

Partha Pratim Chakraborty<sup>1</sup>, Sayantan Ray<sup>2</sup>, Satinath Mukhopadhyay<sup>2</sup>, Subhankar Chowdhury<sup>2</sup><sup>1</sup>Midnapore Medical College and Hospital, Midnapore, Indie<sup>2</sup>Institute of Post Graduate Medical Education & Research, Kolkata, Indie

# Nowo wykryta hiperglikemia: wskazówka umożliwiająca wczesne rozpoznanie raka trzustki

## New-onset hyperglycemia: a potential clue to detect early pancreatic cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chakraborty PP, Ray S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. New-onset hyperglycemia: a potential clue to detect early pancreatic cancer.

Clin Diabetol 2017; 6, 3: 115–117. DOI: 10.5603/DK.2017.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

### STRESZCZENIE

W raku gruczołowym trzustki wskaźnik umieralności jest niemal równoważny ze wskaźnikiem zapadalności, co jest spowodowane głównie tym, że choroba długo przebiega bezobjawowo i zwykle zostaje późno wykryta. Wczesne rozpoznanie raka trzustki umożliwia całkowitą resekcję guza i daje nadzieję na pełne wyleczenie. Dostępne obecnie dowody naukowe wskazują, że cukrzyca *de novo* może być manifestacją kliniczną utajonego raka trzustki. Autorzy opisują przypadek młodej kobiety, która zgłosiła się z objawami ciężkiej hiperglikemii i zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych. Następnie u chorej rozpoznano raka trzustki, a rozpoznanie potwierdzono w badaniu histopatologicznym. Wartość glikemii zmierzonej podczas rutynowych badań kontrolnych przeprowadzonych 6 miesięcy wcześniej mieściły się w granicach normy. Niniejszy opis przypadku zwraca uwagę na to, że u niektórych pacjentów nowo rozpoznana cukrzyca może być objawem wskazującym na obecność raka trzustki.

**Słowa kluczowe:** rak trzustki, nowo rozpoznana hiperglikemia, objaw ostrzegawczy, etap bezobjawowy

Adres do korespondencji:

Dr. Sayantan Ray

Institute of Post Graduate Medical Education & Research

244, A.J.C Bose Road, 700020, Kolkata, India

e-mail: sayantan.ray30@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 16.05.2017

Przyjęto do druku: 23.07.2017

### ABSTRACT

Pancreatic adenocarcinoma has an incidence rate nearly equal to the mortality rate and this is mostly due to late onset of symptoms and delay in diagnosis. Early diagnosis of this cancer gives the opportunity for total resection of pancreas and creates hope for a full recovery. Compelling evidence now indicates that new-onset diabetes may be a manifestation of occult pancreatic carcinoma. Authors report a young female who presented with new-onset severe hyperglycemia and superficial thrombophlebitis. She was subsequently diagnosed with pancreatic cancer confirmed by histopathology. Her glycemic status evaluated 6 months prior to her presentation during institutional health check-up was entirely normal. This case report will serve to emphasize that new-onset diabetes in certain patients could be a presenting feature of pancreatic cancer.

**Key words:** pancreatic carcinoma, new-onset hyperglycemia, warning sign, asymptomatic stage

### Wstęp

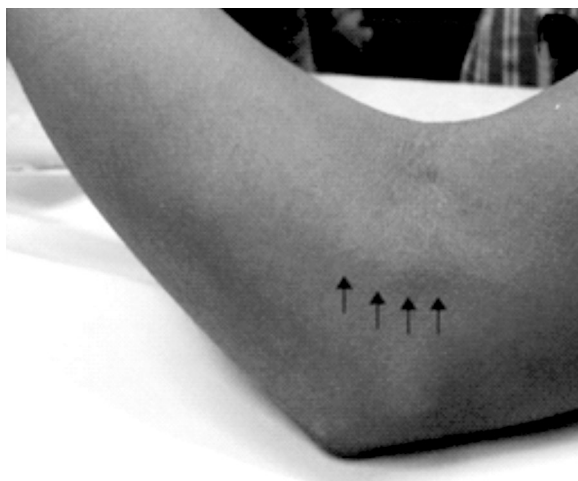
Rak trzustki (PaC, *pancreatic cancer*) wiąże się ze złym rokowaniem, ponieważ objawy swoiste dla tego nowotworu występują w zaawansowanym stadium choroby, i przyczynia się do rozwoju cukrzycy (DM, *diabetes mellitus*). Ostatnio pojawiły się dane wskazujące, że nowo rozpoznana DM może być objawem ostrzegawczym świadczącym o konieczności dalszych badań w kierunku utajonego PaC [1, 2]. Poprawa

