

**Gaetano Lanzetta**  
Oncologia Medica



**I.N.I. - Grottaferrata ( RM )**



**ESMO**

Designated Centers  
of Integrated  
Oncology and  
Palliative Care

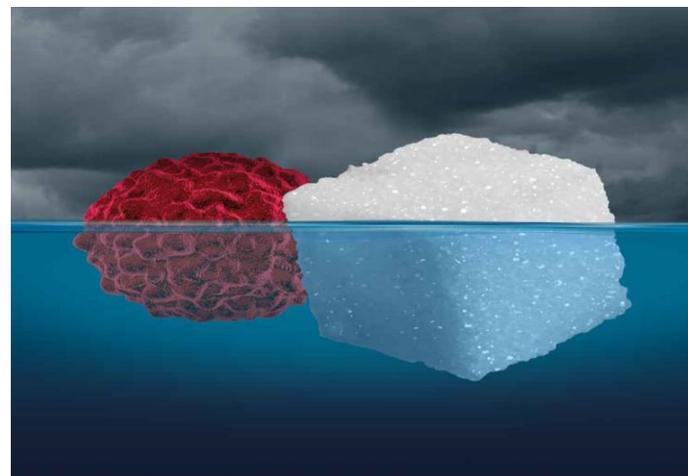


**Aiom**

Associazione Italiana di Oncologia Medica



**ONCOLOGIA E DIABETOLOGIA:  
PERCHE' LA NECESSITA'  
DI UN CONFRONTO?**



**DIABETE E TUMORI NELLA PRATICA CLINICA:  
RILEVANZA, CRITICITÀ, SOLUZIONI**

ROMA, 9 Novembre 2019

UNAHOTELS DECÒ  
Via Giovanni Amendola, 57



**The best care for every patient**

**Prevenzione**

**Assistenza**

**Informazione**

**Formazione**

**Ricerca**

**Aggiornamento**



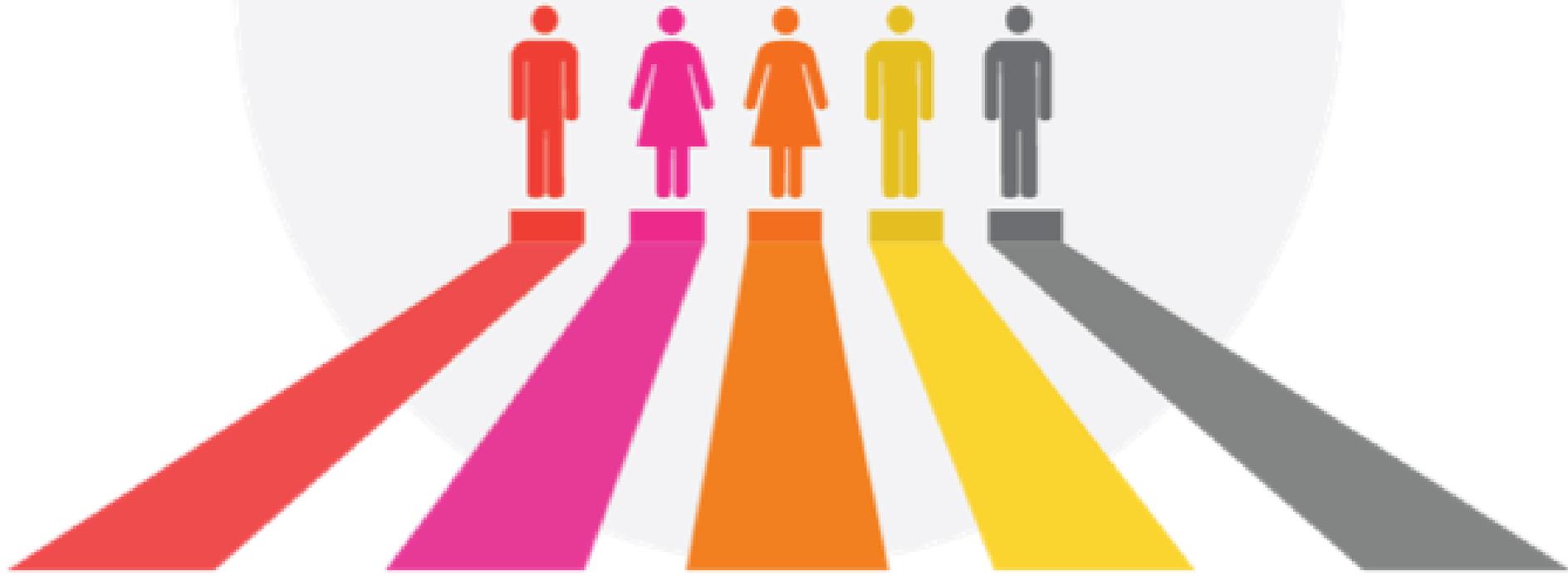
# A Transformative 20 Years



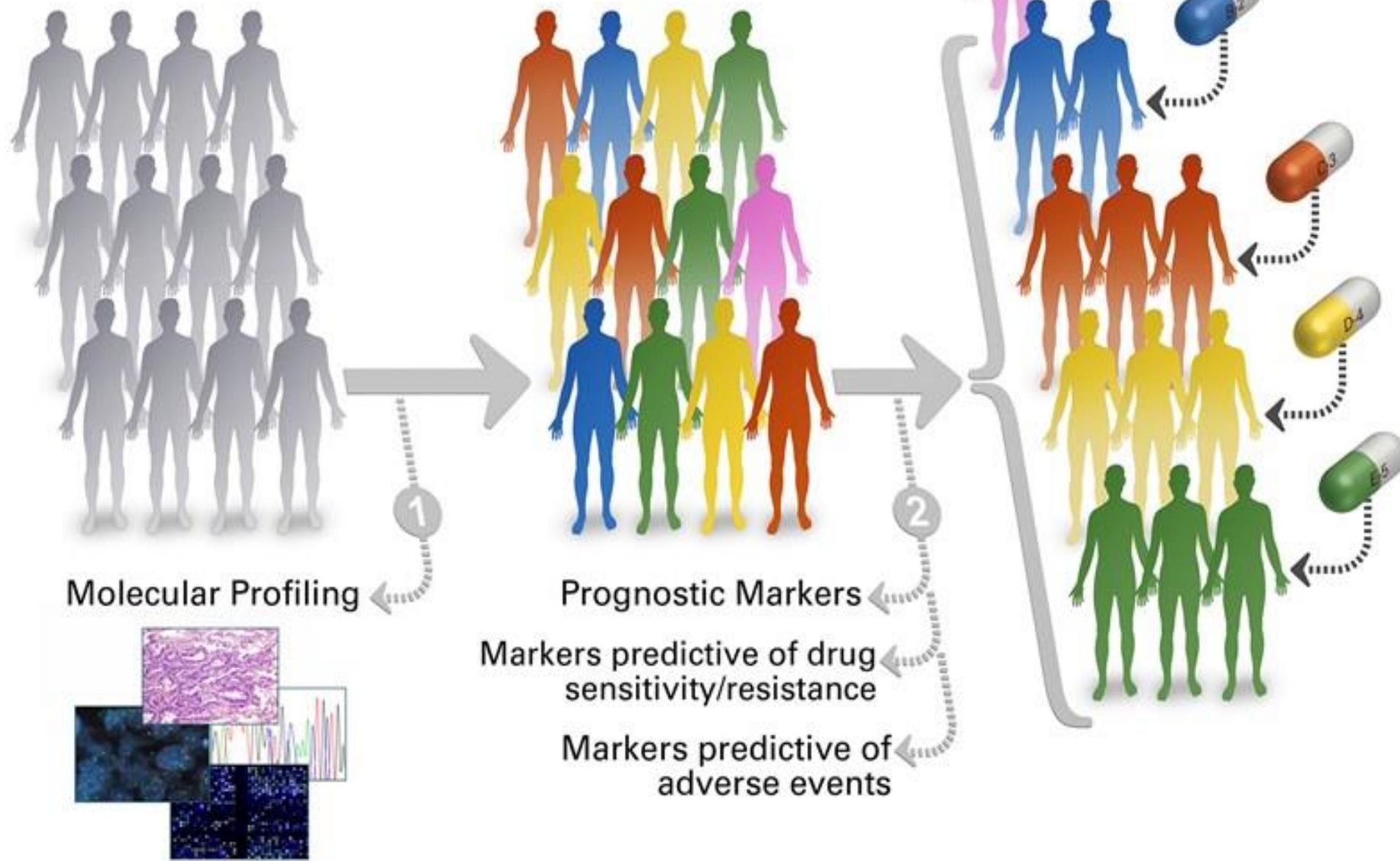
**ONCOLOGIA E DIABETOLOGIA :  
LE NECESSITA' DI UN CONFRONTO ...  
NELL'ERA DELLA MEDICINA DI PRECISIONE**



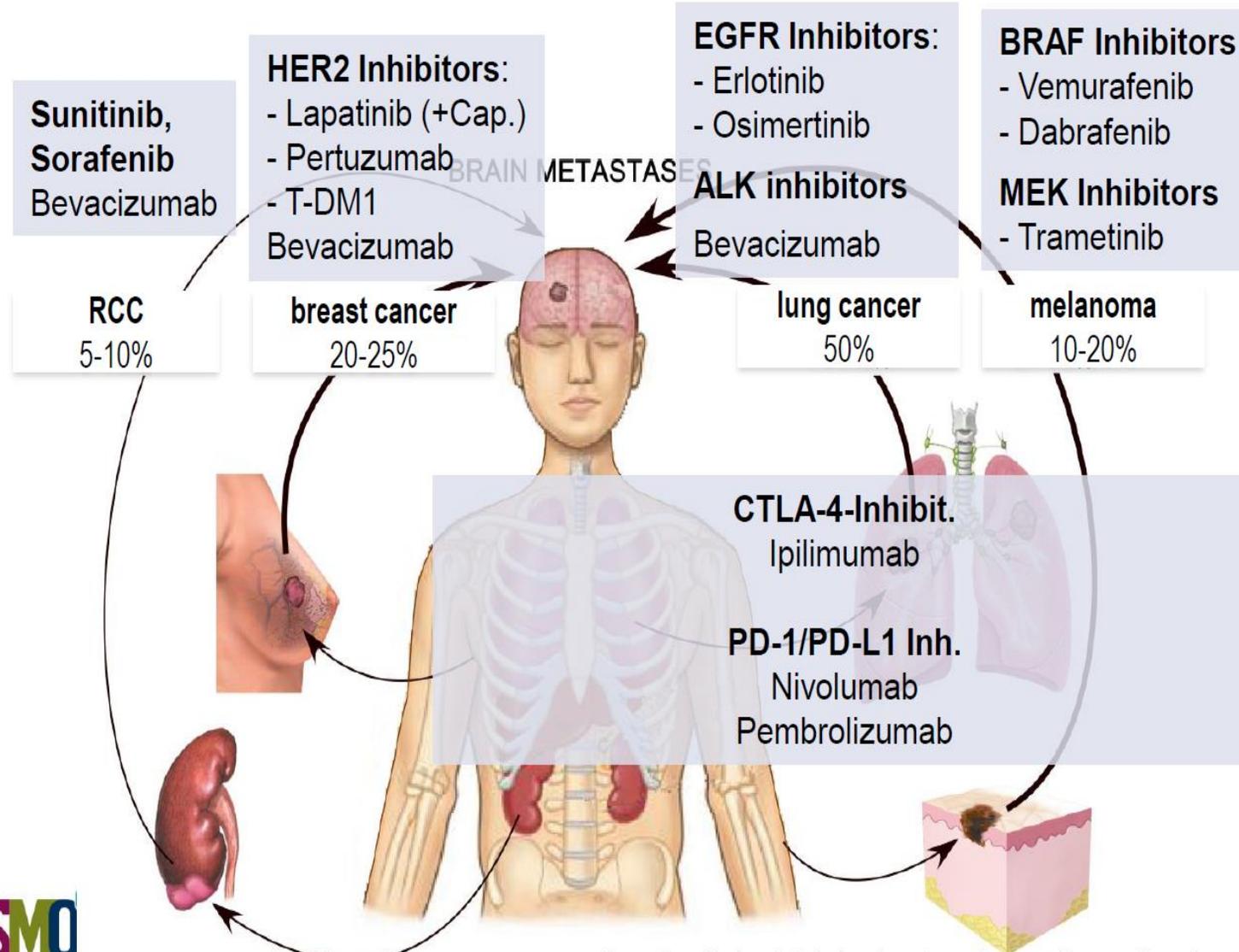
**Welcome to Precision Medicine**

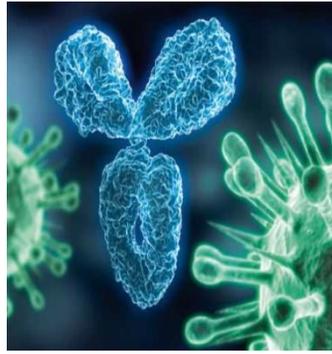
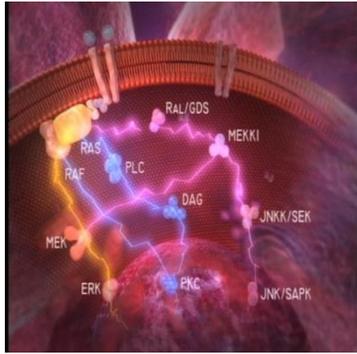


