

DIABETE E NEOPLASIE: il punto di vista dell'Oncologo

Dr. Giorgio VELLANI

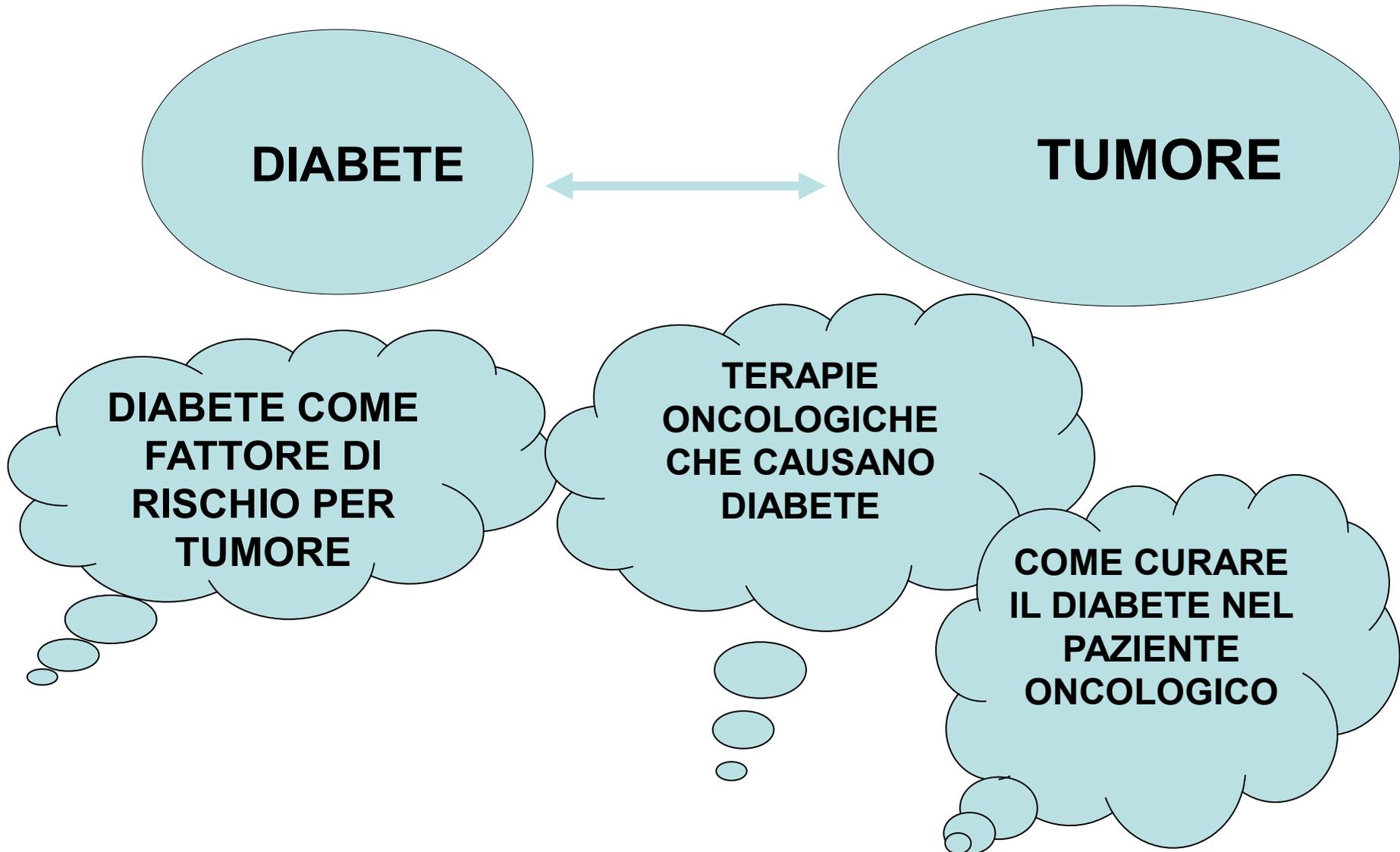
Oncologia – ASL TO4



A.S.L. TO4
Azienda Sanitaria Locale



Due condizioni patologiche strettamente connesse.....



DIABETE E TUMORI...QUALCHE PREMESSA...

