

Anno VII, N.1 - marzo 2016 / Year VII, N.1 - march 2016

Frontiera ORL

Periodico di Otorinolaringologia, Patologia Cervico Facciale, Audiologia e Foniatria
Periodic of otolaryngology, cervico-facial pathology, audiology and speech therapy

www.frontieraorl.it



numero speciale / special number
**LA GESTIONE DELLA
METASTASI LINFONODALE:
APPROCCI INNOVATIVI
INTEGRATI**
CONGRESSO / CONGRESS

ISSN 2038-4793

DMII e rischio di carcinoma laringeo: studio pilota *DMII and laryngeal carcinoma risk: pilot study*

B. Iorio¹, E. Cantone¹, D. Capuano¹, A. M. Di Lullo¹, G. Petruzzi¹, R. Villani², F. Oliva³,
M. Mesolella¹, F. Ricciardiello¹

¹ Dipartimento Testa collo, UOC Otorinolaringoiatria, AOU Policlinico Federico II, Napoli

² Seconda Divisione Anestesia, AORN Cardarelli, Napoli

³ UOC Otorinolaringoiatria, AORN Cardarelli, Napoli

Abstract

Scopo: la possibile associazione tra diabete mellito (DM) e cancro è stata ampiamente discussa in letteratura, tuttavia manca ancora una precisa valutazione del rischio. Se da un lato fumo, alcool ed infezione da HPV sono chiari fattori di rischio per i tumori testa-collo, dall'altro evidenze scientifiche suggeriscono il ruolo di potenziali fattori di rischio all'alterato metabolismo del glucosio e al diabete. Il presente studio valuta la possibile associazione tra DM II e cancro della laringe e gli effetti del DM sulla prognosi in merito alla sopravvivenza globale e libera da malattia.

Introduzione

La possibile relazione tra diabete mellito (DM) e il rischio di tumore è stata a lungo discussa, ma c'è ancora bisogno di una precisa valutazione del rischio¹. DM è caratterizzato da disglucemia e da uno stato di infiammazione sistemica cronica. L'infiammazione cronica è un fattore mutageno nella cancerogenesi di diversi tumori. D'altra parte, i tumori hanno un intrinseco bisogno di glucosio per alimentare la proliferazione, il che aumenta la possibilità che l'iperglicemia non trattata contribuisca alla crescita tumorale².

DM è stato associato ad un aumentato rischio di diversi tipi di cancro. Ad esempio, evidenze epidemiologiche mostra una forte associazione positiva per DM e cancro del pancreas, cancro epatocellulare e cancro endometriale, e una debole associazione DM e cancro colon-retto, della mammella e tumori della vescica. Al contrario, DM non è associato con il cancro

Abstract

Aim: The possible relationship between diabetes mellitus (DM) and cancer risk has long been discussed but there is still a need for precise assessment of the risk. While tobacco, alcohol, HPV infection are established risk factors for head and neck cancers, emerging evidence suggests that abnormalities of glucose metabolism and diabetes may also play a role. This pilot study tested whether DM II was associated with laryngeal cancer and its effects on prognosis of overall survival OS and disease free survival DFS.

Introduction

The possible relationship between diabetes mellitus (DM) and cancer risk has long been discussed, but there is still a need for a precise assessment of the risk¹. DM is characterized by dysglycemia and a state of chronic systemic inflammation. Furthermore, chronic inflammation is a mutagen factor in the cancerogenesis of various tumours. On the other hand, cancers have an inherently high need for glucose to fuel proliferation, raising the possibility that untreated hyperglycemia may contribute to tumour growth².

DM has been associated with an increased risk of multiple types of cancer. For instance, epidemiologic evidence shows a strong positive association for DM and pancreatic, hepatocellular and endometrial cancers, and a weak association for DM and colorectal, breast and bladder cancers. Contrarily, DM is not associated with lung cancer, and is inversely associated with prostate cancer^{3,4}. Head and neck cancer (HNC) accounts for a half a million cancer diagnoses worldwide⁵. Although recent studies have shown an increasing role of oral human papillo-

■ Indirizzo per corrispondenza / Address for correspondence: F. Ricciardiello - Dipartimento Testa collo, UOC Otorinolaringoiatria, AOU Policlinico Federico II, Napoli - E-mail: filipporiciardiello@virgilio.it



del polmone, ed è inversamente associata con il cancro alla prostata⁴.

