

Diabetes mellitus a karcinom pankreatu – příčina nebo následek?

Pavel Škrha

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Souhrn

Karcinom pankreatu je nádorové onemocnění se špatnou prognózou. V minulosti byl pozorován jeho zvýšený výskyt u pacientů s diabetes mellitus. Nicméně dosud není zcela jasné, jestli je diabetes rizikovým faktorem nádorové transformace nebo jestli vzniká až druhotně v souvislosti s nádorem. Klíčem úspěchu onkologické léčby je časná detekce karcinomu k provedení pankreatektomie – dosud jediné možné kurativní terapie. K tomu je potřeba časných diagnostických markerů.

Klíčová slova: diabetes mellitus – karcinom pankreatu – pankreatektomie

Diabetes mellitus and pancreatic cancer – cause or result?

Summary

Pancreatic cancer is a malignancy with a poor prognosis. Its increased incidence was observed in diabetic patients in the past. However, there is no evidence, whether diabetes is a risk factor for neoplastic transformation, or if it arises secondarily as a result of the tumor. The key is an early detection of cancer to perform pancreatectomy – the only possible curative therapy yet. This requires early diagnostic markers.

Key words: diabetes mellitus – pancreatectomy – pancreatic cancer

Úvod

Karcinom pankreatu (CaP) představuje závažné onemocnění s dosud špatnou prognózou, která je dána časným metastazováním a pozdní diagnostikou. Přestože se nejedná o nádor s nejvyšší incidencí, svou mortalitou se mezi nádory řadí dle Národního onkologického registru ČR na 4. místo. Pětileté přežití se udává mezi 2–5 %. Zrádnost onemocnění spočívá zejména v asymptomatickosti v době, kdy lze provést kurativní pankreatektomii. V době, kdy se začnou objevovat první symptomy, již bývá onemocnění generalizované, se vzdálenými metastázami. Diabetes mellitus není nejsilnějším rizikovým faktorem karcinomu pankreatu. Nicméně vysoký a stále rostoucí výskyt diabetu v populaci představuje varovné znamení, které vyžaduje studium mechanismů kancerogeneze, vytipování rizikových pacientů a hledání časných markerů.

Epidemiologie

Mezi tradičně uznávané rizikové faktory karcinomu se řadí pozitivní rodinná anamnéza, kouření, chronická pankreatitida (zejména její hereditární forma), obezita, abúzus alkoholu, ale také diabetes mellitus (DM). Metaanalýza 35 studií s více než 9 000 pacienty s CaP ukázala téměř 2násobné riziko kancerogeneze u diabetiků [1].

Podobného výsledku dosáhla i jiná studie, podle níž bylo nejvyšší (3násobné) riziko v podskupině pacientů s nově diagnostikovaným DM (pod 2 roky). S rostoucí dobou od stanovení pak postupně riziko klesalo až na 1,4 ve skupině pacientů s letitou anamnézou DM (> 15 let) [2]. Ben et al prokázali u nově diagnostikovaného DM riziko 4násobné, navíc poukázali na kumulaci rizikových faktorů: u diabetiků kuřáků bylo riziko více než 6násobné [3]. Prevalence diabetes mellitus, případně porušené glukózové tolerance, se u karcinomu pankreatu pohybuje v různých studiích od 40 [4–6] do 80 % [7].

Diabetes mellitus jako rizikový faktor karcinomu pankreatu nebo jako symptom?

Z epidemiologických dat vyplývá, že diabetes mellitus sám o sobě představuje určité riziko. Dosud bylo publikováno několik mechanismů, které by mohly vést k nádorové transformaci. Jedním z nich je samotná **hyperglykemie** [8]. Glykemie odebraná 1 hod po perorálním podání 50 g glukózy zvyšovala riziko neoplazie přímo úměrně, nejvyšší riziko bylo více než 2násobné ve skupině pacientů s glykemií nad 11,1 mmol/l [9]. Druhým mechanismem je **hyperinzulinemie**, duktální buňky exokrinní části pankreatu jsou vystaveny zvýšené koncentraci inzulinu, která vede cestou insulin-like growth

