



Frecuencia de cáncer hepatobiliopancreático y su relación con diabetes mellitus en pacientes del Hospital Universitario de Maracaibo

Autores Clara Fox,¹ Maribel Lizarzábal,¹ Zahira Prado¹ y Edgardo Mengual^{1,2}

Afiliaciones ¹Postgrado de Gastroenterología, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia con sede en el Hospital Universitario de Maracaibo. ²Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.
clarafoxcuevas@gmail.com

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2014;68(3):94-98. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Clara Fox

Correo: clarafoxcuevas@gmail.com

Fecha de recepción: 01 de octubre 2014. Fecha de revisión: 02 de diciembre 2014. Fecha de aprobación: 05 de diciembre 2014.

Resumen

La diabetes mellitus se ha asociado con la presencia de algunos tipos de cáncer del tracto digestivo, sobre todo en los últimos años se ha relacionado con el cáncer de hígado, el páncreas y las vías biliares. Es por ello que se realizó el presente estudio retrospectivo con el objetivo de determinar la frecuencia del cáncer hepatobiliopancreático y su asociación con la presencia de diabetes en pacientes del Hospital Universitario de Maracaibo durante el periodo 2006-2012. Noventa y siete casos fueron registrados; con diagnóstico de neoplasias hepáticas malignas primarias (hepatocarcinoma-colangiocarcinoma intrahepático) 26,8%, Colangiocarcinomas extrahepáticos distales 21,6%, tumor de Klatskin 16,5%, cáncer de páncreas 10,3%, tumor periampular 5,2% y tumor de vesícula biliar 5,2%. En los pacientes diabéticos los tumores más frecuentes fueron el cáncer de páncreas y neoplasias hepáticas malignas primarias (94,8%, $p < 0,01$). No se observó en el resto de los pacientes estudiados asociación significativa entre el diagnóstico de cáncer con la presencia de diabetes. Se necesitan estudios prospectivos con el fin de establecer los factores que pudieran influir en la génesis del cáncer en los pacientes diabéticos, tales como el tipo de tratamiento, alteraciones metabólicas y otros factores inflamatorios que pudiesen estar involucrados.

Palabras clave: cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de vías biliares, diabetes, factores de riesgo.

HEPATOBILIOPANCREATIC CANCER FREQUENCY AND ITS RELATIONSHIP TO DIABETES MELLITUS IN PATIENTS OF THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO

Summary

Diabetes mellitus has been associated with the presence of some types of cancer of the digestive tract, especially in recent years has been linked to cancer of the liver, pancreas and bile ducts. That is why we undertook the present retrospective study in order to determine the frequency of hepatobiliopancreatic cancer and its association with the presence of diabetes in patients at Maracaibo University Hospital during the period 2006-2012. 97 cases were reported, with a diagnosis of primary hepatic malignancies (hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma) 26.8% 21.6% distal extrahepatic cholangiocarcinoma, Klatskin tumor 16.5% 10.3% pancreatic cancer, tumor periampullar 5.2% and gallbladder tumor 5.2%. In diabetic patients, the most common tumors were pancreatic cancer and primary hepatic malignancies (94.8%, $p < 0,01$). It was not observed in the rest of the patients significant association between cancer diagnosis and the presence of diabetes. Prospective studies are needed in order to establish the factors that may influence the genesis of cancer in diabetic patients, such as the type of treatment, metabolic and inflammatory factors that may be involved.

Key words: Liver cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, Diabetes mellitus, indicators of systemic inflammation.





Introducción

El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Cada año, decenas de millones de personas son diagnosticadas con cáncer, y más de la mitad de éstas terminan falleciendo por dicha enfermedad. De esta manera en muchos países, el cáncer ocupa la segunda causa más común de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares.¹

En Venezuela, según los datos oficiales, un promedio de 3.621 venezolanos (3.20%) murieron cada año del primer quinquenio del siglo XXI, por cinco causas hepatobiliares (enfermedades del hígado, hepatitis viral, trastornos de la vesícula y vías biliares, malformaciones congénitas de la vesícula biliar, de los conductos biliares y del hígado y tumores de hígado, vesícula y vías biliares) indicadores que reflejan las condiciones de vida de nuestra población.²