Il cancro della regione Testa-collo (HNC) rappresenta un mezzo milione di diagnosi di cancro in tutto il mondo⁵. Sebbene studi recenti hanno dimostrato un ruolo crescente di papillomavirus umano orale (HPV) nella patogenesi di alcuni HNC, la stragrande maggioranza dei casi sono legati al tabacco e abuso di alcool⁶.

Il più ampio studio retrospettivo condotto da Atchison et al. su più di 4 milioni e mezzo di veterani ha stabilito un aumento del rischio generale di neoplasie nei pazienti diabetici ed ha inoltre analizzato le sedi relative allo sviluppo di tali neoplasie, non trovando tuttavia una correlazione positiva con il carcinoma della laringe⁷.

Un'analisi combinata dei 12 studi caso-controllo internazionali riporta un'associazione positiva fra una storia di diabete e l'incidenza di HNC tra i non fumatori. Il lavoro di Nakamura et al. analizza 3488 pazienti con diagnosi di cancro confermando l'associazione positiva tra DM ed epatocarcinoma, carcinoma delle vie biliari e del pancreas. Lo studio sui 20 casi di carcinoma laringeo trova un rischio aumentato (HR 3.61; 95% CI, 1.16-11.2). Tale rischio risulta aumentato anche escludendo le variabili associate di alcool e fumo⁸.

Nel presente studio abbiamo valutato in pazienti affetti da carcinoma squamoso, valutando la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale e il rischio del DM.

Materiali e Metodi

Abbiamo esaminato 244 pazienti con carcinoma primitivo della laringe afferiti consecutivamente negli ospedali AUO Federico II (U.O.C. di Otorinolaringoiatria) e Cardarelli di Napoli. Abbiamo valutato diverse variabili come il fumo, l'abuso di alcool, la localizzazione laringea, il grading, lo staging, l'invasione linfatica, vascolare e perineurale.

Tali variabili categoriche sono state analizzate e normalizzate con il test χ^2 .

Abbiamo, inoltre, valutato la sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS) con il metodo di Kaplan-Meier e le differenze analizzate mediante i long rank test

mavirus (HPV) infection in the pathogenesis of some HNC, the overwhelming majority of cases are related to tobacco and alcohol abuse. A larger retrospective study by Atchison et al. with more than 4 million and half veterans established an increased risk of tumor in diabetic patients and analyzed the sites of these tumors, but found no positive correlation with laryngeal cancer⁷.

A pooled analysis of 12 international case-control studies reports a positive association between a history of diabetes and the incidence of HNC among non-smokers. The study of Nakamura et al. analyzed 3488 cancer patients, confirming a positive association of DM and hepatocarcinoma, biliary and pancreas carcinoma. This study analyzed 20 cases of laryngeal carcinoma and found an increased risk (HR 3.61; 95% CI, 1.16-11.2). This risk increased even when smoke and alcohol variables were excluded instead keeping out smoke and alcohol⁸.

In the present study we analyzed overall survival and disease free survival in laryngeal cancer patients, and their DM risk.

Materials and Methods

We enrolled in the study 244 subjects with primitive laryngeal cancer consecutively arrived in AUO Federico II (U.O.C. di Otorinolaringoiatria) and Cardarelli Hospital in Naples.

We analyzed such variables as tobacco or alcohol abuse, laryngeal localization, grading, staging, lymphatic, vascular and perineural invasion.

χ^2 -square test (χ^2) were used to analyze and normalize these categorical data.

The survival rate (OS) and disease free survival (DFS) were calculated using Kaplan-Meier method and the differences were analyzed using the long rank test.

We estimated odds ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) of multiple variable, for DM patients, using Cox's proportional hazards model.

Statistical significance tests were established with $p < 0.05$.

DM II was defined based on American Diabetes Association diagnostic criteria, anamnesis, antihyperglycemic prescriptions, or laboratory values (any glucose ≥ 200 mg/dL, fasting glucose ≥ 126 mg/dL, or haemoglobin A1C $\geq 6.5\%$)⁹.

