

Detección del cáncer de páncreas en pacientes con diabetes mellitus

Detection of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus

Martín Atilio Maraschio¹, Carlos Javier Buso², María Eugenia Croxato³, Daniela Maltagliatti⁴

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el cáncer son entidades de alta prevalencia que contribuyen de manera independiente a gran parte de la morbimortalidad mundial. El metabolismo alterado de los hidratos de carbono está presente en aproximadamente 3/4 de los casos del adenocarcinoma ductal pancreático que, además, es el responsable de aproximadamente el 90% de todos los casos de cáncer de páncreas.

Considerar a la hiperglucemia como un biomarcador temprano y un factor de riesgo para este tipo tumoral en personas con DM de nueva aparición (o progresión rápida de la hiperglucemia con necesidad temprana de insulina) y en mayores de 60 años acompañada de pérdida de peso (>4 kg) debe ser un incentivo para una investigación rápida y detallada a fin de excluir el adenocarcinoma ductal pancreático dado que el diagnóstico temprano mejora el pronóstico y la sobrevida de esta entidad de baja frecuencia, pero alta letalidad.

Objetivos: *General:* destacar la relevancia de la DM en la aparición, progresión y pronóstico de la patología oncológica. *Específicos:* resaltar la importancia de la DM como marcador de enfermedad tumoral subyacente; aportar aspectos clínicos relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono que favorezcan un diagnóstico temprano de cáncer de páncreas.

Materiales y métodos: se llevó a cabo una revisión bibliográfica y actualización sobre el tema, además de la experiencia aportada por un estudio retrospectivo sobre el tema realizado por este Comité. Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 5 años en los buscadores PubMed, ScienceDirect, SciELO y Wiley de artículos en inglés y en español, bajo el motor de búsqueda "pancreatic cancer and diabetes". En total se seleccionaron 542 artículos, por su relevancia y calidad, y de estos se usaron 23. También se incluyeron artículos de alta relevancia, con una antigüedad de más de 5 años.

Hallazgos: la DM es un marcador de riesgo temprano y un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas.

Conclusiones: la abundante evidencia existente en cuanto a la relación entre la patología oncológica, la obesidad y la DM obliga a repensar la enfermedad oncológica por sus aspectos fisiopatológicos, y vincular su etiología con la enfermedad metabólica y la inflamación de bajo grado.

Palabras clave: diabetes mellitus; cáncer de páncreas; síntomas cardinales; hiperglucemia.

ABSTRACT

Introduction: type 2 diabetes mellitus and cancer are highly prevalent entities that independently contribute to a large part of global morbidity and mortality. Altered carbohydrate metabolism is present in approximately 3/4 of cases of pancreatic ductal adenocarcinoma, which is also responsible for approximately 90% of all cases of pancreatic cancer.

Consider hyperglycemia as an early biomarker and a risk factor for this type of tumor in subjects with new-onset diabetes (or rapid progression of hyperglycemia with early need for insulin) and in those over 60 years of age accompanied by weight loss (>4 kg), should be an incentive for a rapid and detailed investigation to exclude pancreatic ductal adenocarcinoma, because early diagnosis improves the prognosis and survival of this low-frequency but high-lethality entity.

Objectives: *general:* highlight the relevance of DM in the onset, progression and prognosis of oncological pathology. *Particulars:* highlight the importance of DM as a marker of underlying tumor disease; provide clinical aspects related to carbohydrate metabolism that favor an early diagnosis of pancreatic cancer.

Materials and methods: a bibliographic review and update on the topic was carried out, in addition to the experience provided by carrying out a retrospective study on the topic carried out by this Committee. A bibliographic search of the last 5 years was carried out in the search engines PubMed, ScienceDirect, SciELO and Wiley for articles in English and Spanish, under the search engine "pancreatic cancer and diabetes" and in total 542 articles were found that were selected for this review. The articles were mainly chosen for their relevance and quality, which is why 23 articles were used. Highly relevant articles even older than 5 years were also included.

Findings: DM is an early risk marker and a risk factor for the development of pancreatic cancer.