w zakresie DM po resekcji PaC sugeruje, że przyczyną DM był nowotwór. U chorych z nowo rozpoznaną DM występuje 5–8-krotnie większe ryzyko rozpoznania PaC w ciągu 1–3 lat od zdiagnozowania DM [3]. Mimo ustalenia związku między nowo rozpoznaną DM a PaC, patogeneza DM PaC-zależnej nadal nie została dobrze poznana. Sugerowano, że DM PaC-zależna jest zjawiskiem paraneoplastycznym spowodowanym przez wydzielane przez guz substancje o działaniu diabetogennym [4]. Uznanie nowo wykrytej hiperglikemii za wczesny objaw PaC umożliwiłoby wykrywanie PaC we wczesnym, bezobjawowym stadium. Autorzy przedstawili niniejszy przypadek w celu zwrócenia uwagi na to, że nowo rozpoznana DM u chorych, u których podejrzewa się raka trzustki lub u których występuje zwiększone ryzyko tego nowotworu, może być wskazówką, że konieczne są dalsze badania w kierunku raka trzustki.

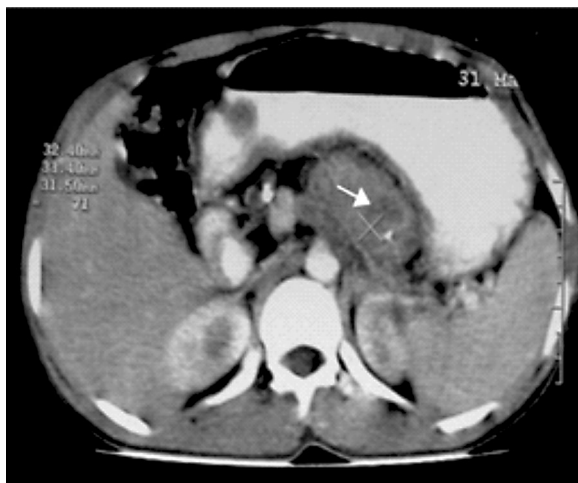
### Opis przypadku

Pacjentka w wieku 32 lat bez istotnego wywiadu chorobowego zgłosiła się do szpitala z powodu wystąpienia objawów osmotycznych i ciężkiej hiperglikemii. Sześć miesięcy wcześniej przeszła rutynowe badania kontrolne w innej placówce medycznej i wartość oznaczonego w tym czasie stężenia glukozy w osoczu mieściła się w granicach normy. Chora prowadziła siedzący tryb życia. W okresie 3 tygodni poprzedzających zgłoszenie do szpitala występowała u niej polidypsja i poliuria w połączeniu z niewyraźnym widzeniem i parestezjami w dystalnych częściach kończyn. Pacjentka schudła około 7 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Wywiad rodzinny w kierunku DM i chorób nowotworowych był ujemny. W badaniu klinicznym stwierdzono prawidłowy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ( $21,5 \text{ kg/m}^2$ ) i brak cech akantozy. Co ciekawe, jedna z żył powierzchownych lewej kończyny górnej była twarda i wrażliwa na dotyk, co wskazywało na zakrzepowe zapalenie żył (ryc. 1). W badaniu ogólnym nie stwierdzono odchyień od normy.

W badaniach laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu do szpitala uzyskano następujące wyniki: glikemia przygodna  $408 \text{ mg/dl}$ , leukocyty  $9500/\mu\text{l}$ , dwuwęglany  $23 \text{ mmol/l}$ , luka anionowa 10, ujemne wyniki badań na obecność ketonów w moczu i surowicy. Stężenie hemoglobiny glikowanej ( $\text{HbA}_{1c}$ ) wynosiło 11,7%. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczniono obecność niejednorodnej masy w trzonie trzustki. Następnie pacjentkę poddano tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej z kontrastem podanym dożylnie, w którym zobrazowano masę ( $3,2 \times 3,1 \times 3,3 \text{ cm}$ ) rozciągającą się od trzonu do ogona trzustki (ryc. 2). W wykonanych



