



LA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON DIABETE MELLITO

Cuneo 24.05.2018

IL PUNTO DI VISTA DELL'ONCOLOGO

Dr.sa Gianna Di Costanzo

S.C. Oncologia Medica



Paziente diabetico che
sviluppa una neoplasia

Paziente che sviluppa
diabete
dopo chirurgia per neoplasia

Paziente che sviluppa
diabete
a seguito di terapie
mediche per tumore

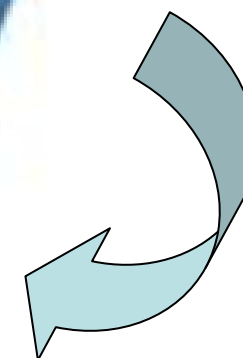
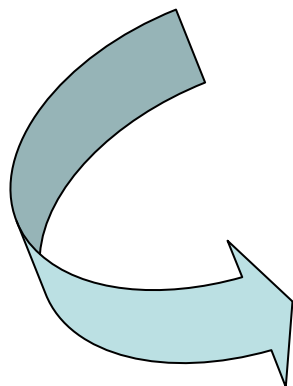
Paziente che sviluppa
diabete
a seguito di terapie
di supporto a cure mediche
per tumore



**Il CANCRO è la
SECONDA CAUSA di MORTE
nel MONDO**

**Il DIABETE è la
SETTIMA CAUSA di MORTE
nel MONDO**

**Una PERCENTUALE
tra l'8 e il 18%
dei MALATI di CANCRO
è AFFETTA da DIABETE**





DIABETE vs TUMORI

- Negli studi sull'associazione Cancro-Diabete viene fatto riferimento nella maggior parte dei casi al DIABETE MELLITO TIPO II (90% DEI PZ)
- Nei pazienti diabetici è stato rilevato un maggior rischio per tumore della mammella, dell'endometrio e HCC
- Il diabete risulta protettivo per il tumore prostatico (per bassi livelli di testosterone nei pz insulinoresistenti e polimorfismi del gene HNF1B)
- Il rischio di mortalità/morbilità nei pazienti con pre-esistenza di trattamento antidiabetico e affetti da neoplasie è aumentata