factor 1 receptoru (IGF-1R, receptor pro inzulinu podobný růstový faktor) a substrátu inzulinového receptoru 1 (IRS-1) k aktivaci signální dráhy PI3K/Akt/mTOR [10]. Tato dráha pak spouští kroky vedoucí k proliferaci a inhibici apoptózy [11]. Navíc aktivace Akt dále zvýší expresi IGF-1R, čímž účinek potencuje, a tím zvyšuje invazivitu nádorových buněk [12]. Aktivace Akt by také mohla být usnadněna porušenou expresí PTEN, tumor supresoru a inhibitoru PI3K, která byla in vitro snížena u 60 % nádorových buněk karcinomu pankreatu [13]. Samotná velikost nádoru negativně ovlivňuje přežití pacienta a představuje prediktivní faktor. U pacientů s diabetes mellitus je velikost nádoru větší a přežití po pankreatektomii horší než u nediabetiků [14]. Ve studii na zvířatech, v níž byly experimentálně implantovány nádorové buňky křečků, došlo u diabetických zvířat k signifikantně většímu růstu nádoru [15]. Podobně u obézních pacientů a u diabetiků bylo pozorováno zvýšení replikace exokrinních buněk pankreatu, což by mohlo souviset se zvýšením rizika chronického zánětu a nádorové transformace [16].

Nejvyšší riziko neoplazie však představuje **recentní výskyt diabetu** [2]. Pokud by byl diabetes zodpovědný za nádorovou transformaci, dalo by se předpokládat, že se naopak bude riziko neoplazie s dobou trvání diabetu zvyšovat. Epidemiologická data však ukazují pravý opak [2]. To nahrává myšlence, že sám karcinom pankreatu je diabetogenní, a samotný diabetes je pak pouhým symptomem nemoci. Rovněž diagnostika diabetu často předchází o rok až dva jiné klinické symptomy karcinomu. Proto je mechanistická představa destrukce B-buněk nádorem méně pravděpodobná. U karcinomu pankreatu byla pozorována jednak porušená sekrece inzulinu [17], jednak zvýšení periferní inzulinové rezistence [18]. Ta by mohla být způsobena vyplavováním diabetogenního faktoru nádorem, neboť po resekci pankreatu byla periferní citlivost k inzulinu zlepšena [19]. V další studii došlo u všech pacientů po pankreatektomii pro karcinom ke zlepšení glukózového metabolismu při měření orálním glukózovým tolerančním testem, a to přes celkovou redukci ostrůvků při 85% subtotální resekci. Nádor tak pravděpodobně produkuje diabetogenní faktor, který vede k vystupňování inzulinové rezistence [20]. Doposud byl popsán peptid homologní s S-100 kalcium vážícím proteinem, který narušuje metabolismus glukózy v myoblastech [21]. Dalším faktorem, který by mohl přispět k rozvoji DM, je interleukin 6 uvolňovaný při systémové zánětlivé odpovědi, jehož koncentrace byla v portálním řečišti signifikantně zvýšená u karcinomů, navíc významný rozdíl byl i při porovnání koncentrací v portálním a systémovém řečišti [22].

Z uvedeného vyplývá, že samotný diabetes mellitus v určité míře zvyšuje riziko výskytu nádoru (nejen) pankreatu. Karcinom pankreatu ale vede k rozvoji DM, jehož výskyt pak ale už není rizikem, ale prvním alarmujícím symptomem nemoci [4]. Diabetes by, zvláště pak u neobézních jedinců bez pozitivní rodinné anamnézy a s rychlou progresí, mohl být použit jako časný marker

neoplazie [23] a tito jedinci by mohli být cíleně vyšetřováni [24].

