

Diabete e rischio di tumore del pancreas

Un'analisi combinata di 15 studi caso-controllo

Valentina Rosato

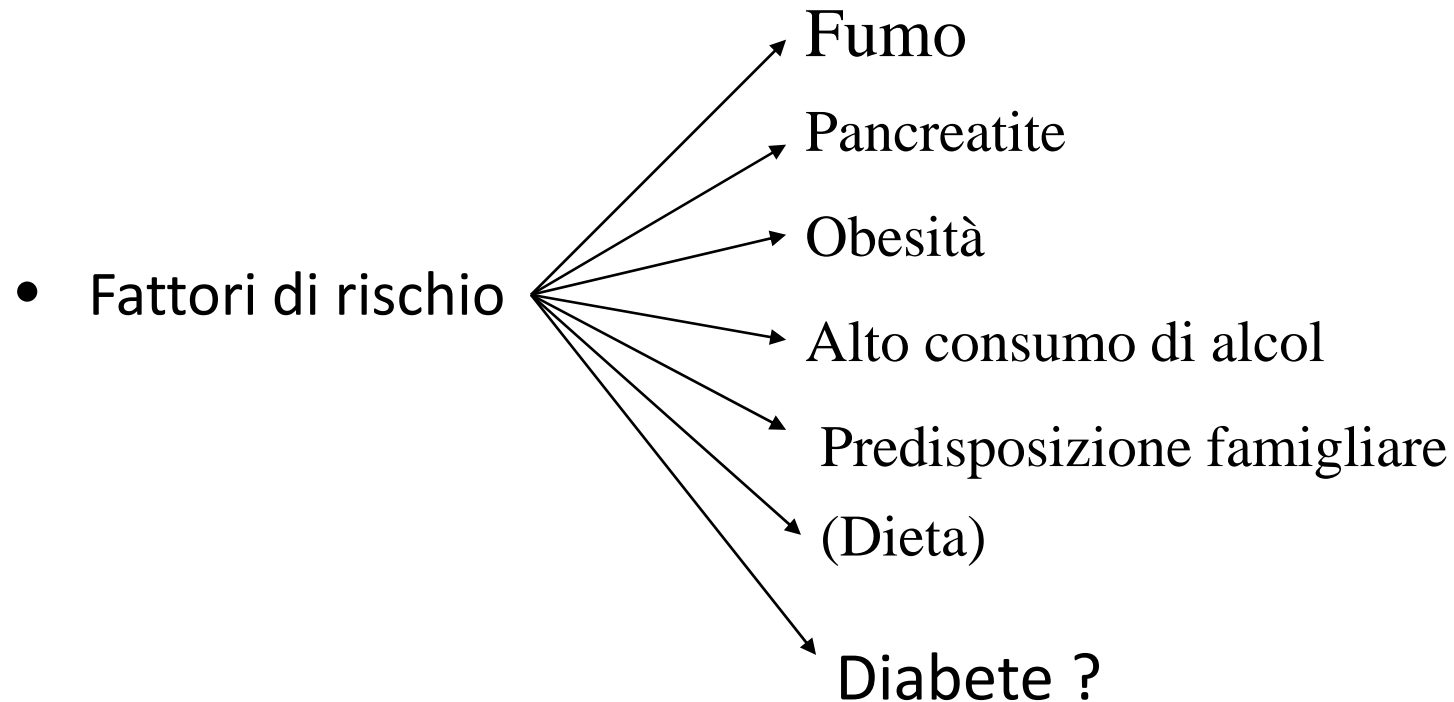
Department of Epidemiology, IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano, Italy.

Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Italy.



Tumore del pancreas

- Rappresenta la 4° causa di morte nei paesi occidentali nelle donne e la 5° negli uomini