Vigneri P. et al. Endocr Relat Cancer 2009

Yeap BB et al Eur J Endocrinol 2009

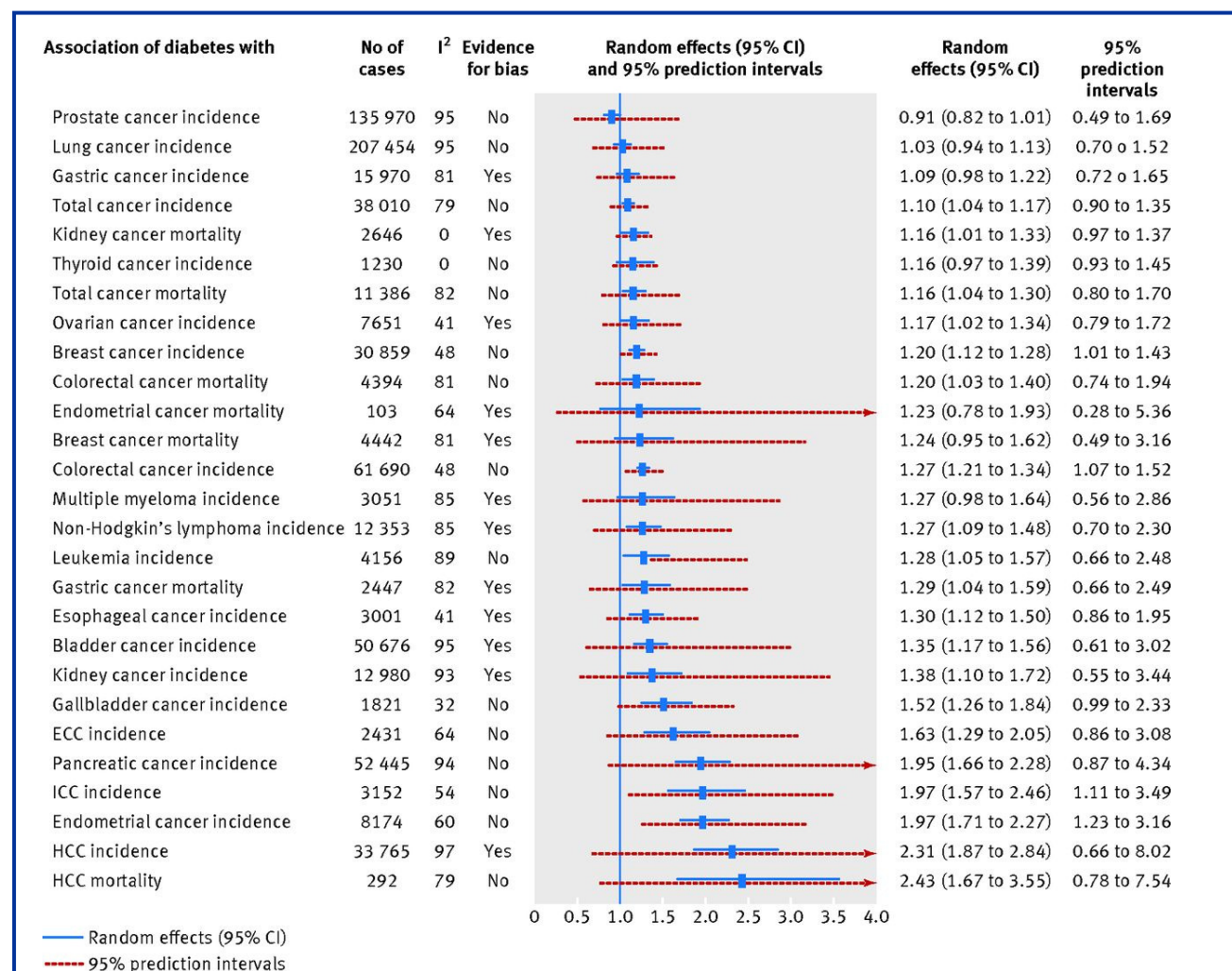
Lipscombe et al. Breast Cancer Res Treat 2008

Barone BB et al JAMA 2008



Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies

Konstantinos K Tsilidis et al. BMJ 2015;350:bmj.g7607





Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies

Konstantinos K Tsilidis et al. BMJ 2015;350:bmj.g7607

Association of diabetes with	No of cases	I ²	Evidence for bias	Random effects (95% CI) and 95% prediction intervals	Random effects (95% CI)	95% prediction intervals
Prostate cancer incidence	135 970	95	No		0.91 (0.82 to 1.01)	0.49 to 1.69
Lung cancer incidence	207 454	95	No		1.03 (0.94 to 1.13)	0.70 to 1.52
Gastric cancer incidence	15 970	81	Yes		1.09 (0.98 to 1.22)	0.72 to 1.65
Total cancer incidence	38 010	79	No		1.10 (1.04 to 1.17)	0.90 to 1.35

•2-3vv ca pancreas

•2vv HCC

•2vv Ca Endometrio

•50% CRC

•20% BreastC

ICC incidence	3152	54	No		1.97 (1.57 to 2.46)	1.11 to 3.49
Endometrial cancer incidence	8174	60	No		1.97 (1.71 to 2.27)	1.23 to 3.16
HCC incidence	33 765	97	Yes		2.31 (1.87 to 2.84)	0.66 to 8.02
HCC mortality	292	79	No		2.43 (1.67 to 3.55)	0.78 to 7.54

