



Pankreatický karcinom – vztah k diabetes mellitus a kouření

P. Dítě¹, J. Trna¹, J. Bělobrádková¹, I. Novotný², M. Hermanová³, P. Vlčková¹, K. Klímová¹, B. Kianička⁴, Abdul Lemine¹, M. Liberda⁵, E. Geryk¹

¹ Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

² Masarykův onkologický ústav Brno, ředitel prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

³ I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

⁴ Gastroenterologické oddělení II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

⁵ Interní oddělení nemocnice Valašské Meziříčí, přednosta prim. MUDr. Pavel Prodělal

Souhrn: Úvod: Karcinom pankreatu patří k onemocněním s velmi nepříznivým vývojem. Jednou z příčin je neobyčejně agresivní růst nádoru a v naprosté většině případů pozdní, další léčbu limitující diagnostika. Kromě toho neexistuje žádný efektivní screeningový program karcinomu pankreatu, takže jednou z alternativ diagnostiky časných stadií nemoci je identifikace rizikových faktorů spojených se vznikem pankreatického karcinomu. Obecně jako rizikový nádorový faktor je udáváno kouření, a pokud jde o pankreatický karcinom, tak přítomnost diabetes mellitus. Cílem naší prospektivní studie u osob s karcinomem pankreatu bylo identifikovat nemocné s přítomným diabetes mellitus a rozdělit je na kuřáky a nekuřáky – ve vztahu k nálezům pankreatického karcinomu. Materiál a metodika: Celkem bylo zařazeno 83 osob, 50 mužů a 33 žen s pankreatickým karcinomem, a tyto byly rozděleny do 3 skupin – nekuřáci s diabetes mellitus, kuřáci a kuřáci s diabetes mellitus, u skupiny mužů činil průměrný věk 64,2 roku, u žen 59,8 roku. Karcinom pankreatu byl potvrzen histomorfologicky na základě vyšetření pankreatických biopsií nebo histologie pankreatické tkáně získané během operačního řešení. Výsledky: U osob s diabetes mellitus byl pankreatický karcinom diagnostikován za 3 a více let od prvních symptomů nemoci, u kuřáků byla většina diagnóz stanovena již do 1. roku od prvních dyspeptických symptomů. Prokázali jsme, že s počtem vykouřených cigaret denně stoupá procento osob s následnou diagnózou karcinomu pankreatu (do 10 cigaret denně u 33,3 % a nad 10 cigaret denně 66,5 %). Přitom největší výskyt karcinomu pankreatu byl spojen se současně přítomným diabetes mellitus a kouřením – u 42 osob (50,6 %). Závěr: Pankreatický karcinom byl prokázán u 24 % osob s diabetes mellitus, u 25,3 % kuřáků bez diabetu a u více než 50 % kuřáků se současným diabetes mellitus. Domníváme se, že kouření je samostatným rizikovým faktorem indukce pankreatického karcinomu a při přítomném diabetes mellitus kouření riziko vzniku pankreatického karcinomu významně zvyšuje.

Klíčová slova: pankreatický karcinom – diabetes mellitus – kouření

Pancreatic cancer – association with diabetes mellitus and smoking

Summary: Introduction: Pancreatic cancer is a disease with rather poor prognosis. This can be explained, among other reasons, by unusually aggressive course of the tumour growth and, in the majority of cases, late, and thus further treatment limiting, diagnosis. In addition, no effective screening programme for pancreatic cancer is available and thus identification of risk factors associated with the development of pancreatic cancer represents a possible approach to diagnosing early stages of the disease. Smoking represents a general and diabetes mellitus a specific risk factor for pancreatic cancer. The aim of our prospective study in pancreatic cancer patients was to identify patients with diabetes mellitus and divide these into smokers and non-smokers – in association with the diagnosis of pancreatic carcinoma. Materials and methods: We included 83 patients, 50 men and 33 women, with pancreatic cancer who were divided into 3 groups – non-smokers with diabetes mellitus, smokers and smokers with diabetes mellitus; the mean age was 64.2 years in male and 59.8 years in female patients. Pancreatic cancer was confirmed histomorphologically from pancreatic biopsies or a histology of pancreatic tissue obtained during a surgery. Results: Pancreatic cancer was diagnosed after 3 or more years in patients with diabetes mellitus, the majority of diagnoses in smokers were made within the first year from the first dyspeptic symptoms. We found that the proportion of patients with subsequent diagnosis of pancreatic cancer increased with the number of cigarettes smoked per day (33.3% up to 10 cigarettes per day and 66.5% over 10 cigarettes per day). The highest incidence of pancreatic cancer, in 42 persons (50.6%), was associated with concurrent diabetes and smoking. Conclusion: Pancreatic cancer was identified in 24% of patients with diabetes mellitus, 25.3% of smokers with no diabetes and in more than 50% of smokers with diabetes mellitus. We assume that smoking is an independent risk factor for pancreatic cancer induction and it importantly increases the risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus.