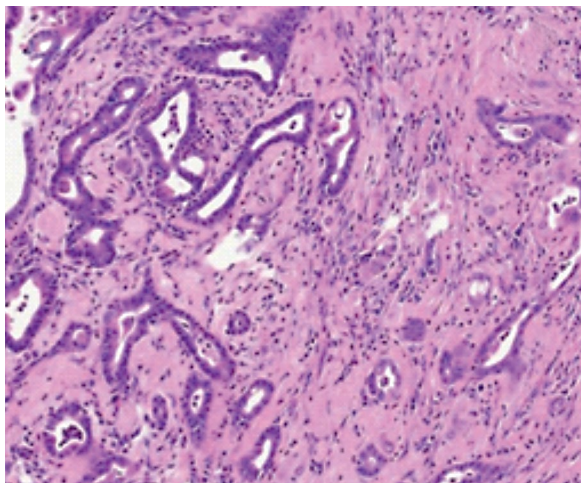
Rycina 1. Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych jednej z kończyn górnych (czarne strzałki)



Rycina 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej z widoczną heterogeniczną, hipodensyjną, słabo wzmacniającą się masą ( $3,2 \times 3,1 \times 3,3 \text{ cm}$ ) w trzonie i ogonie trzustki. Budowa anatomiczna trzustki uległa zaburzeniu, a głowa i szyja trzustki są słabo widoczne

później badaniach laboratoryjnych stwierdzono istotnie podwyższone stężenie antygenu CA 19-9 ( $349,9 \text{ j./ml}$ ), prawidłowe stężenie antygenu CA-125 ( $15 \text{ j./ml}$ ) i obniżone stężenie poposiłkowe peptydu C ( $0,2 \text{ ng/ml}$ ). Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową pod kontrolą CT, a wynik badania histologicznego wskazywał na raka gruczołowego trzustki.

W ramach leczenia DM zastosowano insulinę glargine w dawce 40 j. raz na dobę oraz trzy bolusy insuliny aspart po 10–20 j. przed każdym posiłkiem. Po przedyskutowaniu sytuacji z pacjentką i jej rodziną chorą skierowano na chirurgiczną resekcję guza. Niestety, okazało się, że bardzo trudno oddzielić masę guza od



**Rycina 3.** Obraz mikroskopowy przedstawiający nieregularne gruczoły o cechach złośliwych naciekające desmoplastyczne podścielisko (H i E,  $\times 40$ )

otaczających struktur, dlatego chirurg dokonał częściowej resekcji guza i wykonał boczną pankreatojejunostomię. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obraz sugerujący raka gruczołowego trzustki (ryc. 3). Bezpośrednio po zabiegu dzienne zapotrzebowanie na insulinę zmniejszyło się istotnie, jednak pooperacyjny przebieg był bardzo burzliwy i powikłany ciężką sepsą, zespołem niewydolności oddechowej i niewydolnością wielonarządową. Mimo wysiłków całego zespołu chora zmarła w 14. dniu po zabiegu.

## Dyskusja

U przedstawionej pacjentki nowo rozpoznana hiperglikemia była zwiastunem niewykrytego wcześniej raka gruczołowego trzustki. U chorych z PaC często rozwija się DM, która ustępuje po resekcji guza [4]. Niestety, w opisywanym przypadku monitorowanie stanu gospodarki węglowodanów w późniejszym okresie było niemożliwe z powodu zgonu pacjentki. W większości przypadków DM PaC-zależna rozpoczyna się zwykle 2 lata przed zdiagnozowaniem raka [1]. Utrata masy ciała często poprzedza rozwój DM. Patel i wsp. opisali przypadek kobiety w średnim wieku, u której stwierdzono hiperglikemię i rozpoznano DM, a następnie na podstawie oceny materiału biopsyjnego potwierdzono obecność przerzutowego PaC [5]. Rak trzustki wiąże się ze złym rokowaniem, ponieważ jest on zwykle wykrywany w zaawansowanym stadium choroby, co wynika z tego, że objawy zwykle pojawiają się późno. Aby istotnie zwiększyć odsetek długookresowych przeżyć, konieczne jest wczesne wykrywanie PaC. Dane z badań oceniających związek między DM a PaC wskazują, że o ile długoletnia DM może być przyczyną raka trzustki,

to nowo wykryta DM jest objawem tego nowotworu [1, 6]. Z uwagi na słaby związek między DM typu 2 a PaC, stosunkowo niską zapadalność na PaC i częste występowanie w populacji ogólnej DM typu 2, badania przesiewowe wszystkich chorych z długim czasem trwania DM w kierunku tego nowotworu nie byłyby efektywne kosztowo. Niemniej nowo rozpoznana DM wtórna do choroby nowotworowej może być użytecznym klinicznie objawem utajonego PaC [1]. Cukrzycę *de novo* stwierdza się u niemal 50% wszystkich chorych z PaC, a kilka linii dowodowych wskazuje, że rozwój DM jest spowodowany tym nowotworem [7, 8]. Najnowsze badania wykazały, że PaC wykryty na początku DM jest zwykle resekcyjny [8]. U chorych z nowo rozpoznaną DM należy wykonać badanie USG jamy brzusznej. W wybranych przypadkach, w których nie ma klinicznego podejrzenia ani ryzyka PaC, dalsza diagnostyka powinna obejmować ocenę markerów nowotworowych, takich jak antygeny CA 19-9 i rakowo-łożowy (CEA, *carcinoembryonic antigen*). Obydwa te markery wykazują dodatnią korelację z DM PaC-zależną [9].