— Random effects (95% CI)
- - - 95% prediction intervals

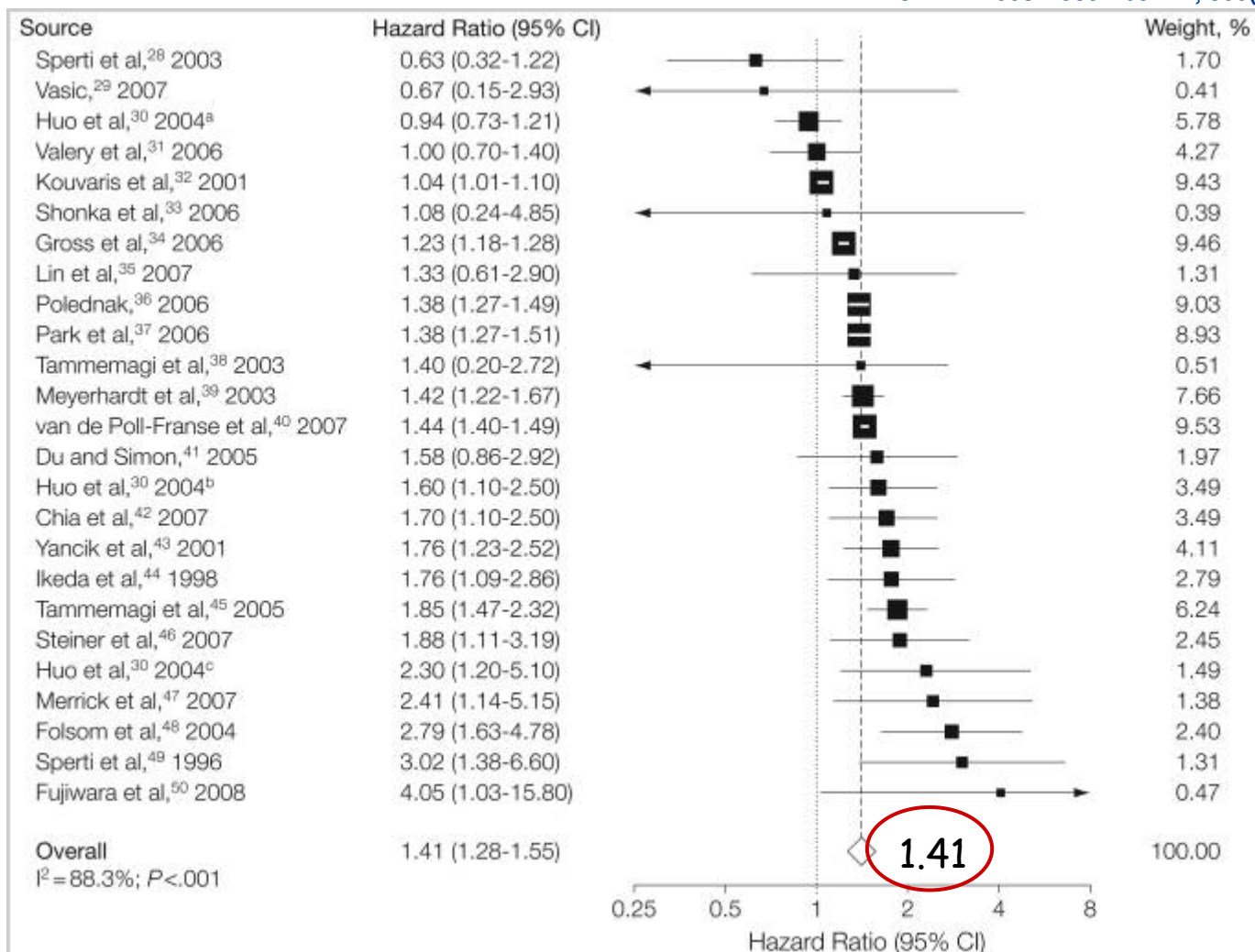


Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus

A Systematic Review and Meta-analysis

Bethany B. Barone, ScM, Hsin-Chieh Yeh, PhD, Claire F. Snyder, PhD, Kimberly S. Peairs, MD, Kelly B. Stein, MD,

JAMA. 2008 December 17; 300(23): 2754–2764.





Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus

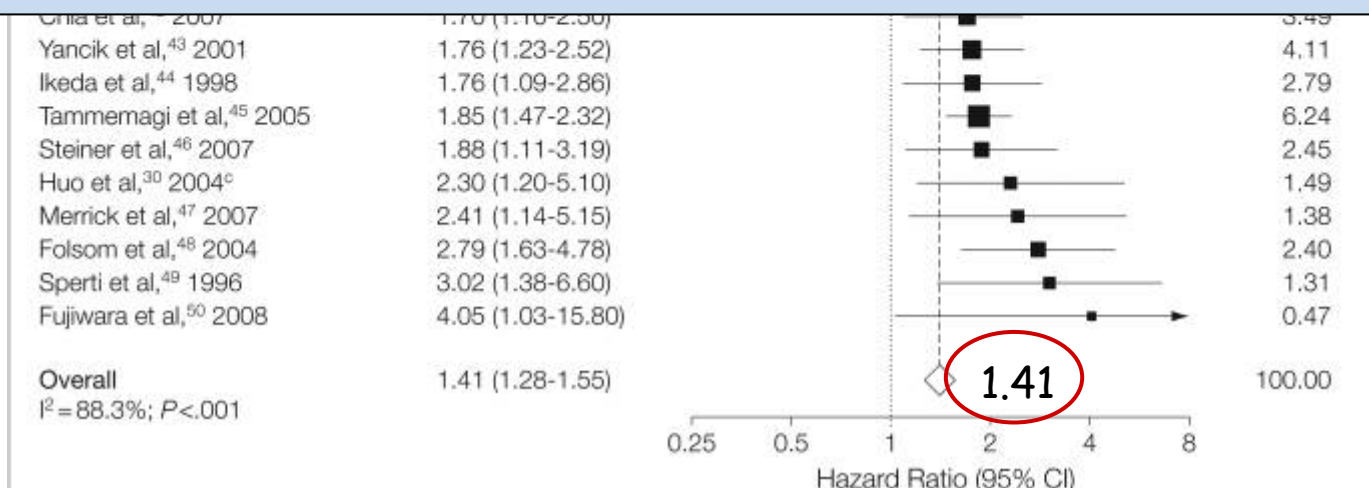
A Systematic Review and Meta-analysis

Bethany B. Barone, ScM, Hsin-Chieh Yeh, PhD, Claire F. Snyder, PhD, Kimberly S. Peairs, MD, Kelly B. Stein, MD,

JAMA. 2008 December 17; 300(23): 2754–2764.

Source	Hazard Ratio (95% CI)	Weight, %
Sperti et al, ²⁸ 2003	0.63 (0.32-1.22)	1.70

I pazienti oncologici con preesistente diabete hanno un rischio maggiore di morte per tutte le cause rispetto a quelli senza diabete HR= 1.41





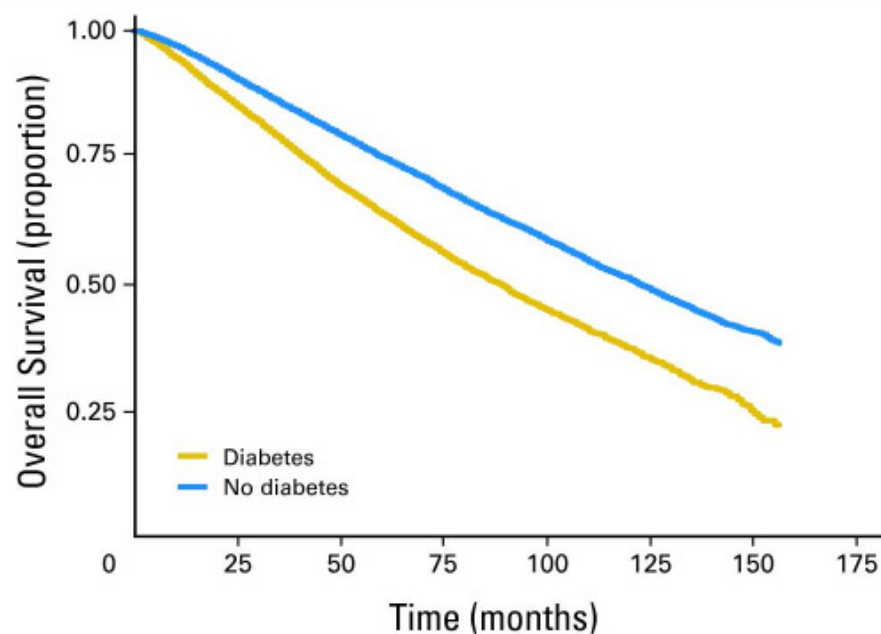
VOLUME 27 - NUMBER 13 - MAY 1 2009

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, Shenying Fang, Gabriel N. Hortobagyi, and Sharon H. Giordano



CONCLUSIONI: In questo studio osservazionale le pazienti con tumore al seno e diabete presentano un rischio aumentato di tossicità correlata alla chemioterapia rispetto alle pazienti non diabetiche sottoposte a chemioterapia e presentano una mortalità per tutte le cause più elevata



nature
REVIEWS **CLINICAL
ONCOLOGY**

14,85-99(2017)

Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing?