Nicméně k dostatečně citlivému odlišení prostého diabetu 2. typu od diabetu asociovaného s karcinomem (1–5 % DM) je zapotřebí vhodného markeru [23]. V současné době je v diagnostice zlatým standardem kombinace biochemických markerů a zobrazovacích metod. Ze zobrazovacích metod se jedná zejména o sonografii, endosonografii, CT, MRI a endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografii. Bohužel tato vyšetření nejsou vhodná k časnému zachytu onemocnění, dokud je nádor malý, ale resekabilní, případně jde-li o premaligní stadium – pankreatickou intraepiteliální neoplazii. Obtížné je rovněž rozlišení karcinomu od chronické pankreatitidy a autoimunitní pankreatitidy [25]. Z biochemických markerů se rutinně užívá CA 19-9 a CEA, jejichž senzitivita je okolo 80 a 45 % a specifita 83 a 85 % [26]. Problematika těchto markerů spočívá v tom, že mohou být zvýšeny i u akutní cholangioitidy, pankreatitidy a jiných gastrointestinálních nádorů. U níže diferencovaného karcinomu pankreatu a v časných stádiích naopak nemusí být zvýšené vůbec [27]. Podobně jako zobrazovací metody tak příliš nepřispějí k časnému zachytu, a tedy ani ke zlepšení prognózy pacienta. Proto jsou hledány další nové markery, které by dokázaly zlepšit statistické ukazatele.

Markery karcinomu pankreatu

Existuje mnoho prací, podle nichž jsou výsledky nových markerů shodné s CA 19-9. Např. analýzou téměř 2 200 proteinů bylo vybráno 16 kandidátů odlišně exprimovaných u karcinomu, které byly vybrány k dalšímu testování. Na dalších pacientech byl nakonec vybrán pouze laminin, gamma 2 (LAMC2), u kterého nakonec na větším vzorku pacientů byla senzitivita srovnatelná s CA 19-9 (třebaže v některých případech s nízkým CA 19-9 správně diagnostikoval nádor) [28]. Proto jsou navrhovány kombinace biochemických ukazatelů s cílem zvýšit senzitivitu a specifitu vyšetření. Změření katepsinu D a matrix metaloproteinázy 7 spolu s CA 19-9 v séru vedlo ke zvýšení senzitivity testu na 88 % [29]. Kombinace CA 19-9, albuminu, CRP a IL8 odlišila karcinom od zdravých jedinců dokonce se senzitivitou 96 %, avšak při porovnání karcinomů s chronickou pankreatitidou byly výsledky výrazně horší, kombinací CA 19-9, CO2, CRP, IL6 se senzitivita „zvýšila“ na 75 % pro časná stadia karcinomů [30].

Karcinom je z 80 % tvořen stromatem, které obsahuje fibroblasty, endoteliální buňky, buňky imunitního systému a také extracelulární matrix obsahující kolagen, fibronektin, proteoglykany a další. Během nádorového růstu dochází ke zvýšení aktivity matrix metaloproteinázy a přestavbě extracelulární matrix. Výsledkem jsou degradační produkty kolagenu typu I, III a IV, které je možné detekovat v plazmě. Jejich kombinace dokázala téměř kompletně odlišit pacienty s karcinomem pankreatu od kontrolních jedinců. Nicméně je známo, že ke změnám těchto degradačních produktů dochází i u jiných karcinomů (nádory prsu, jater, kolo-

rektální karcinom aj), případně u fibrotických procesů. Objevují se však informace o tzv. neoepitopech na povrchu degradačních fragmentů, které by mohly být pro konkrétní tkáň více specifické [31,32].

Imunologický přístup zase vychází z předpokladu, že měsíce až roky před diagnózou se mohou začít objevovat autoprotilátky proti antigenům asociovaným s tumorem, které zvyšují riziko karcinomu až 4násobně [33]. Koncentrace sérového high mobility group box 1 (HMGB1) korelovala s výskytem a pokročilostí nádoru a spolu s CA 19-9 a CEA zvýšila tato kombinace senzitivitu a specifitu o 10 % oproti samotnému CA 19-9 [34].

miRNA jako nová cesta k detekci?