Conclusions: the abundant evidence regarding the relationship between oncological pathology, obesity and DM forces us to rethink oncological disease in terms of its pathophysiological aspects, and begin to relate its etiology with metabolic disease and low-level inflammation degree.

Key words: diabetes mellitus; pancreatic cancer; cardinal symptoms; hyperglycemia.

- ¹ Médico especialista jerarquizado en Clínica Médica, calificación agregada en Diabetología, Coordinador del Comité de Diabetes y Cáncer, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Jefe del Departamento de Clínica Médica, Hospital Municipal "Dr. Ángel Pintos", Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ² Médico especialista en Medicina Interna, Nutrición, Diabetes y Cardiología, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Médica especialista en Medicina Interna, Médica de Planta, Servicio de Clínica Médica, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ⁴ Médica de Planta, Titular de la Sección de Patología Mamaria, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Martín Atilio Maraschio

E-mail: martinmaraschio@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/11/23

Fecha de trabajo aceptado: 22/3/24

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

¿Ante la presencia de qué características clínicas debe descartarse cáncer de páncreas en pacientes con diabetes mellitus?

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el cáncer son entidades de alta prevalencia que contribuyen de manera independiente a gran parte de la morbilidad mundial. El metabolismo alterado de la glucosa está presente en aproximadamente 3/4 de los casos de adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) que, además, es el responsable de aproximadamente el 90% de todos los casos de cáncer de páncreas^{1,2,3,4}. Los programas de diagnóstico temprano intentan reducir la proporción de pacientes que recibe un diagnóstico en una etapa tardía, pero la cantidad de aquellos que padecen DM hace imposible usarlo como marcador de enfermedad pancreática tumoral^{1,2,3,4,5}.

Ambas entidades son frecuentemente diagnosticadas en un mismo individuo en contexto de perfiles de riesgo poblacional en común, no obstante, es claro que la asociación supera, y mucho, el efecto del azar^{6,7,8}. El hepatocarcinoma y los tumores de páncreas son los que tienen relación más consistente con la DM. En el cáncer pancreático, más del 50% de los pacientes en estadios 1-2 tiene DM manifiesta, en general diagnosticable entre 10 a 36 meses previo a los síntomas tumorales netos, por esta razón se puede considerar a la hiperglucemia como un biomarcador temprano y un factor de riesgo para este tipo tumoral. La DM de nueva aparición en personas mayores de 60 años, acompañada de pérdida de peso (>4 kg), debe ser un incentivo para una investigación rápida y detallada a fin de excluir el ACDP^{1,3,4,9,10}.

La *American Diabetes Association* (ADA) denomina DM tipo 3c a la secundaria a las enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis crónica, ACDP, hemocromatosis, fibrosis quística). La prevalencia de este tipo de DM ronda el 4%^{3,7}, y la asociada al ACDP está presente en aproximadamente el 1% de las personas con DM de nueva aparición mayores de 50 años. Sin embargo, es probable que la prevalencia real sea sustancialmente mayor (Tabla)¹.

Más del 85% de los pacientes con cáncer de páncreas tiene algún grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado. Constituye así una manifestación temprana, que precede en rango variable en 2-3 años al diagnóstico tumoral. Desde el punto de vista estadístico, el reciente diagnóstico de DM aumenta el riesgo relativo de cáncer de páncreas entre cinco y ocho veces^{3,9,11,12}.

Por lo tanto, aunque la DM de larga duración aumenta moderadamente el riesgo de ACDP, la DM de inicio reciente parece ser un marcador de ACDP subyacente en un subconjunto importante de pacientes^{12,13,14}.

La insulinorresistencia asociada al déficit de la señal de la PI3 quinasa muscular, la lipólisis inicial mediada por la adrenomedulina y otras citoquinas proinflamatorias, cierran el círculo favorecedor de la hiperglucemia^{9,10,11,15}.

La carcinogénesis es un proceso complejo y la DM puede influir sobre el proceso neoplásico por varios mecanismos, como la hiperinsulinemia, la hiperglucemia o la inflamación crónica (Figura 1)¹⁶.