Adi J. Klil-Drori^{1,2}, Laurent Azoulay¹⁻³ and Michael N. Pollak^{3,4}

- La carcinogenesi su base ormonale richiede 5-10 anni, a differenza della carcinogenesi su base chimica che mostra i suoi effetti in un arco di tempo relativamente breve
- Se l'insulina effettivamente contribuisce al rischio di cancro, ciò potrebbe riguardare sia l'insulina endogena che quella esogena. Nel 2009 vennero sollevati dubbi legati all'analogo dell'insulina umana Glargine, ma studi di follow-up non ha mostrato nessuna relazione significativa
- Le evidenze iniziali sull'efficacia della metformina nella prevenzione del cancro hanno dato vita a oltre 100 trials per studiare la metformina nel trattamento di molte neoplasie. I risultati già pubblicati sono però stati deludenti



DIABETE vs TUMORI: CONCLUSIONI

- ✓ La presenza di diabete influisce sulla strategia terapeutica:
 - Alterazione della funzionalità renale
 - Aumentato rischio di eventi vascolari
 - Aumentato rischio di cardiotoxicità
 - Aumentato rischio di neuropatia
- ✓ Il diabete condiziona la scelta dei trattamenti e delle terapie di supporto:
 - Utilizzo degli steroidi
 - Antiemetici
 - Farmaci che provocano iperglicemia
- ✓ Nutrizione
 - Quale optimum di livello glicemico....



Paziente che sviluppa
diabete
dopo chirurgia per neoplasia

Paziente che sviluppa
diabete
a seguito di terapie
mediche per tumore

Paziente che sviluppa
diabete
a seguito di terapie
di supporto a cure mediche
per tumore



DIABETE da CORTICOSTEROIDI nel PAZIENTE ONCOLOGICO

Sicuramente il tipo di diabete più comune tra i pazienti oncologici è quello metasteroideo, per l'ampio impiego di corticosteroidi in questa popolazione

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



UTILIZZO del CORTISONE in ONCOLOGIA:

- ANTIALLERGICO:
 - TAXOLO
 - CARBOPLATINO
 - OXALIPLATINO
- ANTIEDEMIGENO:
 - MTS soprattutto CEREBRALI
 - In corso di RADIOTERAPIA
- ANTIINFIAMMATORIO:
 - DOLORE



2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients

Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v119–v133, 2016

doi:10.1093/annonc/mdw270

F. Roila¹, A. Molassiotis², J. Herrstedt³, M. Aapro⁴,

Table 3. Recommended doses of corticosteroids^a (dexamethasone)

Dexamethasone	Dose and schedule
High risk	
Acute emesis	20 mg once [12 mg when used with (fos)aprepitant or netupitant] ^b
Delayed emesis	8 mg bid for 3–4 days [8 mg once daily when used with (fos)aprepitant or netupitant]
Moderate risk	
Acute emesis	8 mg once
Delayed emesis	8 mg daily for 2–3 days (many panellists give the dose as 4 mg bid)
Low risk	
Acute Emesis	4–8 mg once

^aWhile corticosteroids other than dexamethasone are effective antiemetics, the dose and schedule of dexamethasone coupled with its wide availability in various dose forms established it as the guideline agent of choice.

^bThe 12 mg dose of dexamethasone is the only one tested with (fos)aprepitant/netupitant in large, randomised trials.

High risk:
Cisplatino
AC
Carboplatino

Moderate risk:
Oxaliplatino
Irinotecan
Ifosfamide
Antracicline
Trabectedina

Low risk:
Taxani
Etoposide
5-FU



PAZIENTE CON IPERGLICEMIA

- Chemioterapie a basso potenziale emetogeno: utilizzare Methoclopramide o 5HT3
- Chemioterapie a moderato potenziale emetogeno: utilizzare nella profilassi dell'emesi tardiva Methoclopramide
- Chemioterapie ad elevato potenziale emetogeno: utilizzare 5HT3 a durata di azione più lunga

**IN OGNI CASO SOLO IN ASSENZA DI EMESI
E' LECITO RIDURRE I DOSAGGI DEI
CORTICOSTEROIDI**



CHEMIOTERAPIA come FATTORE IPERGLICEMIZZANTE

Online Exclusive Article

Hyperglycemic-Inducing Neoadjuvant Agents Used in Treatment of Solid Tumors: A Review of the Literature