All analyses data were performed using JMP statistical software package version 8 (SAS institute,



Il rischio aggiunto per i pazienti affetti da DM e gli intervalli di confidenza al 95% delle variabili multiple è stato calcolato usando il modello proporzionale di Cox's.

La significatività statistica è fissata con $p < 0.05$. la diagnosi di DM è stata definita in accordo con i criteri dell'American Diabetes Association values (any glucose ≥ 200 mg/dL, fasting glucose ≥ 126 mg/dL, or haemoglobin A1C $\geq 6.5\%$).

I dati sono stati analizzati con JMP statistical software package version 8 (SAS institute, Cary, NC USA). Tutti i partecipanti hanno espresso per iscritto il loro consenso allo studio, approvato dal Consiglio locale di Etica Medica.

Risultati

I 244 pazienti, 208 maschi (85.20%) e 41 femmine (16.80%), hanno un'età media di 65.8 ± 9.7 anni. Sono stati divisi in fumatori < 20 sigarette/die 111 casi (45.5%) e forti fumatori > 20 sigarette/die, 133 (54.5%). Non si evidenziava abuso di alcool in 103 casi (42.21%), meno di 500cc/die in 62 (25.41%) e più di 500cc/die in 79 (32.38%). In merito allo staging risultano in stadio I 130 pazienti (53.20%), in stadio II 61 (25%), in stadio III 22 (9%) e IV 31 (12.70%).

In base alla sedelaringea, in 96 casi (39.34%) a localizzazione sovraglottica, in 138 (56.56%) a localizzazione glottica e in 10 (4%) ipoglottica. Il grading mostrava un carcinoma ben differenziato G1 in 45 pazienti (18.40%), moderatamente differenziato G2 in 98 (40.20%) e scarsamente differenziato G3 in 101 (41.40%).

L'invasione linfatica si registra in 97 casi (39.75%), vascolare in 51 (20.90%) e perineurale in 63 (25.81%). La durata media del follow up è stata di 49.7 mesi (range 0,4-125).

I pazienti con diagnosi definitiva di diabete sono 46 (18.85%). L'analisi delle variabili multiple ci tate non risulta statisticamente significativa tra il gruppo senza DM 198 casi e quello con DM, per tanto i gruppi possono essere considerati omogenei rispetto a tutte le caratteristiche descritte. Abbiamo, quindi, calcolato la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni nei 198 pazienti senza DM che risulta essere 79.8% e la sopravvivenza libera da malattia DFS (75.2%). Analogamente nello stesso periodo nei pazienti

Cary, NC USA). All participants gave their written informed consent to the study that met the approval of the local Board of Medical Ethics.

Results

The 244 cases included 208 males (85.20%) and 41 females (16.80%), with a median age 65.8 ± 9.7 .

They were divided into smokers < 20 cigarettes/die 111 cases (45.5%) and strong smokers > 20 cigarettes/die, 133 (54.5%). There was no alcohol use in 103 cases (42.21%), < 500 cc/die in 62 (25.41%) and > 500 cc/die in 79 (32.38%). For staging, 130 patients had I stadium (53.20%), II stadium 61 (25%), III 22 (9%) and IV 31 (12.70%).

With respect to laryngeal localization, 96 cases (39.34%) had a supraglottic localization, 138 (56.56%) a glottic localization and 10 (4%) an hypoglottic one. The grading showed a well differentiated G1 carcinoma in 45 patients (18.40%), moderately differentiated G2 in 98 (40.20%) and slightly differentiated G3 in 101 (41.40%).

The lymphatic invasion was present in 97 cases (39.75%), vascular invasion in 51 (20.90%) and perineural in 63 (25.81%). Average duration of follow was 49.7 months (range 0,4-125).

The patients with a definitive diagnosis of diabetes were 46 (18.85%). The analysis of multiple variables is not statistically significant between the group without DM, 198 cases, and the group with DM. These groups may therefore be considered to be, uniform for all cited variables.