Key words: pancreatic cancer – diabetes mellitus – smoking

Úvod

Karcinom slinivky břišní patří v současnosti k malignitám s obzvláště nepříznivou prognózou. Přibližně 250 000 nově diagnostikovaných případů za

kalendářní rok je následováno stejným množstvím úmrtí na pankreatický karcinom za stejné období. Jediná efektivní terapie je chirurgická resekce nádoru, ale diagnostika onemocnění je

v naprosté většině případů diagnostikou pozdní, a proto není divu, že 5leté přežití onemocnění je udáváno v 5–7 % [1,2]. Navíc pankreatický karcinom patří k nádorům neobyčejně



agresivním, metastázy jsou časté i u nádorů centimetrových rozměrů a rezistence k chemoterapii a radioterapii je charakteristickou.

Vzhledem k tomu, že časná diagnostika pankreatického karcinomu je neuspokojivá, jsou hledány rizikové faktory, které mohou vznik nádoru indukovat, průběh onemocnění významně ovlivňovat a které mohou být za určitých okolností časným diagnostickým markerem. Mezi takové faktory patří nepochybně diabetes mellitus a kouření [3,4]. Diabetes mellitus je spojován s pankreatickým karcinomem již řadu let [5–8]. Starší studie se věnovaly diabetu jako rizikovému faktoru [9–12], v poslední době je věnována pozornost objevení se diabetu u starších osob jako varujícího signálu z možné následné manifestace pankreatické malignity [3,13–15].

Proč dochází ke vzniku malignity, vycházející z exokrinní části pankreatu u osob s diabetem, není stále zcela uspokojivě vyřešeno. U osob s diabetes mellitus 2. typu je významný vliv inzulinové rezistence s následnou zvýšenou tvorbou inzulinu [16–18]. To vede jednak k vyčerpání β buněk pankreatu, jednak dochází ke zvýšení růstových a stimulačních působků, které se významně podílí na karcinogenezi pankreatu. Existuje skupina osob s geneticky indukovaným diabetes mellitus [9], u nichž se pankreatický karcinom většinou objeví po dlouhodobém trvání diabetu, a skupina, kdy se diabetes mellitus objeví krátce před stanovením diagnózy pankreatického karcinomu, a stává se tak prvním možným příznakem vyvíjející se malignity žlázy [19,20].

Kouření je obecně přijato jako samostatný rizikový faktor nejen karcinomu plic, ale i jako možný rizikový faktor u osob s karcinomem žaludku, pankreatu a tlustého střeva. Kouření dle literárních údajů zvyšuje 2–3krát riziko vzniku pankreatického karcinomu [7,21,22]. V naší prospektivní studii jsme u 83 osob s karcinomem pan-

Tab. 1. Soubor vyšetřených osob s karcinomem pankreatu.

	CAP + DM	CAP + DM + kouření	CAP + kouření
muži	13	25	12
ženy	7	17	9
průměrný věk/roky	67,4	62,5	64,7

kreatu sledovali vztah nemoci k diabetes mellitus a ke kouření.

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí Studentova T-testu.

Materiál a metodika

Bylo vyšetřeno celkem 83 osob z regionů Moravy, u nichž byl histologicky verifikován adenokarcinom pankreatu. Verifikace byla provedena na bioptických vzorcích, získaných buď punkční biopsií pod endosonografickou kontrolou, vyšetřením peroperačních biopsií, nebo resekátu nádorové tkáně.

Sledovaný soubor tvořilo celkem 33 žen průměrného věku 62,8 roku a 50 mužů průměrného věku 67,1 roku. Charakteristiku souboru ukazuje tab. 1. U 20 osob – nekuřáků byl prokázán karcinom slinivky břišní u 1 z vyšetřených, u 21 osob byl karcinom pankreatu spojen s pravidelným kouřením cigaret po dobu minimálně 5 let. Tyto osoby byly rozděleny na kuřáky do 10 cigaret denně a nad 10 cigaret denně. U kuřáků nad 10 cigaret denně byl karcinom pankreatu diagnostikován v 66,5% při průměrné době kouření 14,4 roku ($p < 0,01$).

Ve skupině kuřáků do 10 cigaret denně byl identifikován karcinom pankreatu v 33,3% při době kouření v průměru 7,8 roku ($p < 0,01$) (tab. 2).