# Personalized Cancer Therapy

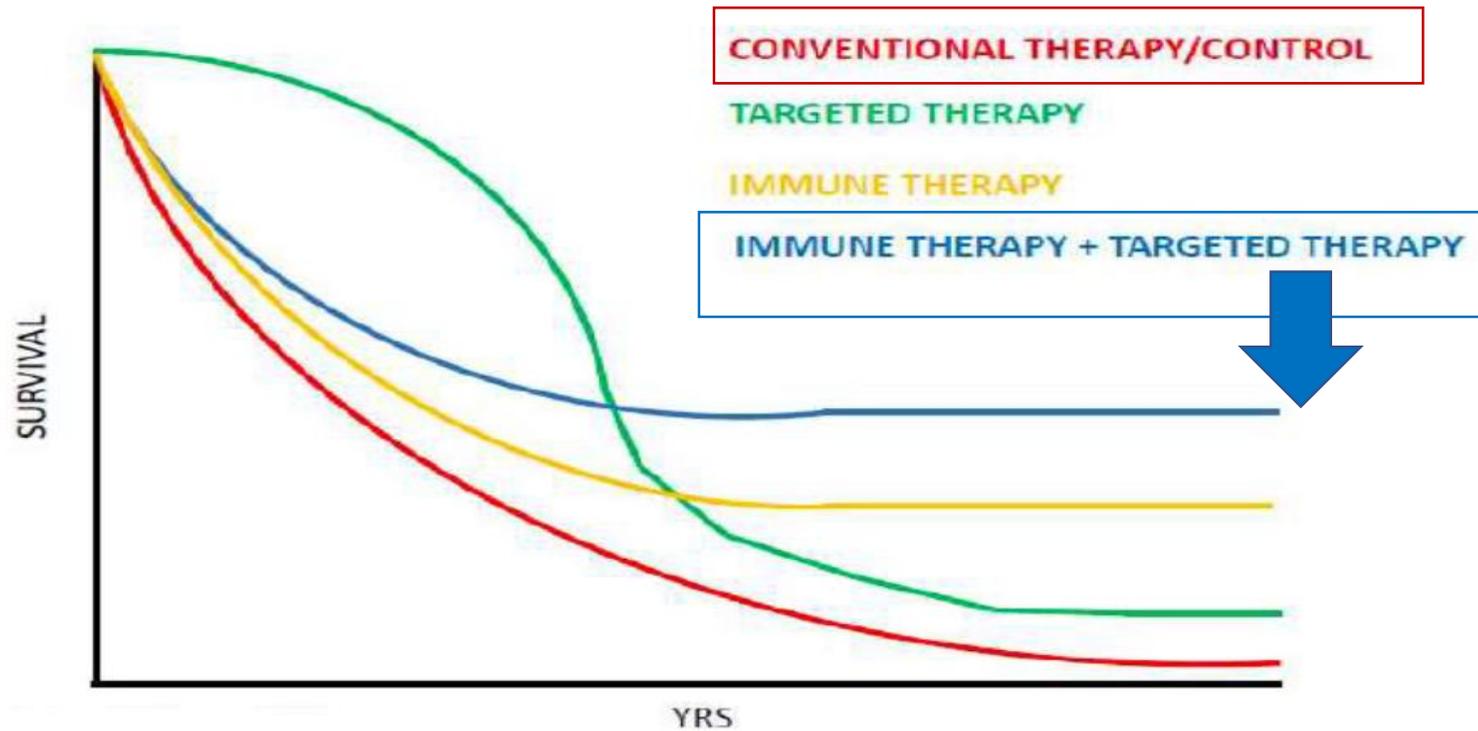


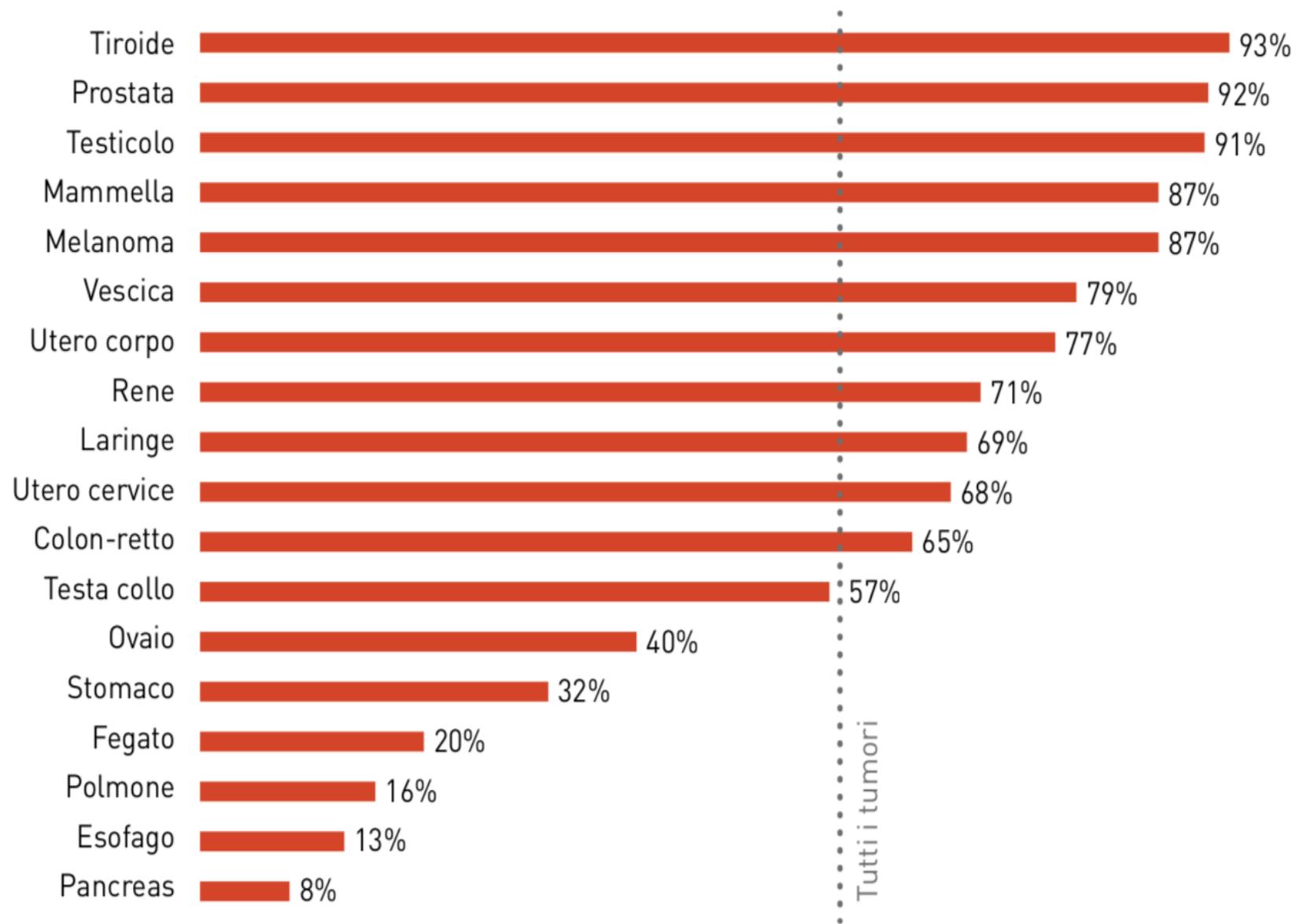
# TARGETED & IMMUNO THERAPIES





## Cambiamenti nell'efficacia delle terapie in oncologia





**FIGURA 6.** Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (pool AIRTUM), maschi e femmine

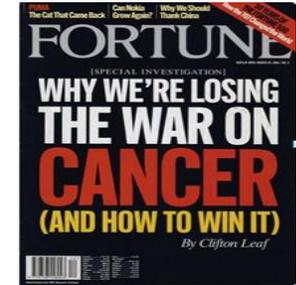
# FACING ADVANCED CANCER IS....



Remission or death !!!

Only two options?

A third way should always exist:  
living with disease



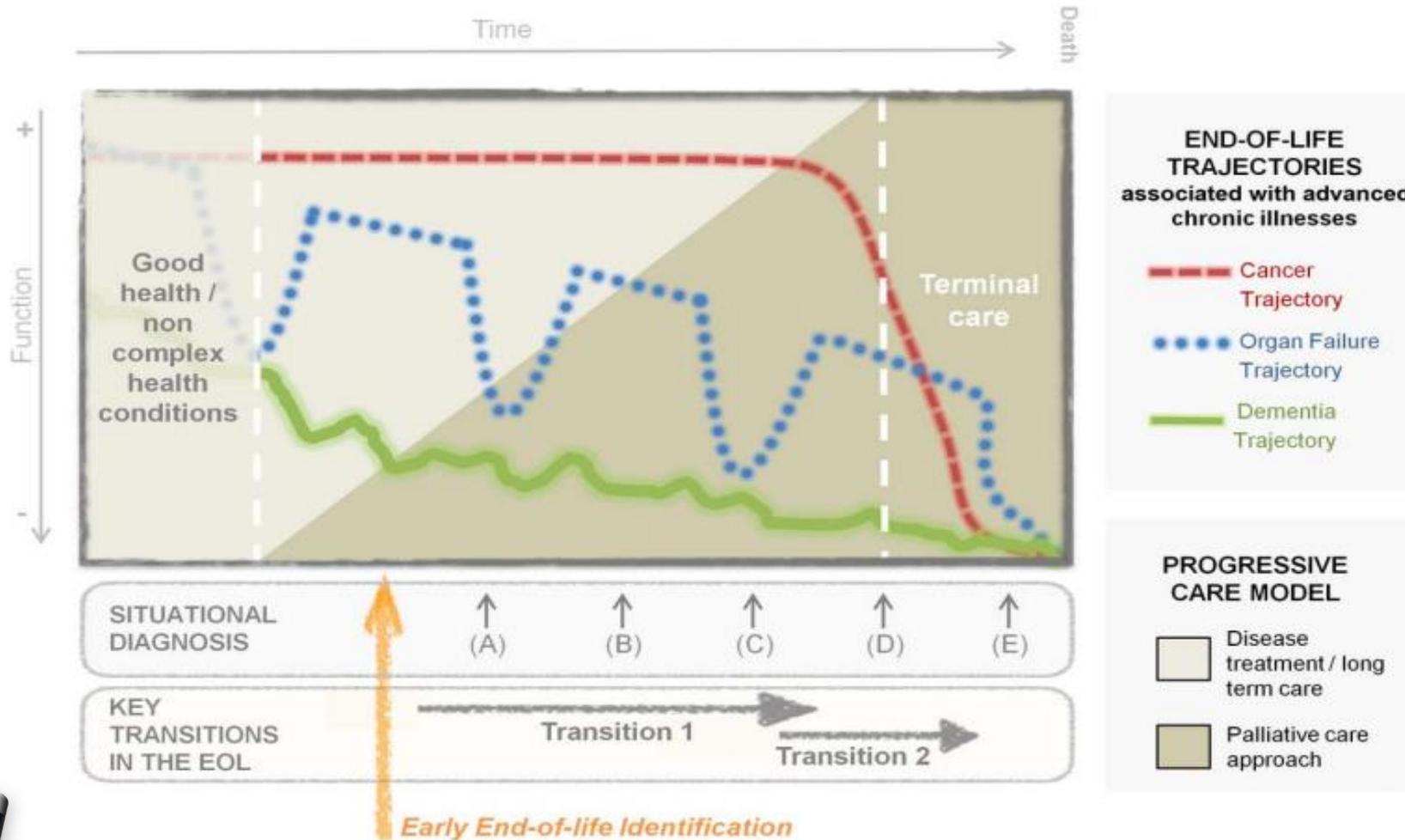
«..cancer isn't a war, there are no winners or losers..»

«..I can't cure you but I can help you control it..»

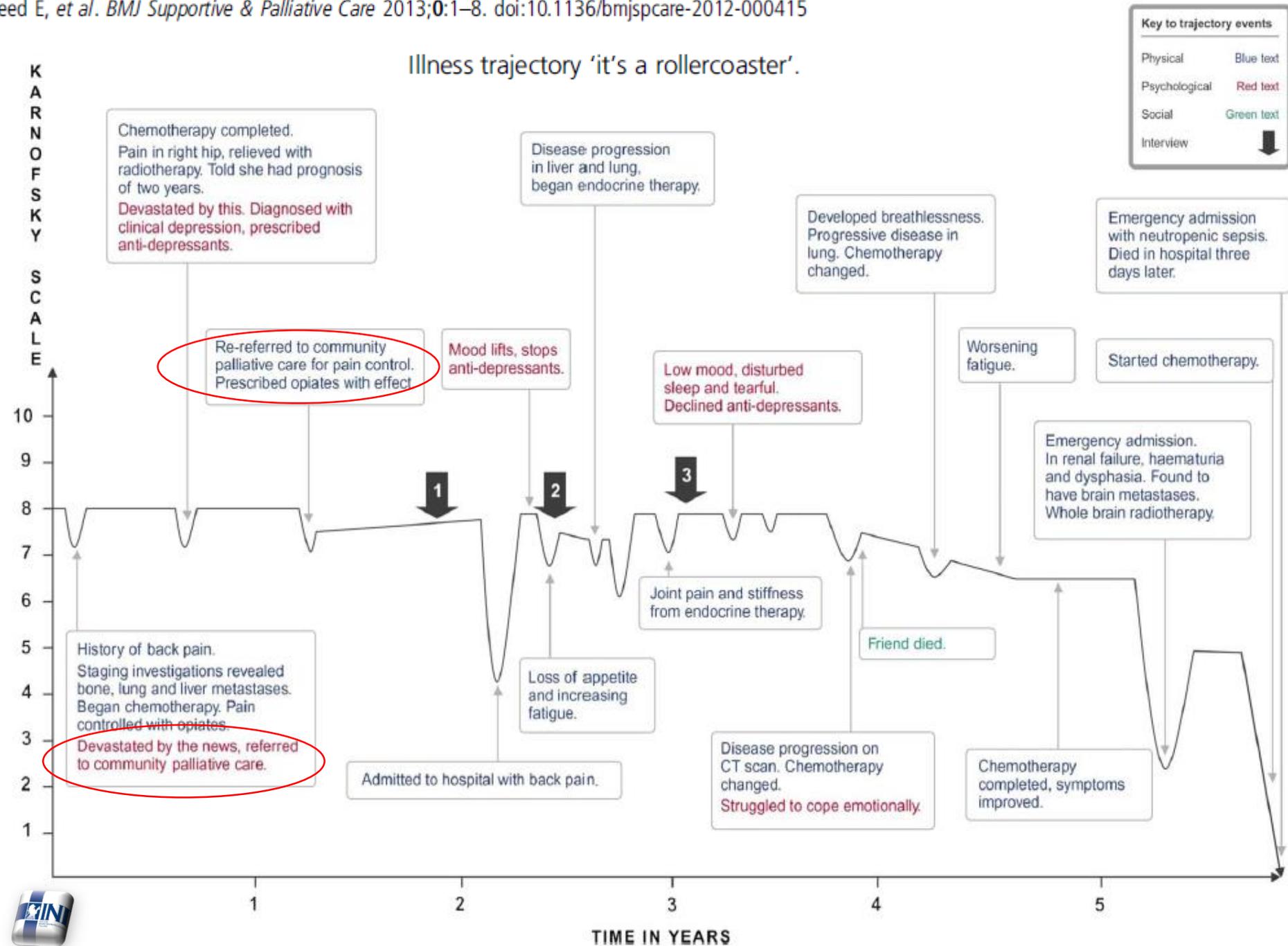


## Identifying patients with advanced chronic conditions for a progressive palliative care approach: a cross-sectional study of prognostic indicators related to end-of-life trajectories

J Amblàs-Novellas,<sup>1,2</sup> S A Murray,<sup>3</sup> J Espauella,<sup>1,2</sup> J C Martori,<sup>4</sup> R Oller,<sup>4</sup> M Martínez-Muñoz,<sup>5</sup> N Molist,<sup>1,2</sup> C Blay,<sup>2,6</sup> X Gómez-Batiste<sup>2,7</sup>

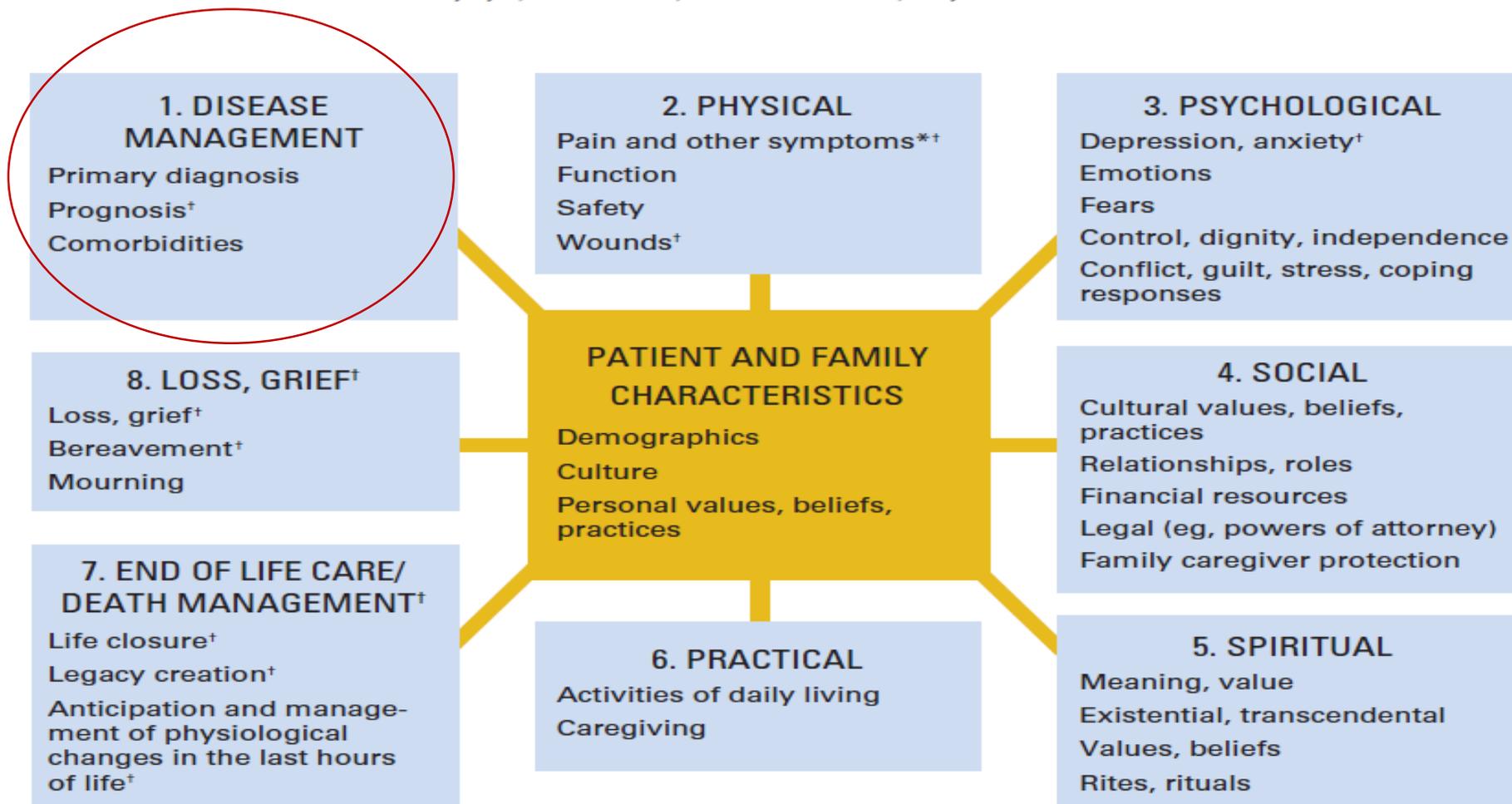


### Illness trajectory 'it's a rollercoaster'.



## Palliative Cancer Care a Decade Later: Accomplishments, the Need, Next Steps—From the American Society of Clinical Oncology