We calculated 5 years overall survival (OS) in 198 patients without DM as 79.8% and disease free survival (DFS) 75.2%. Similarly, in the same period in patients with DM the OS is 64.5% and DFS is 61.7%. Comparing OS and DFS of the 2 groups, p is statistically significant, respectively $p=0.031$ and $p=0.024$. The increased relapse risk (HR) is 1.785 in DM patients with $p=0.035$, statistically significant. Overall survival is lower (HR 1.928, $p=0.025$).

Discussion

HNC are among the most common neoplasms worldwide with an estimated nearly 400,00 new cases. While tobacco smoking, alcohol abuse and HPV infections are well established risk factors for HNC and particularly for laryngeal cancer, the role of DM as risk factor is still debated. The prevalence of



con DM la OS è del 64.5% e la DFS del 61.7%. Confrontando la OS e la DFS nei 2 gruppi la p risulta statisticamente significativa, rispettivamente $p=0.031$ e $p=0.024$. Il rischio aggiunto (HR) di recidiva è 1,785 nei pazienti con DM rispetto a quelli senza DM con una $p=0.035$, statisticamente significativa. La sopravvivenza globale risulta diminuita (HR 1.928, $p=0.025$).

Discussione

HNC sono tra le neoplasie più comuni al mondo, con una stima di 400,00 nuovi casi. Mentre le infezioni di HPV, il fumo di sigarette, l'abuso di alcool sono fattori di rischio ben stabiliti per HNC e in particolare per il cancro della laringe, il ruolo di DM come fattore di rischio è ancora oggetto di discussione. La prevalenza di DM è notevolmente aumentata nel corso degli ultimi decenni, in gran parte a causa della crescente prevalenza di obesità. Dati epidemiologici hanno dimostrato che l'obesità e il diabete sono indissolubilmente legate e sono entrambi associati ad un aumento dell'incidenza dei tumori solidi. L'obesità si ritiene che promuova il cancro aumentando la produzione/biodisponibilità di ormoni come gli estrogeni e le adipochine¹⁰. Precedenti studi hanno indicato un'associazione positiva tra il diabete e HNC. Ad esempio, Stott-Miller M. et al. hanno riportato un'associazione positiva fra DM e incidenza di HNC tra i non fumatori. Mentre successivamente in un ampio studio statunitense si è osservata una debole associazione inversa tra DM e HNC; risultato modificato considerando l'uso di tabacco, nessuna associazione tra i non fumatori e inversa associazione tra i fumatori. Wideroff L. et al. confrontando i diabetici ricoverati con la popolazione generale hanno osservato un aumentato rischio di cancro del cavo orale e della faringe nei soggetti diabetici con meno di 50 anni¹¹. Inoltre, è stata osservata che un'elevata glicemia a digiuno è fortemente associata con il carcinoma del cavo orale nelle donne, ma non nei maschi¹².

In questo studio gli autori si propongono di analizzare il ruolo del DM II nei pazienti con cancro della laringe senza differenze degli altri fattori di rischio noti come il sito del tumore, il sesso, l'età e se il DM può modificare la

DM has substantially increased over the past several decades, in large part due to the growing prevalence of obesity. Epidemiological data have demonstrated that obesity and diabetes are inextricably linked and are both associated with an increased incidence of solid tissue cancers. Obesity is postulated to promote cancer by increasing production/bioavailability of hormones such as oestrogen and adipokines¹⁰.

Previous studies have indicated a positive association between diabetes and HNC. For instance, Stott-Miller M. et al. have reported a positive association between a history of DM and the incidence of HNC among non-smokers. While a later, large population-based study carried out in the U.S. observed a weak inverse association between DM and HNC; this result was modified by tobacco use, with no association among non-users and an inverse association among tobacco users. Wideroff L. et al. comparing hospitalized diabetics with the general population, observed an increased risk of mouth/pharynx cancer associated with diabetes in subjects under the age 50¹¹. Furthermore, Suba observed that elevated fasting glucose was strongly associated with oral cancer in females but not in males¹². The aim of the present study was to investigate the role of DM II in patients with laryngeal cancer without differences of other risk factors such as tumour site, sex and age and whether DM can modify the patients' prognoses. Like other authors, we focused on DMII because hypothesized mechanisms for an increased risk of cancer associated with diabetes included elevated levels of insulin/IGFs and a state of chronic systemic inflammation, which are hallmarks of DMII

We observed a positive association between history of DM II and laryngeal cancer.

