

DIABETE E PATOLOGIE ONCOLOGICHE

Serena Cataldo
Rete Clinica Interaziendale di Oncologia
Azienda USL Ferrara
DSA Oncologico
Ospedale SS. Annunziata - CENTO (FE)

Diabete e cancro sono due malattie complesse, croniche e potenzialmente fatali.

Il cancro è la seconda causa di morte.

Il diabete è la settima causa di morte.

In tutto il mondo nel 2012 sono stati diagnosticati 14.1 milioni di nuovi casi di tumore con 8.2 milioni di decessi per cancro e una prevalenza di 32.6 milioni.

E' stato stimato che la prevalenza mondiale del diabete salirà da 171 milioni nel 2000 a 366 milioni nel 2030.

Una percentuale tra l'8 e il 18% dei malati di cancro è affetta da diabete.

C'è una crescente evidenza di aumento sostanziale l'incidenza del cancro nei pazienti diabetici.

Una piccola associazione puo' essere clinicamente rilevante...

Diabetes and Risk of Cancer
Habib SL et al. ISRN Oncology 2013: 583786

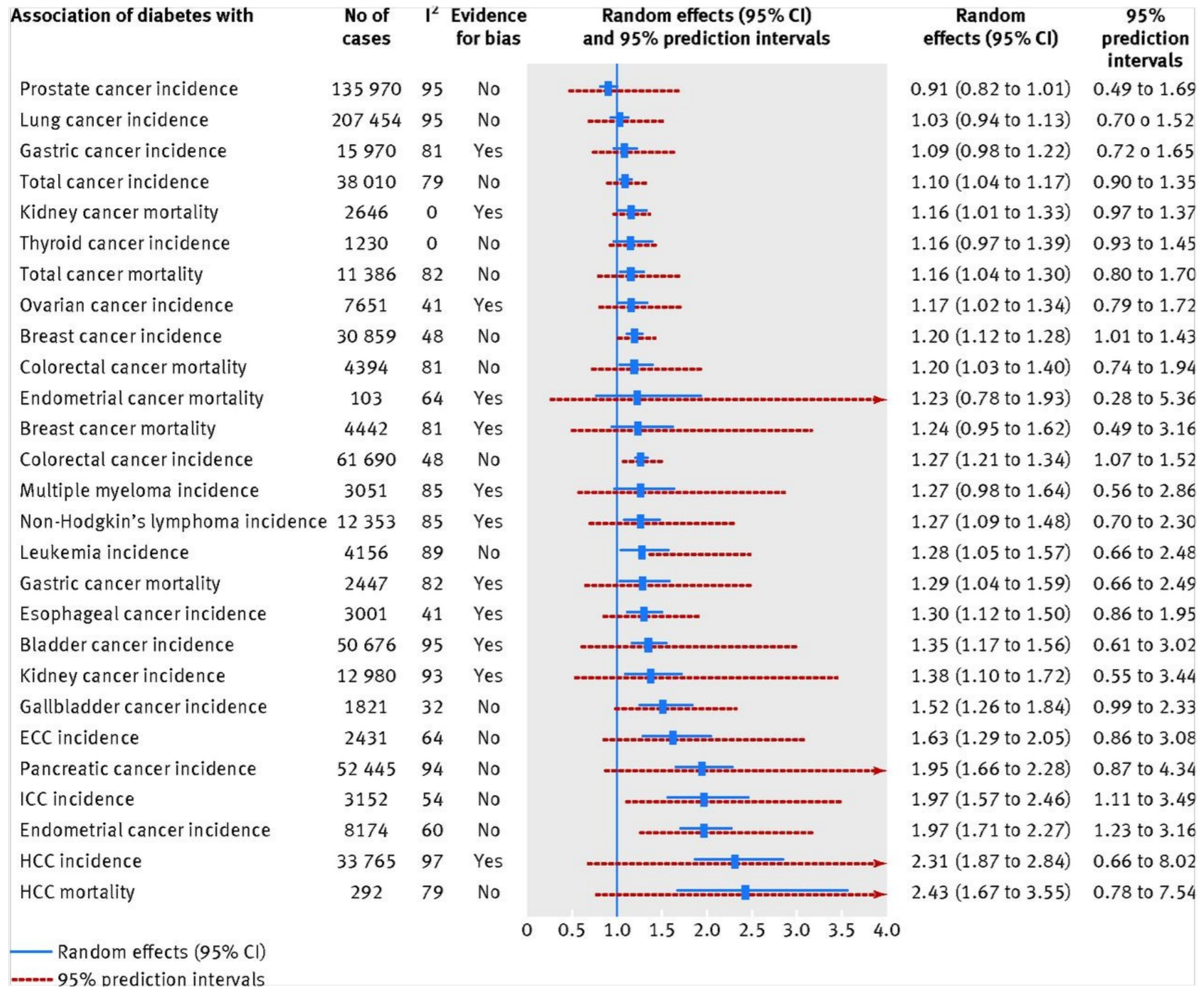
GLOBOCAN 2012 (IARC)

FATTORI CONFONDENTI

- Livelli diversi di controllo metabolico
- Durata del diabete
- Profili di terapia antidiabetica
- Comorbidità
- Fattori di rischio comuni:
l'età, il sesso, l'etnia, l'alcol,
il tabacco, la dieta, l'obesità,
l'attività fisica, l'indice di massa corporea



Type 2 diabetes and cancer: Umbrella Review of metaanalyses of observational studies.



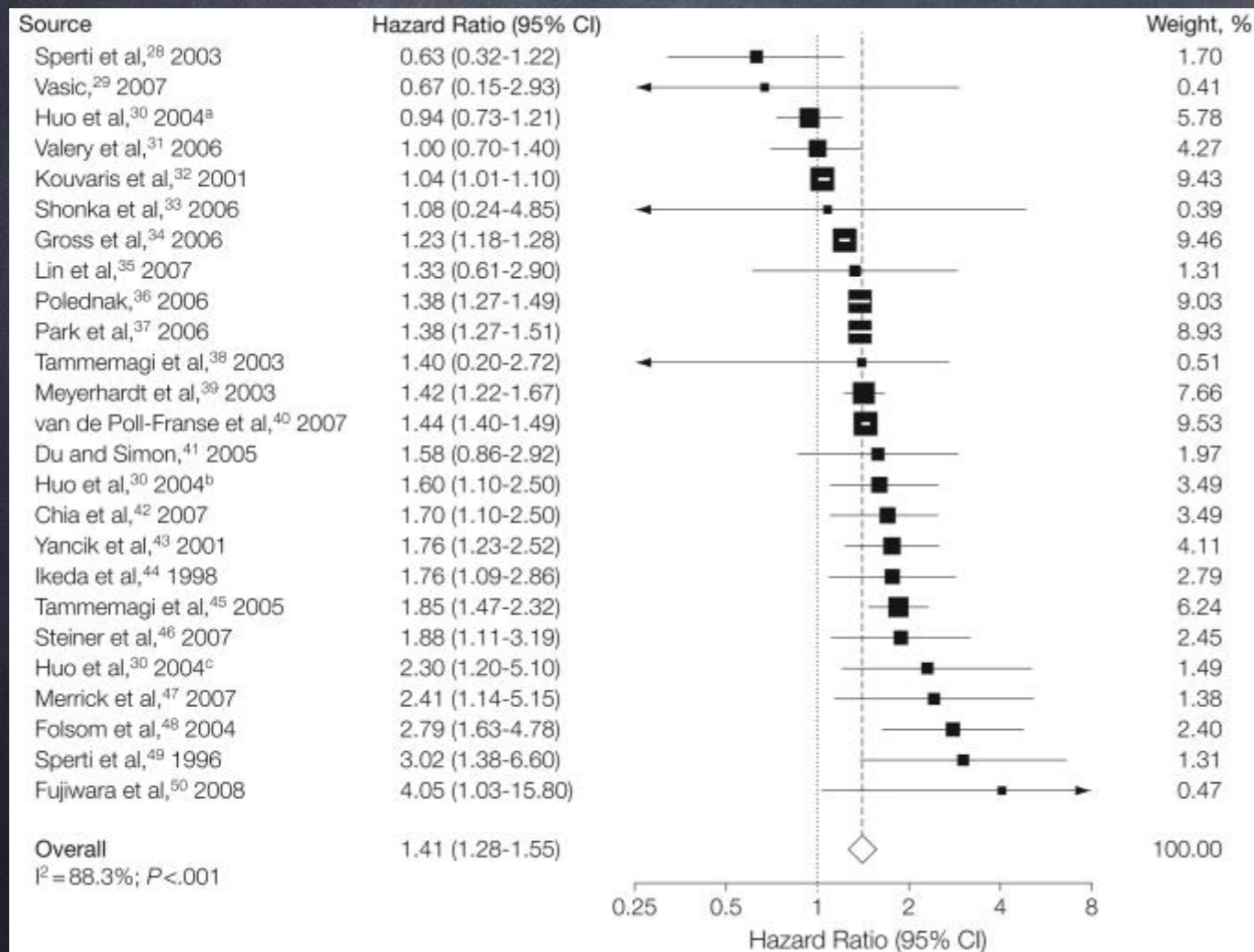
- 2-3 vv ca pancreas
- 2 vv HCC
- 2 vv ca endometrioid
- 50% CRC
- 20% BC

Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis

Sopravvivenza generale nei pazienti oncologici con o senza preesistente diabete mellito.

