경 후 여성의 유방암의 위험은 관계가 없었고, IGFBP-3는 폐경 전 여성의 유방암의 발생 위험과 비례관계가 있었다고 보고하였다. 이상의 결과로 IGF-I과 IGFBP-3의 상호 보완작용을 고려한다 하여도 IGF-I과 악성종양과의 관계는 IGFBP-3의 영향을 받지 않는다고 결론 내렸다.

3. 성장호르몬의 지속적인 분비를 일으키는 말단비대증환자에서의 암 발생

말단비대증은 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체의 종양이 원인이 되는 질환으로 항상 높은 성장호르몬의 혈중 수치를 보이고 있으며, 성장호르몬 결핍증에서 하루에 한번 주사 맞는 성장호르몬 보충요법과는 전혀 다른 상황으로, 부작용이나 합병증의 양상은 전혀 다르다.

말단비대증환자에서의 악성 종양발생에 대해서는 아직도 의견이 분분하다. 말단비대증이 있는 경우 대장암의 발생이 7.6배 증가된다는 보고도 있지만[36], 오히려 2배 감소하며, 선종의 발생률은 더 높지 않다는 Renehan 등의 보고도 있다 [37]. 처음 대장 내시경에서 보이는 용종을 모두 제거한 환자에서 추적 대장 내시경을 시행한 100명의 말단비대증 환자군 연구에서 IGF-I 농도가 정상범위보다 증가된 경우 새로운 대장선종이 발생할 확률이 4.5배 증가된다고 보고되었고[38], 이와 관련하여 혈중의 IGF-I농도에 비례해서 대장 상피세포의 증식이 증가된다는 연구도 있다[39]. 이 외 다른 악성종양의 발생이나 유방암에 의한 사망률 등과 말단비대증과의 관계는 개체수가 적어 통계적 의미가 있는 보고는 없다[40,41].

4. GH/IGF-I 축에 대한 치료 방법

최근 IGF-I 수용체에 대한 단일클론 항체를 이용하여 IGF-I 신호전달을 억제한 실험실 연구에서 외부에서 투여한 IGF-I의 유방암세포의 증식을 억제하고, 생체 내에서 유방암세포의 여성호르몬의 효과 이외의 증식도 억제한다고 보고하였다[9]. IGF-I 수용체의 dominant-negative 변이에서 유방암세포의 조직 유착이나 침범이 억제되고[42], IGF-I 수

용체에 대한 안티센스 RNA가 생체 내에서 대장암의 증식을 억제하며[43], IGF-I 수용체의 선택적인 억제가 종양세포의 증식을 억제하고, 이온화 방사선치료에 반응하여 자연사가 증가된다는 보고가 있다[44]. 그러나 이런 물질들이 임상적으로 어떻게 작용할지 아직 의문이다.

결 론

GH/IGF-I 축은 악성종양의 발생과 활성화에 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 역학연구에 따르면 악성종양과의 관계가 있다고 보고되지만, 종양의 발생자체와의 관련성은 확실하지 않다[1]. 말단비대증과 대장암 발생 위험의 증가는 연관성은 있으나, 영향력의 정도는 아직 확실하지 않고, GH/IGF-I의 증가와 연관되어 있는 것으로 보인다. 악성종양을 치료한 후 성장호르몬 보충요법을 시행한 경우, 생존한 대규모 환자군 연구를 볼 때 종양의 재발이나, 새로운 종양이 발생이 증가는 확실히 증명되지 않았지만, 이차적인 악성종양의 발생이 약간은 증가된다고 보고하였다[1]. 또한 소아종양을 치료한 후 성장호르몬을 사용한 경우, 장기간의 추적 관찰 연구에서 대장암과 임파선 종양의 발생이 증가한다고 보고된 바가 있었으나, 수 천명의 소아와 성인에서 성장호르몬으로 치료한 코호트 연구조사에 따르면, 성장호르몬에 의한 악성종양 발생 위험의 증가를 증명하지는 못하였다[29].

결론적으로 성장호르몬의 보충요법은 이를 투여하지 않은 군에 비해 약간의 악성종양의 발생 가능성을 증가시킬 수는 있다고 유추되지만 이로 인한 최종적인 악성종양 발생이나 사망률의 증가는 장기간의 임상연구가 아직은 없는 상황에서 증거를 찾을 수는 없다. 다시 말하면 가능성은 있으나 아직 의학적인 증거는 없다는 이야기인 것이다. 따라서 임상 의사로서 성장호르몬의 사용으로 새로운 암이 생긴다고 이야기하는 것은 조심스럽지도, 과학적이지도 않은 태도인 것이다. 더 장기간의 부작용에 대한 임상 연구가 진행되면 결론이 날 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM: Does growth hormone cause cancer? Clin Endocrinol (Oxf) 64:115-121, 2006
2. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A: The somatomedin hypothesis: 2001. Endocr Rev 22:53-74, 2001
3. Bustin SA, Jenkins PJ: The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis and colorectal cancer. Trends Mol Med 7:447-454, 2001
4. Laban C, Bustin SA, Jenkins PJ: The GH-IGF-I axis