- Quando si parla di associazione Cancro – Diabete negli studi si fa per la maggior parte dei casi riferimento al DIABETE TIPO II (90% dei pz)
- Aumento del rischio di insorgenza di neoplasia nei soggetti diabetici per il tumore della mammella, il tumore dell'endometrio e HCC
- Il rischio di mortalità da neoplasia in soggetti con pre-esistente terapia diabetica aumenta
- Il diabete è protettivo nei confronti del tumore prostatico (bassi livelli di testosterone negli insulino-resistenti e polimorfismi del gene HNF1B)

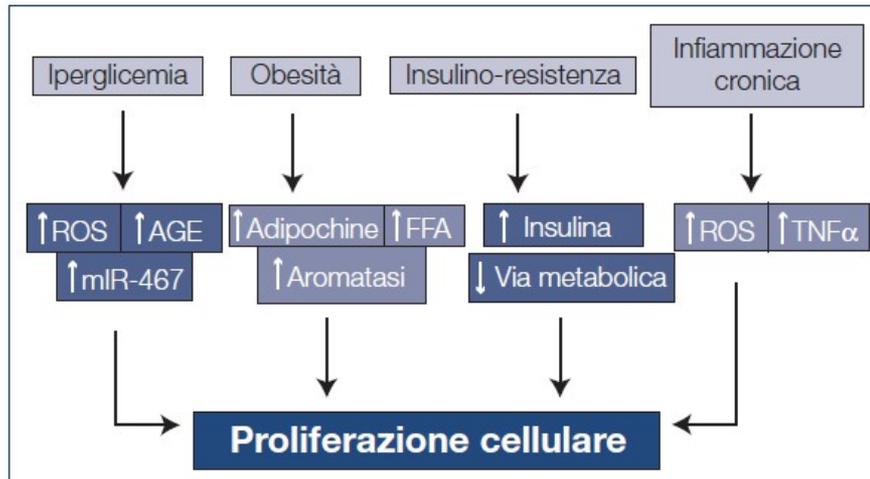
Vigneri P et al. Endocr Relat Cancer 2009

Yeap BB et al. Eur J Endocrinol 2009

Lipscombe et al. Breast Cancer Res Treat 2008

Barone BB et al. JAMA 2008

IPEGlicEMIA, INSULINORESISTENZA E STRESS OSSIDATIVO



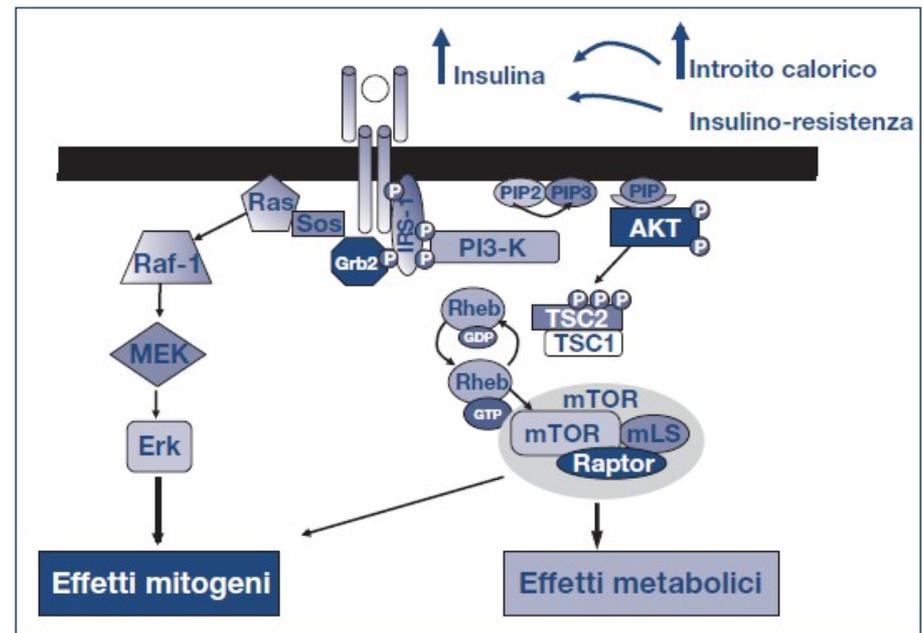
Analisi coorti dello studio Norvegese e dello studio DECODE (panEuropeo)