Parámetro	DM2	DM tipo3c asociada a ADCP
Edad de inicio de DM	50-60 (inicio más joven <45)	>60
Proporción hombre/mujer	2:1	2:1
Glucemia en ayunas	Aumentada	Aumentada
Peso corporal	Estable o aumentado	Significativamente disminuido
HbA1c	Elevada	Elevada
Insulinemia en ayunas	Aumentada	Disminuida
Péptido C en ayunas/posprandial	No disminuido	Disminuido
PP en ayunas y estimulado	Normal	Disminuido
Insulinorresistencia	Presente	Presente

Modificado de referencia 1.

DM: diabetes mellitus; ADCP: adenocarcinoma ductal pancreático; PP: polipéptido pancreático.

Tabla: Diferencias entre la diabetes mellitus tipo 2 y la diabetes mellitus asociada al adenocarcinoma ductal pancreático.

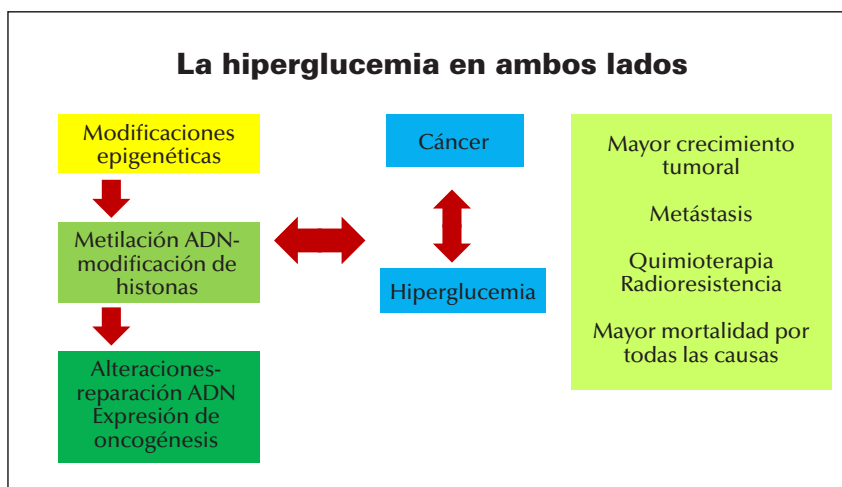


Figura 1: Etiopatogenia de la relación entre diabetes mellitus y cáncer.

Relevancia clínica

La nueva aparición de la DM en el contexto del ADCP tiene importantes implicancias clínicas y podría potencialmente usarse para la detección temprana, ya que a menudo se presenta hasta 24-36 meses antes del diagnóstico de este. No obstante, aunque la prevalencia del ADCP es baja en la cohorte de personas con DM de nueva aparición, la letalidad es alta y la posibilidad de supervivencia depende de un diagnóstico temprano. Por ello, si bien se requieren características adicionales para identificar a la población de alto riesgo, el rastreo tumoral básico permite identificar otros tumores también asociados a la obesidad y la DM (colon, mama, endometrio, etc.)^{11,13}.

La rápida progresión de la hiperglucemia (o una necesidad temprana de insulina) también debería impulsar a considerar este diagnóstico. El diagnóstico de DM tipo 3c asociada al ADCP se basa en una disminución de la producción de insulina (insulina sérica, péptido C) y un aumento de la

resistencia a la insulina (glucemia en ayunas, insulina sérica e índices de resistencia a la insulina: HOMA-IR o QUICKI). Un aumento de la relación glucagón/insulina es otro marcador de resistencia a la insulina¹.

Aunque las características demográficas típicas y los antecedentes familiares de DM no distinguen entre la DM2 y la DM secundaria al cáncer de páncreas, la pérdida de peso en el momento de la aparición de la DM es más común en el ADCP que en la DM2 (59% versus 30%; $p=0,02$). Un estudio reciente también demostró una respuesta del polipéptido pancreático sérico atenuado a la estimulación de comidas mixtas en pacientes con DM de inicio reciente secundaria a cáncer pancreático en comparación con la DM. Sin embargo, no se observó una respuesta anormal en aquellos con un tumor localizado en el cuerpo o en la cola del páncreas, por lo que esta prueba debería combinarse con otras medidas de detección si los resultados están validados^{11,13}.