Diabete associato a un aumento del rischio di mortalità pari a 1.41, rispetto ai soggetti con livelli normali di glicemia per tutti i tipi di cancro.

Analisi dei sottogruppi delle varie tipologie di cancro ha mostrato un aumento del rischio di mortalità per tumore dell'endometrio (HR=1.76), della mammella (HR=1.61) e del colon-retto (HR=1.32).



I pazienti oncologici con preesistente diabete hanno nel lungo periodo un rischio maggiore di morte per tutte le cause rispetto a quelli senza diabete.

AUMENTO DI MORTALITA' GLOBALE E DIABETE PREESISTENTE IN PAZIENTI CON CANCRO: POSSIBILI SPIEGAZIONI

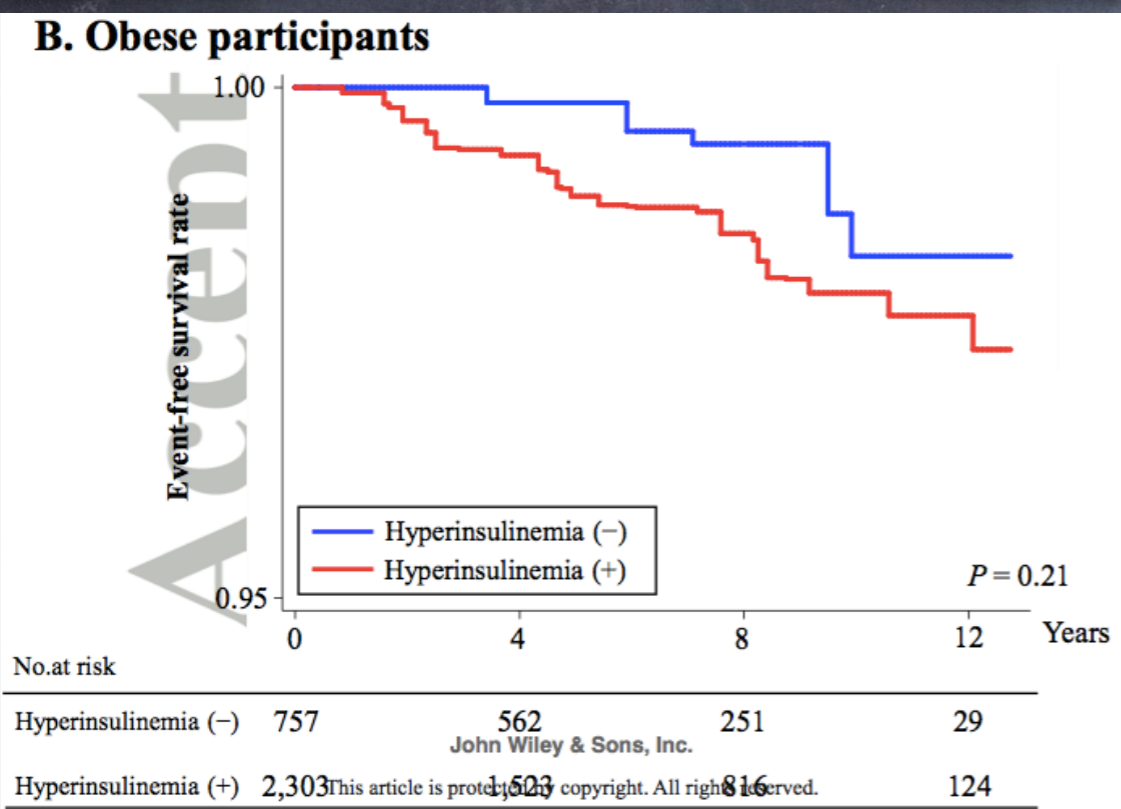
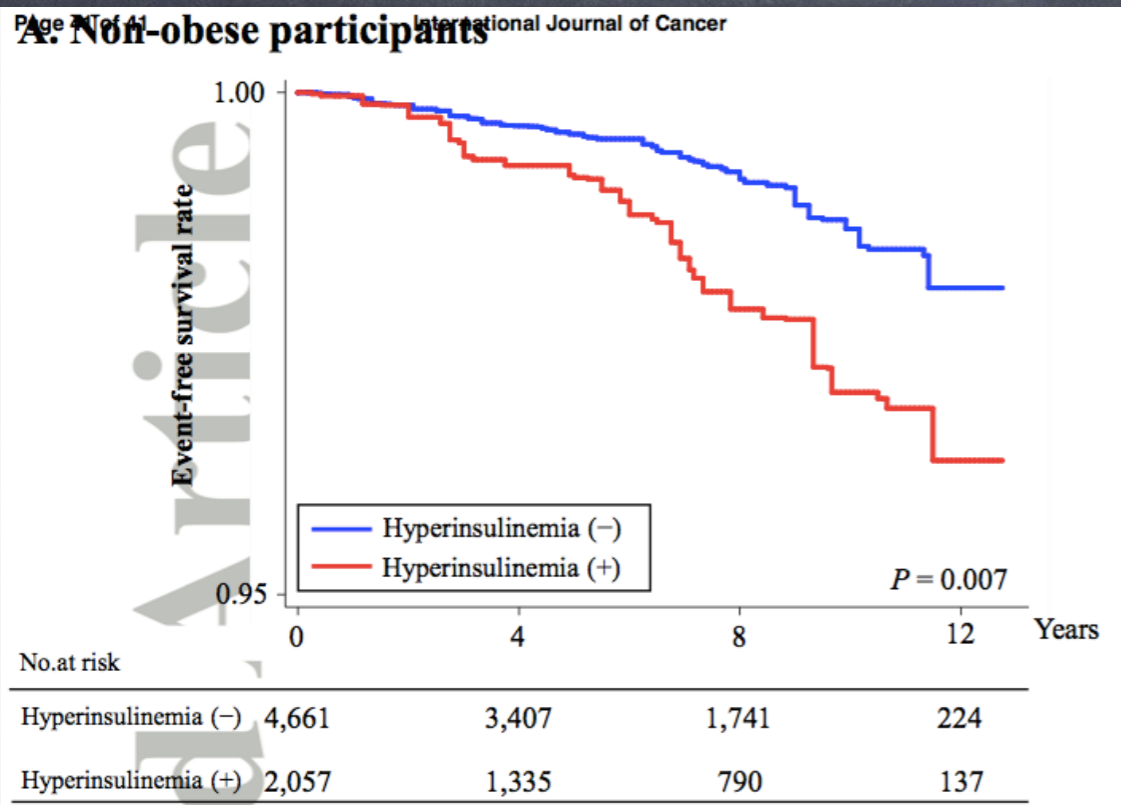
- 1) Aumento della proliferazione cellulare e metastatizzazione in un ambiente caratterizzato da iperinsulinemia e iperglicemia.
- 2) Le ROS indotte dall'iperglicemia possono aumentare la permeabilità endoteliale e modificare la membrana basale favorendo il processo di metastatizzazione.
- 3) Comorbidità del paziente diabetico (cardiopatía ischemica, IRC, neuropatia) possono influenzare le decisioni del clinico.
- 4) Pazienti con diabete pre-esistente possono avere risposte peggiori ai trattamenti con aumentato rischio di infezioni e di mortalità intraoperatoria.
- 5) Paziente con diabete pre-esistente possono presentare neoplasie in stadio piu' avanzato per pratiche di screening subottimali.
- 6) La diagnosi e il trattamento del tumore possono distrarre il medico e il paziente dal management appropriato di glicemia, pressione arteriosa, assetto lipidico.
- 7) E' possibile che l'aumento del rischio di morte correlato al diabete sia completamente indipendente dal cancro e dai trattamenti antitumorali. Il diabete è un fattore di rischio ben stabilito per mortalità cardiovascolare in adulti senza cancro.

POTENZIALI MECCANISMI CHE CORRELANO OBESITA', DM TIPO II E CANCRO



Iperglicemia
Insulinoresistenza
Iperinsulinemia
Aumento di IGF-1
Dislipidemia
Aumento citochine
infiammatorie

Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in non-obese and obese people:
a population-based observational study