=

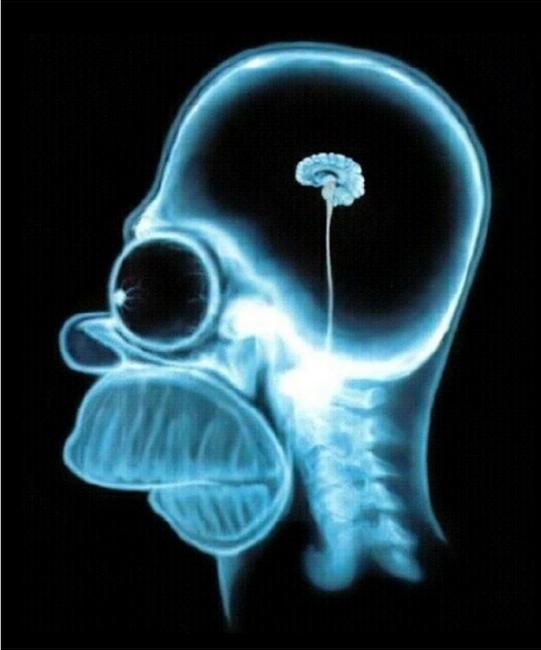
- Rischio di sviluppo di neoplasia varia in base ai quartili glicemici basali e post carico
- La mortalità aumenta in maniera lineare all'iperlicemia

- Cellula neoplastica → metabolismo glicolitico → glicolisi anaerobia (energeticamente meno vantaggiosa) → energia risparmiata viene utilizzata per la sintesi di NUCLEOTIDI