Zajímavý výsledek jsme získali při hodnocení intervalu, za který od pr-

vých symptomů nemoci byla stanovena diagnóza karcinomu pankreatu. U osob s karcinomem pankreatu a současně přítomným diabetem byla v 50% případů stanovena diagnóza za 1–3 roky od vzniku symptomů, u osob – kuřáků s karcinomem pankreatu bez diabetu byl u 52,4% případů diagnostikován karcinom již do 1 roku od vzniku symptomů. Ve skupině osob s karcinomem pankreatu, které byly kuřáky a současně diabetiky, byla diagnóza karcinomu stanovena v 35,2% během 1. roku a v 38,1% během intervalu ne delším než 3 roky (tab. 3). Z uvedených výsledků vyplývá, že kouření je samostatným významným rizikovým faktorem karcinomu pankreatu a efekt kouření s přítomným diabetes mellitus se v karcinogenezi pankreatu zřejmě potencují.

Diskuze

Naše nálezy potvrzují skutečnost o kouření jako možném rizikovém faktoru při vzniku pankreatického karcinomu [21,22]. Riziko vzniku karcinomu je dle našich nálezů větší u osob, které pravidelně kouří delší dobu, ve studii 10 let oproti 5 letům a přímo souvisí s množstvím vykouřených cigaret denně. Nehodnotili jsme skupinu tzv. bývalých kuřáků, kdy bylo prokázáno, že u této skupiny není souvislost mezi počtem dříve vykouřených

Tab. 2. Karcinom pankreatu u osob bez diabetes mellitus – vliv kouření (N = 21).

Počet cigaret/den	Průměrná doba kouření (roky)	Karcinom pankreatu	%
≤ 10 cigaret	7,8	7	33,3
> 10 cigaret	14,4	14	66,5
nekuřák N = 20	0,0	3	14,2

Tab. 3. Karcinom pankreatu, diabetes mellitus a kouření – interval stanovení diagnózy (N = 83).

Interval	CAP + DM N = 20	CAP + DM + kouření N = 42	CAP + kouření N = 21
< 1 rok	4 (20 %)	15 (35,7 %)	11 (52,4 %)
1–3 roky	10 (50 %)	16 (38,1 %)	6 (28,5 %)
> 3 roky	6 (30 %)	11 (26,2 %)	4 (19,1 %)

cigaret a vznikem pankreatického karcinomu. Fuchs et al [21] našli, že až 20letá expozice kouření je spojena se vznikem pankreatického karcinomu, dle našich výsledků je však tento interval významně kratší. Dle studie Bonelliho et al [4] je však riziko vzniku pankreatického karcinomu u kuřáků mírně nižší – 20,0 %, než je tomu u jiných nádorů, kde je riziko popisováno v rozmezí 15–27 % [12,21,22].

Ve shodě s jinými studiemi [12,23] jsme zaznamenali statisticky významný vztah mezi přítomným diabetes mellitus a pankreatickým karcinomem. Protože v naší studii nepřesáhl BMI 30,0, nezdá se, že by obezita mohla být významným faktorem u nemocných našeho souboru. Existuje však řada dalších faktorů, které jsou dávány do souvislosti s indukcí nádorového bujení pankreatické tkáně u diabetiků [24–26].

U osob s karcinomem pankreatu a současně přítomným diabetem byla v 50 % případů stanovena diagnóza za 1–3 roky od vzniku symptomů, u osob-kuřáků s karcinomem pankreatu bez diabetu bylo 52,4 % případů diagnostikováno již 1 rok od vzniku symptomů. Ve skupině osob s karcinomem pankreatu, kteří byli kuřáky a současně diabetiky, byla diagnóza karcinomu stanovena v 35,2 % během 1. roku a v 38,1 % během intervalu ne delším než 3 roky (tab. 2). Znamená to, že karcinom pankreatu u diabetiků má dlouhodobě symptomaticky nevýrazný průběh.

Představa maligní transformace buněk exokrinního pankreatu při primárním postižení buněk endokrinní části žlázy je založena na představě, že

zvýšená inzulinová rezistence u osob s diabetes mellitus 2. typu je následována zvýšenou produkcí inzulinu β buňkami pankreatu. Toto vede jednak k vyčerpání kapacity buněk Langerhansových ostrůvků, ale i k navýšení lokální koncentrace růstových a stimulačních působků, které společně s inzulinemií vedou k malignímu zvratu buněk exokrinního pankreatu.

Je rovněž předpokládána existence 2 podskupin pacientů, u nichž se současně objevil diabetes mellitus a pankreatický karcinom. Prvou skupinu tvoří lidé s diabetes mellitus, který je základním onemocněním, ke kterému se přidávají další rizikové faktory (kouření, nadváha, chronická pankreatitida apod.). Diabetes je zde především terémem, ve kterém dochází k iniciaci karcinogeneze žlázy.