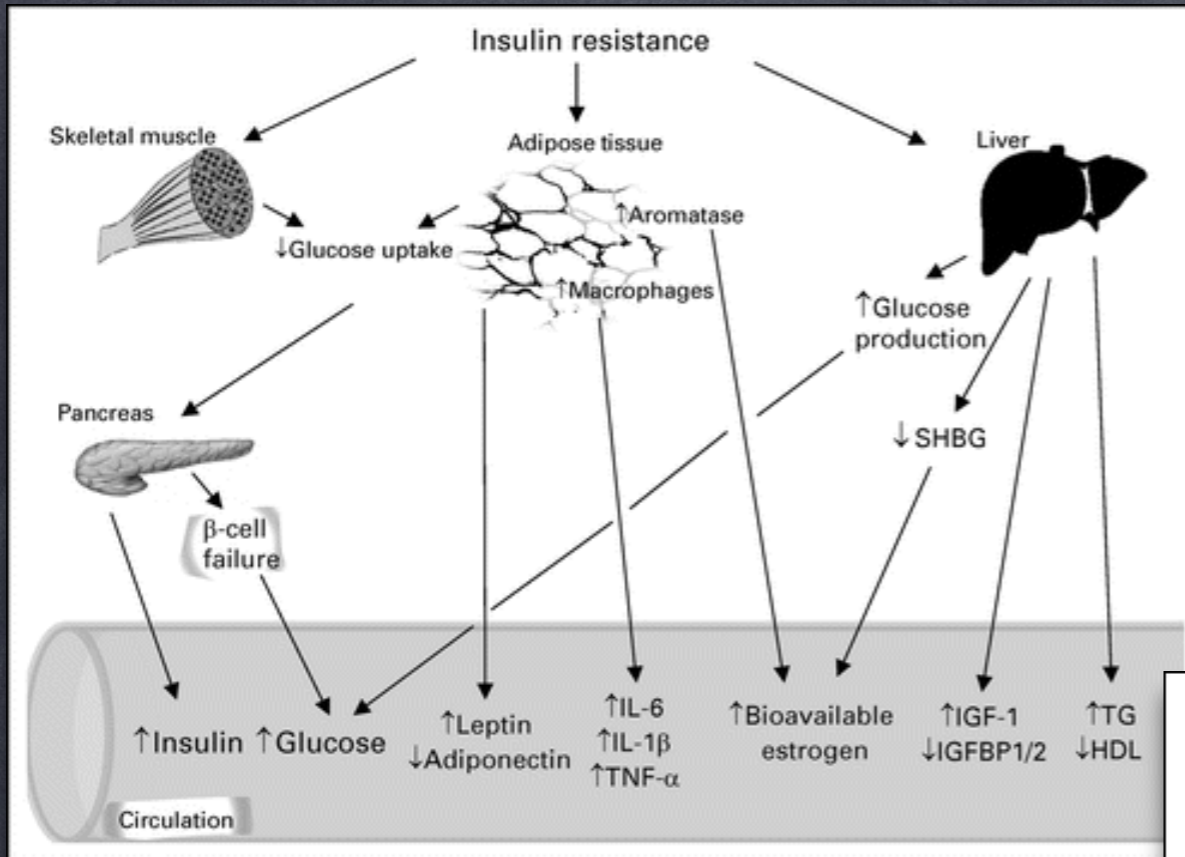
Studio di coorte prospettico

- Iperinsulinemia ($\geq 10 \mu\text{U/mL}$ a digiuno).
- 9778 partecipanti ≥ 20 anni senza diabete o storia di cancro
- 6718 non obesi (2057 con iperinsulinemia [30.6%]).
- 3060 obesi (2303 con iperinsulinemia [75.3%]).
- Nell'analisi multivariata mortalità per cancro piu' alta nei pz con iperinsulinemia (HR 2.04, 95% CI 1.24-3.34, $P=0.005$), anche nei non obesi (HR 1.89, 95% CI 1.07-3.35, $P=0.02$).

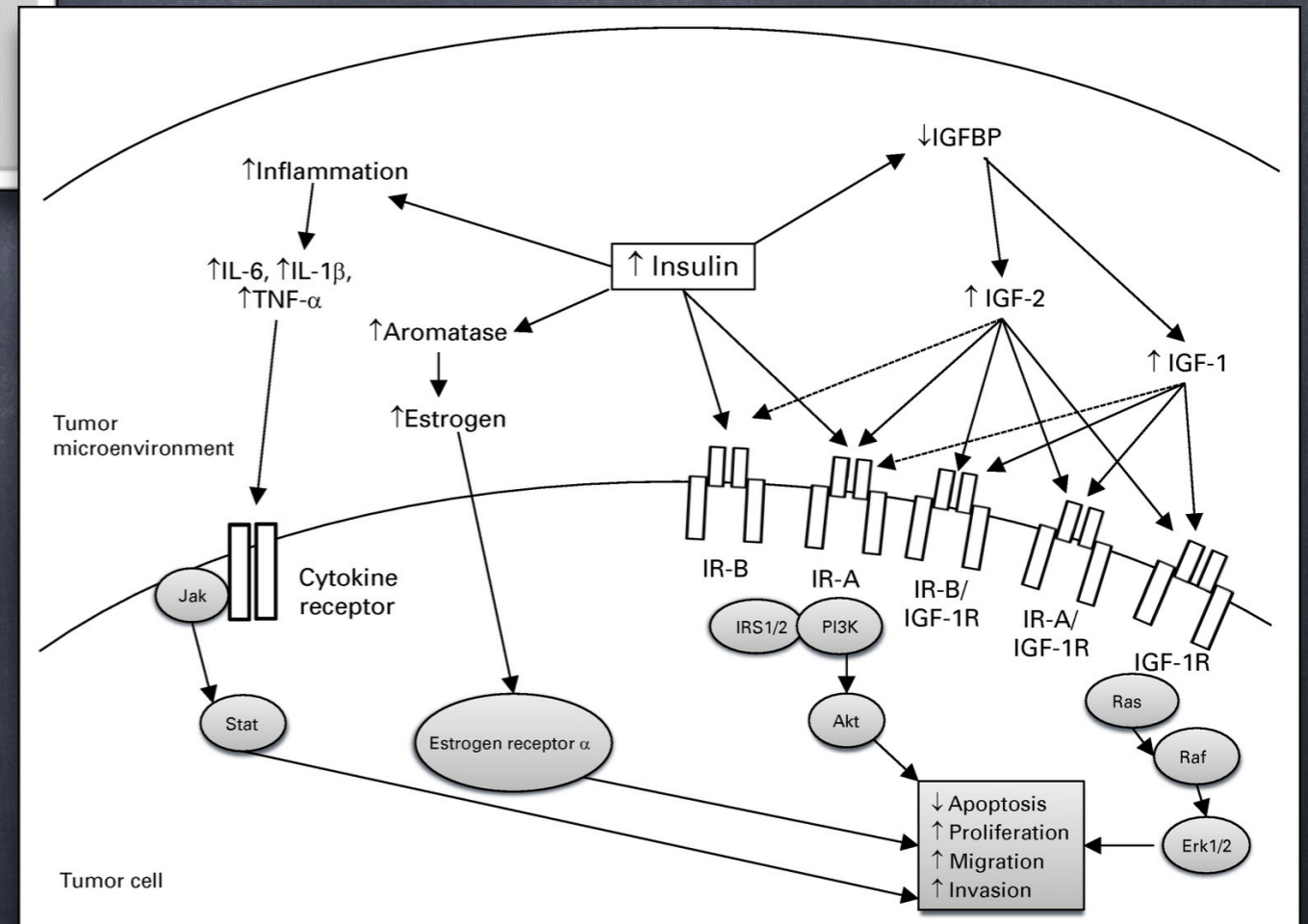
Tetsuro Tsujimoto, et al.