Hipótesis para el aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus

Factores de riesgo compartidos

Debido a que los factores de riesgo para la DM2 (p.ej., edad, obesidad y antecedentes familiares de DM) también son factores de riesgo para la DM secundaria al cáncer pancreático, existe la posibilidad de que el aumento de la prevalencia de la DM en el ACDP sea un artefacto de detección de la DM en la población anciana^{17,18}.

Destrucción glandular

Si la DM observada en el ACDP fuera consecuencia de la destrucción glandular, se esperaría una hipoinsulinemia; sin embargo, la DM secundaria al cáncer de páncreas se asocia con hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina. De hecho, la duración media de la DM en el ACDP es de aproximadamente 13 meses, en el momento en que los estudios de imagen no muestran un tumor visible¹⁹. Además, el 60% de los tumores pequeños (<20 mm de tamaño) se asocia con intolerancia a la glucosa, y más de la mitad de los pacientes con tumores resecables tiene DM^{17,18}. Por lo tanto, no hay pruebas suficientes para respaldar la hipótesis de que la DM secundaria al cáncer de páncreas se deba a los efectos locales de la inflamación tumoral, obstrucción ductal y, en consecuencia, a la destrucción glandular.

El ACDP causa diabetes mellitus

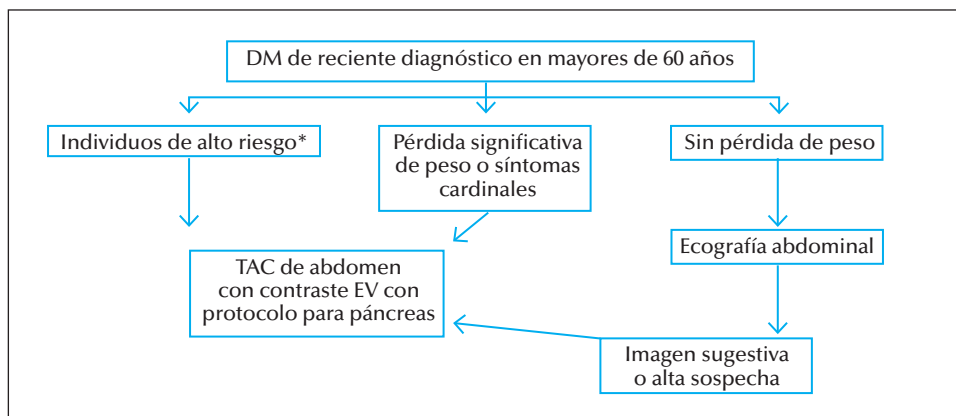
El riesgo notablemente mayor del ACDP en la DM de nueva aparición parece deberse a una causalidad inversa, es decir, el ACDP causa hiperglu-

cemia. El estado de hiperglucemia observado en pacientes con DM2 es consecuencia de un exceso de gluconeogénesis hepática, obstaculización de la actividad incretina y absorción periférica de la glucosa, todo ello agravado por una alteración de la señalización de la insulina^{19,20}.

Esta noción está respaldada por un gran cuerpo de evidencia clínica, epidemiológica y experimental. En un trabajo retrospectivo realizado por este Comité, un dato relevante fue la presencia de síntomas cardinales de la DM en un 38,1% al diagnóstico del ACDP, y los tratamientos de inicio de mayor frecuencia para la DM fueron metformina (51,9%), insulina (33%), dieta (33,3%) y sulfonilureas (29,6%)²¹.

Por otro lado, el tratamiento efectivo del ACDP a menudo conduce a una mejoría en la hiperglucemia para aquellos con DM de nueva aparición secundaria al cáncer pancreático. La resección del tumor mejora o resuelve la DM en muchos pacientes con DM de inicio reciente, aunque no hay mejoría en aquellos con DM de larga evolución²². De manera similar, los defectos metabólicos mejoran en quienes tienen buena respuesta a la quimioterapia^{13,23}.