Frank D. Ferris, Eduardo Bruera, Nathan Cherny, Charmaine Cummings, David Currow, Deborah Dudgeon, Nora JanJan, Florian Strasser, Charles F. von Gunten, and Jamie H. Von Roenn





# ONCOLOGIA



## DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL CANCRO

*Il diabete spesso è asintomatico. Al momento della diagnosi la malattia è già presente da anni*

*L'eccessiva adiposità è associata all'aumento del rischio di sviluppare DM2, malattie cardiovascolari, tumori e disabilità*

*Il diabete è diabete senza se e senza ma e può danneggiare ogni cellula ogni tessuto ogni organo*

## TERAPIE ONCOLOGICHE CHE CAUSANO IL DIABETE

*Il diabete richiede conoscenza di gestione al malato e competenze al team diabetologico*

*I nuovi farmaci sono associati a un basso rischio di ipoglicemia*

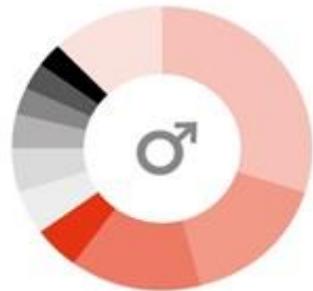
*Di qui la necessità di approcci educativi, di trattamenti personalizzati e di studi sui farmaci nell'ottica di genere*

## COME CURARE IL DIABETE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

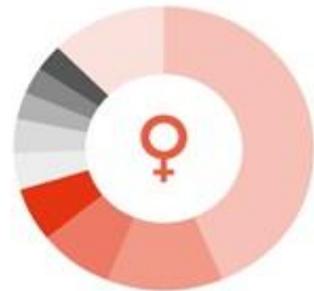
*È ragionevole pensare che queste terapie possano migliorare la qualità degli anni di vita guadagnati*

*Il diabete e le sue complicanze costano ai malati, alle loro famiglie, ai sistemi sanitari e alle economie nazionali*

# DIABETOLOGIA

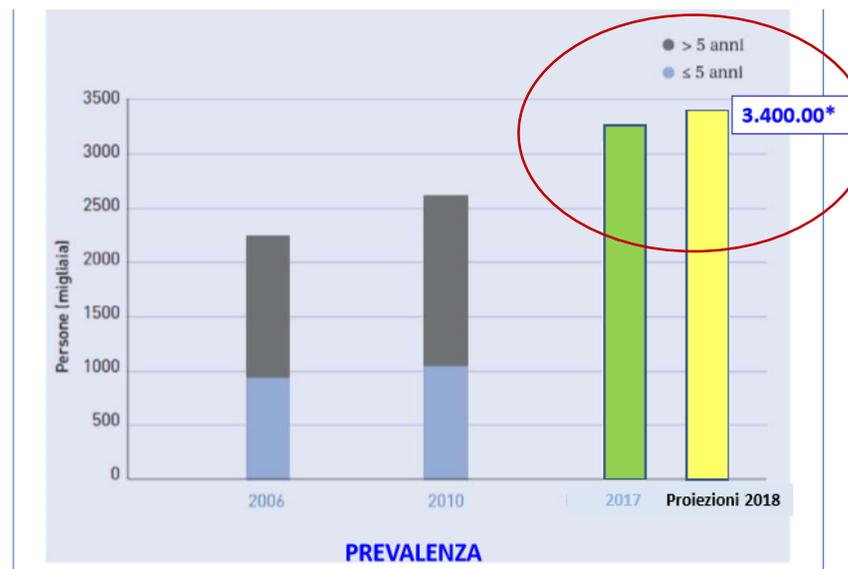


Tumore	n.	%
Prostata	471.108	30
Colon-retto-ano	250.969	16
Vescica	219.001	14
Rene	84.614	5
Melanomi, cute	77.189	5
Linfomi non-Hodgkin	76.902	5
Polmone	69.508	4
Testicolo	55.591	3
Leucemie	47.486	3
Tiroide	47.205	3
Altri	189.547	12



Tumore	n.	%
Mammella	815.002	44
Colon-retto-ano	230.749	12
Tiroide	158.447	8
Utero, corpo	116.772	6
Melanomi, cute	83.356	4
Linfomi non-Hodgkin	68.895	4
Vescica	58.211	3
Utero cervice	57.000	3
Ovaio	50.032	3
Altri	282.473	15

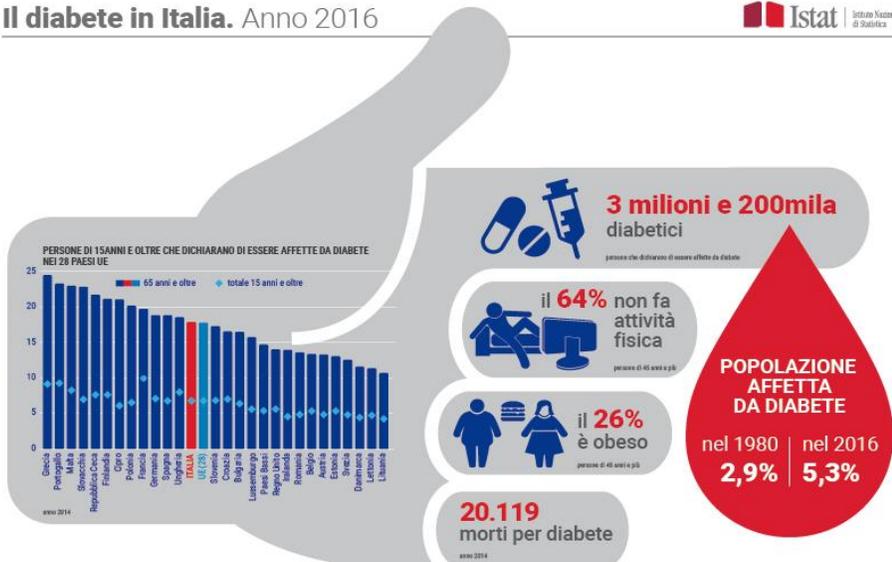
## Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore?



6% della popolazione italiana

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2018. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM-PASSI (www.aiom.it)

## Il diabete in Italia. Anno 2016



**8-18%**  
**DEI PAZIENTI CON TUMORI È AFFETTA DA DIABETE**



“Modificando alimentazione e stili di vita si possono prevenire malattie cardiovascolari, **diabete di tipo 2 e le neoplasie** più diffuse in popolazione (mammella, colon, polmone, prostata)

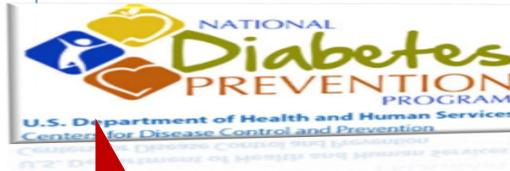
Cancer J Clin. 2006;56(5):254-81

Più di 3/4 delle patologie cardiovascolari potrebbero essere evitate con uno stile di vita adeguato (WHO)



Riduzione del 31% dei casi di diabete di tipo 2 con la dieta  
Del 42% con dieta e attività fisica  
Del 58% con dieta, attività fisica e riduzione di peso

Diabetes study  
Diabetes Prevention Program USA



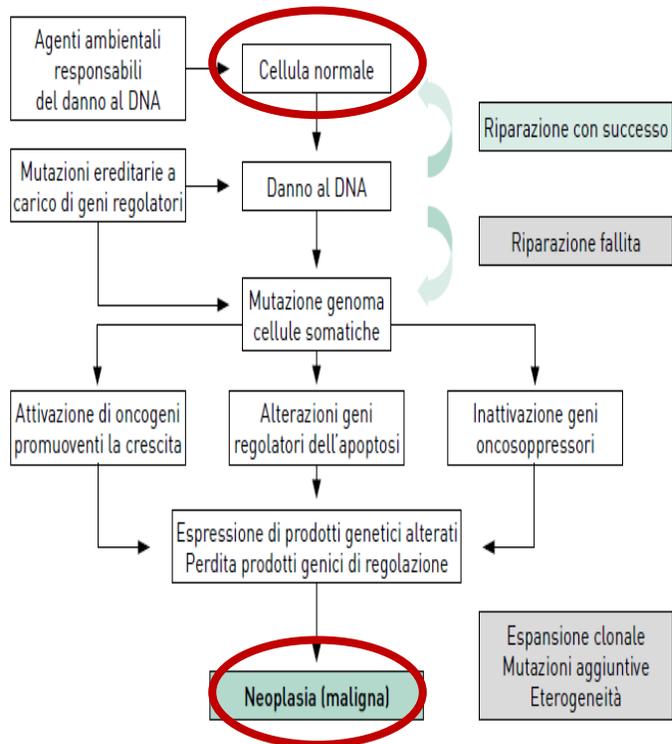
“circa un terzo dei tumori sarebbe evitabile se modificassimo il modo di mangiare  
E oltre il 50% se modificassimo altri stili di vita.....”





# IL CANCRO

## UNA MALATTIA PREVEDIBILE



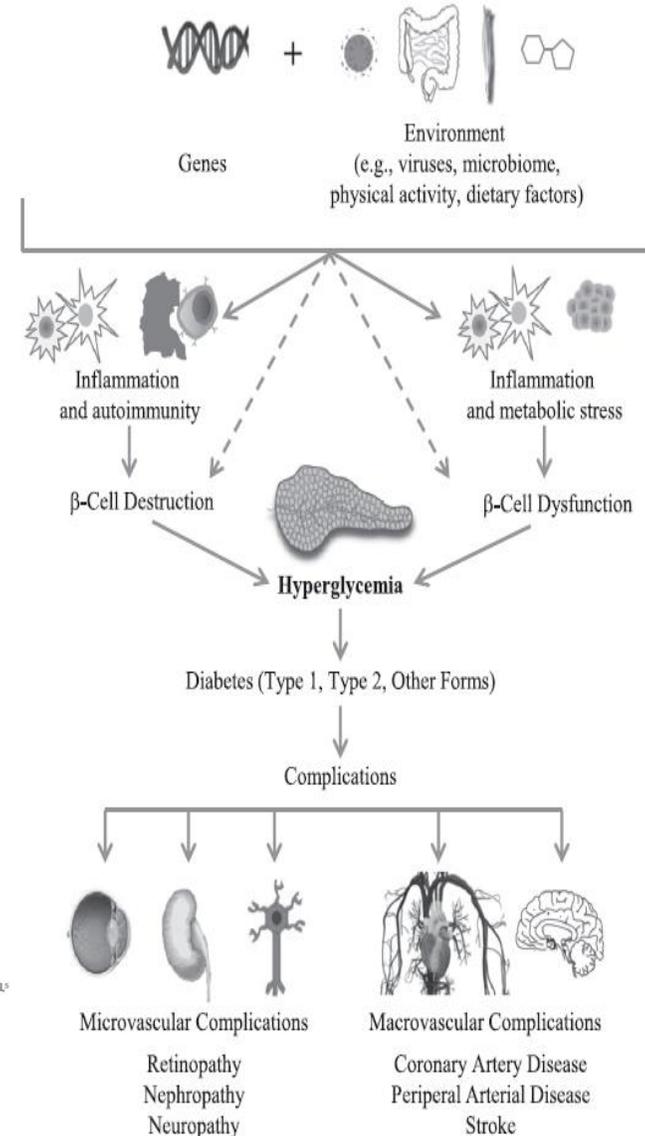
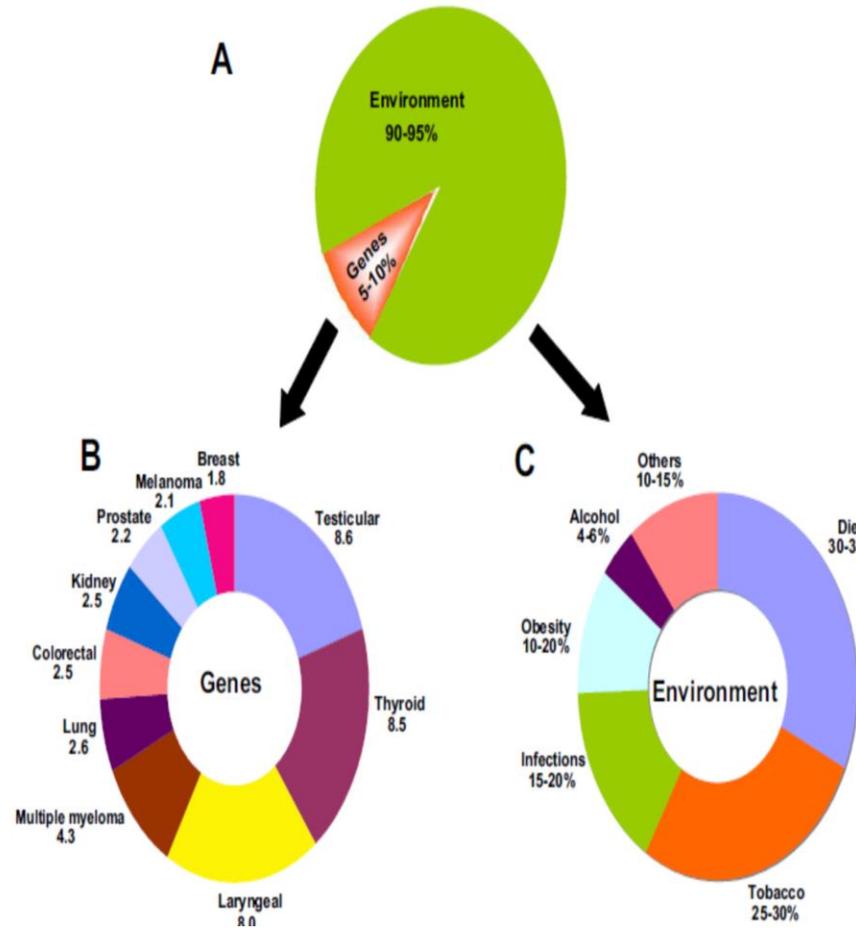
Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	17
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	-

TABELLA 1. Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio

\*American Association for Cancer Research, 2013.

\*\* Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011.