En el servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo, en el periodo 2003-2007, se determinó las características epidemiológicas, clínicas y morfológicas de las lesiones de ocupación de espacio hepáticas en pacientes atendidos en la consulta externa y se encontró por orden de frecuencia la presencia de hemangiomas, quistes hepáticos, tumores metastásicos, abscesos hepáticos y en quinto lugar hepatocarcinoma siendo la mayoría de ellos asintomáticos.³

Se han descrito múltiples factores asociados a la génesis de neoplasias gastrointestinales y se ha visto que tanto la diabetes como la obesidad aumentan el riesgo de algunos tipos de éstas, es así como en la diabetes mellitus predominan el de hígado, páncreas, y en la obesidad, endometrio, esófago, mama, riñón y cáncer colorrectal. Los posibles mecanismos biológicos que explican esta asociación preferentemente son la hiperinsulinemia (Ej: insulina/IGF-I), la hiperglicemia y el proceso crónico inflamatorio mediado por las citocinas.³ En el hepatocarcinoma por ejemplo, la relación entre factores metabólicos y enfermedades hepáticas crónicas como la hepatitis B y C se han convertido recientemente en un tema relevante pero los mecanismos que promueven la hepatocarcinogénesis aun no están bien dilucidados; sin embargo la desregulación de adipocinas inducidas por la obesidad, citocinas liberadas por el tejido adiposo tales como leptina, adiponectina, TNF- α e IL-6 son algunos involucrados en la patogénesis y continúan en estudio.⁴

Diferentes estudios realizados sobre la relación entre el cáncer y la diabetes mellitus, han identificado la presencia de factores de riesgos comunes a todos los individuos con cáncer, es decir, independientes de la diabetes (la edad avanzada, el sexo, los antecedentes familiares de cáncer, el sedentarismo, el hábito tabáquico, el hábito alcohólico, la infección por el virus de la hepatitis B y C) y un grupo de posibles factores de riesgo que están en estrecha asociación con la fisiopatología de ésta enfermedad. Entre éstos últimos, se encuentran la obesidad, IGF-1 (Factor de crecimiento parecido a la Insulina -1), la hiperinsulinemia, las altas concentraciones de adipocinas, los metabolitos de las hormonas esteroideas y la elevada producción de especies reactivas de oxígeno.⁵ Del mismo modo, el exceso de peso supone diversas consecuencias sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio, digestivo, osteoarticular, reproductor y endocrino-metabólico. Ade-

más se cree que existen relaciones estrechas entre la obesidad y algunos tipos de tumores malignos relacionados con el sistema gastrointestinal, como el cáncer de colon y recto así como el cáncer de vesícula biliar, cuya mayor incidencia posiblemente esté influenciada por factores de inherentes al tipo de dieta.⁶

Las evidencias sugieren que las personas con diabetes están en riesgo mayor de padecer muchas formas de cáncer, compartiendo de esta manera diferentes factores de riesgo, pero los posibles vínculos biológicos entre la diabetes y el cáncer aún no son del todo conocidos. Algunos estudios sugieren que ciertos fármacos utilizados para tratar la hiperglicemia asociada a la diabetes, están relacionados con un riesgo aumentado de padecer cáncer, mientras que otros estudios sugieren que éstos fármacos se comportan como un factor protector.³ En este sentido, la metformina, una droga ampliamente utilizada en el tratamiento de la diabetes, recientemente es motivo de gran atención por su probable efecto en la reducción del riesgo de padecer cáncer. Estudios realizados parecen indicar que éste fármaco inhibe el crecimiento de células cancerosas *in vitro* e *in vivo*.⁷

Por todo lo anteriormente descrito se realizó un estudio retrospectivo con el propósito de determinar la frecuencia de diabetes en pacientes con diagnóstico de cáncer hepatobiliopancreático en el Hospital Universitario de Maracaibo durante el periodo 2006 al 2012 y del describir los factores de riesgo encontrados en ambas entidades.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo tras la revisión de historias clínicas, teniendo como criterios de selección los diagnósticos de cáncer hepatobiliopancreático (hígado, páncreas o vías Biliares) durante el periodo 2006 - 2012 encontrándose un total de 97 historias. Se investigó la presencia o no de diabetes en estos pacientes y los factores de riesgo recogidos en las mismas.