Meta-analisi

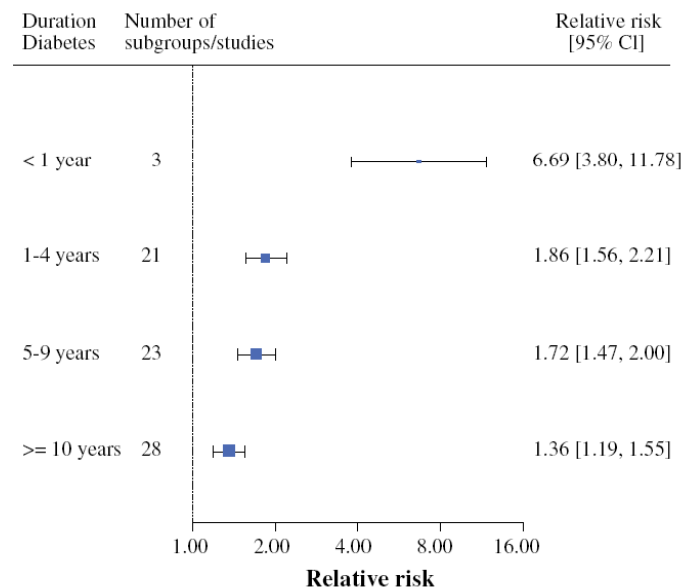
associazione tra diabete e tumore del pancreas

Numero di studi inclusi						
Autore	Anno	Coorte	Caso-controllo	Totale	RR	IC 95%
Everhart and Wright	1995	9	11	20	2.10	1.60–2.80
Huxley al al.	2005	19	17	36	1.82	1.66–1.89
Ben al al.	2011	35	0	35	1.94	1.66–2.27
Batabyal al al.	2013	50	39	88	1.97	1.78–2.18

Meta-analisi

associazione tra diabete e tumore del pancreas

Numero di studi inclusi						
Autore	Anno	Coorte	Caso-controllo	Totale	RR	IC 95%
Everhart and Wright	1995	9	11	20	2.10	1.60–2.80
Huxley al al.	2005	19	17	36	1.82	1.66–1.89
Ben al al.	2011	35	0	35	1.94	1.66–2.27
Batabyal al al.	2013	50	39	88	1.97	1.78–2.18



Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, and Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2453-62.

Obiettivo dello studio

- 1) Ulteriore definizione e quantificazione dell'associazione tra diabete e il rischio di tumore del pancreas
- 2) Valutazione del rischio in relazione alla durata di diabete
- 3) Quantificazione dell'associazione con i farmaci per il trattamento del diabete (ipoglicemici orali, insulina)

Pancreatic Cancer Case-Control Consortium



- Consorzio costituito da 15 studi caso-controllo condotti nel nord America (N=9) , Europa (N=4, di cui 2 Italiani), Australia (N=1) , o multicentrici (N=1) tra gli anni 1983-2012 sul tumore dell'adenocarcinoma esocrino del pancreas
- Scopo: individuare e divulgare le cause di tumore del pancreas attraverso analisi combinate (o pooled analisi) dei dati

PanC4: gli studi

Paese, Studio	Periodo di studio	Tipo di controlli	Casi (N=8305)		Controlli (N=13.987)	
			Uomini: Donne	Range età (mediana)	Uomini: Donne	Range età (mediana)
<i>North America</i>						
LSU; Louisiana [16]	2001-2006	Population	33:36	32-86 (68)	78:80	33-90 (67)
Mayo Clinic; Minnesota [17]	2000-2007	Hospital	624:513	29-92 (68)	626:665	27-97 (70)
MDACC; Texas [18]	2000-2006	Hospital visitors	539:335	28-87 (63)	495:295	31-84 (61)
MSKCC; New York [19]	2003-2008	Hospital visitors	262:244	32-89 (64)	142:205	27-84 (58)
NCI; Georgia, Michigan, New Jersey [20]	1986-1989	Population	250:243	32-79 (63)	1364:782	30-81 (62)
Penn State [21]	1985-1993	Hospital	392:287	29-82 (61)	348:256	28-83 (61)
Toronto; Canada [22]	2003-2007	Population	302:238	20-89 (65)	177:136	40-79 (67)
UCSF; California [23]	1995-1999	Population	287:240	32-85 (65)	879:818	32-85 (66)
UMN; Minnesota [24]	1994-1998	Population	152:103	25-92 (68)	381:295	25-94 (68)
<i>Europe</i>						
Central Europe [25]	2004-2012	Population	475:361	29-94 (64)	544:468	21-90 (61)
Greece [26]	1990-1992	Hospital	115:66	32-90 (67)	115:66	37-88 (68)
		Hospital visitors			115:66	34-85 (65)
Italy [27]	1991-2008	Hospital	174:148	34-80 (63)	348:304	34-80 (63)
Milan [28]	1983-1999	Hospital	229:133	17-86 (60)	1140:409	21-84 (56)
<i>Australia</i>						
Queensland [29]	2007-2011	Population	426:288	29-98 (67)	424:287	34-94 (67)
<i>International</i>						
SEARCH; Canada, Europe, Australia [30]	1983-1989	Population	447:363	32-86 (65)	858:821	28-87 (65)

LSU, Louisiana State University; MDACC, MD Anderson Cancer Center; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NCI, National Cancer Institute; SEARCH, Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans; UCSF, University of California, San Francisco; UMN, University of Minnesota.