# GENE AND ENVIRONMENTS



Diabetes

Jay S. Skyler,<sup>1</sup> George L. Bakris,<sup>2</sup> Eriq Bonifacio,<sup>3</sup> Tamara Darsow,<sup>4</sup> Robert H. Eckel,<sup>5</sup> Leif Groop,<sup>6</sup> Per Henrik Groop,<sup>7,8,9</sup> Yehuda Handelsman,<sup>10</sup> Richard A. Insel,<sup>11</sup> Chantal Mathieu,<sup>12</sup> Allison T. McElvaine,<sup>4</sup> Jerry P. Palmer,<sup>13</sup> Alberto Pugliese,<sup>1</sup> Desmond A. Scharz,<sup>14</sup> Jay M. Sosenko,<sup>15</sup> John P.H. Wilding,<sup>16</sup> and Robert E. Ratner<sup>4</sup>

**Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis**

## POPOLAZIONE ANZIANA

1° gennaio, anni 2007 e 2017

**2007**

**11,7 milioni**  
20,1% della popolazione

**466.700**  
0,8% della popolazione

**10.386**  
0,02% della popolazione



**65 ANNI E PIÙ**

**90 ANNI E PIÙ**

**ULTRACENTENARI**

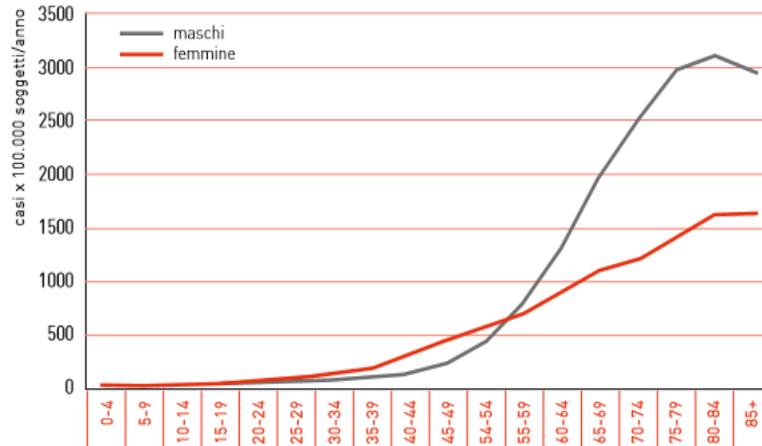
**2017**

**13,5 milioni**  
22,3% della popolazione

**727.000**  
1,2% della popolazione

**17.000**  
0,03% della popolazione

Istat [www.istat.it](http://www.istat.it)

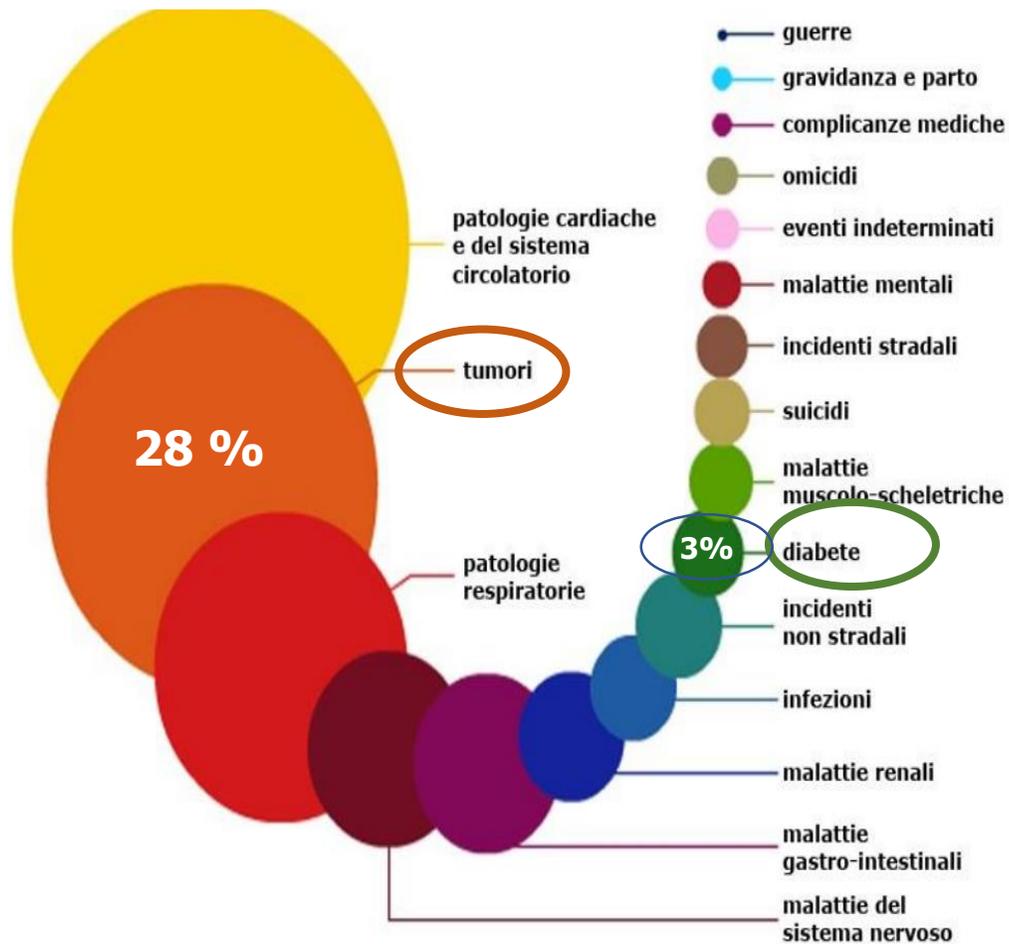


**FIGURA 2. AIRTUM 2010-2015. Incidenza. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute**

PROSPETTO 1. PERSONE CHE DICHIARANO DI ESSERE AFFETTE DA DIABETE PER SESSO E CLASSI DI ETÀ. Anni 2000 e 2016, tassi grezzi, tassi standardizzati (per 100 persone con le stesse caratteristiche) e valori assoluti

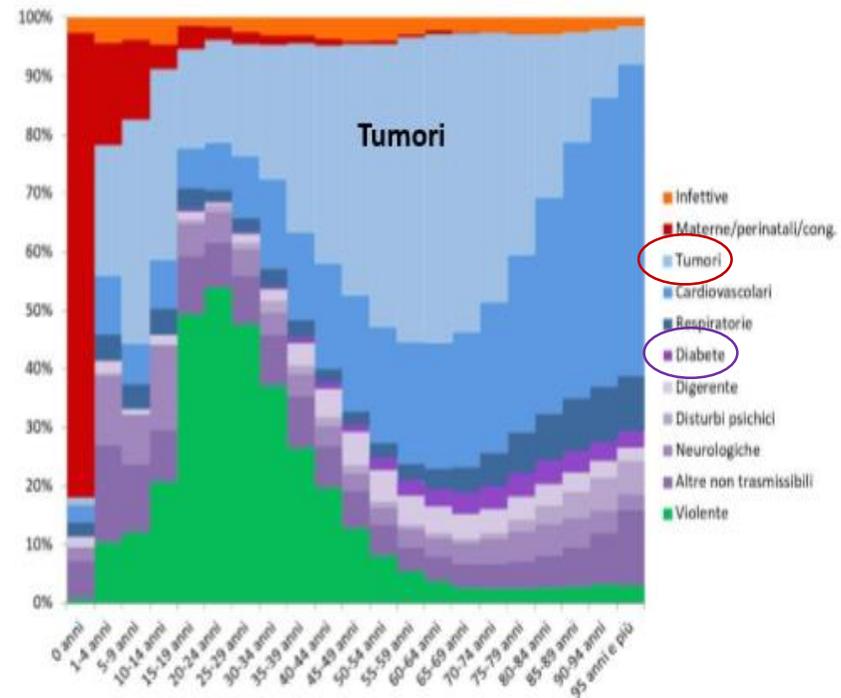
CLASSI DI ETÀ	2000			2016		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Fino a 44 anni	0,5	0,4	0,4	0,6	0,7	0,7
45-54 anni	2,9	2,6	2,7	3,5	2,1	2,8
55-64 anni	6,8	6,7	6,7	8,8	5,9	7,3
65-74 anni	13,2	11,0	11,9	15,2	11,9	13,4
75 anni e oltre	14,7	15,0	14,9	19,9	19,3	19,5
65 anni e oltre	13,8	12,8	13,2	17,3	15,8	16,5
Totale	3,6	3,9	3,8	5,4	5,2	5,3
Tasso standardizzato	4,1	4,0	4,1	5,3	4,4	4,9
<b>Stima Totale V.A.</b>	<b>994.765</b>	<b>1.154.601</b>	<b>2.149.366</b>	<b>1.578.275</b>	<b>1.624.659</b>	<b>3.202.934</b>

Fonte: Istat, Indagine sugli Aspetti della vita quotidiana



Fonte sull'incidenza delle malattie sulla mortalità degli adulti: Oms (Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030).

## I decessi per causa ed età

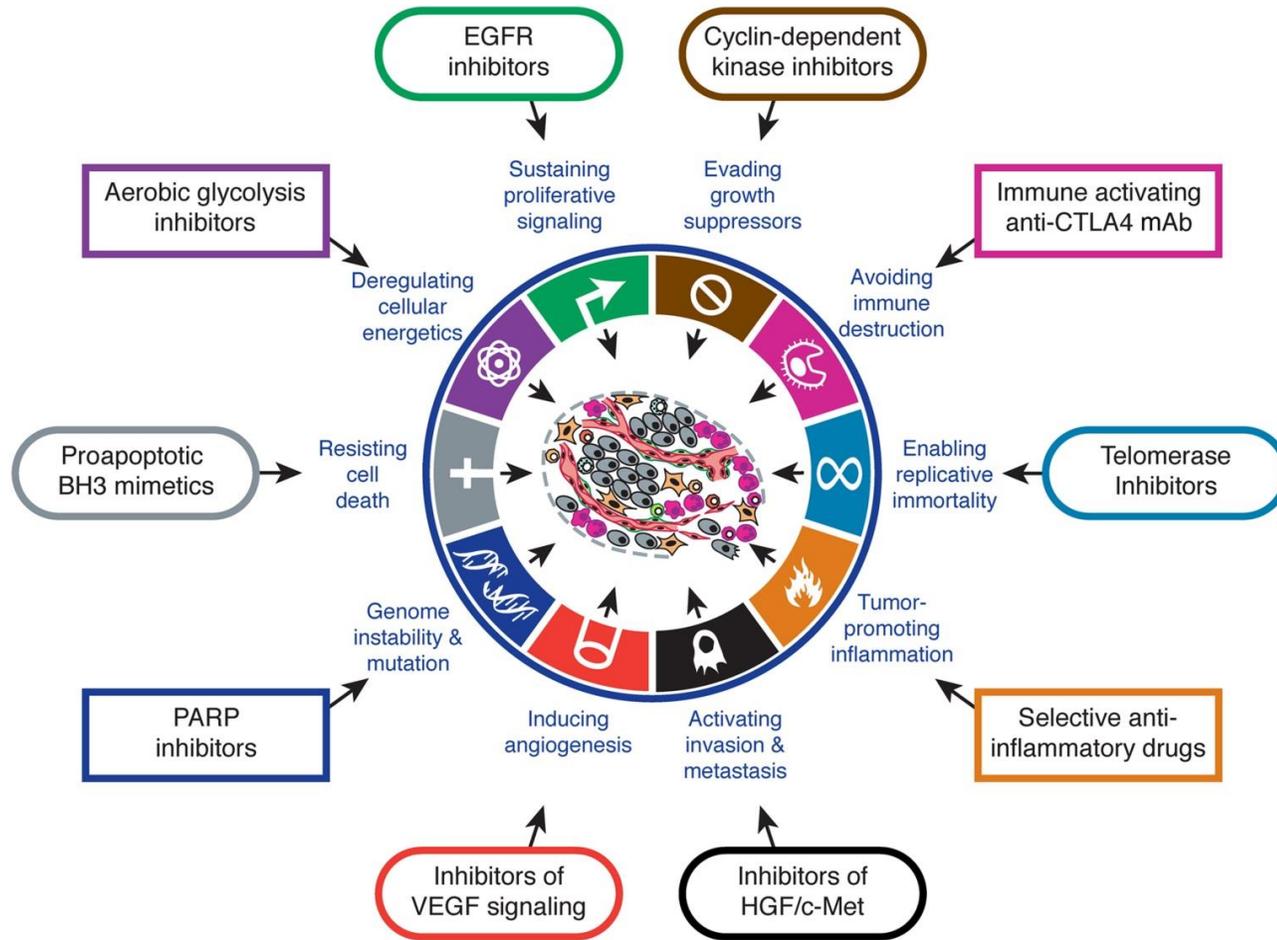


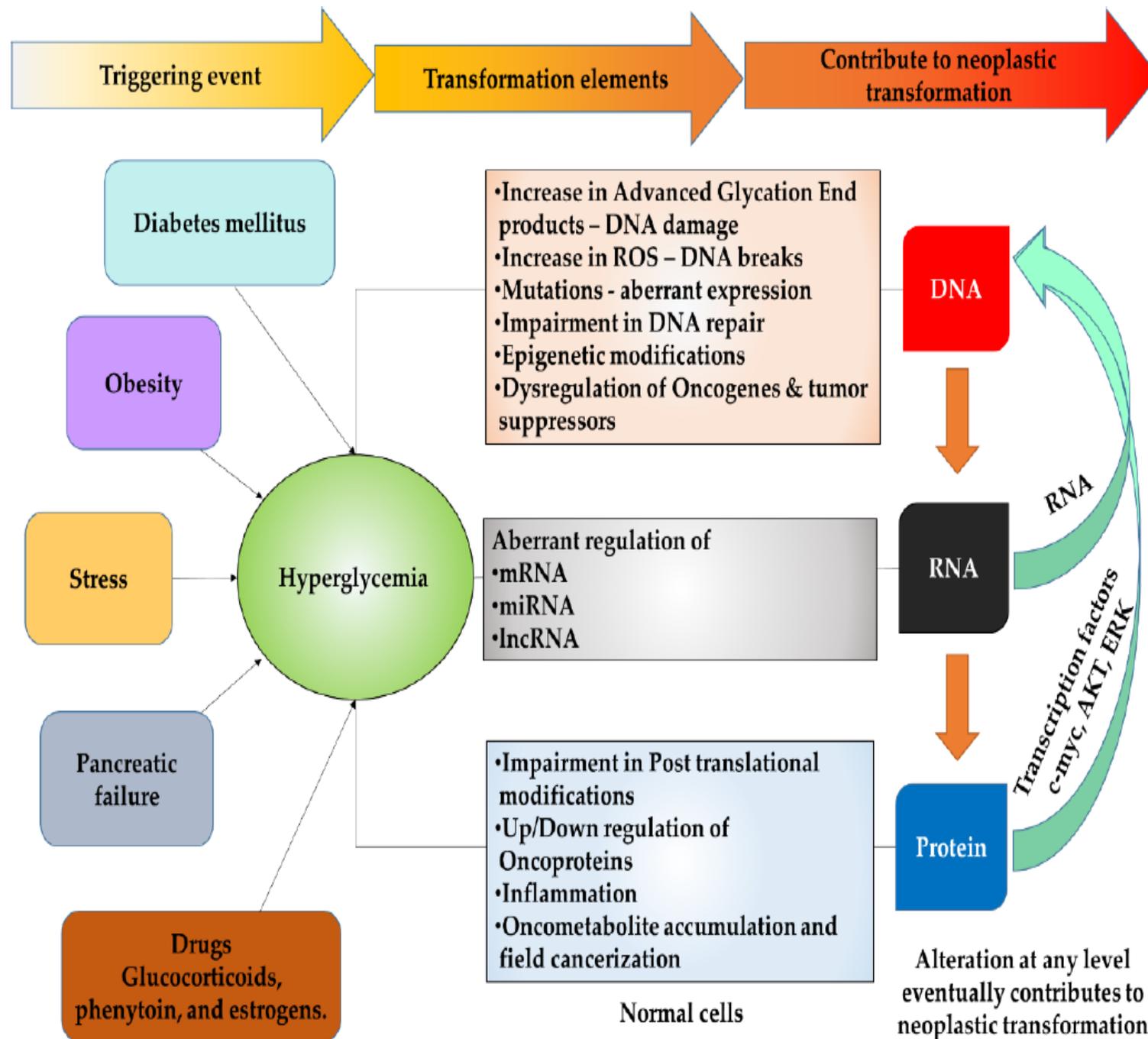
# .... QUALCHE SPIEGAZIONE FISIOPATOLOGICA....

Aumento della proliferazione cellulare e metastatizzazione in un ambiente caratterizzato da iperinsulinemia e iperglicemia.