Para la recolección de los datos se realizó un instrumento en el cual se reportó las características socio demográficas (numero de historia, edad, sexo, procedencia, nivel educativo, ocupación), características clínicas (tipo de cáncer, presencia de diabetes, tiempo de evolución, tratamiento, índice de masa corporal, datos de laboratorio correspondientes a glicemia, HbA1c, perfil lipídico, serología para hepatitis), hábitos (alcohol, tabaco y la frecuencia de ambos).

El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación de estadística descriptiva, los resultados se expresaron en frecuencia relativa porcentual, promedio y desviación estándar. Se aplicó el test Chi cuadrado (χ^2) para establecer asociación entre diabetes y tipo de cáncer. Se empleó el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS), versión 17.0, expresándose los resultados a través de las medidas de tendencia central y dispersión presentándose cuadros y tablas.

Resultados

Al caracterizar la población en estudio, se registraron 97 casos con los diagnósticos de cáncer de hígado, páncreas y vías biliares representados de la siguiente manera por orden de frecuen-



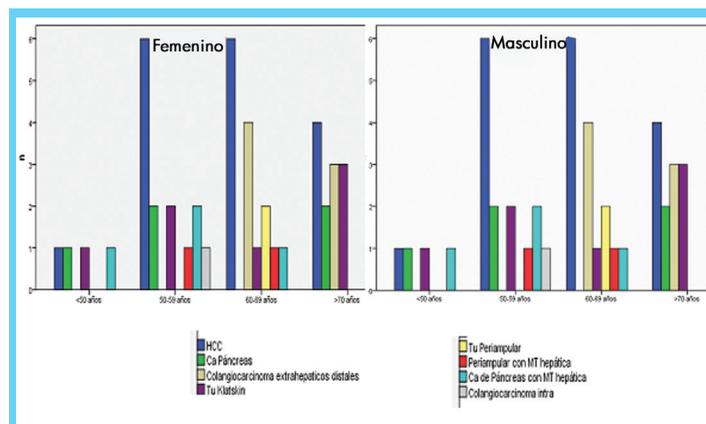


Figura 4 Distribución de frecuencia de cáncer hepatobiliopancreático según edad y género en el Hospital Universitario de Maracaibo periodo desde 2006 hasta 2012.

Con respecto a factores de riesgo encontrados, se reportó cifras de glicemia en ayunas hallándose en un 66% (64 casos) por debajo de 110 mg/dl. El 23% tenían hipertensión arterial. 21% cirróticos, la mayoría correspondían a hepatocarcinoma. La serología para hepatitis B estuvo reportada positiva en 3 casos (13%) correspondiendo a 4 casos de hepatocarcinoma. El hábito alcohólico y tabáquico estuvo presente en 54,6% y 38,1% de los casos respectivamente. Otros factores como frecuencia de hábito alcohólico y tabáquico no fueron registrados, así como también el tiempo de evolución de la diabetes y tratamiento, niveles de HbA1c, índice de masa corporal y perfil lipídico.

En cuanto a las características socio demográficas referidas a nivel educativo y escala socioeconómica tampoco fueron registradas. Se aplicó el test Chi cuadrado para establecer asociación entre diabetes y tipo de cáncer encontrándose significancia estadística entre los pacientes diabéticos con cáncer de páncreas y hepatocarcinoma (65,2%, $p < 0,01$).

Discusión

En el presente estudio podemos observar que de acuerdo a la frecuencia, se reportaron con mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de neoplasias hepáticas malignas primarias (hepatocarcinoma/colangiocarcinoma intrahepático), seguidamente por el tumor de klatskin y cáncer de páncreas. Epidemiológicamente, expertos reportan que el hepatocarcinoma tiene variaciones geográficas. Las regiones de alta incidencia geográfica corresponden a países del oriente y el África subsahariana (15-100 casos x 100.000 habitantes/año), de mediana incidencia países del área mediterránea (5-10 casos x 100.000 habitantes/año), y de baja incidencia países del norte de Europa, Australia y América (3-5 casos x 100.000 habitantes/año). Estas variaciones geográficas van en paralelo a factores raciales y/o genéticos así como factores ambientales.⁸ En países como en Venezuela cuya incidencia va ligada etiopatogénicamente al virus de la hepatitis B y C; y esteatohepatitis alcohólica, pudiésemos inferir que la incidencia vaya en aumento de acuerdo a estas cifras.