Maximum nových potenciálních markerů ale v poslední době přibývá u prací, které sledují změny expresí na úrovni miRNA. Jedná se o krátké jednovláknové řetězce RNA, které mají regulační funkce – nasednou na mRNA vlákno (přepis určitého genu), které tím označí k destrukci, čímž zamezí vzniku proteinu. Jedná se tedy o posttranskripční úroveň regulace exprese proteinu. V současnosti je známo několik tisíc miRNA, jedna miRNA může inhibovat více typů mRNA, jedna mRNA pak může být inhibována více typy miRNA, což činí situaci velmi spletitou. Nicméně přesto se objevuje mnoho prací, které ukazují na odlišné exprese určitých miRNA (nejen) u karcinomu pankreatu. Signální dráha mitogenem aktivované protein kinázy (MAPK – mitogen-activated protein kinase) hraje klíčovou roli v neotransformaci. V experimentálním modelu na buňkách byly s MAPK asociovány 4 miRNA (miR-7-3, miR-34a, miR-181d a miR-193b), jejichž podání způsobilo inhibici proliferace nádorových buněk in vitro [35]. Na myším modelu byly některé miRNA u karcinomu zvýšeně exprimovány (miR-10, miR-21, miR-100, miR-155), zatímco např. exprese miR-375 byla snížena [36]. U pacientů s karcinomem byla miR-18a signifikantně zvýšená jak v plazmě, tak ve tkáni, ale po operaci nádoru došlo v plazmě k jejímu snížení [37]. Podobné výsledky přinesla i miR-221, jejíž zvýšená exprese navíc pozitivně korelovala se vzdálenými metastázami [38]. Některé miRNA mají i prognostický význam – snížená exprese miR-141 a zvýšená exprese miR-21 korelovala s kratším celkovým přežitím pacientů. Kombinací 7 miRNA bylo dosaženo senzitivity 86 %, zatímco CA 19-9 ve stejném vzorku dosahovala pouze 76 % [39,40]. Konečně kombinací miR-16, miR-196a a CA 19-9 bylo dosaženo senzitivity 92 % při specifitě 95,6 % a při testu odlišení karcinomu od chronické pankreatitidy senzitivity 88 % při specifitě 96 % [41].

Závěr

Karcinom pankreatu je vážné onemocnění s téměř infaustní prognózou, jehož časná diagnostika v současné době není snadná. Ukazuje se, že diabetes mellitus je obecným rizikovým faktorem nádorové transformace, ale diabetes manifestující se recentně před stanovením diagnózy karcinomu již může být prvním symptomem

nemoci, a tedy sekundárním diabetem asociovaným s karcinomem. Poznatky v oblasti miRNA by se mohly uplatnit jak v časné diagnostice, tak možná jednou i v terapii. Nalezení časného nádorového markeru je ale zatím stále klíčem ke zlepšení prognózy pacienta, spočívající v možnosti kurativní pankreatektomie.

Literatura

1. Ben Q, Xu M, Ning X et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(13): 1928–1937.
2. Li D, Tang H, Hassan MM et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22(2): 189–97.
3. Ben Q, Cai Q, Li Z et al. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: A case-control study. *Eur J Cancer* 2011; 47(2): 248–254.
4. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al. Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 95–101.
5. Mizuno S, Nakai Y, Isayama H et al. Diabetes is a useful diagnostic clue to improve the prognosis of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2013; 13(3): 285–289.
6. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR et al. Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 981–987.
7. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159(2): 101–107.
8. Jee SH, Ohrr H, Sull JW et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *Jama* 2005; 293(2): 194–202.
9. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283(19): 2552–2558.
10. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: Insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(2): 85–96.
11. Asano T, Yao Y, Shin S et al. Insulin receptor substrate is a mediator of phosphoinositide 3-kinase activation in quiescent pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65(20): 9164–9168.
12. Tanno S, Tanno S, Mitsuuchi Y et al. AKT Activation Up-Regulates Insulin-like Growth Factor I Receptor Expression and Promotes Invasiveness of Human Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res* 2001; 61(2): 589–593.
13. Asano T, Yao Y, Zhu J et al. The PI 3-kinase/Akt signaling pathway is activated due to aberrant Pten expression and targets transcription factors NF-kappaB and c-Myc in pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2004; 23(53): 8571–8580.
14. Pantalone D, Ragionieri I, Nesi G. Improved survival in small pancreatic cancer. *Dig Surg* 2001; 18(1): 41–46.
15. Fisher WE, McCullough PJ, Ray MB et al. Diabetes enhances growth of pancreatic carcinoma cells. *Surgery* 1988; 104(2): 431–436.
16. Butler AE, Galasso R, Matveyenko A et al. Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia* 2010; 53(1): 21–26.
17. Basso D et al. β -Cell function in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 1994; 9: 332–335.
18. Agustsson T, D'souza MA, Nowak G et al. Mechanisms for skeletal muscle insulin resistance in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nutrition* 2011; 27(7–8): 796–801.
19. Permert J, Adrian TE, Jacobsson Pet al. Is profound peripheral insulin resistance in patients with pancreatic cancer caused by a tumor-associated factor? *The Am J Surg*. 1993; 165(1): 61–67.
20. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80(8): 1047–1050.