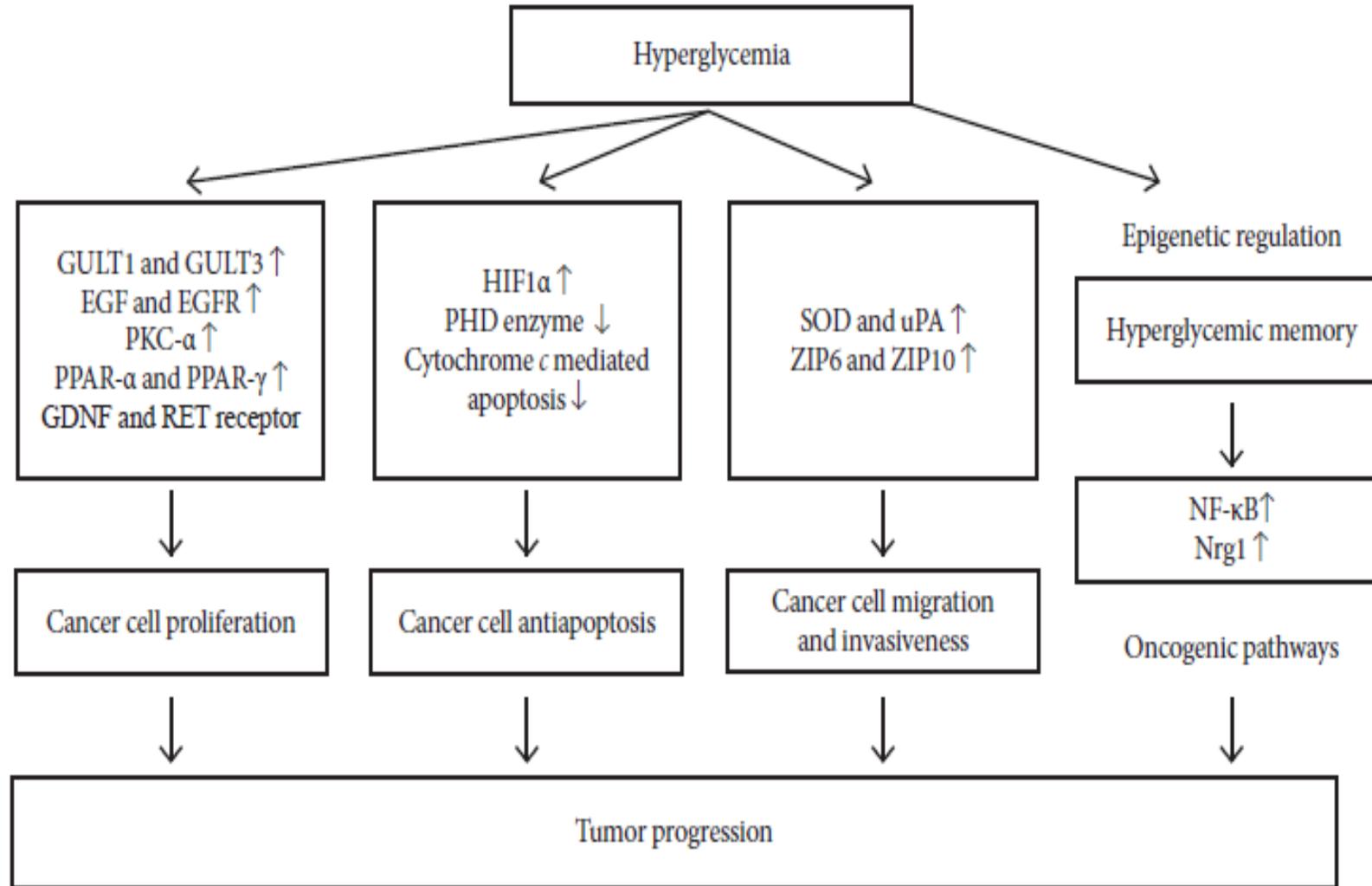
Le ROS indotte dall'iperglicemia possono aumentare la permeabilità endoteliale e modificare la membrana basale favorendo il processo di metastatizzazione.

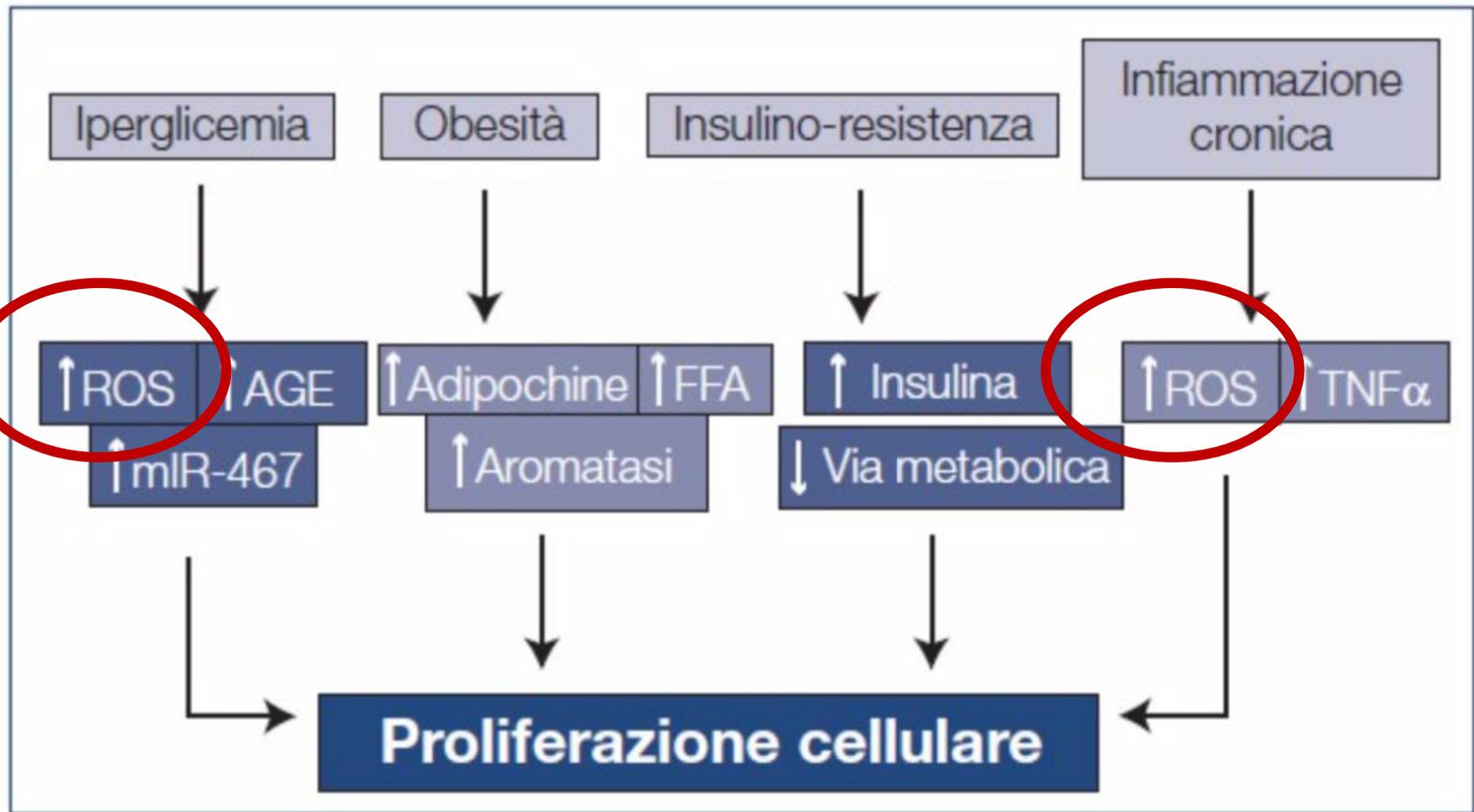
# Hallmarks of Cancer: Therapeutic Implications

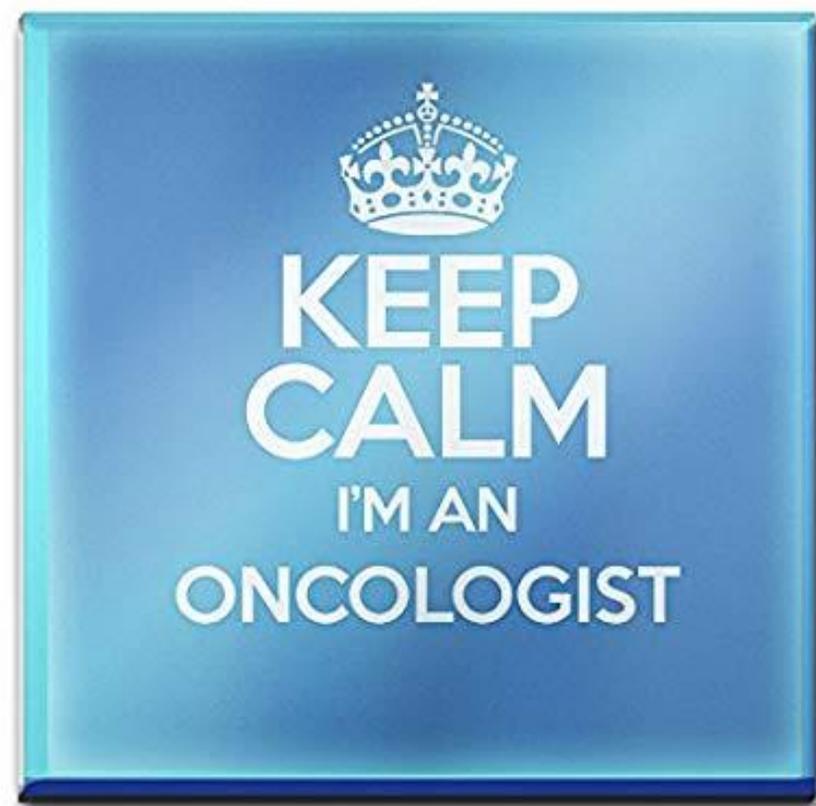




## Hyperglycemia as a Risk Factor for Cancer Progression

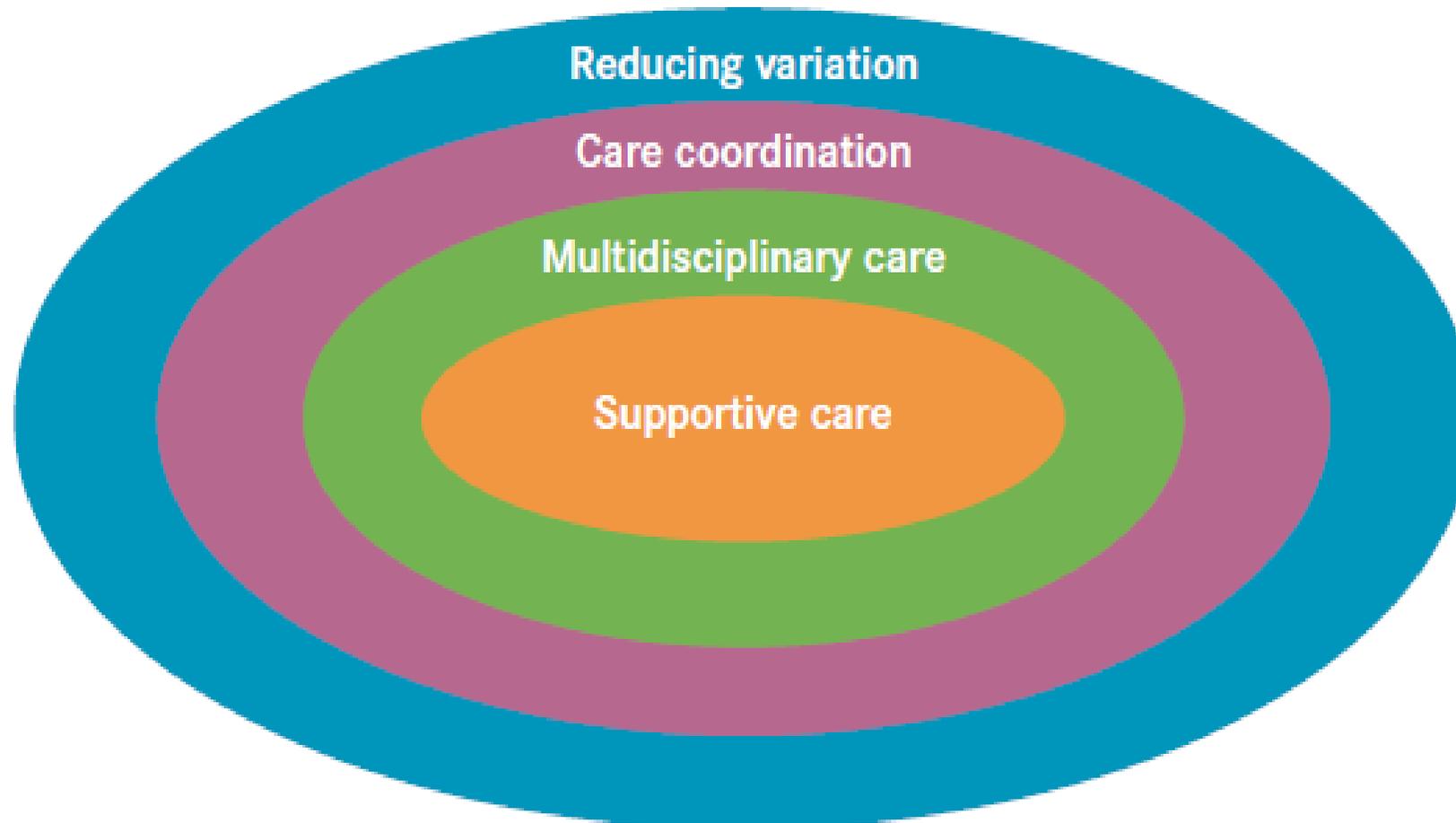
Tae Young Ryu<sup>1</sup>, Jiyong Park<sup>1</sup>, Philipp E. Scherer<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Biological Sciences, Ulsan National Institute of Science and Technology School of Life Sciences, Ulsan, Korea<sup>2</sup>Touchstone Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Cell Biology and Simmons Cancer, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA





# Multidisciplinary care

A model for achieving best practice cancer care



# Multidisciplinary care

A model for achieving best practice cancer care



# TUMORE



## DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL CANCRO

## TERAPIE ONCOLOGICHE CHE CAUSANO IL DIABETE

## COME CURARE IL DIABETE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

*Il diabete spesso è asintomatico. Al momento della diagnosi la malattia è già presente da anni*

*L'eccessiva adiposità è associata all'aumento del rischio di sviluppare DMT2, malattie cardiovascolari, tumori e disabilità*

*Il diabete è diabete senza se e senza ma e può danneggiare ogni cellula ogni tessuto ogni organo*

*Il diabete richiede conoscenza di gestione al malato e competenze al team diabetologico*

*I nuovi farmaci sono associati a un basso rischio di ipoglicemia*

*Di qui la necessità di approcci educativi, di trattamenti personalizzati e di studi sui farmaci nell'ottica di genere*

*È ragionevole pensare che queste terapie possano migliorare la qualità degli anni di vita guadagnati*