EFFETTO MITOGENO DA INSULINORESISTENZA



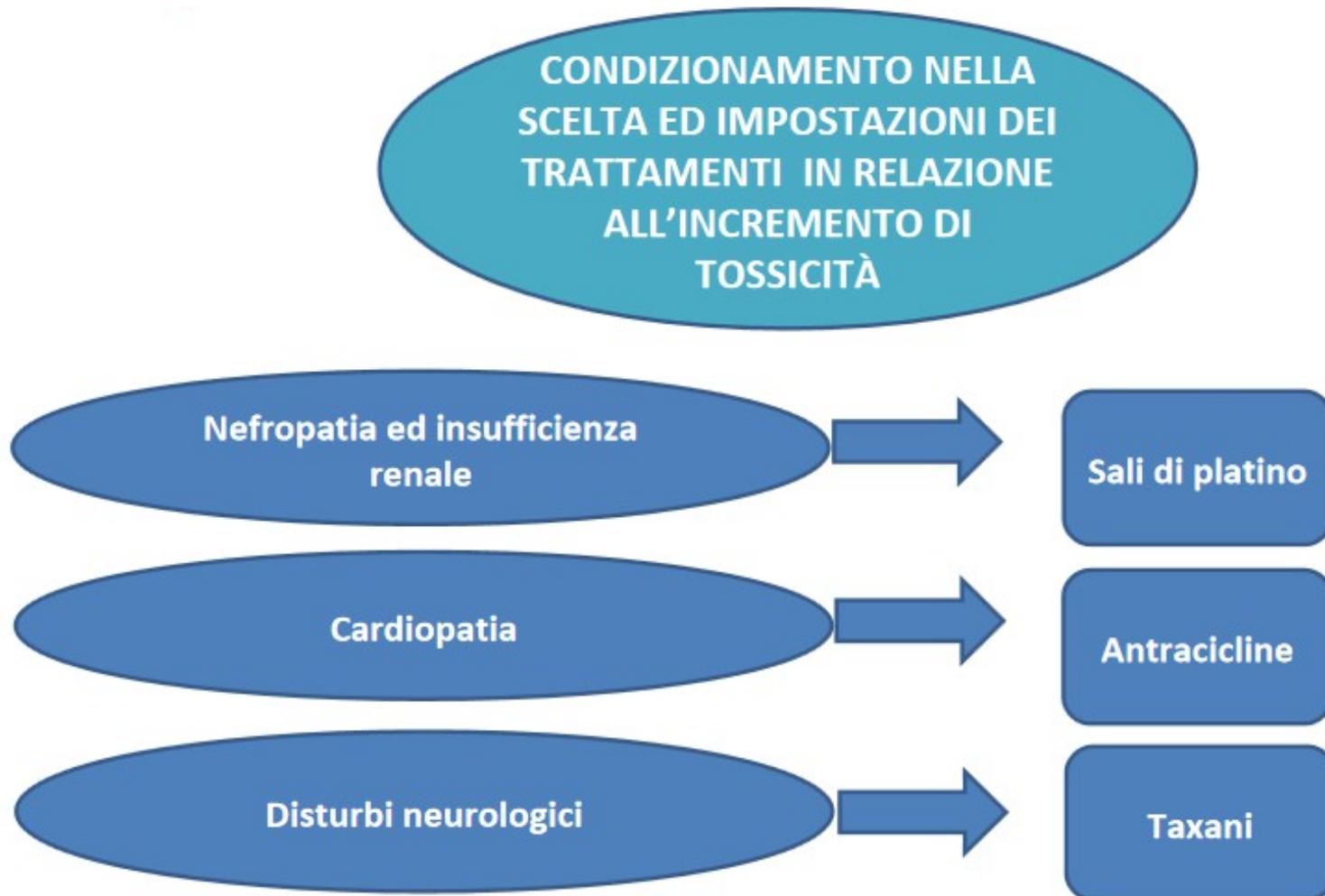
DIABETE E FARMACI ANTITUMORALI



- La decisione clinica è influenzata dalla presenza del diabete mellito
- Il diabete mellito impatta sulla sopravvivenza da chemioterapia
 - I farmaci usati in oncologia possono causare diabete



COME LE COMPLICANZE DA DIABETE INFLUENZANO LE SCELTE FARMACOLOGICHE DELL'ONCOLOGO



IL DIABETE MELLITO IMPATTA SULLA SOPRAVVIVENZA DA CHEMIOTERAPIA

VOLUME 27 · NUMBER 13 · MAY 1 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Impact of Diabetes Mellitus on Complications and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Breast Cancer

Tomasz P. Srokowski, Shenyang Fang, Gabriel N. Hortobagyi, and Sharon H. Giordano

70.781 pazienti di età > 66 anni affette da neoplasia mammaria stadio I-III
20.36% delle pazienti affette da diabete
21% delle pz sottoposte a CT affette da diabete

Mortalità aumentata nel gruppo DM+ che ricevono CT rispetto ai non-diabetici che ricevono CT
(Odds Ratio 1.20; 95% CI=1.07-1.35)

I pazienti diabetici e non diabetici che non ricevono chemioterapia hanno tassi di mortalità simili.