Los colangiocarcinomas son pocos frecuentes abarcando un 3% de las neoplasias digestivas pero corresponden a la segunda

causa más común (10-25%) de neoplasias hepáticas malignas primarias a nivel mundial, así mismo mencionan los factores que más se han asociado a este tipo de neoplasias en donde la hepatolitis, colangitis esclerosante primaria, toxinas, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por virus B y C, cirrosis, diabetes, obesidad y hábito tabáquico son los principales asociados.⁹ Con respecto al cáncer de páncreas, esta neoplasia es la más frecuente en los países desarrollados y que en su mayoría es un tumor maligno de mal pronóstico por el estadio avanzado en el que se suele diagnosticar, lo que a su vez limita las posibilidades de un adecuado tratamiento curativo. Esto a su vez hace que más del 95% de los pacientes que lo padecen fallezcan debido a la propia enfermedad y muchos pueden llegar a no ser registrados lo que pudiese explicar el porqué en nuestra revisión se halla encontrado en tercer lugar.¹⁰

En relación a la presencia de diabetes en estos tipos de cáncer como probable factor asociado, se obtuvo un bajo porcentaje de casos (23,7%). Sin embargo, se detectó que los pacientes con cáncer de páncreas y hepatocarcinoma fueron que mayormente tenían este antecedente. Estudios realizados al respecto son controversiales, por tal razón se desconoce si la diabetes es un factor de riesgo o es un producto de la lesión producida por el hepatocarcinoma o el cáncer de páncreas. En muchos casos al parecer la diabetes ocurre como consecuencia del desarrollo del tumor pancreático y cabe aquí la importancia del tiempo de evolución de la diabetes la cual no es registrada en la mayoría de los casos revisados lo que dificulta la interpretación de esta asociación. Existen varios estudios publicados sobre el hepatocarcinoma que demuestran que la incidencia de este tipo de neoplasia es mayor en pacientes con diabetes mellitus y que ésta a su vez corresponde a un factor de riesgo relevante en el desarrollo de enfermedad hepática.¹¹⁻¹⁴ Es importante destacar que a pesar del poco porcentaje de los casos registrados como diabéticos por ser un estudio retrospectivo basado en revisión de historias médicas está sujeto al mal llenado de las mismas y falla en la obtención de información lo que permite un sesgo en los resultados, sin embargo la mayoría de los pacientes presentaban glicemias en ayunas normales, mas esto también está sujeto a otras variables tales como ayuno prolongado y tipo de dieta. Del mismo modo es importante tomar en cuenta que no se evaluaron en este tipo de pacientes otras variables metabólicas tales como perfil lipídico, índice de masa corporal, HbA1c, glicemias postprandiales que pudiesen orientar más hacia el estado metabólico de los mismos y permitir un mejor análisis.

Lai y colaboradores,¹⁵ demostraron que la incidencia de carcinoma hepatocelular fue dos veces mayor en el grupo de diabéticos que en el grupo de no diabéticos. Asimismo, el sexo masculino, la cirrosis hepática por virus hepatitis B y C fueron factores independientes significativamente asociados con hepatocarcinoma. También se observó mayor reducción del riesgo de hepatocarcinoma en los diabéticos tratados con metformina en comparación con los que tomaban tiazolidinedionas. Concluyendo que la comorbilidad por cirrosis y/o hepatitis parece estar asociada con un aumento del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con diabetes, lo que pudiera explicar el aumento de neoplasias asociadas al control metabólico. No obstante, Welzel y colaboradores,¹⁶ observaron alguna asociación entre el síndrome metabólico y el desarrollo de hepa-



tocarcinoma y colangiocarcinoma intrahepático con respecto al grupo control (17.1%, $p < 0.0001$), definiendo así al síndrome metabólico como un probable factor de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma y colangiocarcinoma intrahepático en los Estados Unidos. Giovannucci y colaboradores,⁴ se explican los posibles enlaces biológicos entre ambas patologías y la influencia que puede tener el tratamiento de la diabetes en la génesis o progresión del cáncer.