Int J Cancer 2017 Apr 8. doi: 10.1002/ijc.30729

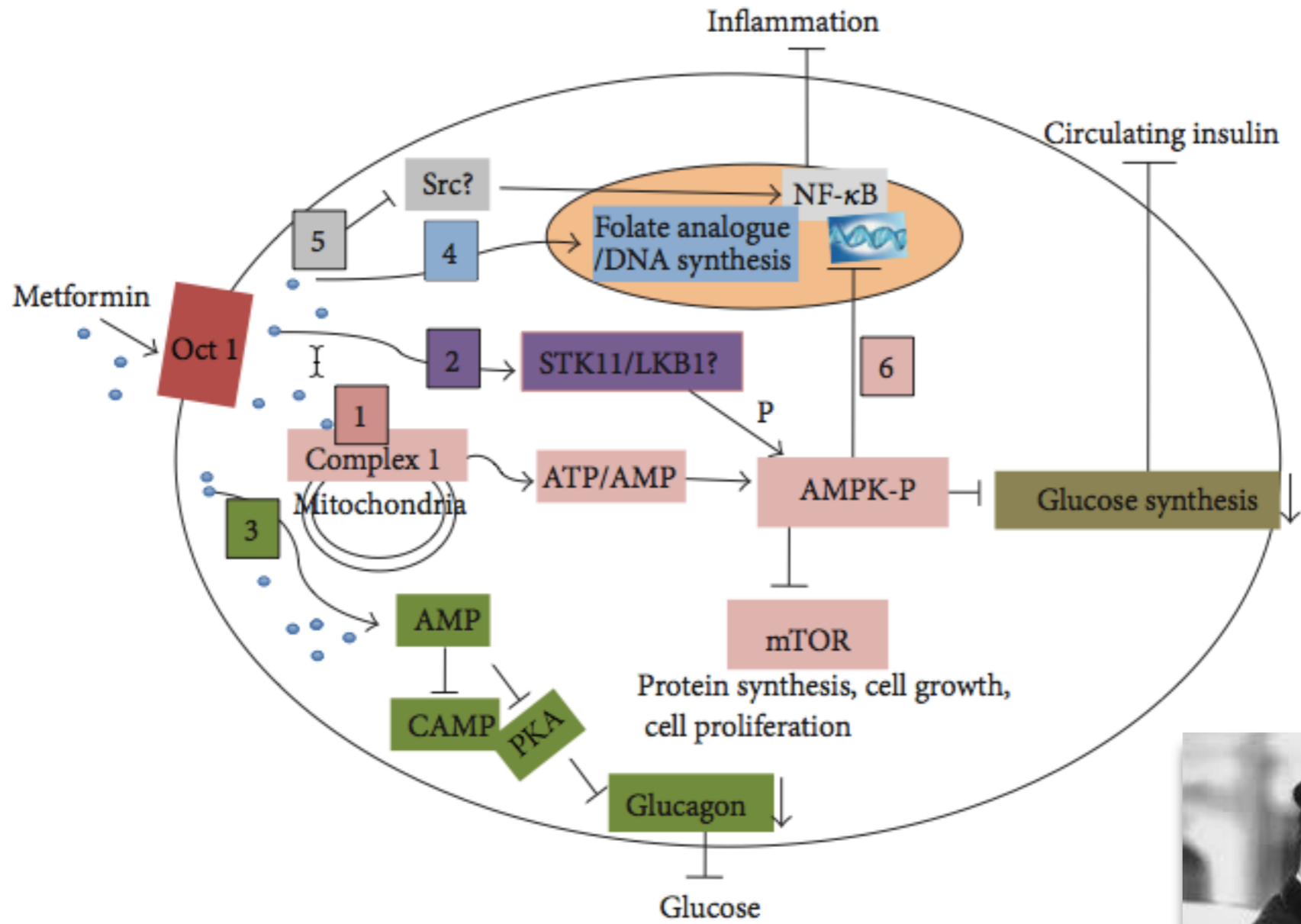
INSULINORESISTENZA



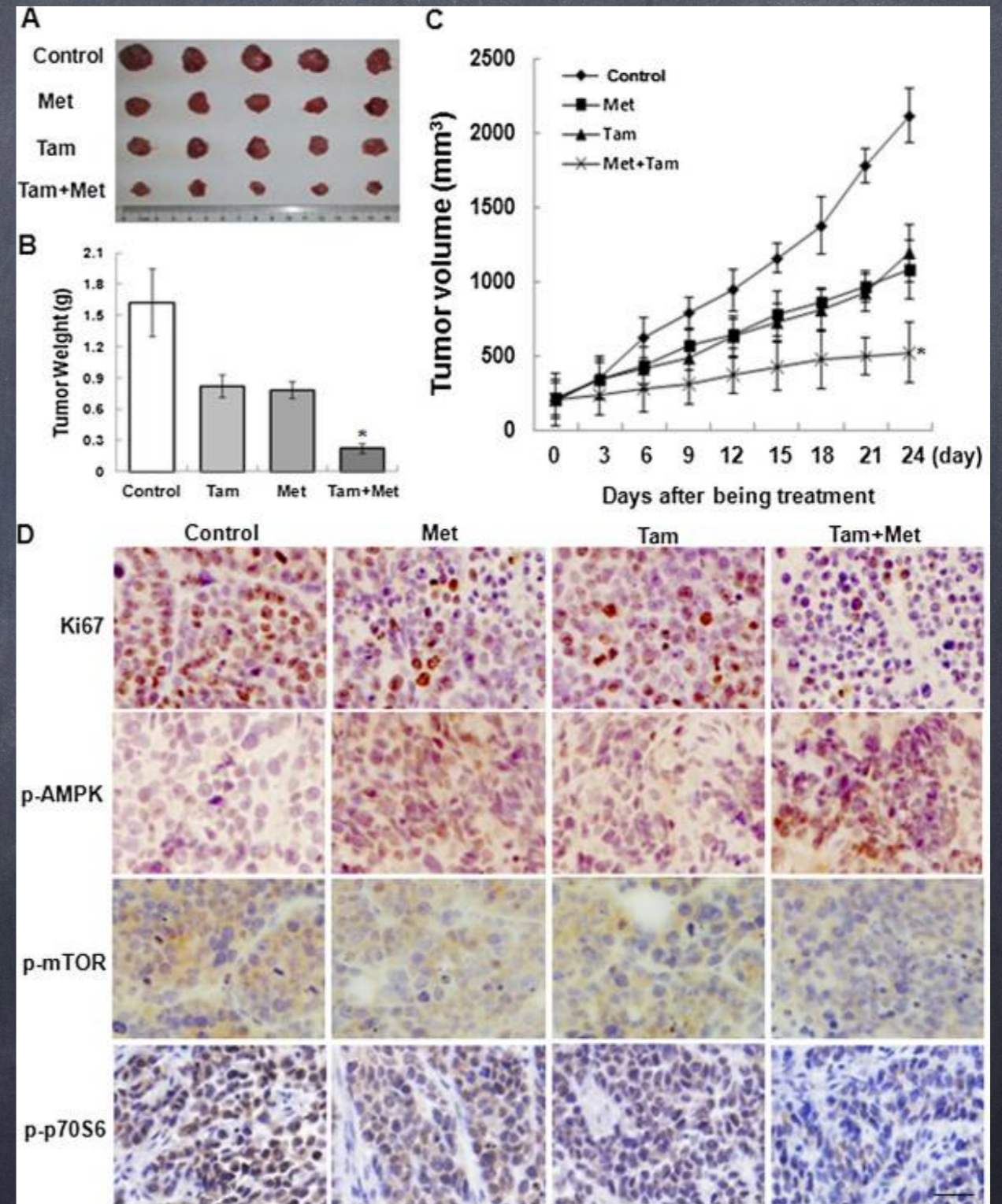
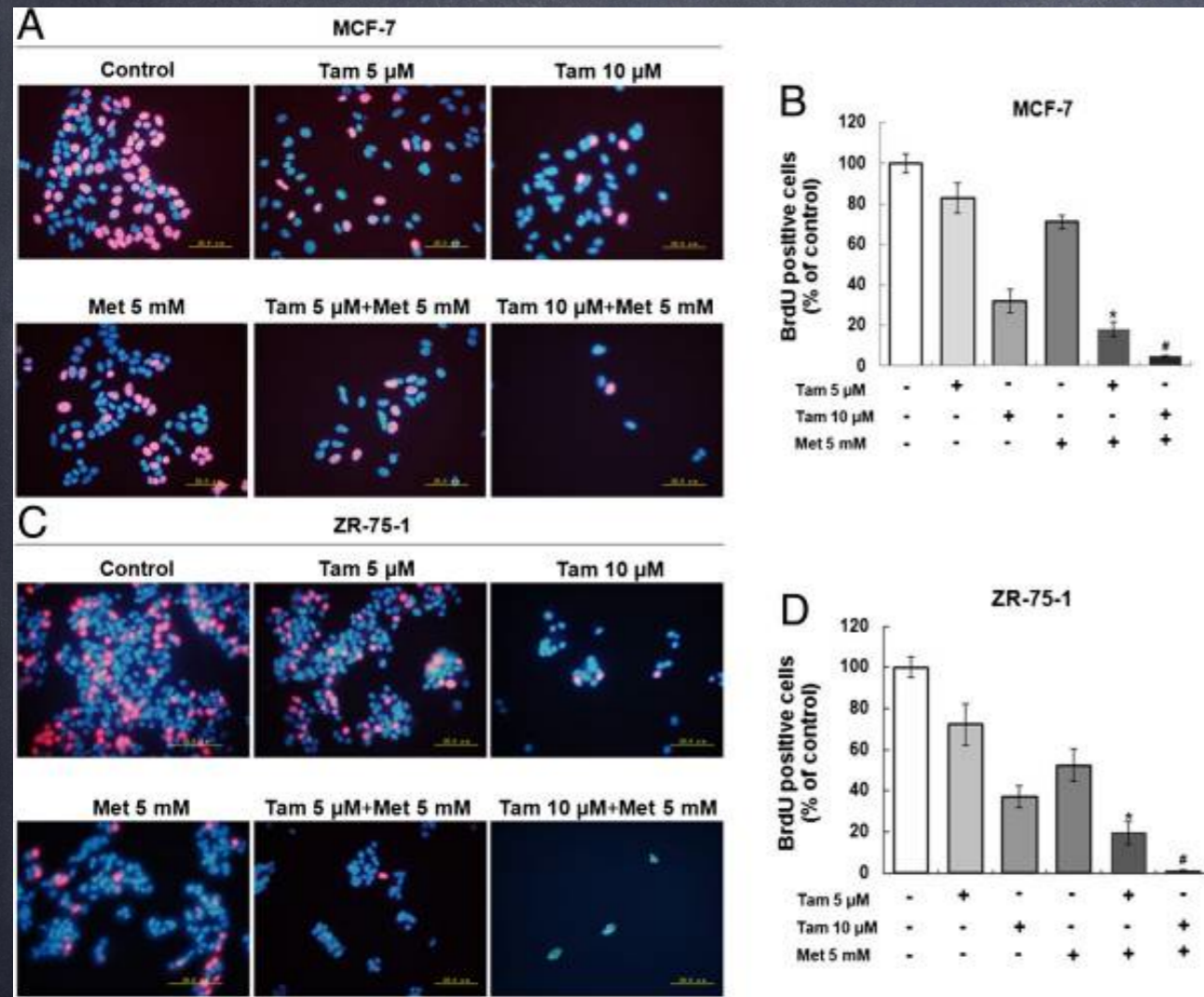
IPERINSULINEMIA