Srokowski TP et al. J Clin Oncol 2009

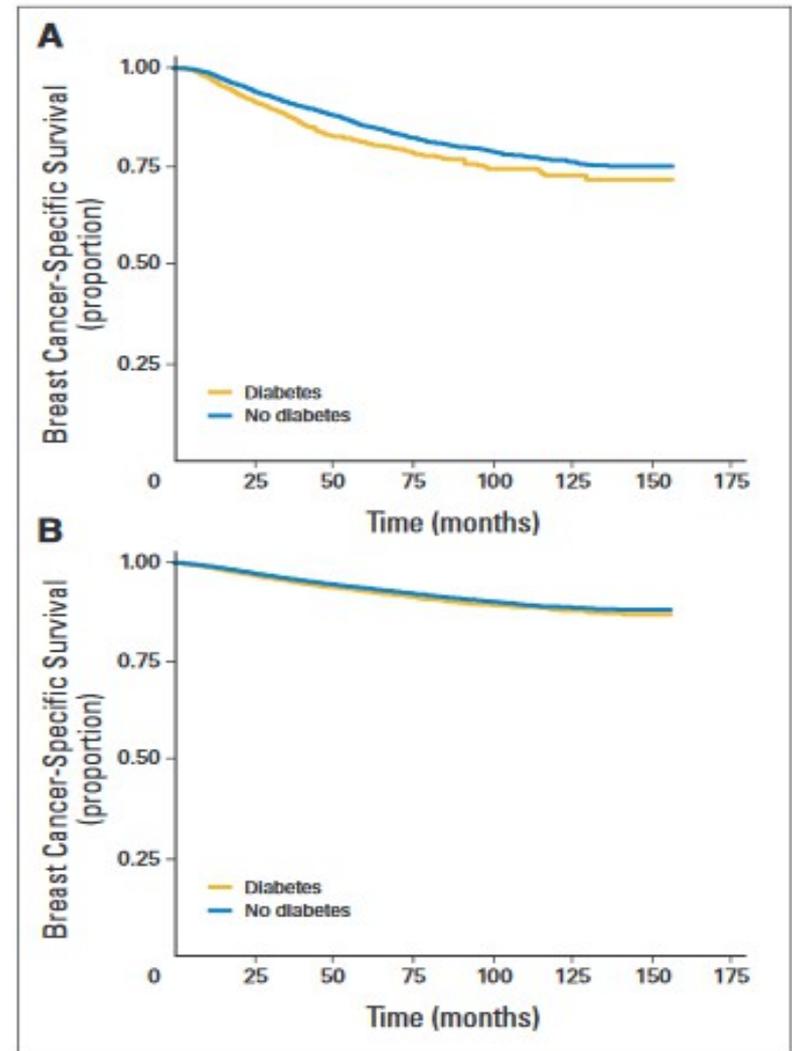
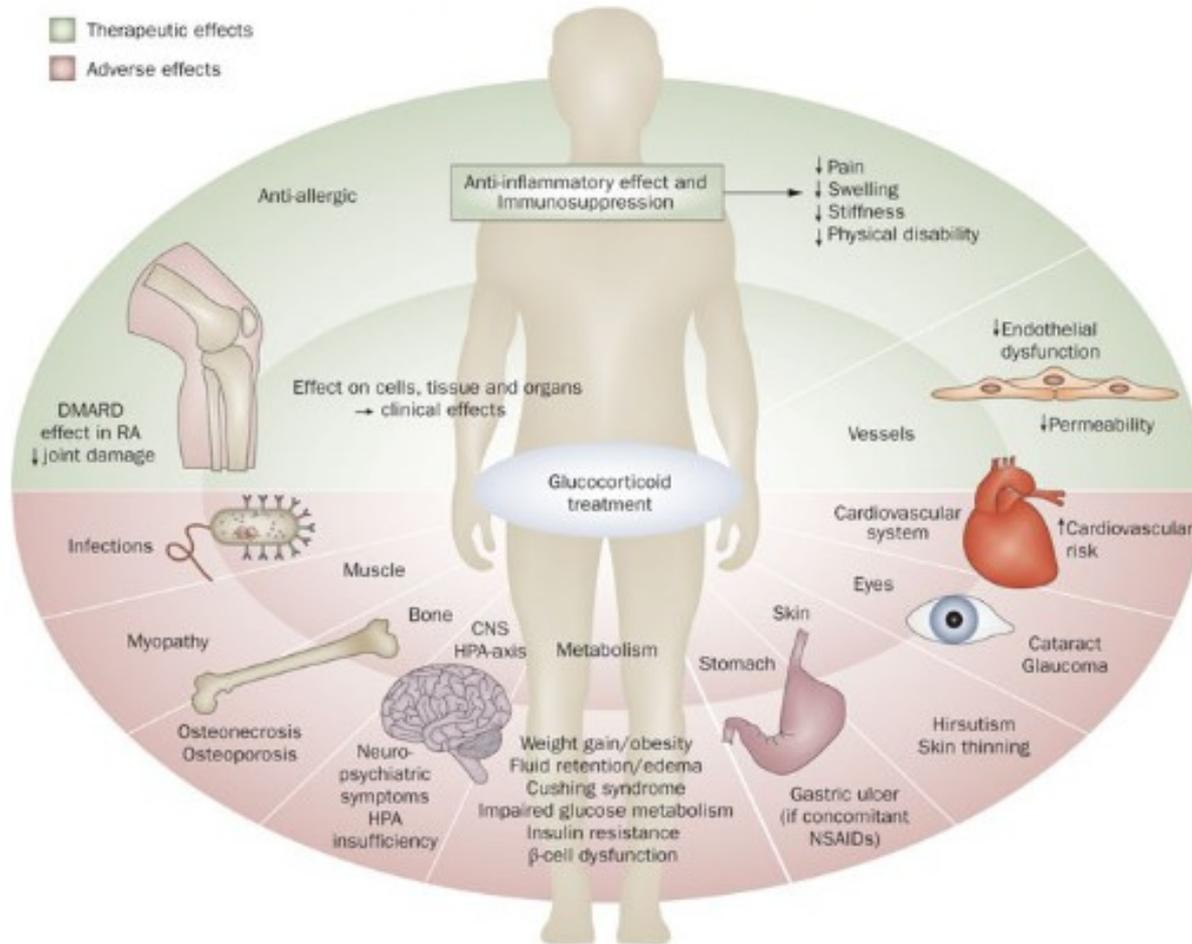


Fig 2. Unadjusted breast cancer-specific (BCS) mortality curve of patients with and without diabetes and breast cancer who (A) received chemotherapy and who (B) did not receive chemotherapy.