Podobnie jak w DM typu 2, w DM PaC-zależnej występuje dysfunkcja komórek  $\beta$  i insulinooporność tkanek obwodowych. Niskie stężenie peptydu C, obserwowane w przypadku przedstawionej pacjentki, może wskazywać na możliwe współistnienie czynników przyczyniających się do insulinooporności i zmniejszonego wydzielania insuliny (czynniki o działaniu hamującym produkowane przez komórki nowotworowe lub w wyniku procesu immunologicznego indukowanego przez nowotwór). Dane kliniczne i laboratoryjne potwierdzają hipotezę, że DM związana z PaC jest zjawiskiem paraneoplastycznym, ale jego mediatory biochemiczne nie zostały dobrze poznane [4]. Jednym z takich potencjalnych biomarkerów jest adrenomedullina, która przypuszczalnie jest mediatorem w procesie prowadzącym do dysfunkcji komórek  $\beta$  w DM PaC-zależnej [10]. Osoby z nowo rozpoznaną DM stanowią grupę wysokiego ryzyka, w której możliwe byłoby przeprowadzenie badań przesiewowych w celu wykrycia PaC, w czasie gdy rak jest jeszcze bezobjawowy. Jednak sukces strategii wykorzystującej nowo rozpoznaną DM jako marker bezobjawowego raka będzie zależał od zdolności do zróżnicowania między DM PaC-zależną a częściej występującą DM typu 2. Kliniczne rozróżnienie między tymi postaciami DM jest czasami trudne. Dalsze badania powinny się skupić na wyjaśnieniu patogenezy i zidentyfikowaniu mediatorów DM PaC-zależnej w celu opracowania biomarkerów pozwalających rozpoznać DM PaC-zależną u osób z DM *de novo*.

Podsumowując, nowo wykryta hiperglikemia została uznana za marker wczesnego, bezobjawowego PaC. W przyszłości nowo wykryta hiperglikemia lub

DM mogą być pierwszym kryterium przesiewowym w badaniach w kierunku PaC.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### PIŚMIENNICTWO

1. 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(1): 88–95, doi: [10.1016/S1470-2045\(08\)70337-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70337-1), indexed in Pubmed: [19111249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19111249/).
2. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(11): 1366–72; quiz 1301, doi: [10.1016/j.cgh.2006.06.024](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.06.024), indexed in Pubmed: [16945591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945591/).
3. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, et al. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(7): 423–433, doi: [10.1038/nrgastro.2013.49](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.49), indexed in Pubmed: [23528347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23528347/).
4. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus.

*Gastroenterology.* 2008; 134(4): 981–987, doi: [10.1053/j.gastro.2008.01.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.039), indexed in Pubmed: [18395079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395079/).

5. Patel R, Ede J, Collins J, et al. Pancreatic cancer presenting as new-onset diabetes. *Case Rep Oncol.* 2014; 7(1): 171–174, doi: [10.1159/000360812](https://doi.org/10.1159/000360812), indexed in Pubmed: [24748867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748867/).
6. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA.* 1995; 273(20): 1605–1609, indexed in Pubmed: [7745774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7745774/).
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, indexed in Pubmed: [8098623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8098623/).
8. Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, et al. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 182(4): 897–903, doi: [10.2214/ajr.182.4.1820897](https://doi.org/10.2214/ajr.182.4.1820897), indexed in Pubmed: [15039161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15039161/).
9. Guo Q, Kang M, Zhang Bo, et al. Elevated levels of CA 19-9 and CEA in pancreatic cancer-associated diabetes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 136(11): 1627–1631, doi: [10.1007/s00432-010-0820-0](https://doi.org/10.1007/s00432-010-0820-0), indexed in Pubmed: [20174821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20174821/).
10. Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N, et al. Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in  $\beta$  cells and mice. *Gastroenterology.* 2012; 143(6): 1510–1517. e1, doi: [10.1053/j.gastro.2012.08.044](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.044), indexed in Pubmed: [22960655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22960655/).