En cuanto al género, no se evidenció algún predominio relacionado con el hepatocarcinoma coincidiendo con lo reportado previamente.^{8,17} Mientras que en los colangiocarcinomas extrahepáticos distales y tumor de Klatskin predominó el sexo femenino contrario a otras investigaciones,⁹ pero el cáncer de vesícula y tumor periampular correspondiendo a lo que reportan por Campos y colaboradores, donde imperó el femenino.¹⁸

En relación a la edad, todos los casos se observaron fueron diagnosticados por encima de los 50 años de edad y en menores de 75 años, así mismo en la caracterización según tipo de neoplasia, sin embargo, se obtuvo en todos los tipos de cáncer las edades usualmente descritas por los expertos para cada tipo de neoplasia sin embargo llama la atención ciertos casos fueron reportados en la cuarta y quinta década lo que es preocupante por ser una población joven.

En conclusión, el hepatocarcinoma fue el cáncer más frecuente y se recomienda estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para establecer los factores que pudieran influir en la génesis del cáncer hepatobiliopancreático en los pacientes diabéticos; sobre todo en lo inherente al tipo de tratamiento, alteraciones metabólicas, otros factores inflamatorios que pudiesen estar involucrados y su asociación con tumores hepatobiliopancreáticos.

Clasificación

Área: gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: cáncer hepatobiliopancreático

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias bibliográficas

1. Ma X, Yu H. Global burden of cancer. *Yale J Biol Med* 2006; 79(3-4):85-94.
2. Lizarzabal M. La gastroenterología en Venezuela durante el primer quinquenio del siglo XXI (I) causas hepato-biliares: consideraciones sobre Mortalidad. *Gen* 2007;61(1):35-34.
3. Domínguez E, Lizarzabal M, Rangel R, Romero G, Añez M, Serrano A y cols. Características epidemiológicas, clínicas y morfológicas de las lesiones de ocupación de espacio hepáticas en pacientes de Servicio de Gastroenterología SAHUM 2003-2007. *Annals of Hepatology* 2008;7(3):303.
4. Giovannucci E, Harlan D, Archer M, Bergenstal R, Gapstur S, Habel L, y cols. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33(7):1674-1685.

5. Akoad M, Jenkins R. Proximal biliary malignancy. *Surg Clin North Am* 2008;88(6):1409-1428.

6. Suh S, Kim K. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011;35(3):193-198.

7. Vanrell M, Maselli M, Recalde G, Di Milta N, López C, Pérez R, López J. Influencia de la obesidad sobre el desarrollo del cáncer. *Revista médica universitaria* 2008;4(1):1-5.

8. Lai S, Chen P, Liao K, Muo C, Lin C, Sung F. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012;107(1):46-52.

9. Bilbao I, Lázaro J, Castells L, Fustea L, Charco R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. *Jano* 2010;1:17-62

10. Tyson G, El-Serag H. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54(1):173-184.

11. De la Haba J, Méndez M, Aranda E. Cáncer de páncreas. *Medicine* 2005;(25):1628-1633.

12. El-Serag H, Tran T, Everhart J. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126(2):460-468.

13. El-Serag H, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(3):369-380.

14. N'Kontchou G, Paries J, Htar M, Ganne N, Costentin L, Grando V y cols. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1062-1068.

15. Lai S, Chen P, Liao K, Muo C, Lin C, Sung F. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012;107(1):46-52.

16. Welzel T, Graubard B, Zeuzem S, El-Serag H, Davila J, McGlynn K. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011;54(2):463-471.

17. Botero A, Londoño M, Navas M. Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. *latreia*. 2007;20(1):4-73.

18. Campos Y, Brenes I. cáncer de vesícula biliar. *Revista médica de costa rica y centroamérica* 2008;(583)147-152.