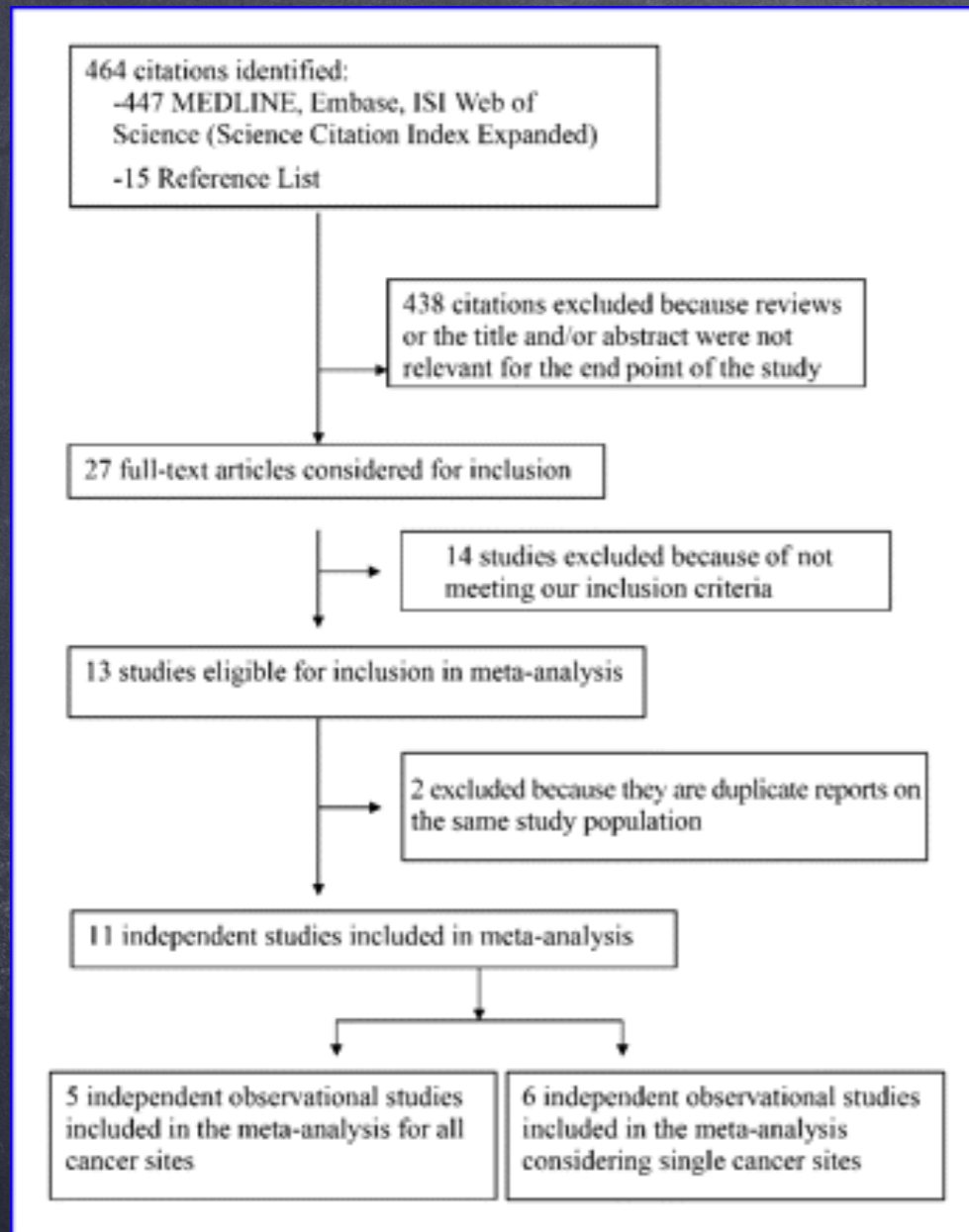
METFORMINA



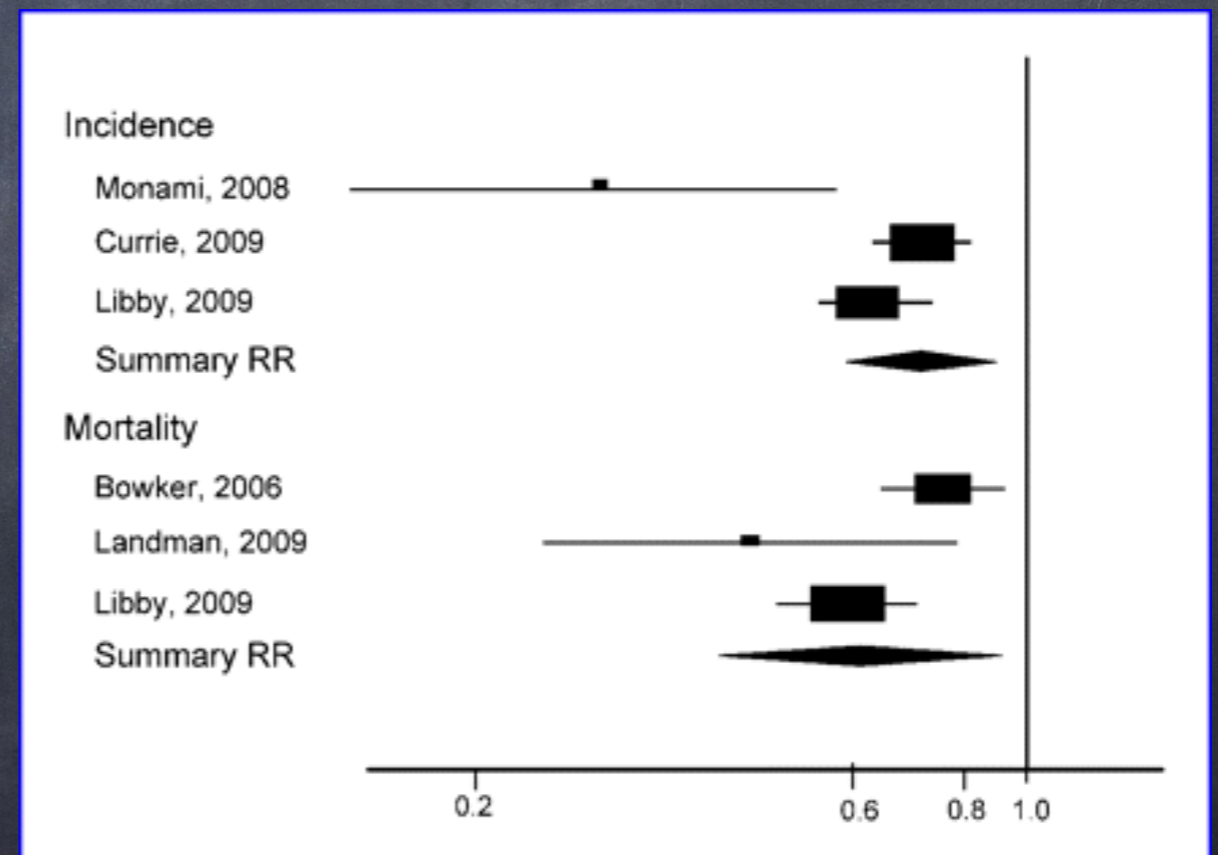
Metformin enhances tamoxifen-mediated tumor growth inhibition in ER-positive breast carcinoma



Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis



11 studi
 4042 neoplasie
 529 decessi per cancro
 Riduzione del rischio relativo 31%
 SS: pancreas e HCC
 NS: colon, mammella, prostata



Andrea DeCensi et al. Cancer Prev Res 2010;3:1451-1461

Metformin and Pathologic Complete Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients With Breast Cancer

Sao Jiralerspong, Shana L. Palla, Sharon H. Giordano, Funda Meric-Bernstam, Cornelia Liedtke, Chad M. Barnett, Limin Hsu, Mien-Chie Hung, Gabriel N. Hortobagyi, and Ana M. Gonzalez-Angulo