Analisi statistiche

Analisi aggregate :

considerare i dati come un unico dataset e calcolare gli odds ratios (OR) usando modelli di regressione logistica multivariabile aggiustati per la variabile che identifica lo studio, oltre che per i potenziali fattori confondenti*

* Età, sesso, razza/etnia, istruzione, indice di massa corporea, fumo, consumo di alcol, diagnosi di pancreatite.

Diabete e tumore del pancreas

	Casi (N=8305)		Controlli (N=13.987)		OR ^a (IC 95%)
	No.	(%)	No.	(%)	
Diabete					
No	6404	(77.1)	12629	(90.3)	1 ^b
Sì	1767	(21.3)	1284	(9.2)	2.39 (2.19-2.61)
<i>Missing</i>	<i>134</i>	<i>(1.6)</i>	<i>74</i>	<i>(0.5)</i>	
Diabete ≥2 anni prima la diagnosi di tumore/ data intervista					
No	6404	(82.3)	12,629	(91.2)	1 ^b
Sì	1155	(14.9)	1087	(7.9)	1.90 (1.72-2.09)
<i>Missing</i>	<i>221</i>	<i>(2.8)</i>	<i>128</i>	<i>(0.9)</i>	

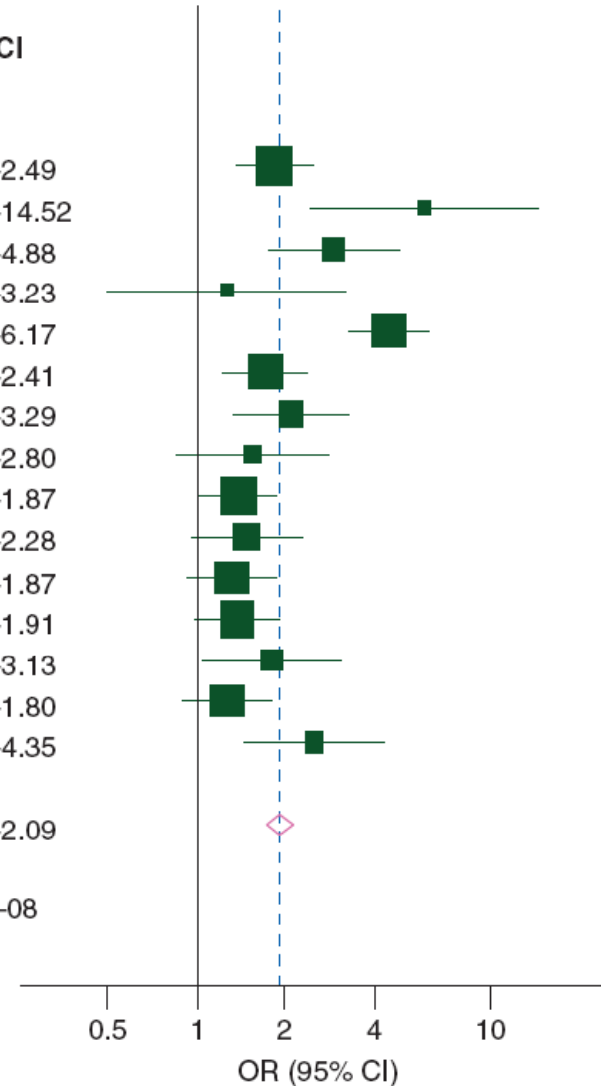
^a Odds ratio calcolati da modelli di regressione logistica aggiustati per studio, centro (per studi multicentrici), età, sesso, razza/etnia, istruzione, indice di massa corporea, fumo, consumo di alcol, diagnosi di pancreatite.