Druhou skupinu tvoří osoby, u nichž se diabetes mellitus 2. typu objevil několik let před objevením se symptomů a stanovení diagnózy pankreatického karcinomu. Lze předpokládat, že u těchto osob, většinou vyššího věku, je objevení se diabetu prvou známkou následně diagnostikovaného pankreatického karcinomu. Ve studii Trny et al [3] byl diabetes mellitus identifikován v 35,2 % zemřelých osob s pankreatickým karcinomem. U 28,1 % osob sledovaného souboru předcházela diagnóza diabetu 3 roky před stanovením diagnózy karcinomu pankreatu.

Epidemiologická data prokazují prakticky dvojnásobně častý výskyt karcinomu pankreatu u osob s diabetes mellitus. Kromě toho je ovšem nutno uvážit i zvyšující se incidenci diabetes mellitus 2. stupně v naší populaci, což je ve spojení se současným ži-

votním stylem [27] jistě významným faktorem vzniku pankreatického karcinomu [28]. Protože je diagnostika karcinomu pankreatu obecně stále diagnostikou převážně pozdní a protože vlastní pankreatický adenokarcinom se vyznačuje neobyčejnou agresivitou, včetně metastazování, zdá se být jistým řešením identifikace rizikových faktorů, které jejich nositele umožní dispenzarizovat. Zdá se, že není nic snadnějšího než změnou životních a dietetických návyků, abúzem cigaret nebo změnou tělesné hmotnosti předcházet indukci karcinogeneze pankreatu u těchto osob. Bohužel je stále skutečností, že i přesto, že řadu rizikových faktorů známe, nejsme stále schopni je eliminovat.

Práce je součástí grantového projektu IGA NS 9861–4.

Literatura

1. Bramhall SR, Allu WH, Jones AG et al. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer and incidence of the disease in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82: 111–115.
2. Fernandez E, La Vecchia C, Porta M et al. Trends in pancreatic cancer mortality in Europe, 1955–1989. *Int J Cancer* 1994; 57: 786–792.
3. Trna J, Dítě P, Hermanová M et al. Výskyt diabetes mellitus u pacientů s karcinomem pankreatu. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2008; 62: 69–73.
4. Bonelli L, Aste H, Bovo P et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking and diabetes mellitus. A case control study in Northern Italy. *Pancreas* 2003; 27: 143–149.
5. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 331: 81–84.
6. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes as a risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 81–84.
7. Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study to the search programme of the IARC. *Int J Cancer* 1996; 67: 63–71.
8. Muscat JE, Stellman SD, Hoffmann D et al. Smoking and pancreatic cancer in men and in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 15–19.
9. Kessler I A genetic relationship between diabetes and cancer. *Lancet* 1970; 1: 218.

10. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J et al. Diabetes mellitus, either medical conditions and familial history of cancer as a risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 1830–1837.
11. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg.* 1993; 159: 101–107.
12. Partanen TJ, Vainio HU, Ojajarvi IA et al. Pancreas cancer, tobacco smoking and consumption of alcoholic beverages: a case-control study. *Cancer Lett* 1997; 116: 27–32.
13. Noy A, Bilezikian JP Diabetes and pancreatic cancer: Clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79: 1223–1231.
14. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes. A population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504–511.
15. Pannala R, Basu A, Petersen GM et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 88–95.
16. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI. Insulin, glucose, insulin resistance and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294: 2872–2878.
17. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer: metaanalysis of epidemiological studies. *Natl Rev Cancer* 2008; 8: 915–928.
18. Hemkens LC, Grouven U. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732–1744.
19. Chari ST, Leibson CL, Rabe KB et al. Pancreatic cancer – associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–101.
20. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer- associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981–987.
21. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2255–2260.
22. Villeneuve PJ, Johnson KC, Hanley AJG et al and the Canadian Registries Epidemiology Research Group. Alcohol, tobacco, and coffee consumption and the risk of pancreatic cancer: results from the Canadian Enhanced Surveillance System case-control project. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 49–58.
23. Smith GD, Ether M, Shipley MJ et al. Post-challenge glucose concentration, impaired glucose tolerance, diabetes, and cancer mortality in men. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1110–1114.
24. Hong SG, Jung SJ, Joo MK et al. Prevalence of pancreatic cancer in diabetics and clinical characteristics of diabetes-associated with pancreatic cancer – comparison between diabetes with and without pancreatic cancer. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 167–173.
25. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94: 2344–2349.
26. Inoue M, Iwasaki M. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1871–1877.
27. Law R, Parsi M, Lopez R et al. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2010; 10: 54–59.
28. Grote VA, Becker S, Kaaks R. Diabetes mellitus type 2 an independent risk factor for cancer? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 4–8.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: pdite@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 15. 10. 2010
Přijato po recenzi: 30. 11. 2010