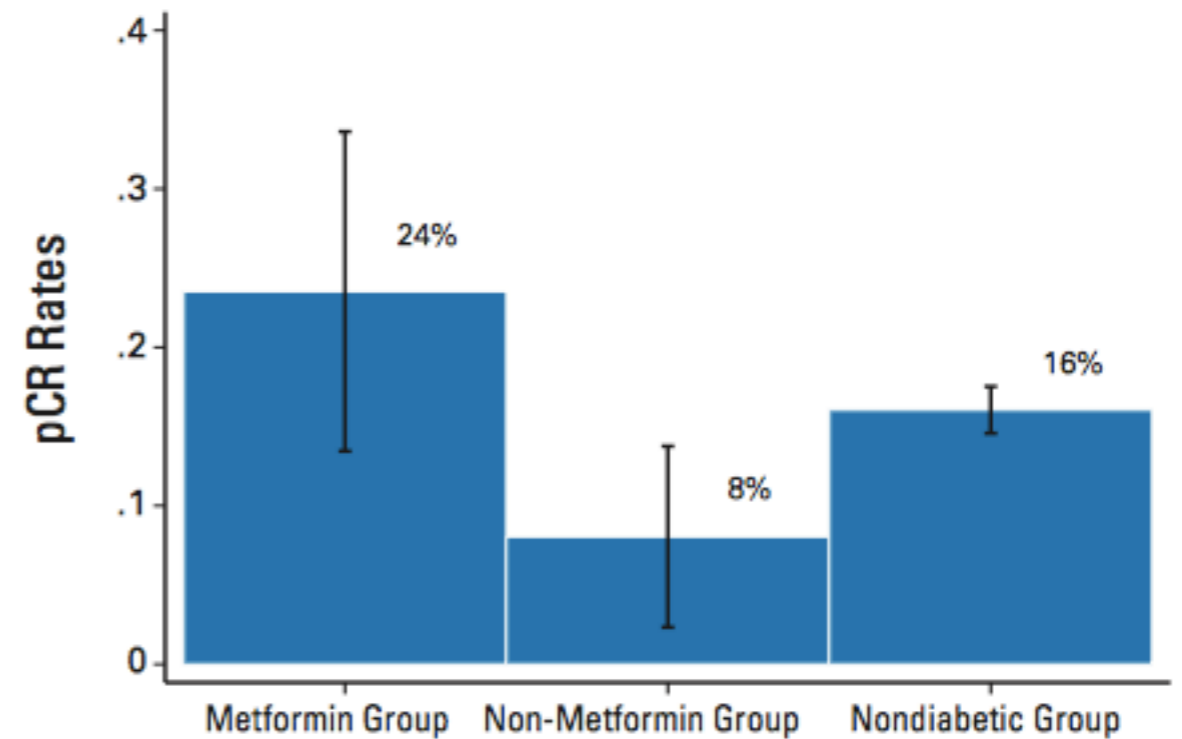
Studio retrospettivo di coorte

2529 pz trattate con CT neoadiuvante per ca mammario tra il 1990 e il 2007

68 diabetiche trattate con metformina

87 diabetiche non trattate con metformina

2374 non diabetiche



Group	Proportion with pCR (%)	95% CI	<i>P</i> (<i>v</i> metformin)	<i>P</i> (<i>v</i> non-metformin)	Overall <i>P</i>
Metformin	24	13 to 34	—	.007	.02
Non-metformin	8	2.3 to 14	.007	—	
Nondiabetic	16	15 to 18	.10	.04	

IMPORTANT: Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

A Phase III Randomized Trial of Metformin vs Placebo in Early Stage Breast Cancer

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:

Canadian Cancer Trials Group

Collaborators:

National Cancer Institute (NCI)
International Breast Cancer Study Group
ICR-CTSU

Information provided by (Responsible Party):

Canadian Cancer Trials Group

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01101438

First received: April 9, 2010

Last updated: March 21, 2017

Last verified: March 2017

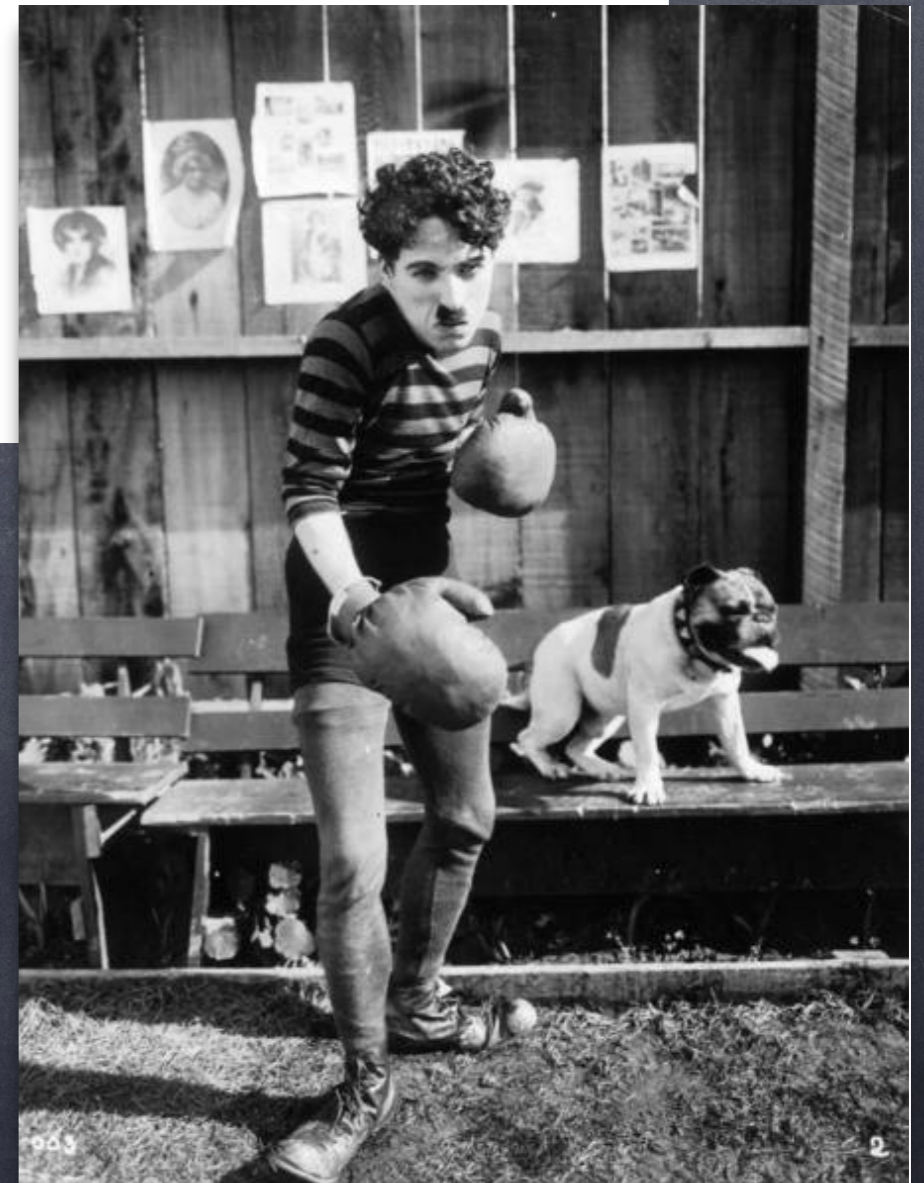
[History of Changes](#)

Primary Outcome Measures:

- Invasive disease-free survival in hormone receptor (ER and PgR) negative and positive (ER and/or PgR) sub-groups

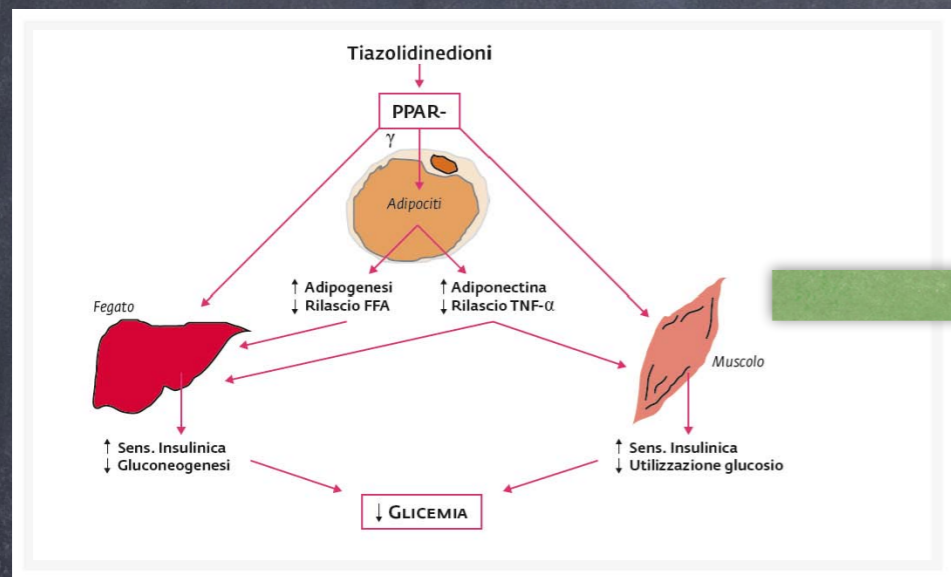
Secondary Outcome Measures:

- Overall survival
- Distant relapse-free survival
- Breast cancer-free interval
- Long-term clinical and laboratory safety
- Relevant medical endpoints (new diabetes, new cardiovascular hospitalizations)
- Health-related quality of life, physical activity, and diet
- Change in body mass index
- Correlative science outcomes



TIAZOLIDINEDIONI O GLITAZONI

Rosiglitazone Pioglitazone



Riduzione
Insulinoresistenza

Livelli di PSA piu' bassi in PC.

Regressione delle dimensioni di tumori polmonari in modelli animali.

Metanalisi: riduzione del rischio di ca colon per rosiglitazone e di ca mammario per pioglitazone (dati contrastanti)

Aumentata incidenza di ca uroteliale per pioglitazone.

Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone

Interim report of a longitudinal cohort study

193.099 pz ≥ 40 aa tra il 1997 e il 2002.

30.173 pz trattati con pioglitazone.

90 casi di ca uroteliale nei pz trattati e 791 nei non trattati con pioglitazone.

Aumento del rischio per >24 mesi di terapia (1.4 [1.03–2.0])

Diabetologia (2012) 55:1953–1962
DOI 10.1007/s00125-012-2538-9

ARTICLE

Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study

A. Neumann • A. Weill • P. Ricordeau • J. P. Fagoŕ •
F. Alla • H. Allemand

Studio di coorte

1.491.060 pz diabetici tra i 40 e il 79 aa trattati con antidabetici nel 2006 e seguiti fino a 42 mesi.

155.535 trattati con pioglitazone.

175 casi di ca uroteliale tra gli esposti e 1841 tra i non esposti.

Tassi di incidenza 49.4 and 42.8 per 100,000 persone/anno. HR 1.22 [95% CI 1.05, 1.43]).