21. Basso D, Greco E, Fogar P et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: An open field for proteomic applications. *Clin Chim Acta* 2005; 357(2): 184–189.
22. Fogar P, Basso D, Pasquali C et al. Portal but not peripheral serum levels of interleukin 6 could interfere with glucose metabolism in patients with pancreatic cancer. *Clin Chim Acta* 1998; 277(2): 181–189.
23. Pannala R, Basu A, Petersen GM et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *The Lancet Oncol* 2009; 10(1): 88–95.
24. Noy A, Bilezikian JP. Diabetes and pancreatic cancer: Clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(5): 1223–1231.
25. Chu D, Kohlmann W, Adler DG. Identification and screening of individuals at increased risk for pancreatic cancer with emphasis on known environmental and genetic factors and hereditary syndromes. *JOP* 2010; 11(3): 203–212.
26. Poruk KE, Gay DZ, Brown K et al. The clinical utility of CA 19–9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med* 2013; 13(3): 340–351.
27. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19–9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(4): 350–355.
28. Kosanam H, Prassas I, Chrystoja CC et al. Laminin, gamma 2 (LAMC2): a promising new putative pancreatic cancer biomarker identified by proteomic analysis of pancreatic adenocarcinoma tissues. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12(10): 2820–2832.
29. Park HD, Kang ES, Kim JW et al. Serum CA19–9, cathepsin D, and matrix metalloproteinase-7 as a diagnostic panel for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Proteomics* 2012; 12(23–24): 3590–3597.
30. Zhang P, Zou M, Wen X et al. Development of serum parameters panels for the early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2014; 134(11): 2646–2655.
31. Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ et al. Extracellular matrix specific protein fingerprints measured in serum can separate pancreatic cancer patients from healthy controls. *BMC Cancer* 2013; 13:554. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1471-2407-13-554>>.
32. Fric P, Zavoral M. Early diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: role of stroma, surface proteases, and glucose-homeostatic agents. *Pancreas* 2012; 41(5): 663–670.
33. Bracci PM1, Zhou M, Young S et al. Serum autoantibodies to pancreatic cancer antigens as biomarkers of pancreatic cancer in a San Francisco Bay Area case-control study. *Cancer* 2012; 118(21): 5384–5394.
34. Chung HW, Lim JB, Jang S et al. Serum high mobility group box-1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103(9): 1714–1721.
35. Ikeda Y, Tanji E, Makino N et al. MicroRNAs associated with mitogen-activated protein kinase in human pancreatic cancer. *Mol Cancer Res* 2012; 10(2): 259–269.
36. LaConti JJ, Shivapurkar N, Preet A et al. Tissue and serum microRNAs in the Kras(G12D) transgenic animal model and in patients with pancreatic cancer. *PLoS One* 2011; 6(6): e20687.
37. Morimura R, Komatsu S, Ichikawa D et al. Novel diagnostic value of circulating miR-18a in plasma of patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2011; 105(11): 1733–1740.
38. Kawaguchi T, Komatsu S, Ichikawa D et al. Clinical impact of circulating miR-221 in plasma of patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 108(2): 361–369.
39. Liu R, Chen X, Du Y et al. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58(3): 610–618.
40. Zhu ZM, Xu YF, Su QJ et al. Prognostic significance of microRNA-141 expression and its tumor suppressor function in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cell Biochem* 2014; 388(1–2): 39–49.
41. Liu J et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19–9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131(3): 683–691.

MUDr. Pavel Škrha

✉ pavel.skrha@email.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 25. 5. 2014

Přijato po recenzi 27. 7. 2014