^b categoria di riferimento

OR studio-specifici

per diagnosi di diabete due anni o più precedenti la diagnosi di tumore (casi) o intervista (controlli)

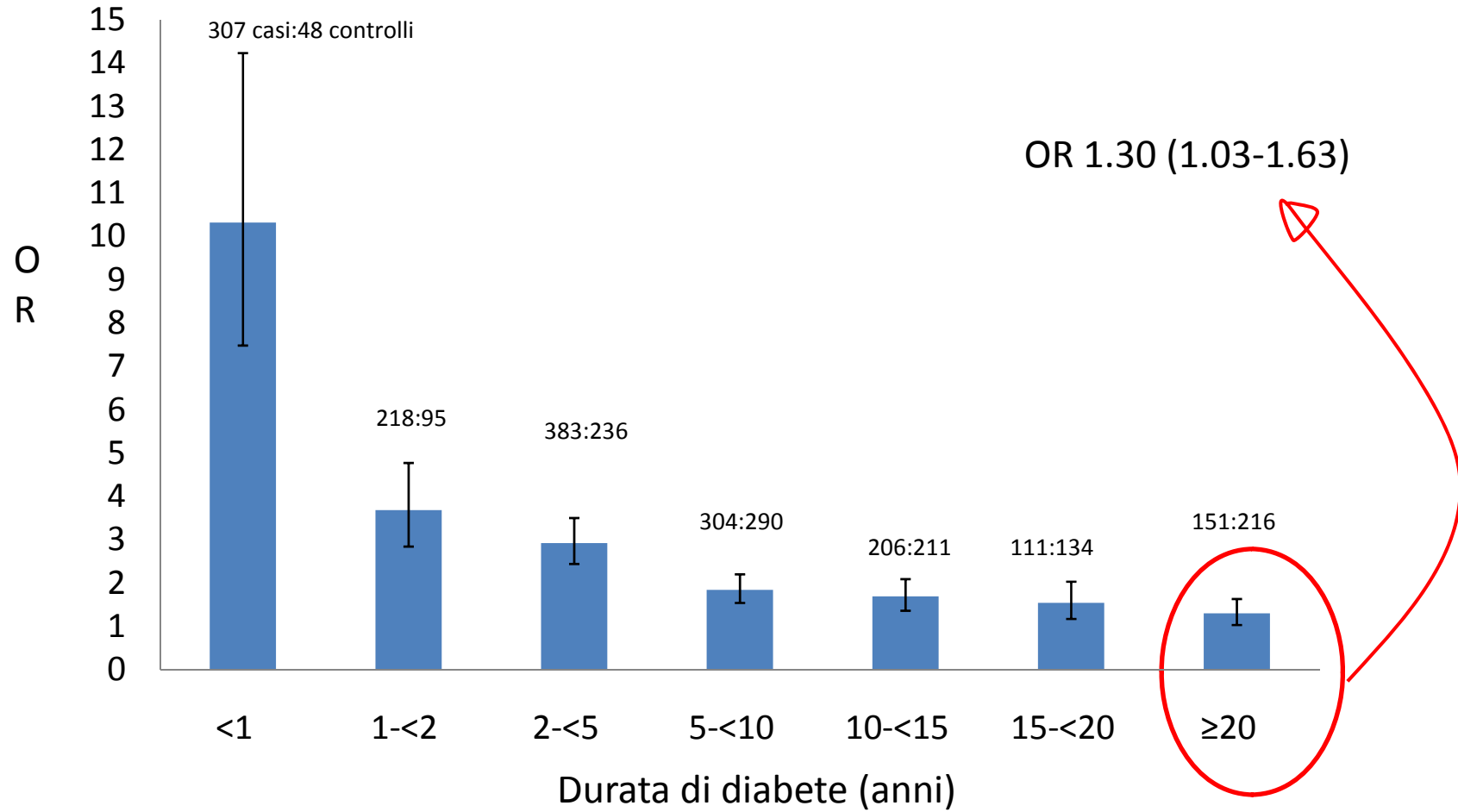
Study	Never Ca:Co	Ever Ca:Co	OR	95% CI
Central Europe	602:892	155:94	1.84	1.36–2.49
Greece	147:348	21:13	5.97	2.45–14.52
Italy	265:615	39:34	2.93	1.76–4.88
LSU	56:133	10:20	1.27	0.50–3.23
Mayo Clinic	745:1130	201:63	4.49	3.27–6.17
MDACC	638:694	131:77	1.72	1.23–2.41
Milan	316:1460	37:74	2.10	1.34–3.29
MSKCC	374:320	65:20	1.55	0.86–2.80
NCI	404:1887	83:245	1.39	1.03–1.87
Penn State	580:555	66:42	1.48	0.96–2.28
Queensland	572:619	103:81	1.32	0.93–1.87
SEARCH	666:1544	74:115	1.38	1.00–1.91
Toronto	438:274	79:22	1.81	1.05–3.13
UCSF	452:1534	62:143	1.27	0.90–1.80
UMN	149:624	29:44	2.51	1.45–4.35
Pooled	6404:12629	1155:1087	1.90	1.72–2.09