Aumento significativo del rischio per alti dosi cumulative ≥ 28.000 mg,

HR 1.75 [95% CI 1.22, 2.50]) e lunga durata di esposizione (≥ 24 mesi HR 1.36 [1.04, 1.79]).



FDA Drug Safety Communication: Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer

This information is an update to the [FDA Drug Safety Communication: Updated drug labels for pioglitazone-containing medicines \(/Drugs/DrugSafety/ucm266555.htm\)](https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm266555.htm) issued on August 4, 2011.

Safety Announcement

[12-12-2016] As a result of an updated review, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has concluded that use of the type 2 diabetes medicine pioglitazone (Actos, Actoplus Met, Actoplus Met XR, Duetact, Oseni) may be linked to an increased risk of bladder cancer. The labels of pioglitazone-containing medicines already contain warnings about this risk, and we have now approved label updates to describe the additional studies we reviewed.

GLP-1 RA

Exenatide, Liraglutide, Albiglutide, Dulaglutide

INIBITORI DI DDP-IV

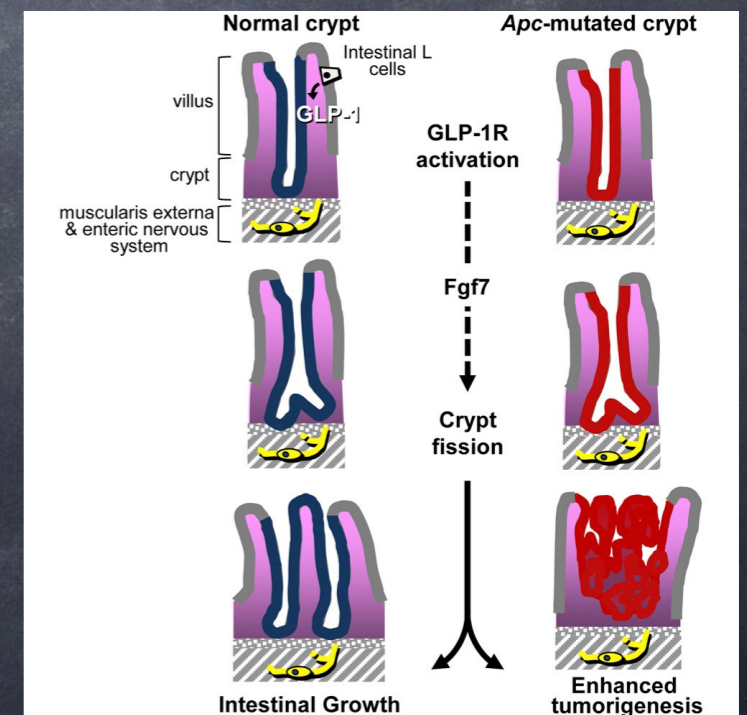
Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Alogliptin

EVIDENZE PRECLINICHE

- Iperplasia delle cellule C e aumento della calcitonina nei topi (dato non confermato in studi clinici).
- GLP-1 RA possono promuovere la crescita di tumori del tenue/crasso.

EVIDENZE CLINICHE

Effetto neutro su tumore pancreatico



ANALOGHI DELL'INSULINA

EVIDENZE PRECLINICHE

- Aumentata proliferazione di linee cellulari di ca mammario (AspB10).
- Effetto neutro sullo sviluppo dei tumori mammari nei topi (glargine).

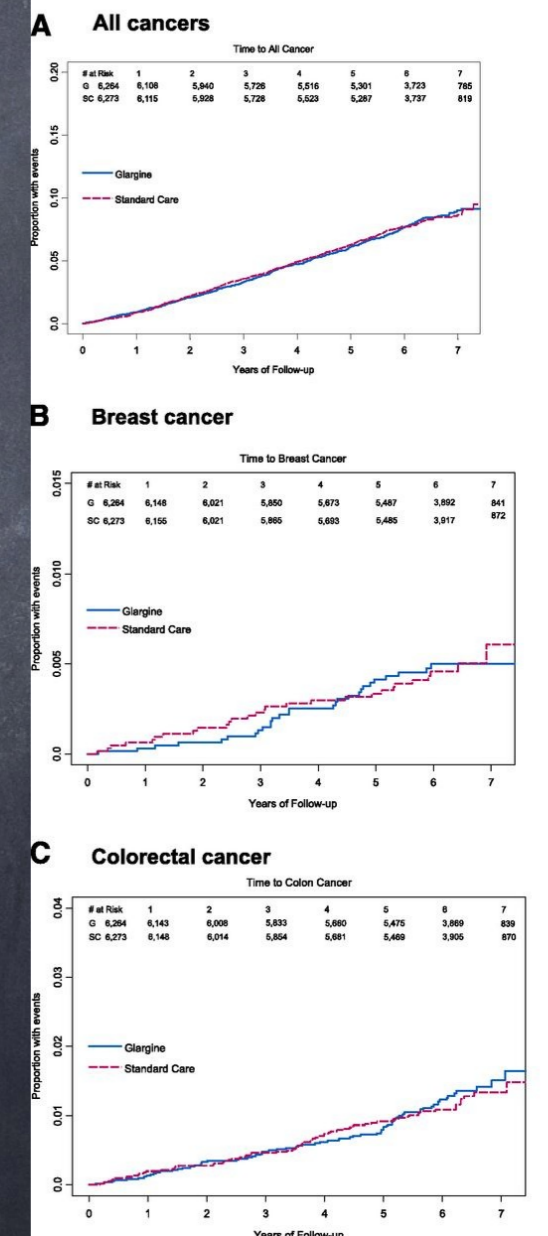
EVIDENZE CLINICHE

TRIAL ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention trial)

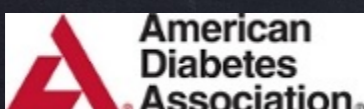
- 12.537 pz con diabete o prediabete
- Età mediana 63.5 aa
- 953 casi di tumore (7.6%)
- Follow-up mediano 6.2 aa
- Incidenza: 1.32/100 pz-anno
- Effetto neutro su incidenza di nuove neoplasie, recidiva e mortalità correlata a cancro

	HR (95% CI)	P	Glargine		Standard	
			n (%)	Rate	n (%)	Rate
Cancer Death	0.94 (0.77–1.15)	0.52	189 (3.0)	0.51	201 (3.2)	0.54
Any Cancer	1.00 (0.88–1.13)	0.97	476 (7.6)	1.32	477 (7.6)	1.32
Lung	1.21 (0.87–1.67)	0.27	80 (1.3)	0.22	66 (1.1)	0.18
Colorectal	1.09 (0.79–1.51)	0.61	76 (1.2)	0.21	70 (1.1)	0.19
Breast	1.01 (0.60–1.71)	0.95	28 (0.4)	0.08	28 (0.4)	0.08
Prostate	0.94 (0.70–1.26)	0.70	88 (2.1)	0.36	89 (2.2)	0.38
Melanoma	0.88 (0.44–1.75)	0.71	15 (0.2)	0.04	17 (0.3)	0.05
Other	0.95 (0.80–1.14)	0.59	233 (3.7)	0.64	245 (3.9)	0.67
Any Skin	1.02 (0.78–1.33)	0.88	110 (1.8)	0.30	108 (1.7)	0.29