Existe mucha superposición entre ambas entidades, pero la edad ≥ 65 años, el tabaquismo excesivo, el normopeso en el momento del diagnóstico, los antecedentes familiares de cáncer de páncreas, la aparición reciente de DM o el empeoramiento súbito del control glucémico sin causa aparente, la pérdida de peso y el empeoramiento de la hipertensión deben hacer pensar en cáncer de páncreas^{5,23} (Figura 2).



* Edad mayor de 60 años. Antecedentes familiares de cáncer de páncreas. Mal control de la diabetes mellitus previamente bien controlada. TAC: tomografía axial computarizada; EV: endovenosa; DM: diabetes mellitus.

Figura 2: Algoritmo inicial para la detección del cáncer de páncreas en pacientes con diabetes mellitus.

RECOMENDACIONES

- Sospechar la enfermedad tumoral subyacente en pacientes con pérdida de peso inexplicable, deterioro del control glucémico inexplicable y DM de reciente diagnóstico con síntomas cardinales en individuos mayores de 55 años.

- Ante el diagnóstico tumoral, iniciar soporte alimentario precoz, planes normo o hipercalóricos, hiperproteicos y ricos en omega 3 a fin de evitar la progresión a precaquexia y caquexia.

- Insulinoterapia convencional o intensificada, según el estadio y pronóstico oncológico de la enfermedad, con un objetivo glucémico medio de 160 mg%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bures J, Kohoutova D, Skrha J, et al. Diabetes mellitus in pancreatic cancer: a distinct approach to older subjects with new-onset diabetes mellitus. *Cancers* 2023;15:3669.
2. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 diabetes and cancer: an umbrella review of observational and mendelian randomization studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:1218-28.
3. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, et al. Diabetes and pancreatic cancer. Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol* 2021;27(30):4939-4962.
4. Cai J, Chen H, Lu M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer. Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Letters* 2021;520:1-11.
5. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* 2017;66:1103-1110.
6. Hart PA, Bellin MD, Andersen MD, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:226-37.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl 1):S13-22.
8. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:338-42.
9. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013;24:203-06.
10. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19: F9-26.
11. Aggarwal G, Rabe KG, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatology* 2012;12:156-61.
12. Singhi A, Koay EJ, Chari ST, et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges. *Gastroenterology* 2019;156(7):2024-2040.
13. Menini S, Iacobini C, Vitale M, et al. Diabetes and pancreatic cancer. A dangerous liaison relying on carbonyl stress. *Cancers* 2021;13:313.
14. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2017;40:1486-1493.
15. Lam BQ, Shrivastava BK, Shrivastava A, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical perspectives. *J Cell Mol Med* 2020;24:7706-7716.
16. Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors for pancreatic cancer diagnosis following new-onset diabetes mellitus. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e118.
17. Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N, et al. Adrenomedullin is upregulated in patients with pancreatic cancer and causes insulinresistance in β cells and mice. *Gastroenterology* 2012;143:1510-17.
18. Ruze R, Song J, Yin X, et al. Mechanisms of obesity and diabetes mellitus related pancreatic carcinogenesis: a comprehensive and systematic review. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023;8:139.
19. Javeed N, Sagar G, Dutta SK, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic β -cell dysfunction. *Clin Cancer Res* 2015;21:1722-33.
20. Paternoster S, Falasca M. The intricate relationship between diabetes, obesity and pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020;1873(1):188326.
21. Buso C, Maraschio M, Perri N, et al. Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas para evaluar la presencia de diabetes mellitus en pacientes con cáncer de páncreas. *Rev Soc Arg Diab* 2022;56(Sup 3):128-132.
22. Moz S, Basso D, Padoan A, et al. Blood expression of matrix metalloproteinases 8 and 9 and of their inducers S100A8 and S100A9 supports diagnosis and prognosis of PDAC-associated diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2016;456:24-30.
23. Pereira SP, Oldfield L, Ney A, et al. Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 July; 5(7):698-710.