- and breast cancer. Trends Endocrinol Metab 14:28-34, 2003
5. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE: Insulin-like growth factors and neoplasia. Nat Rev Cancer 4:505-518, 2004
6. Tomell J, Carlsson B, Pohjanen P, Wennbo H, Rymo L, Isaksson O: High frequency of mammary adenocarcinomas in metallothionein promoter-human growth hormone transgenic mice created from two different strains of mice. J Steroid Biochem Mol Biol 43:237-242, 1992
7. Bates P, Fisher R, Ward A, Richardson L, Hill DJ, Graham CF: Mammary cancer in transgenic mice expressing insulin-like growth factor II (IGF-II). Br J Cancer 72:1189-1193, 1995
8. Yang XF, Beamer WG, Huynh H, Pollak M: Reduced growth of human breast cancer xenografts in hosts homozygous for the lit mutation. Cancer Res 56:1509-1511, 1996
9. Arteaga CL, Kitten LJ, Coronado EB, Jacobs S, Kull FC, Allred DC, Osborne CK: Blockade of the type I somatomedin receptor inhibits growth of human breast cancer cells in athymic mice. J Clin Invest 84:1418-1423, 1989
10. Pollak M, Blouin MJ, Zhang JC, Kopchick JJ: Reduced mammary gland carcinogenesis in transgenic mice expressing a growth hormone antagonist. Br J Cancer 85:428-430, 2001
11. Wu Y, Yakar S, Zhao L, Hennighausen L, LeRoith D: Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. Cancer Res 62:1030-1035, 2002
12. Wu Y, Cui K, Miyoshi K, Hennighausen L, Green JE, Setser J, LeRoith D, Yakar S: Reduced circulating insulin-like growth factor I levels delay the onset of chemically and genetically induced mammary tumors. Cancer Res 63:4384-4388, 2003
13. Bustin SA, Dorudi S, Phillips SM, Feakins RM, Jenkins PJ: Local expression of insulin-like growth factor-I affects angiogenesis in colorectal cancer. Tumour Biol 23:130-138, 2002
14. Sachdev D, Hartell JS, Lee AV, Zhang X, Yee D: A dominant negative type I insulin-like growth factor receptor inhibits metastasis of human cancer cells. J Biol Chem 279:5017-5024, 2004
15. Gunnell DJ, Smith GD, Frankel SJ, Kemp M, Peters

- TJ: Socio-economic and dietary influence on leg length and trunk length in childhood; a reanalysis of the Carnegie (Boyd Orr) survey of diet and health in prewar Britain (1937-39). *Pediatr Perinat Epidemiol* 12(suppl 1):96-113, 1998
16. De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME: Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 159:671-682, 2004
17. Stevenaert A, Beckers A: Presurgical Octreotide: treatment in acromegaly. *Metabolism* 45:72-74, 1996
18. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI: Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 351:1619-1626, 2004
19. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM: Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 23:313-342, 2001
20. Taback SP, Dean HJ: Mortality in Canadian children with growth hormone (GH) deficiency receiving GH therapy 1967-1992. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1693-1696, 1996
21. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, Ryder WD, Brada M, Hayward RD, Brook CG, Hindmarsh PC, Shalet SM: Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4444-4449, 2000
22. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, Yasui Y, Robison LL: Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3136-3141, 2002
23. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL: Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 93:618-629, 2001
24. Wada E, Murata M, Watanabe S: Acute lymphoblastic leukemia following treatment with human growth hormone in a boy with possible preanemic Fanconi's anemia. *Jpn J Clin Oncol* 19:36-39, 1989
25. Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, Bouillon R, Crowe B, Selander K, Valle D, Lamberts SW: Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status--3-year results from the HypoCCS Database. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1600-1606, 2002
26. G?herstr G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, Johannsson G: A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4657-4665, 2001
27. Monson JP: Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 148(suppl 2):S9-S14, 2003
28. Sperling MA, Saenger PH, Ray Hintz SR, Tom Wilson SR, Rose SR: Growth hormone treatment and neoplasia-coincidence or consequence? *J Clin Endocrinol Metab* 87:5351-5352, 2002
29. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE: A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:345-349, 2000
30. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M: Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 351:1393-1396, 1998
31. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ: Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 91:620-625, 1999
32. Manousos O, Souglakos J, Bosetti C, Tzonou A, Chatzidakis V, Trichopoulos D, Adami HO, Mantzoros C: IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer* 83:15-17, 1999
33. Burroughs KD, Dunn SE, Barrett JC, Taylor JA: Insulin-like growth factor-I: a key regulator of human cancer risk? *J Natl Cancer Inst* 91:579-581, 1999
34. el Atiq F, Garrouste F, Remacle-Bonnet M, Sastre B, Pommier G: Alterations in serum levels of insulin-like growth factors and insulin-like growth-factor-binding proteins in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 57:491-497, 1994
35. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST,

- Shalet SM, Egger M: Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363:1346-1353, 2004
36. Jenkins PJ, Besser M: Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2935-2941, 2001
 37. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, Shalet SM: Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res* 35:712-725, 2003
 38. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM: Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3218-3221, 2000
 39. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG: Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res* 56:523-526, 1996
 40. Nabarro JD: Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26: 481-512, 1987
 41. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE: Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2730-2734, 1998
 42. Dunn SE, Ehrlich M, Sharp NJ, Reiss K, Solomon G, Hawkins R, Baserga R, Barrett JC: A dominant negative mutant of the insulin-like growth factor-I receptor inhibits the adhesion, invasion, and metastasis of breast cancer. *Cancer Res* 58:3353-3361, 1998
 43. Adachi Y, Lee CT, Coffee K, Yamagata N, Ohm JE, Park KH, Dikov MM, Nadaf SR, Arteaga CL, Carbone DP: Effects of genetic blockade of the insulin-like growth factor receptor in human colon cancer cell lines. *Gastroenterology* 123:1191-1204, 2002
 44. Wen B, Deutsch E, Marangoni E, Frasca V, Maggiora L, Abdulkarim B, Chavandra N, Bourhis J: Tyrphostin AG 1024 modulates radiosensitivity in human breast cancer cells. *Br J Cancer* 85:2017-2021, 2001