Glargine vs. standard care



Louise Bordeleau et al. Dia Care 2014;37:1360-1366

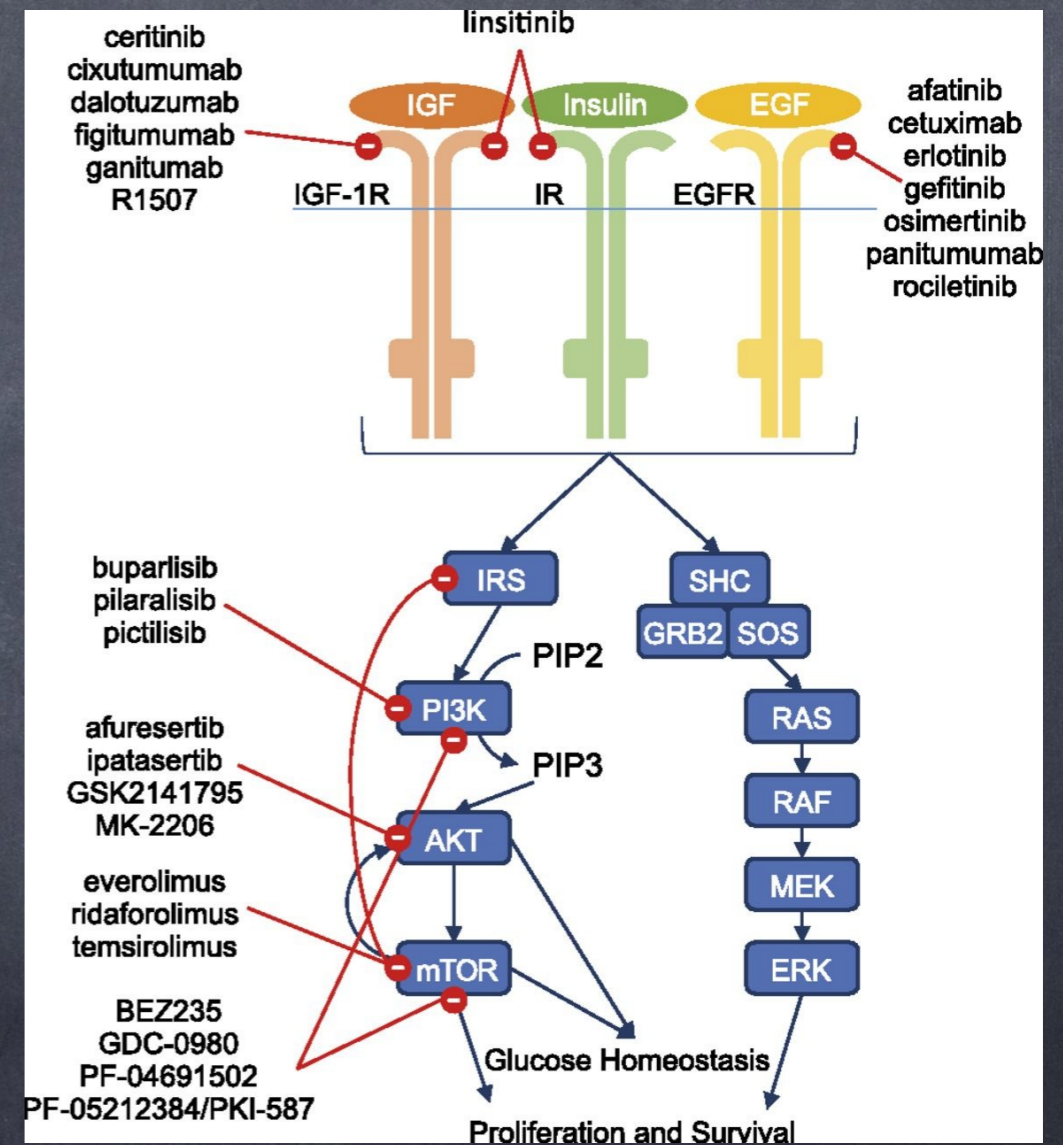


TERAPIE ONCOLOGICHE CHE ALTERANO IL METABOLISMO GLUCIDICO

Medication	Effect on Glucose	Main Potential Mechanism of Glucose Dysregulation
Glucocorticoids	↑ Glucose	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin resistance by ↑ Circulating fatty acids and liver fat accumulation⁵³ ↓ Insulin-mediated glucose uptake in skeletal muscle⁵⁴ ↓ Levels of osteoblast-derived peptide osteocalcin⁵³ ↑HGP⁵³
IGF-1 and IGF-1R-targeted therapies	↑ Glucose	↑ Insulin resistance via elevating circulating GH levels ⁵⁵
PI3K-Akt-mTOR inhibitors	↑ Glucose	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin resistance by impairing insulin signaling in metabolic tissues⁵⁶ ↓ Insulin secretion by reducing pancreatic β-cell mass and function⁵⁷
Hormone-based therapies		
Antiestrogens	↑ Glucose	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Insulin secretion via inhibition of antiapoptotic effects of estradiol on pancreatic β-cells⁵⁸ ↑ Insulin resistance via elevated triglyceride levels and increase in incidence of fatty liver⁵⁹
Antiandrogens	↑ Glucose	↑ Insulin resistance by modulation of androgen and androgen receptor signaling pathways in hepatocytes and adipocytes ⁶⁰

TERAPIE ONCOLOGICHE CHE ALTERANO IL METABOLISMO GLUCIDICO

Targeted therapy type and pathway	Drug name	Hyperglycemia across studies	
		Range of any grade, %	Highest incidence of grade ≥3, %
Tyrosine kinase inhibitors			
IGF-1R	Cixutumumab [10–13]	17–100	46 [13]
	Dalotuzumab [14, 15]	19–100	32 [15]
	Figitumumab ^a [16–18]	64–100	22 [18]
	Ganitumab ^a [19]	10	NR
	R1507 [20, 21]	5–19	3 [21]
	Linsitinib [22–24]	3–37	5 [23]
Other inhibitors of IGF-1R	Ceritinib [25]	49	13
	Ganetespib [26–29]	0–64	25 [26]
EGFR	Gefitinib [30]	5	NR
	Panitumumab [31]	5	5
	Rociletinib [32]	46	25
	PI3K, AKT, and mTOR inhibitors		
PI3K	Buparlisib [33]	31	8
	Pictilisib [34]	2	2 ^b
	Pilaralisib [35]	7	0
AKT	Afuresertib ^c [36]	3	0
	GSK2141795 ^d [37]	21	5
	Ipatasertib ^d [38]	9	0
mTOR	MK-2206 ^e [39–41]	8–30	9 [40]
	Everolimus [42–54]	7–93	22 [53]
	Ridaforolimus [55–57]	11–29	19 [57]
	Temsirolimus [58–66]	7–76	24 [61]
Dual PI3K/mTOR	BEZ235 [67]	24	9
	GDC-0980 [68]	46	46
	PF-04691502 [69]	27	11
	PF-05212384/PKI-587 [70]	26	2
PD-1 inhibitors			
PD-1	Nivolumab [71]	<1	0
	Pembrolizumab [72]	40–48	3



Patient type	Management guidelines
Patients with no history of diabetes	
Screening and monitoring	<ul style="list-style-type: none"> - Check glucose (fasting or random) at baseline and every visit - Hemoglobin A1c testing is recommended - Counsel patients on signs and symptoms of hypo- and hyperglycemia - Recommend goal of FBG <160 mg/dL and/or hemoglobin A1c ≤8% - High-risk patients (e.g., BMI >25 or family history of diabetes) should perform daily home blood-glucose monitoring during cycle 1, week 1 - Recommend glucose monitoring 2–3 times per week in cycles 2 and 3 OR on the first day of cycles 2+ and at the end of treatment visit - Providers should be contacted if home glucose levels are consistently >160 mg/dL - Increase frequency of monitoring in patients experiencing grade ≥1 hyperglycemia
Management of hyperglycemia by grade ^{a,b}	
Grade 1 (FBG >125–160 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> - Once-daily home glucose monitoring - Therapeutic lifestyle changes - If indicated, treat with metformin (first line), insulin, or sulfonylureas
Grade 2 (FBG >160–250 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> - Twice-daily home glucose monitoring - Therapeutic lifestyle changes - Begin metformin - If FBG >200 mg/dL after 2 weeks, add second-line antihyperglycemic (e.g., sulfonylurea, DPP-4 inhibitor, glitazone, meglitinide, SGLT2 inhibitor, α-glucosidase inhibitor, or GLP-1 agonist) - Add insulin if FBG >160 mg/dL after 1 additional week - If required, stop oral agents, begin insulin injections (4/day) - Consider holding agent 48–72 hours if symptomatic
Asymptomatic grade 3 (FBG >250–500 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> - Twice-daily home glucose monitoring - Begin metformin, consider adding second-line antihyperglycemic - Add insulin if FBG >160 mg/dL after 1 week - If FBG >160 mg/dL after 1 additional week, stop oral agents, add premeal insulin, monitor glucose before meals and bedtime
Symptomatic grade 3 (FBG >250–500 mg/dL) or asymptomatic grade 4 (FBG >500 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> - Consider intravenous fluids - Begin metformin, consider adding second-line antihyperglycemic - Monitor glucose before meals and bedtime - After 1 week, if FBG >250 mg/dL, hold agent - Restart when FBG <250 mg/dL and patient has no symptoms - Diabetes specialist consultation
Symptomatic grade 4 (FBG >500 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> - Hold agent until resolution - Begin metformin and second-line antihyperglycemic - Consider intravenous fluids - Consider diabetes specialist consultation if not controlled by oral agents - Consider postprandial or continuous glucose monitoring
Patients with history of diabetes	
Screening and monitoring	<ul style="list-style-type: none"> - Monitor blood glucose as done before start of treatment - Increase frequency of monitoring if blood sugars are above goal
Recommendations based on management at start of treatment	
Lifestyle changes only	<ul style="list-style-type: none"> - Begin metformin - Follow recommendations as for patients without diabetes
FBG >160 mg/dL with oral agents	<ul style="list-style-type: none"> - Consider adding second oral agent or insulin - Follow recommendations as for patients without diabetes
FBG >160 mg/dL with insulin	<ul style="list-style-type: none"> - Consider multiple-dose insulin and diabetes consultation - Monitor glucose before meals and bedtime

Summary of guidelines for management of hyperglycemia proposed by Busaidy et al. and Villadolid et al.

Jonathan W. Goldman et al. *The Oncologist* 2016;21:1326-1336



CONCLUSIONI

- L'associazione del diabete con il cancro è molto complessa per l'eterogeneità delle due patologie, per l'interferenza che l'una patologia ha sull'altra e perché verosimilmente più fattori e più meccanismi concorrono all'insorgenza di tumori nei diabetici.
- Il ruolo della metformina come agente antineoplastico è stato ampiamente studiato e aspettiamo i risultati degli studi prospettici.
- Risultati conflittuali sull'effetto di mitogeno degli altri farmaci antidiabetici. Necessità di studi prospettici.
- Screening diabete e prediabete in pz trattati con farmaci che alterano metabolismo glucidico.
- In assenza di controindicazioni usare metformina in I linea.
- Servono ulteriori studi per determinare se un trattamento più intensivo dell'iperglicemia e dell'insulinoresistenza aumenti la risposta ai trattamenti oncologici e la sopravvivenza.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