Oncology Nursing Forum • Vol. 41, No. 6, November 2014

Denise Soltow Hershey, PhD, FNP-BC, Ashley Leak Bryant, PhD, RN, OCN®,
Jill Olausson, RN, MSN, CDE, Ellen D. Davis, MS, RN, CDE, FADE,
Veronica J. Brady, MSN, FNP-BC, BC-ADM, CDE, and Marilyn Hammer, PhD, DC, RN

In questo studio sono stati presi in considerazione numerosi regimi chemioterapici utilizzati per il trattamento di vari tipi di tumori solidi e valutato il rischio di incremento della glicemia



FARMACI CHEMIOTERAPICI E DIABETE

- Il Diabete indotto dalle terapie oncologiche è stato in passato un argomento poco approfondito per la bassa incidenza dell'evento
- Nessun farmaco storico si dimostra chiaramente causale nei confronti dell'insorgenza del Diabete
- Sono maggiormente implicati i farmaci orali e dopo lungo periodo di assunzione di quanto non siano i farmaci endovena
- Gli inibitori di mTOR tra i nuovi farmaci risultano essere i più implicati



INIBITORI DI mTOR

Queste molecole agiscono principalmente attraverso l'inibizione del complesso multiproteico mTORC1, che svolge un ruolo su enzimi chiave della regolazione della lipogenesi, sul metabolismo dei carboidrati, nonché sui processi replicativi cellulari.



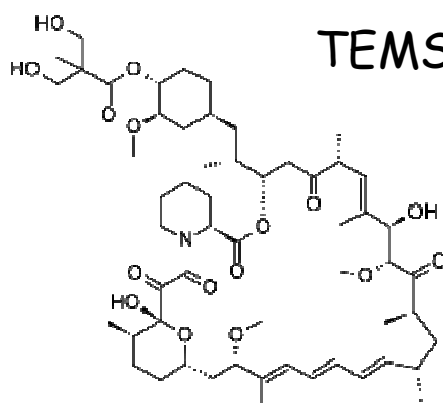
INIBITORI DI mTOR

Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e iperglicemia sono le anomalie metaboliche più frequentemente osservate in corso di trattamento con everolimus e temsirolimus

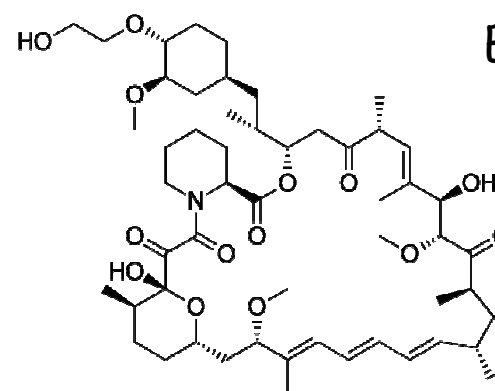
L'iperglicemia è un effetto collaterale molto comune sia di everolimus che temsirolimus, per cui viene raccomandata una determinazione dei valori di glicemia a digiuno prima dell'inizio del trattamento, sia nei pazienti diabetici che non diabetici



INIBITORI DI mTOR



TEMSIROLIMUS



EVEROLIMUS

Tossicità	Temsirrolimus		Everolimus	
	Studio Hudes ³ NEJM 2007	Studio Hess ⁴ JCO 2009	Studio Motzer ⁶ Cancer 2010	Studio Yao ⁷ NEJM 2011
Iperglicemia	26% (11% G3-G4)	11% (11% G3-G4)	57% (15% G3-G4)	13% (5% G3-G4)
Ipercolesterolemia	24% (1% G3-G4)	17% (0% G3-G4)	77% (4% G3-G4)	non riportata
Iperlipemia	27% (4% G3-G4)	9% (2% G3-G4)	73% (<1% G3-G4)	non riportata



Annals of Oncology 25: 763–773, 2014
doi:10.1093/annonc/mdu021

Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer

M. Aapro^{1*}, F. Andre^{2,3}, K. Blackwell⁴, E. Calvo⁵, M. Jahanzeb⁶, K. Papazisis⁷, C. Porta⁸, K. Pritchard⁹ & A. Ravaud¹⁰