Furthermore, we noticed a positive association between laryngeal cancer and diabetes diagnosed before age 50. According to other authors, our data suggested that a younger age of DMII onset may confer particular risk for subsequent development of laryngeal cancer, and that these cancers may develop at a relatively young age³. The presence of DM in laryngeal cancer patients is associated with a poor prognosis⁴⁻¹⁵.

In our study we noted a statistically significant decrease of OS and DFS, and an increased risk of relapse in DM patients, all other risk factors



prognosi dei pazienti con carcinoma laringeo.

Come altri autori, abbiamo ipotizzato che il DM può aumentare il rischio di cancro per la presenza di uno stato di infiammazione cronica sistemica ed elevati livelli di insulina/IGF. Abbiamo osservato una correlazione positiva tra DM e cancro della laringe. Inoltre, abbiamo notato un'associazione positiva tra cancro della laringe e diabete diagnosticato prima dei 50 anni; in accordo con altri autori i nostri dati suggeriscono che la giovane età di insorgenza del DM è legata ad un aumentato rischio di sviluppo del cancro laringeo¹⁹.

La presenza di DM nei pazienti con cancro della laringe è associata ad una prognosi peggiore¹⁴⁻¹⁹.

Nel nostro studio abbiamo sottolineato una diminuzione della OS e DFS, statisticamente significative e un rischio di recidiva aumentato nei pazienti con DM a parità degli altri fattori di rischio esaminati.

In conclusione, nella nostra ricerca pilota,

being equal.

In conclusions, in our pilot research we observed that DM is an independent risk factor for laryngeal cancer patients prognosis.

Conclusions

We observed a positive association between DMII and laryngeal cancer with others analyzed variables, survival is related to DM, which is a negative prognostic factor.

abbiamo osservato che il DM è un fattore di rischio indipendente in merito alla prognosi dei pazienti con carcinoma laringeo.

Conclusioni

I nostri dati suggeriscono un'associazione tra DMII e carcinoma laringeo, a parità delle altre variabili esaminate la sopravvivenza è influenzata dal DM, che risulta essere un fattore prognostico negativo.

Bibliografia - References

1. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer*. 1994;70(5):950-3.
2. Stott-Miller M, Chen C, Chuang SC, et al. History of diabetes and risk of head and neck cancer: a pooled analysis from the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(2):294-304.
3. Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Endocr Relat Cancer*. 2012; 5;19(5).
4. Stott-Miller M, Chen C, Schwartz SM. Type II diabetes and metabolic syndrome in relation to head and neck squamous cell carcinoma risk: a SEER-Medicare database study. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(4):428-33.
5. Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(4):1091-102.
6. Landis SH, El-Hariry LA, van Herk-Sukel MP, et al. Prevalence and incidence of acute and chronic comorbidity in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2012;34(2):238-44.
7. Atchison AE, Gridley G, Carreon, Leitzman MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *INT J Cancer* 2011 February 128(3): 635-643.
8. Nakamura K, Wada K, Tamay J et al. DM and risk of cancer in Takayama: a population based prospective cohort study in Japan. *Cancer SCI October 2013 vol 104 n 10:1362-1367.*
9. American Diabetes Association, Standards of Medical care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011; 34:S11-S61.
10. Forte V, Pandey A, Abdelmessih R, et al. Obesity, Diabetes, the Cardiometabolic Syndrome, and Risk for Cancer. *Cardiometab Med*. 2012;2(2):143-162.
11. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(18):1360-6.
12. Saba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res* 2007;13(3):195-202.
13. Hallier TA, Pedala KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care*. 2003; 26(11):2999-3005.
14. Ujjal M, Barbas J et al. a preliminary comparative study of prognostic implication of DM for patient with primary gingival carcinoma treated with surgery and radiation therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:452-456.
15. Bosetti C, Rosato V et al. DM and cancer risk in a network of case control studies. *Nutre Cancer* 2012; 64:643-651