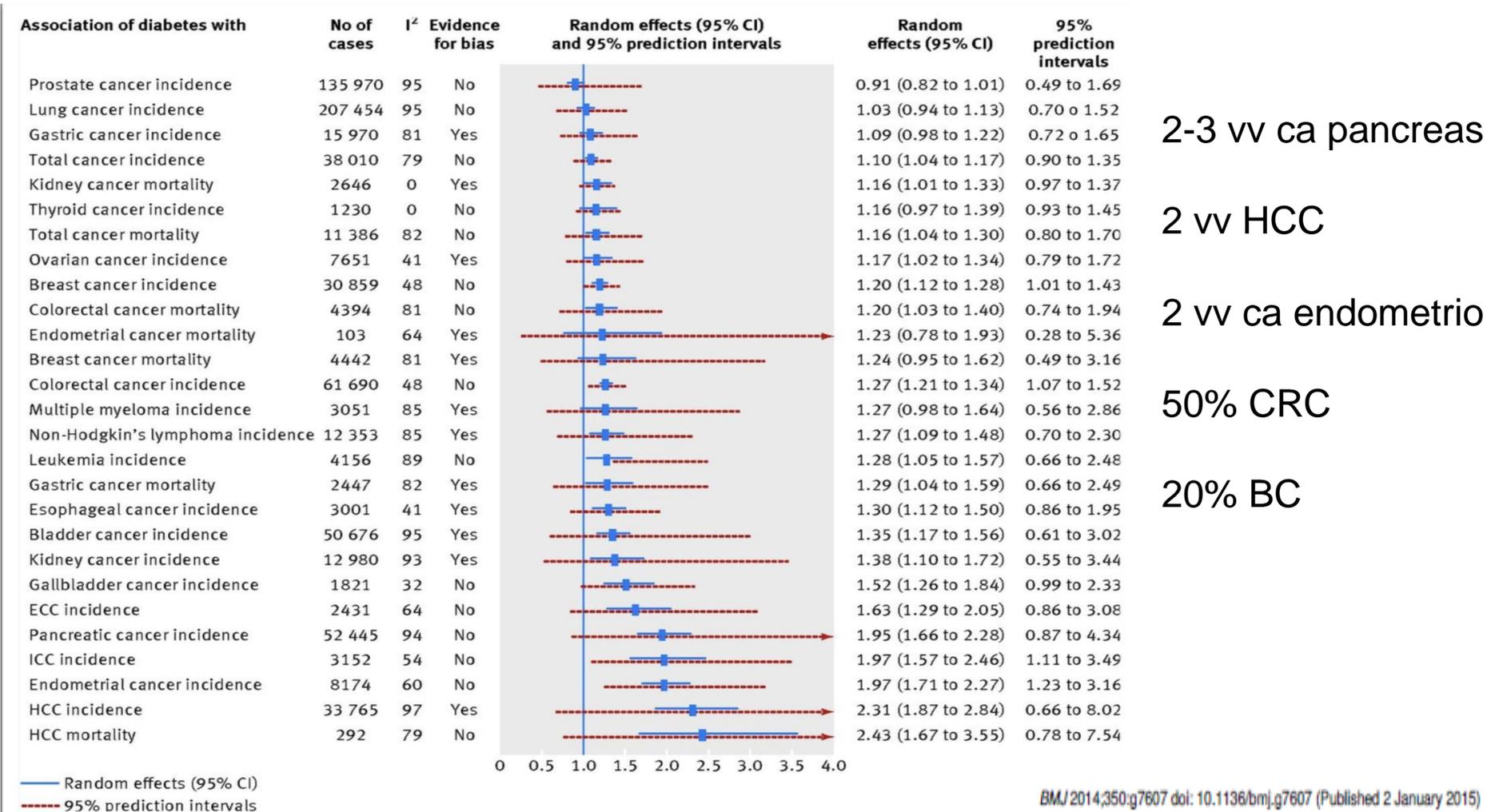
*Il diabete e le sue complicanze costano ai malati, alle loro famiglie, ai sistemi sanitari e alle economie nazionali*

# DIABETE

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

 OPEN ACCESS

Konstantinos K Tsilidis assistant professor<sup>1,2</sup>, John C Kasimis PhD student<sup>1</sup>, David S Lopez assistant professor<sup>3</sup>, Evangelia E Ntzani assistant professor<sup>1</sup>, John P A Ioannidis professor<sup>4</sup>



# TUMORE



## DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL CANCRO

*Il diabete spesso è asintomatico. Al momento della diagnosi la malattia è già presente da anni*

*L'eccessiva adiposità è associata all'aumento del rischio di sviluppare DM2, malattie cardiovascolari, tumori e disabilità*

*Il diabete è diabete senza se e senza ma e può danneggiare ogni cellula ogni tessuto ogni organo*

## TERAPIE ONCOLOGICHE CHE CAUSANO IL DIABETE

*Il diabete richiede conoscenza di gestione al malato e competenze al team diabetologico*

*I nuovi farmaci sono associati a un basso rischio di ipoglicemia*

*Di qui la necessità di approcci educativi, di trattamenti personalizzati e di studi sui farmaci nell'ottica di genere*

## COME CURARE IL DIABETE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

*È ragionevole pensare che queste terapie possano migliorare la qualità degli anni di vita guadagnati*

*Il diabete e le sue complicanze costano ai malati, alle loro famiglie, ai sistemi sanitari e alle economie nazionali*

# DIABETE

- Alterazione della funzionalità renale
- Aumentato rischio di eventi vascolari
- Aumentato rischio di cardi tossicità
- Aumentato rischio di neuropatia

- Utilizzo degli steroidi
- Antiemetici
- Farmaci che provocano iperglicemia
- Quale optimum di livello glicemico



**TERAPIE ONCOLOGICHE CHE CAUSANO IL DIABETE**

# TUMORE



## DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL CANCRO

*Il diabete spesso è asintomatico. Al momento della diagnosi la malattia è già presente da anni*

*L'eccessiva adiposità è associata all'aumento del rischio di sviluppare DM2, malattie cardiovascolari, tumori e disabilità*

*Il diabete è diabete senza se e senza ma e può danneggiare ogni cellula ogni tessuto ogni organo*

## TERAPIE ONCOLOGICHE CHE CAUSANO IL DIABETE

*Il diabete richiede conoscenza di gestione al malato e competenze al team diabetologico*

*I nuovi farmaci sono associati a un basso rischio di ipoglicemia*

*Di qui la necessità di approcci educativi, di trattamenti personalizzati e di studi sui farmaci nell'ottica di genere*

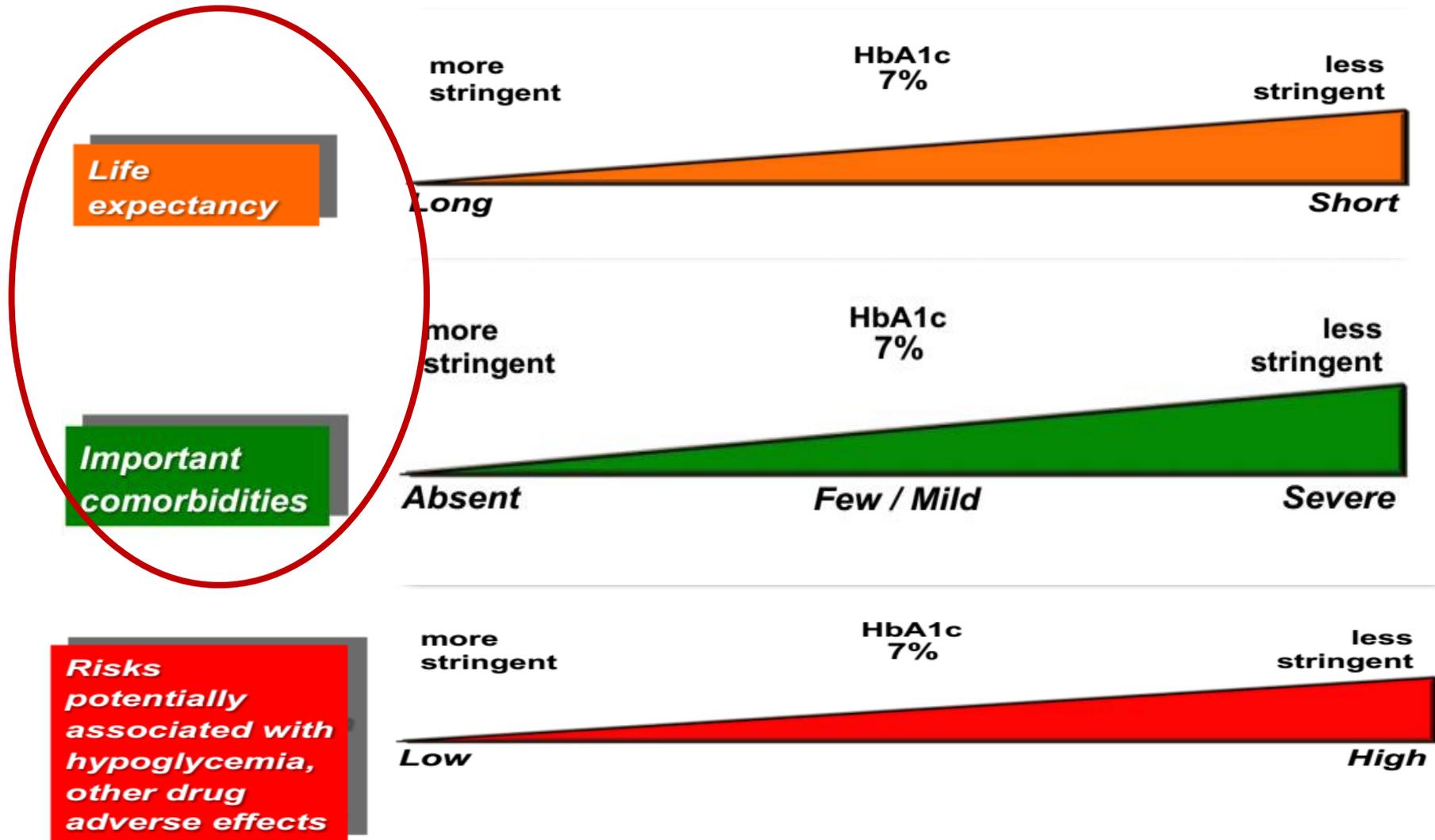
## COME CURARE IL DIABETE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

*È ragionevole pensare che queste terapie possano migliorare la qualità degli anni di vita guadagnati*

*Il diabete e le sue complicanze costano ai malati, alle loro famiglie, ai sistemi sanitari e alle economie nazionali*

# DIABETE

# APPROACH TO THE MANAGEMENT OF HYPERGLICEMIA



## PAZIENTE

- PS
- Et 
- Comorbidit 
- Aspettative
- Sintomaticit 
- Profilo psico-sociale

## MALATTIA

- Caratteristiche Biologiche
- Tumore in sede
- Presenza di protesi
- Oligometastatica
- Plurimetastatica
- Sedi di metastasi
- Deficit d'organo

## TRATTAMENTO

- Finalit 
- Linea di trattamento
- Efficacia
- Tossicit 
- QoL
- Registrazione
- Rimborsabilit 

# TUMORE



## DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL CANCRO

*Il diabete spesso è asintomatico. Al momento della diagnosi la malattia è già presente da anni*

*L'eccessiva adiposità è associata all'aumento del rischio di sviluppare DM2, malattie cardiovascolari, tumori e disabilità*

*Il diabete è diabete senza se e senza ma e può danneggiare ogni cellula ogni tessuto ogni organo*

## TERAPIE ONCOLOGICHE CHE CAUSANO IL DIABETE

*Il diabete richiede conoscenza di gestione al malato e competenze al team diabetologico*

*I nuovi farmaci sono associati a un basso rischio di ipoglicemia*

*Di qui la necessità di approcci educativi, di trattamenti personalizzati e di studi sui farmaci nell'ottica di genere*

## COME CURARE IL DIABETE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

*È ragionevole pensare che queste terapie possano migliorare la qualità degli anni di vita guadagnati*

*Il diabete e le sue complicanze costano ai malati, alle loro famiglie, ai sistemi sanitari e alle economie nazionali*

# DIABETE

## REVIEW

For reprint orders, please contact: [reprints@futuremedicine.com](mailto:reprints@futuremedicine.com)

# Palliative and end of life care for people with diabetes: a topical issue

Trisha Dunning<sup>\*1</sup>, Sally Savage<sup>1</sup>, Nicole Duggan<sup>1</sup> & Peter Martin<sup>1</sup>