Table 1. Incidence of key class-effect toxicities from phase III studies of everolimus in advanced solid tumors

	Metastatic renal cell carcinoma [8]		Neuroendocrine tumors of pancreatic origin [6]		Advanced breast cancer [15]	
	Everolimus + best supportive care (n = 274), %		Everolimus (n = 204), %		Everolimus + exemestane (n = 482), %	
	All Grades	Grade 3/grade 4	All grades	Grade 3/4 ^a	All grades	Grade 3/grade 4
Stomatitis	44	4/<1	64	7	59	8/0
Rash	29	1/0	49	<1	39	1/0
Noninfectious pneumonitis	14	4/0	17	2	16	3/0
Hyperglycemia	57 ^b	15/<1 ^b	13	5	14 ^c	5/<1
Infections ^d	37	7/3	23	2	50 ^e	4/1 ^e



Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer

M. Aapro^{1*}, F. Andre^{2,3}, K. Blackwell⁴, E. Calvo⁵, M. Jahanzeb⁶, K. Papazisis⁷, C. Porta⁸, K. Pritchard⁹ & A. Ravaud¹⁰

	Grade			
	1	2	3	4
Hyperglycemia				
Glucose level	>ULN–160 mg/dl (8.9 mmol/l)	>160–250 mg/dl (>8.9–13.9 mmol/l)	>250–500 mg/dl (>13.9–27.8 mmol/l)	>500 mg/dl (>27.8 mmol/l)
Treatment	• None^a • Patient self-monitoring of blood glucose	• Patient self-monitoring of blood glucose • Treat according to ADA and EASD standard guidelines		
Everolimus dose adjustment ^b	• None	• None • If intolerable, temporary interruption until recovery to grade ≤ 1, then restart at same dose	• Temporary interruption; restart at reduced dose	• Discontinue everolimus



IMMUNOTERAPIA

- Gli Immunoterapici usati in oncologia sono anticorpi mirati al recettore PD-1 (programmed death-1 receptor)
- La loro azione sul sistema immunitario può comportare una distruzione autoimmune delle cellule beta delle isole di Langerhans con conseguente insorgenza di iperglicemia e Diabete mellito di tipo I

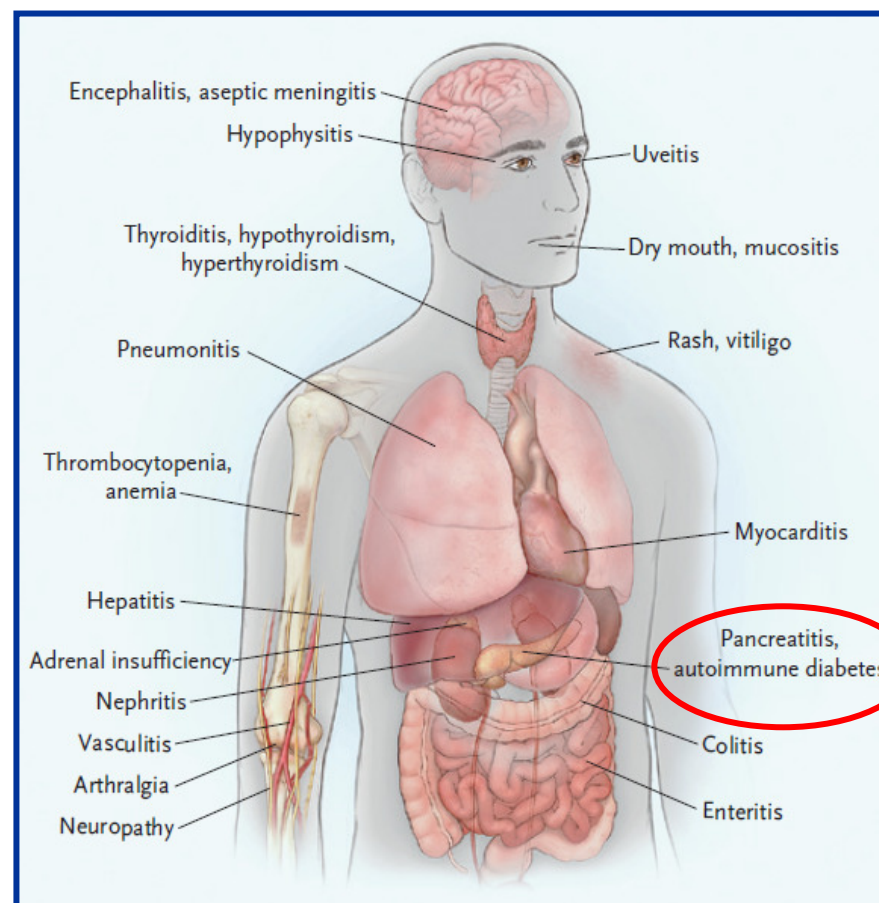
Goldman JW - The Oncologist 2016
Hofmann L - Eur J Cancer 2016
Usui Y - J Thorac Oncol 2017
Gauci ML - Cancer Immunol Immunoth 2017