Heterogeneity between studies: χ^2 (14df) = 66; $P = 1.2e-08$

LSU, Louisiana State University; MDACC, MD Anderson Cancer Center; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NCI, National Cancer Institute; SEARCH, Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans; UCSF, University of California, San Francisco; UMN, University of Minnesota.

Durata di diabete



Trattamenti per il diabete (1/2)

	Casi		Controlli		OR (95% CI)
	N.	(%)	N.	(%)	
Uso di antidiabetici orali ^a					
No	184	(23.9)	185	(24.4)	1
Sì	496	(64.3)	543	(71.7)	0.92 (0.69-1.23)
<i>Missing</i>	91	(11.8)	29	(3.8)	
Durata dell'uso di antidiabetici orali (anni) ^b					
No uso	61	(17.5)	42	(13.4)	1
<5	93	(26.7)	94	(29.9)	0.79 (0.44-1.41)
5-<10	53	(15.2)	74	(23.6)	0.56 (0.30-1.05)
10-<15	33	(9.5)	40	(12.7)	0.57 (0.27-1.18)
≥15	21	(6.0)	35	(11.2)	0.31 (0.14-0.69)
<i>Missing</i>	87	(25.0)	29	(9.2)	
<i>p-value for trend</i>					0.002



^a Informazione disponibile in 7 studi: Central Europe, Mayo Clinic, MD Anderson Cancer Center (MDACC), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), National Cancer Institute (NCI), Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer (SEARCH), and University of California, San Francisco (UCSF). ^b Informazione disponibile in 3 studi: Central Europe, MDACC, and UCSF.

Trattamenti per il diabete (2/2)

	Casi		Controlli		OR ^a (95% CI)
	N.	(%)	N.	(%)	
Uso di insulina ^a					
No	407	(50.9)	547	(68.3)	1 ^c
Sì	360	(45.0)	237	(29.6)	2.66 (2.07-3.43)
<i>Missing</i>	33	(4.1)	17	(2.1)	
Durata dell'uso di insulina (anni) ^b					
No uso	245	(48.5)	456	(67.7)	1 ^c
<5	134	(26.5)	58	(8.6)	5.60 (3.75-8.35)
5-<10	37	(7.3)	43	(6.4)	1.87 (1.08-3.23)
10-<15	24	(4.8)	41	(6.1)	1.66 (0.90-3.06)
≥15	24	(4.8)	56	(8.3)	0.95 (0.53-1.70)
<i>Missing</i>	41	(8.1)	20	(3.0)	
<i>p-value for trend</i>					0.065



^aInformazione disponibile in 8 studi: Central Europe, Mayo Clinic, MDACC, MSKCC, NCI, SEARCH, UCSF, and University of Minnesota.

^bInformazione disponibile in 5 studi: Central Europe, MDACC, NCI, SEARCH, and UCSF studies.

Conclusioni (1/2)

- Questo studio collaborativo di 15 studi caso-controllo internazionali su 8000 casi di tumore del pancreas conferma un rischio di sviluppare il tumore del pancreas 2 volte superiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici
- Circa il 20% dei casi diabetici ha una diagnosi di diabete entro 1 anno dalla diagnosi di tumore e mostrano un eccesso di rischio molto elevato
- Il rischio di tumore del pancreas tende a diminuire con l'aumento della durata di diabete, tuttavia un aumento del rischio (30%) permane dopo 20 anni dalla diagnosi di diabete

Conclusioni (2/2)

- Gli antidiabetici orali diminuiscono il rischio di tumore del pancreas dopo 15 anni di utilizzo. Al contrario, l'insulina aumenta il rischio di sviluppare il tumore del pancreas e il rischio è evidente, in particolare, per una breve durata.
- Punti di forza dello studio: ampia casistica, aggiustamento per fattori confondenti, valutazione del rischio in relazione alla durata di diabete, informazione sul trattamento del diabete