## Diabetes Management



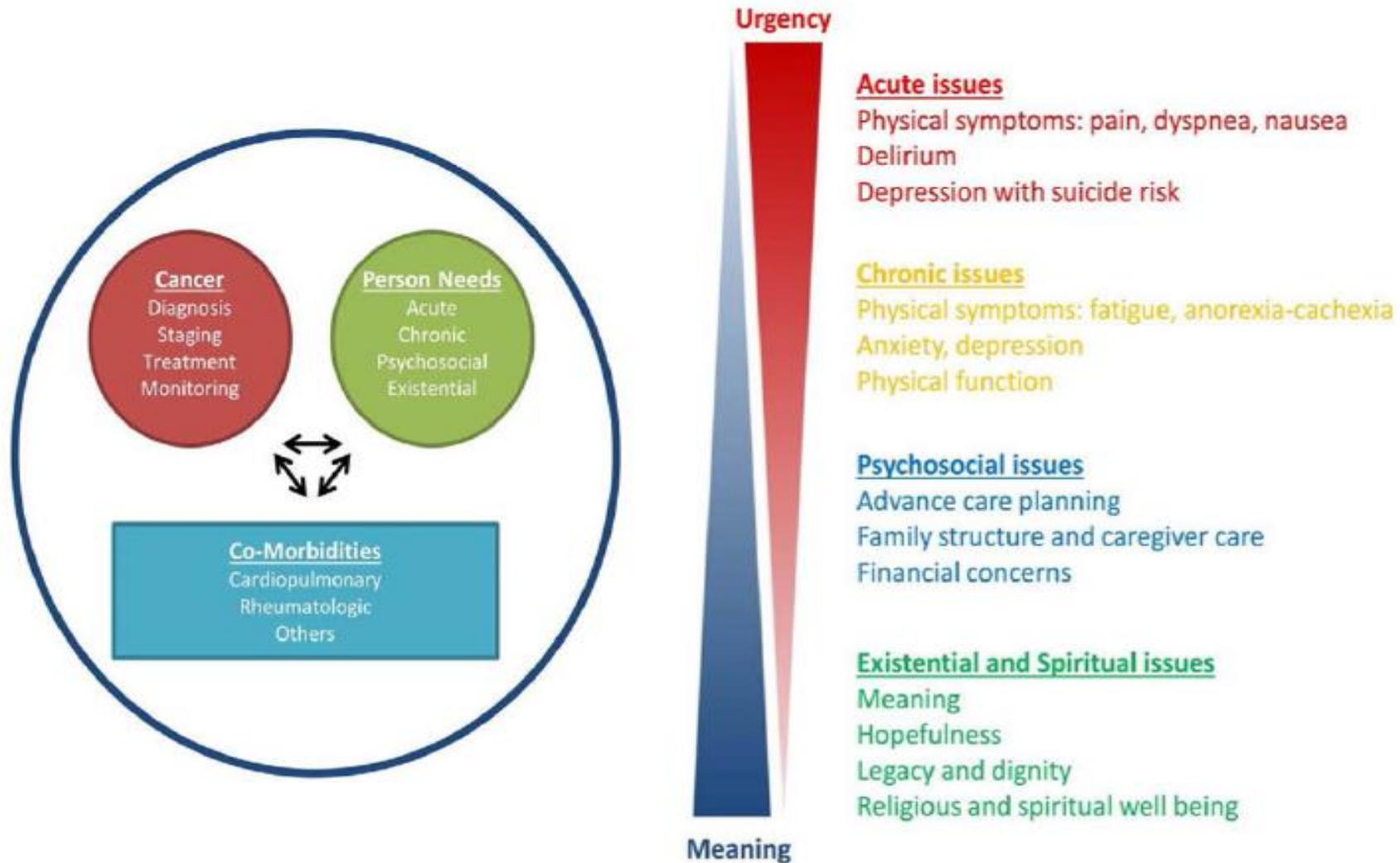
### Practice points

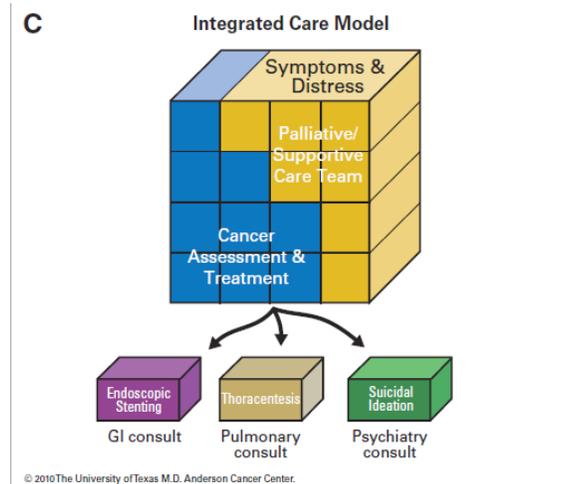
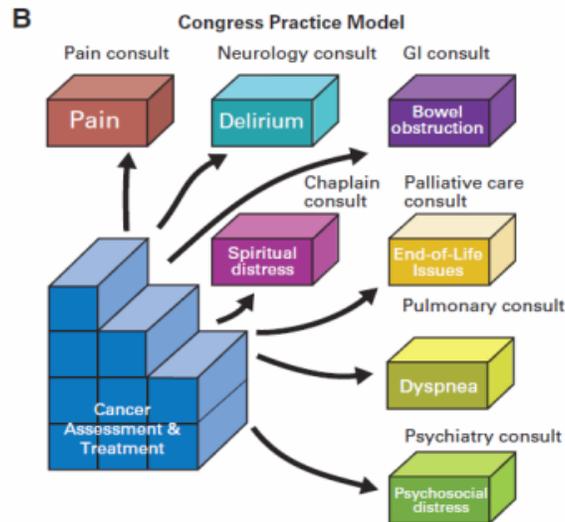
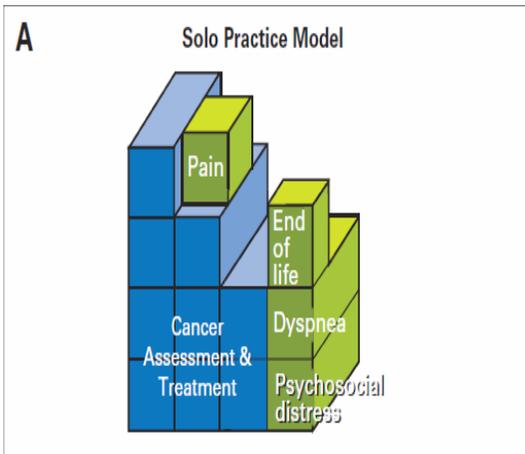
- Palliative and end-of-life care are important aspects of the diabetes disease trajectory; proactive end-of-life care planning could be incorporated into the annual diabetes complication screening process.
- The key focus of palliative diabetes care is on undertaking appropriate assessments and monitoring that can guide care decisions, avoid unnecessary burden of care, and manage unpleasant symptoms to promote comfort and quality of life.
- Care, including blood glucose ranges and HbA1c targets, should be individualized and adjusted to suit the individual's health and functional status, end-of-life stage, life expectancy, self-care ability and their end-of-life wishes.
- Hypo- and hyper-glycemia cause distressing symptoms and stress and fear for people with diabetes on glucose-lowering medicines. Symptoms can be atypical and difficult to recognize for the individual and health professionals. Treatment might be delayed or not provided and the health professionals often under-rate the impact of hypo- and hyper-glycemia on the individual's mental and physical wellbeing.
- Regular blood glucose monitoring helps identify hypo- and hyper-glycemia and enables appropriate treatment to be implemented promptly to reduce the metabolic and psychological impact.
- The individual and their families should be involved in care decisions when possible, including proactively planning for end-of-life care.
- It is important to support and educate family and other carers, including health professionals, during the individual's end-of-life journey and often during the bereavement period after death.

## Integrating palliative care into the trajectory of cancer care

David Hui and Eduardo Bruera

Department of Palliative Care & Rehabilitation Medicine, Unit 1414, University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030, USA (D.H., E.B.)





# Perché lavorare in team in oncologia?

**Gestione della  
complessità**

**Competenze  
multiple**

**Razionalizzazione  
delle risorse**



# Il modello è efficace?

Health Care Delivery

Original Contribution

## Reviewing Cancer Care Team Effectiveness

*By Stephen H. Taplin, MD, MPH, Sallie Weaver, PhD, Eduardo Salas, PhD, Veronica Chollette, RN, MSc, Heather M. Edwards, PhD, MPH, Suanna S. Bruinooge, and Michael P. Kosty, MD*

National Cancer Institute, Bethesda; Johns Hopkins University School of Medicine, Armstrong Institute for Patient Safety and Quality, Baltimore; Leidos Biomedical Research, Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD; University of Central Florida, Orlando, FL; American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; and Scripps Clinic, La Jolla, Ca

**Non documentazione di aumento della sopravvivenza o riduzione dei costi**

**Riduzione dei tempi decisionali**

**Migliore aderenza ai comportamenti appropriati**



## PERCHÉ LA SWOT ANALYSIS...

- Per cambiare modelli mentali consolidati
- Per lavorare in team su diversi tipi di problemi
- Per analizzare i problemi da 4 diversi punti di vista
- Per comprendere punti di forza e debolezza e trasformare le minacce in opportunità

## PUNTI DI FORZA:



- ✓ Interazione di 2 culture e vision diverse  
→ spinta culturale, crescita reciproca
- ✓ Riduzione dell'ospedalizzazione con conseguente riduzione dei costi
- ✓ Riduzione accessi in PS
- ✓ Condivisione strumenti, percorsi di cura, protocolli, LG

## PUNTI DI DEBOLEZZA



- ✓ Lavorare a compartimenti stagni
- ✓ Modelli organizzativi difformi e basati sui rapporti interpersonali
- ✓ Necessità di “selezionare” i pazienti a seconda dei bisogni e complessità date le risorse a disposizione
- ✓ tempo, impegno e fatica di più figure professionali necessarie per sviluppare e mantenere percorsi efficaci

## OPPORTUNITÀ



- **Attivazione Team diabetologico Ospedaliero e Territoriale**
- **Tempi maturi**
- **Documenti di indirizzo AMD- AIOM**



## MINACCE



- **Disomogeneità territoriali**
- **La domanda eccede l'offerta**
- **Problematiche prescrittive**
- **Aspetti culturali**
- **Presenza in carico dei Servizi Territoriali**
- **Risorse, investimenti necessari**
- **Valorizzazione economica...**
- **MMG**

## COMPITO DI MATEMATICA

- 1) Carlo ha 36 caramelle e ne mangia 31. Carlo mangia anche 6 fette di una torta con 8 spicchi. Cosa ha ora Carlo?

o viaggia a 250 km  
o della :



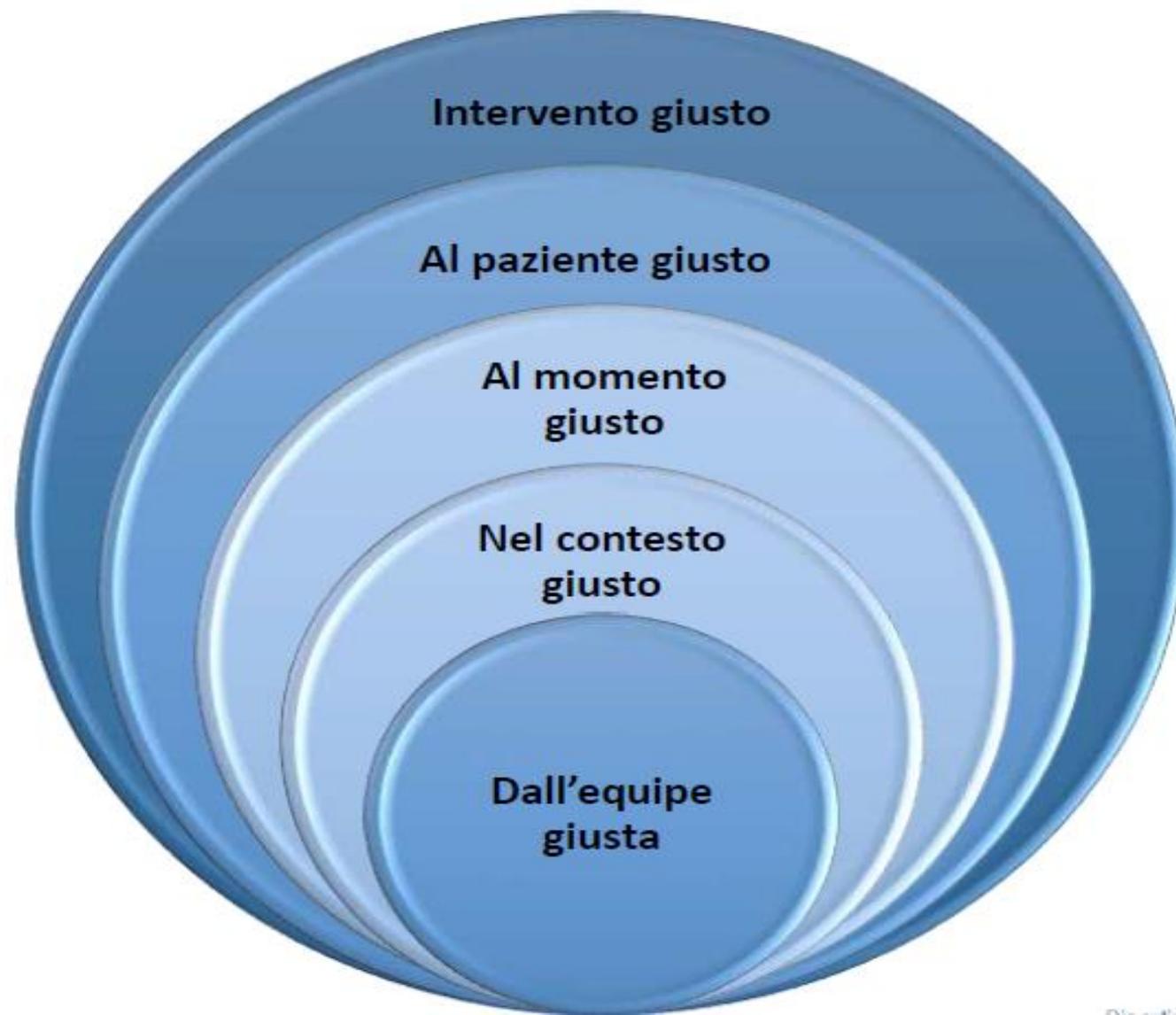
**Grazie per la Vostra attenzione...**



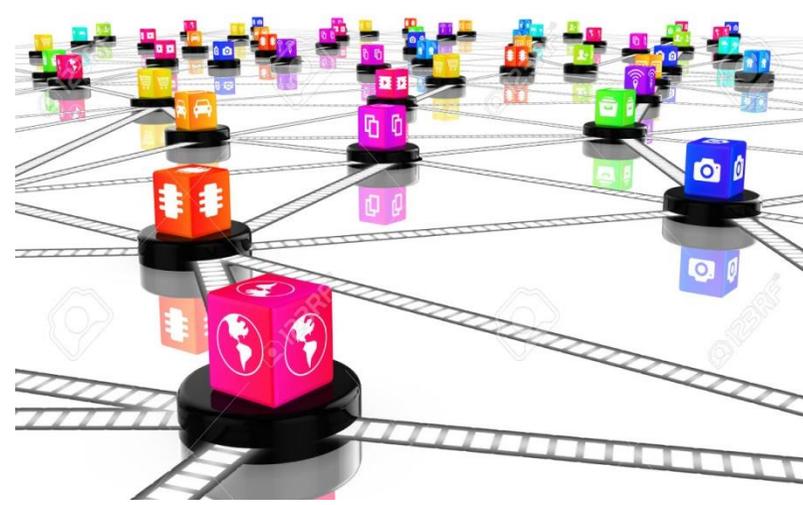




# PRESA IN CARICO

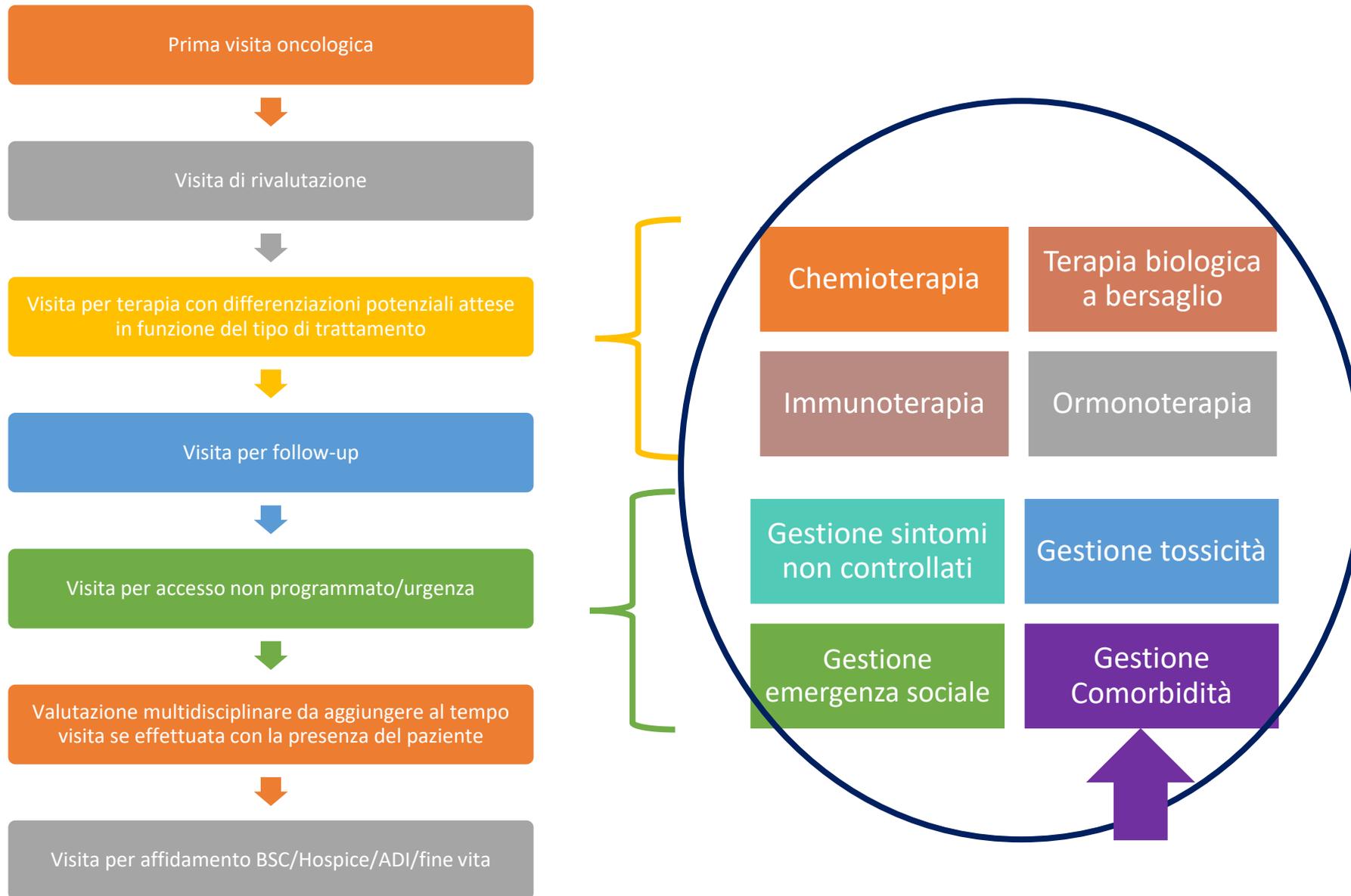


**Appropriatezza**  
**Proporzionalità**  
**Integrazione**



# I processi organizzativi AIOM-CIPOMO

## Le fasi del nuovo processo organizzativo



# ESMO HANDBOOK OF CANCER TREATMENTS IN SPECIAL CLINICAL SITUATIONS



European Society for Medical Oncology

## General statements regarding diabetes and cancer

- Despite higher risks of toxicities, “a priori” dose adjustments or specific anti-cancer treatment selection are not recommended on the basis of having concomitant diabetes, but close monitoring of side effects is necessary
- Diabetes mellitus (DM) increases the risk of cardiovascular events and the susceptibility to infections, both relevant for cancer patients
- Healing may be impaired in patients with DM, resulting in higher rates of postoperative complications

## Practical hints in cancer patients with diabetes

- Hypertension is a common problem. Target blood pressure for patients with DM is <130/80 mmHg
- Monitor dyslipidaemia, especially in patients receiving hormonal treatments
- Chemotherapy-related neuropathy tends to appear at lower cumulative doses in patients with DM
- Risk of renal toxicity when receiving platinum-based therapies is higher for diabetic patients
- Local infections like paronychia, folliculitis or gingivitis are commonly associated with some anti-cancer agents, and these infections may be more difficult to resolve in diabetic patients, leading to systemic infections
- Use lower doses of steroids throughout the day when possible, instead of a high-dose daily bolus
- Remember to adjust anti-diabetic treatment when starting steroids. Postprandial glycaemia should be monitored in addition to fasting values



# Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

## TRATTAMENTO DEL DIABETE NEL PAZIENTE NEOPLASTICO IN CHEMIOTERAPIA

Nell'impostazione del target glicemico e della terapia del diabete è fondamentale tenere in considerazione la condizione tumorale e la prognosi. Per il raggiungimento di appropriati livelli assistenziali è determinante la collaborazione con gli oncologi e le altre figure specialistiche coinvolte.