IMMUNOTERAPIA

Table 1. Immune Checkpoint–Blocking Antibodies Approved by the Food and Drug Administration.*

Drug	Target	Indication
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
Nivolumab	PD-1	Melanoma, non–small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, classic Hodgkin's lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma, non–small-cell lung cancer, classic Hodgkin's lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, gastric cancer, solid tumors with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Atezolizumab	PD-L1	Non–small-cell lung cancer, urothelial carcinoma
Avelumab	PD-L1	Merkel-cell carcinoma, urothelial carcinoma
Durvalumab	PD-L1	Urothelial carcinoma





IMMUNOTERAPIA

Tossicità rare < 10%

<i>Distretto corporeo o organo</i>	<i>Tossicità</i>
Tratto gastroenterico	Epatite Pancreatite
Sistema endocrino	SIADH Insufficienza surrenalica primitiva o centrale Diabete mellito



IMMUNOTERAPIA

- In studi di fase 1 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% e grado 4 3%)
- In particolare il DM 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

Goldman JW - The Oncologist 2016

Hofmann L - Eur J Cancer 2016

Usui Y - J Thorac Oncol 2017

Gauci ML - Cancer Immunol Immunoth 2017

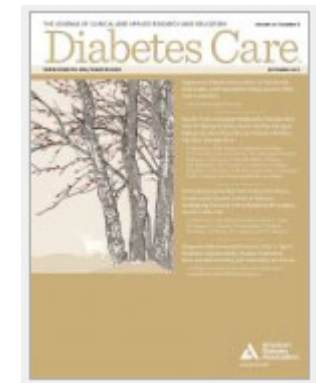


IMMUNOTERAPIA

Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes

Mahnaz Mellati¹, Keith D. Eaton², Barbara M. Brooks-Worrell^{1,3}, William A. Hagopian^{1,4}, Renato Martins², Jerry P. Palmer^{1,3} and Irl B. Hirsch¹ ↑

We conclude that anti-PD-1, and possibly anti-PDL-1, antibody use can result in a rapid progression of autoimmune diabetes in human subjects who have a high underlying **genetic predisposition** to type 1 diabetes, similar to what has been reported in a rodent model. Once diagnosed, autoimmune diabetes with severe insulin deficiency is a treatable disease, but the rapid presentation with DKA is important to recognize due to its morbidity and potential mortality. Physicians treating patients with this novel class of cancer therapy should be aware of this potential adverse event.



Sept 2015: 38(39)



IMMUNOTERAPIA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade

Michael A. Postow, M.D., Robert Sidlow, M.D., and Matthew D. Hellmann, M.D.

Treatment with checkpoint inhibitors has been associated with acute onset of type 1 diabetes mellitus in approximately 0.2 percent of cases. As an example, in a series of five cases, patients presented with severe hyperglycemia or diabetic ketoacidosis; all required insulin therapy at diagnosis and remained insulin-dependent for diabetic control.

It is important to monitor glucose with each dose of immunotherapy



CONCLUSIONI

Pur nella rarità dell'evento, la glicemia va controllata durante le terapie oncologiche, al pari della funzionalità midollare, renale ed epatica

Un aspetto particolare del rapporto Diabete e Cancro va ricercata nelle situazioni di terminalità quando all'uso molto comune di corticosteroidi e progestinici si associano in generale condizioni di malnutrizione e di disidratazione



Grazie per l'attenzione