DIABETE DA CORTICOSTEROIDI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Nel pz oncologico i corticosteroidi vengono usati a scopo terapeutico, come antiallergici, antiemetici, antiedemigeni ed adiuvanti del dolore



IPERGLICEMIA E NUOVI FARMACI: inibitori di mTOR

L'iperglicemia è una complicanza comune dovuta all'uso di EVEROLIMUS
in quanto

- mTOR controlla l'omeostasi glucidica
- Monitoraggio glicemico durante trattamento
- Ottenimento di un adeguato controllo glicemico nel paziente diabetico prima dell'inizio del trattamento
- Educazione del paziente (sintomi neurologici, poliuria...)
 - Interventi in accordo alle linee guida:
 - Goal= glicemia normalizzata (HbA1c <7%)
 - Stile di vita, metformina o entrambi
 - Rapido switch a insulinoterapia

Table 3 – Management of diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in patients treated with targeted agents [5,7]

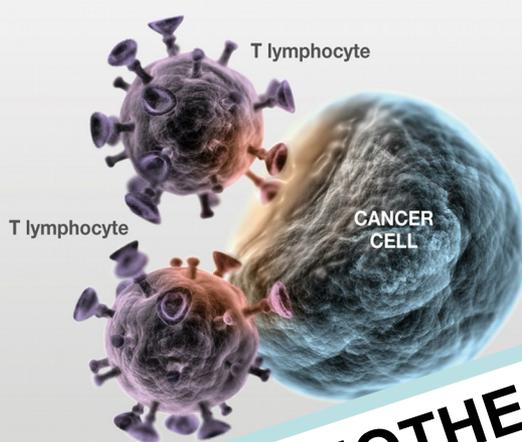
| | Diabetes | Hypercholesterolemia | Hypertriglyceridemia |
|--|---|--|---|
| Initial approaches | Metformin (500-1500 mg / day) or acarbose (150-300 mg/die) | Lifestyle modifications Statins (atorvastatin, 10-80 mg / day) are the first-choice drugs | Treat hypercholesterolemia as long as triglyceridemia is below 500 mg / dL |
| Subsequent approaches if target levels are not reached | Add sulphonylureas such as glimepiride (1-6 mg/day) or sitagliptin (100 mg /day) Add glitazones (15-45 mg/day) as part of a triple combination regimen | Add a bile acid sequestrant (cholestyramine, 4-24 g / day or nicotinic acid (in fixed combination with laropiprant, Tredaptive®, 2000 mg nicotinic acid and 40 mg laropiprant/day) | Add Tredaptive, 2000 mg nicotinic acid and 40 mg laropiprant/day) Start fibrates (gemfibrozil, 900-1200 mg/die, avoid concomitant use with statins) |
| If severe toxicity or previous approaches fail | Specialist consultation | | |

IPERGLICEMIA E NUOVI FARMACI: IMMUNOTERAPIA

THIS IS HOW CANCER IMMUNOTHERAPY WORKS

1. Normal work of the immune system

T lymphocytes are the cells of the immune system that identify tumour cells and destroy them.



2. Camouflage of tumour cells

Some tumour cells arm themselves with a shield of molecules called PD-L1. Lymphocytes possess PD-1 receptors which, by bonding to these traps, destroy their capacity to attack.

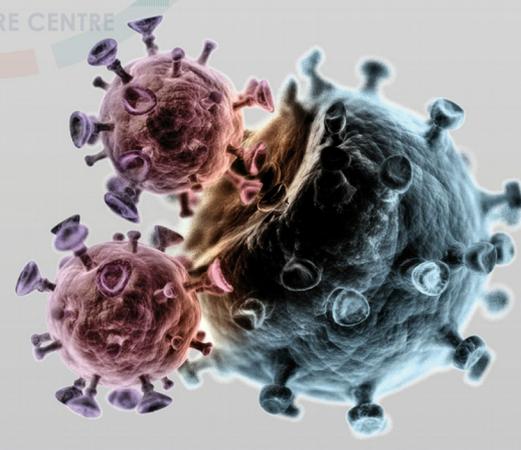
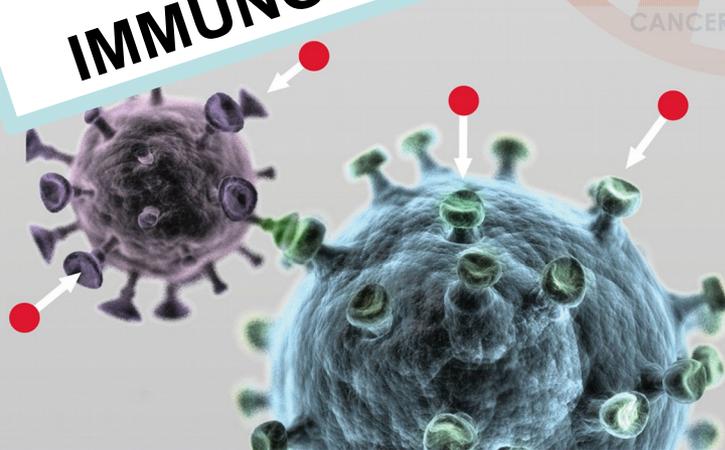