Acknowledgement

- Tutti i partecipanti del Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4)
- Cristina Bosetti, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Donghui Li, University of Texas, Houston, TX, USA
- Gloria M. Petersen, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- Carlo La Vecchia, Università degli Studi di Milano



	Cases		Controls		OR ^a (95% CI)
	N.	(%)	N.	(%)	
Duration of diabetes (yrs)					
No diabetes	6404	(77.1)	12629	(90.3)	1 ^b
<1	307	(3.7)	48	(0.3)	10.32 (7.48-14.23)
1-<2	218	(2.6)	95	(0.7)	3.68 (2.84-4.77)
2-<5	383	(4.6)	236	(1.7)	2.92 (2.44-3.50)
5-<10	304	(3.7)	290	(2.1)	1.84 (1.54-2.20)
10-<15	206	(2.5)	211	(1.5)	1.69 (1.36-2.09)
15-<20	111	(1.3)	134	(1.0)	1.54 (1.17-2.03)
≥20	151	(1.8)	216	(1.5)	1.30 (1.03-1.63)
<i>Missing</i>	221	(2.7)	128	(0.9)	
<i>p-value for trend</i>					<0.0001
Age at diabetes diagnosis ^c					
No diabetes	6404	(82.3)	12629	(91.2)	1 ^b
<30 yrs	28	(0.4)	38	(0.3)	1.46 (0.85-2.48)
≥30 yrs	1127	(14.9)	1049	(7.6)	1.91 (1.73-2.12)
<i>Missing</i>	221	(2.8)	128	(0.9)	

The mechanisms underlying the relationship between diabetes and pancreatic cancer are complex [8, 30]. The excess pancreatic cancer risk for a recent diagnosis of diabetes is compatible with the hypothesis that diabetes is, at least in part, an early manifestation or a consequence of pre-clinical pancreatic cancer [31–33]. Pancreatic cancer has been shown to cause diabetes, the so-called Type 3c diabetes, by inducing beta-cell dysfunction and peripheral insulin resistance, suppressing insulin secretion, and impairing proinsulin conversion [34–36]. Diabetes induced by pancreatic cancer is usually resolved after pancreatic tumor resection [32, 37]. Early symptoms of pancreatic cancer may also favor the diagnosis of diabetes (or vice versa), thus partly explaining the excess risk in patients with a recent diagnosis of diabetes. To reduce the possibility of reverse causation or diagnostic bias, we have focused our analyses on diabetes diagnosed 2 or more years before cancer diagnosis. Diabetes is associated with hyperglycemia, insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and up-regulated levels of insulin-like growth factors (IGFs) [8, 38]. Peripheral insulin resistance 5 or 10 years before pancreatic cancer diagnosis has been related to an increased pancreatic cancer risk [39]. High insulin concentrations may directly be involved in the etiology of pancreatic cancer, as insulin is a growth promoter and mitogen in pancreatic cell lines [40, 41]. Moreover, IGF-1 and its receptors can decrease apoptosis and increase proliferation, invasion, and angiogenesis [42], and possibly increase pancreatic cancer risk [43]. The association between diabetes and pancreatic cancer might also be mediated by obesity—one of the major determinants of Type 2 diabetes mellitus and a known risk factor for pancreatic cancer [44].

Pancreatic Cancer Case-Control Consortium



- Consorzio costituito da **15 studi caso-controllo condotti nel nord America (N=9), Europa (N=4, di cui 2 Italiani), Australia (N=1) e internazionale (N=1) tra gli anni 1980/1990 and 2012** sul tumore dell'adenocarcinoma esocrino del pancreas

- Scopo: individuare e divulgare le cause di tumore del pancreas attraverso analisi combinate (pooled analisi) dei dati

- Pubblicazioni:

➤ **fumo** (Bertuccio P, et al. Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2011;22:1420-6.; Bosetti C et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2012;23:1880-8.)

➤ **consumo di alcol** (Lucenteforte E et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2012;23:374-82.)

➤ **pancreatite** (Duell EJ et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2012;23:2964-70.)

➤ **altre patologie, i.e., ulcera, allergie, diabete** (Bosetti C et al. Ulcer, gastric surgery and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2013;24:2903-10.; Olson SH et al. Allergies and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Am J Epidemiol 2013;178:691-700; Bosetti C, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Ann Oncol 2014;25:2065-72.)