The tumours become invisible to our defences and they spread.

IMMUNOTHERAPY → NOT AGAINST CANCER
IMMUNOTHERAPY → YES PRO IMMUNE SYSTEM

4. Result of immunotherapy

Lymphocytes, once freed from their blindness by the drug, regain their defence potential. They recognise cancer and reduce it.



This treatment, although still in its experimental stage, has had preliminary results on lung, kidney and skin cancers.

IPERGLICEMIA E NUOVI FARMACI: IMMUNOTERAPIA

Pembrolizumab e nivolumab sono anticorpi mirati al recettore PD-1 (programmed death-1 receptor).

La loro azione sul sistema immunitario può comportare una distruzione autoimmune delle cellule β delle isole di Langerhans con conseguente insorgenza di iperglicemia e diabete mellito di tipo I.

In studi di fase I che hanno indagato il pembrolizumab in pazienti affetti da melanoma metastatico o tumore del polmone non a piccole cellule, l'incidenza di iperglicemia (qualsiasi grado) è stata del 40% e 48% rispettivamente (grado 3, 2%; grado 4, 3%).

In particolare il diabete mellito è stato riportato in 1 caso su 206 pazienti in un trial di fase III che ha testato il nivolumab nel trattamento del melanoma metastatico.

DIABETE E TUMORI: COME FARE GOAL NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI?



MULTIDISCIPLINARIETA'!!!!

IL NOSTRO CONTRIBUTO COME ONCOLOGI



PROTOCOLLO PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON DIABETE MELLITO

A cura di Marco Gallo

Approvato dal Gruppo di Studio Terapie di Supporto:

Coordinatore: Gianmauro Numico

Partecipanti:

Alabiso Irene, Ballari Annamaria, Brignardello Enrico, Cristofa

Di Costanzo Gianna, Gallo Marco, Levis Mario, Mistrangelo

Oliva Cristiano, Russi Elvio, Sperti Elisa

DIPARTIMENTO RETE ONCOLOGICA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

A cura di O. Bertetto, M. Viale, M. Mistrangelo



PROGETTO FUCSAM Follow up e Stili di vita

COME CURARE IL DIABETE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

- Individuare pazienti con o a rischio di **SINDROME METABOLICA** ed offrire cambiamenti dello **STILE DI VITA** efficaci che impattano positivamente sul rischio di recidiva e sui vari aspetti della sindrome metabolica stessa
- ricezione da parte del diabetologo del paziente oncologico all'interno del percorso di cura
VISITA CAS, ACCESSO DH, OSPEDALIZZAZIONE
- Impostazione del **TARGET GLICEMICO** in base alla **PROGNOSI**
- Aggiustamento o impostazione **TERAPIA** con educazione del paziente
- Monitoraggio **RISULTATI** e **CONTROLLO CLINICO**

CONCLUSIONI

- Diabete e Tumore possono viaggiare di pari passo dal rischio, alla diagnosi, dalle cure alla prognosi
- L'età sempre più avanzata della popolazione pone ai noi Oncologi il problema di curare sempre più pazienti diabetici così come l'avvento dei nuovi farmaci porta a tossicità sempre nuove e di difficile gestione
- Obiettivo di cura oncologica e Target glicemico in relazione alla complessità del malato ed ai suoi bisogni sono elementi che dovrebbero sempre dialogare
 - La multidisciplinarietà è essenziale per la gestione dei malati oncologici con diabete per l'ottimizzazione delle cure, per l'educazione del paziente e per la prevenzione delle complicanze



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!