**VI A**

La terapia insulinica è una scelta vantaggiosa per la maggior parte dei pazienti oncologici, ma non esistono evidenze conclusive per modificare a priori la scelta della terapia antidiabetica in un paziente oncologico.

**VI B**

Alcune terapie antitumorali possono influenzare sfavorevolmente il compenso glicemico, quello lipidico e/o quello pressorio. La stima del rischio cardiovascolare individuale deve tenere in considerazione la situazione complessiva e l'aspettativa di vita prevista.

**I B**

La presenza di diabete in un paziente oncologico non giustifica "a priori" variazioni delle terapie antitumorali o delle dosi da utilizzare. È tuttavia necessario un attento monitoraggio degli eventi avversi, in considerazione del rischio più elevato di tossicità.

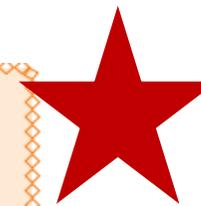
**IV B**

Alcune terapie antitumorali possono peggiorare la funzionalità renale o determinare neuropatia a dosi inferiori, nelle persone con diabete. È raccomandato un più stretto monitoraggio della velocità di filtrazione glomerulare e dell'albuminuria.

**IV B**

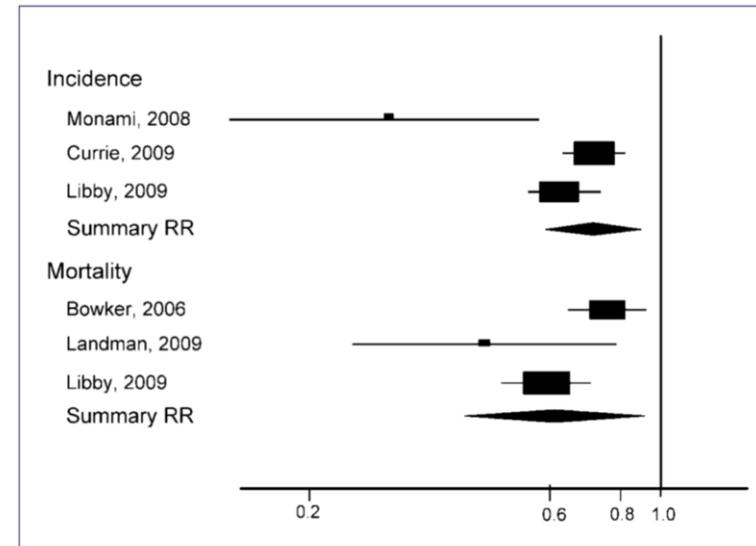
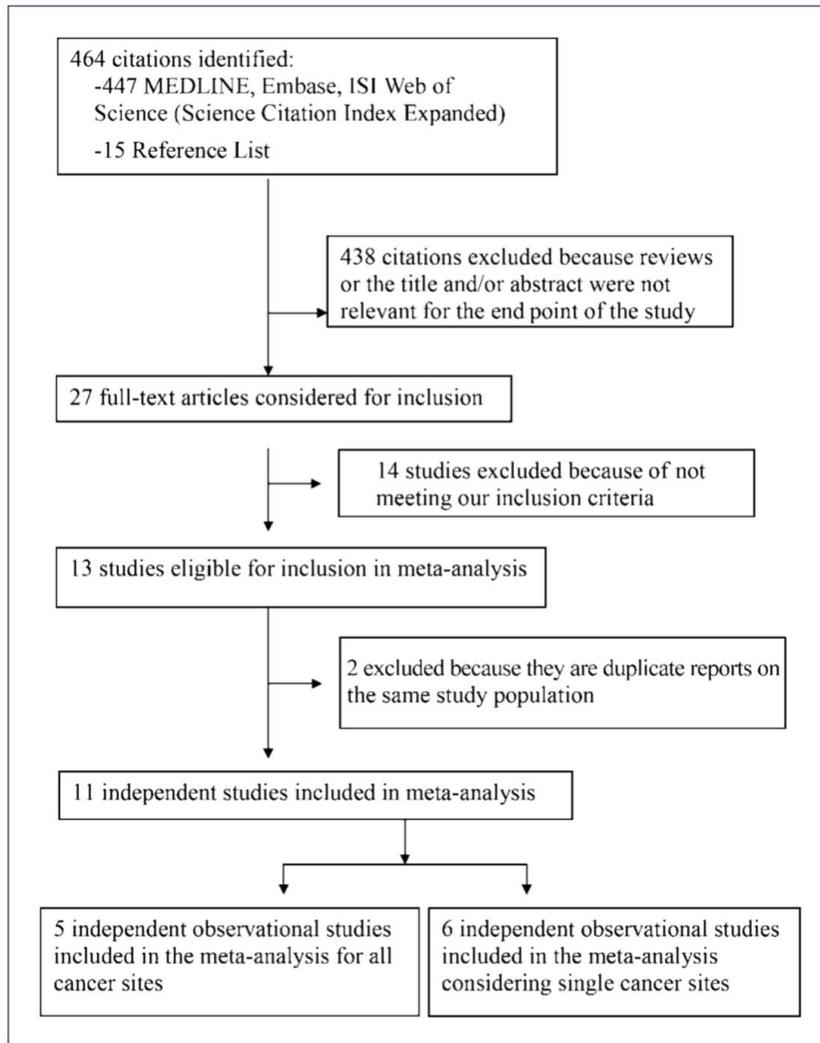
Effettuare la vaccinazione influenzale annuale e quella pneumococcica indipendentemente dall'età, nei pazienti oncologici con diabete.

**III B**

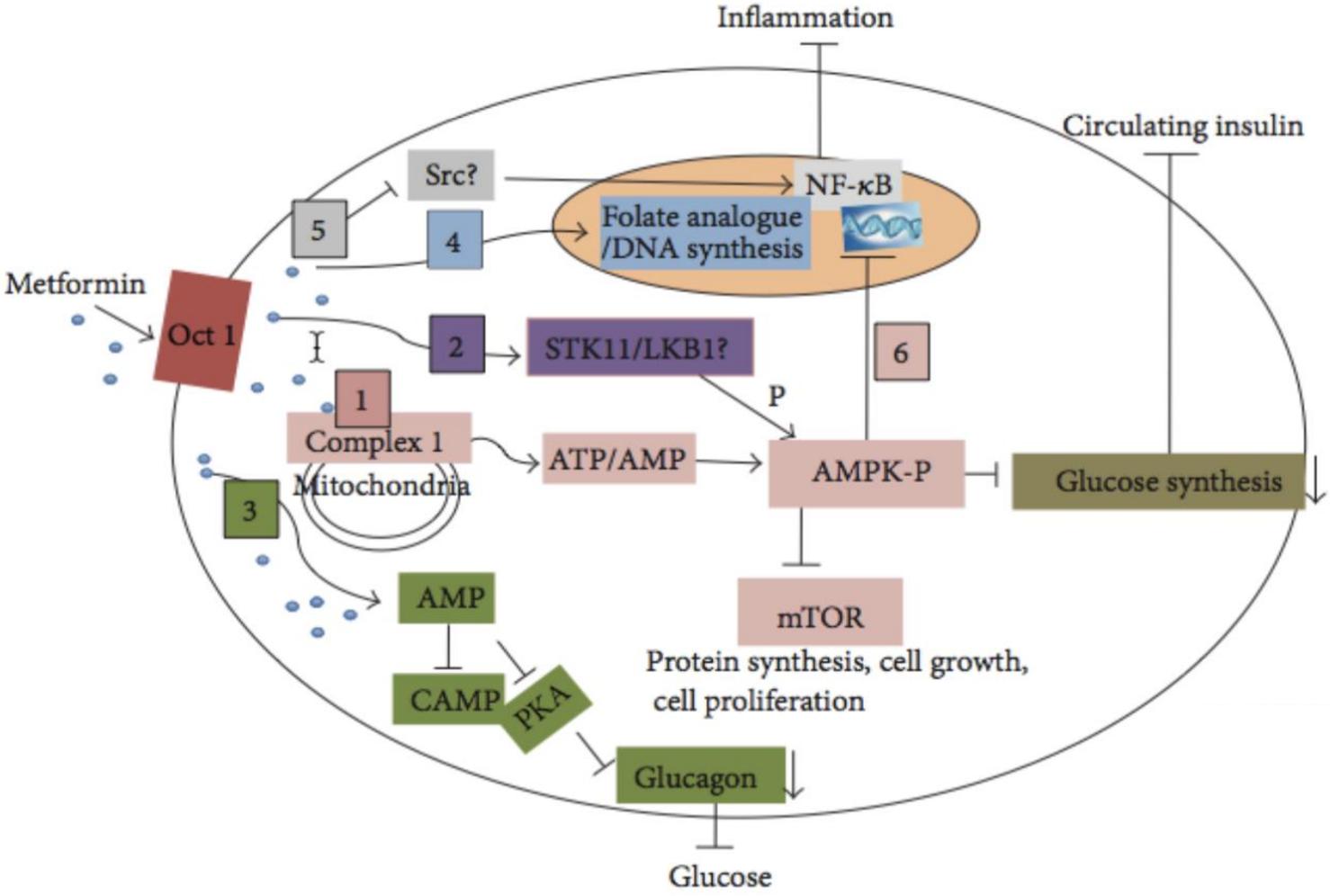




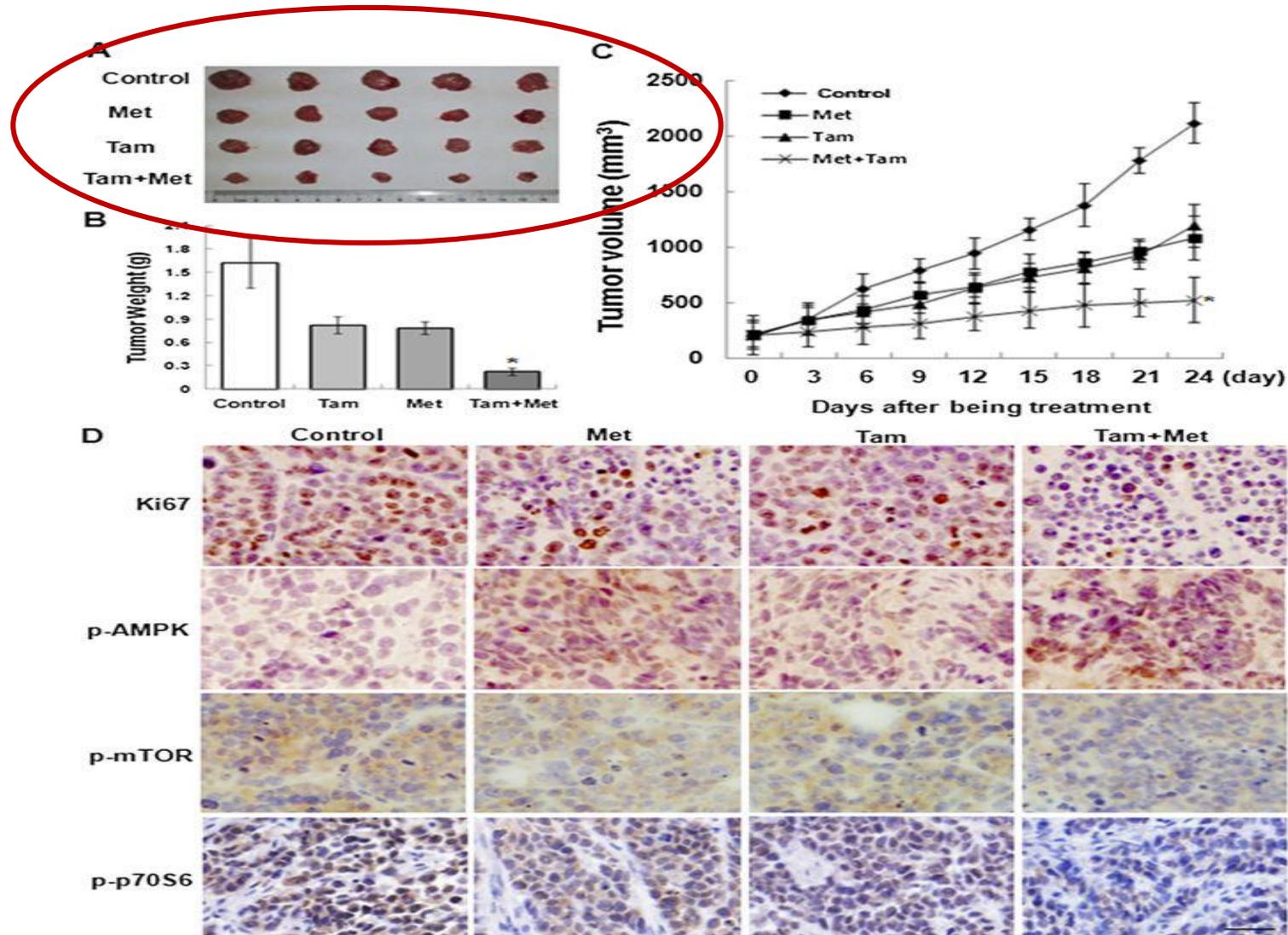
## Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis



# IL RUOLO DELLA METFORMINA

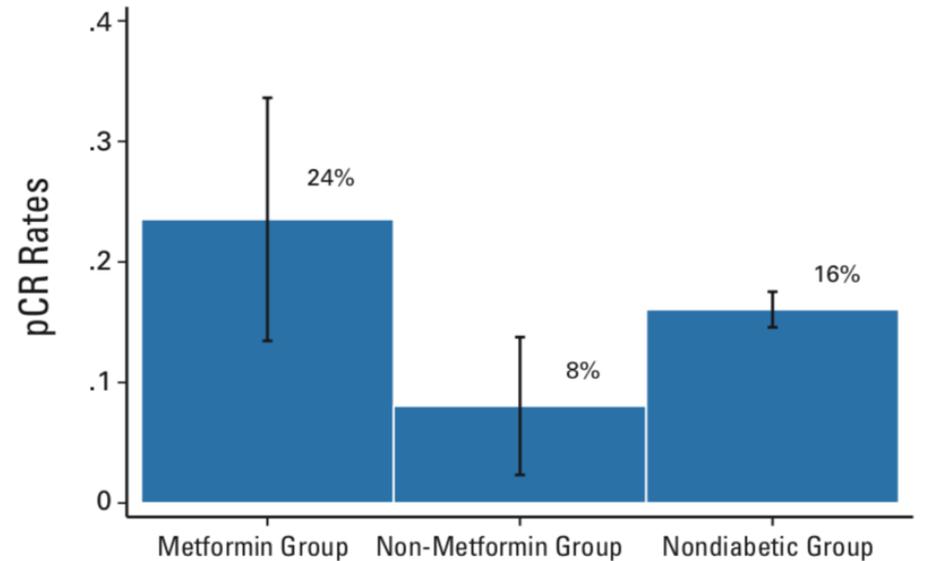


# Metformin enhances tamoxifen-mediated tumor growth inhibition in ER-positive breast carcinoma



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

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> (v metformin)	<i>P</i> (v 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	

# TERAPIE ONCOLOGICHE CHE ALTERANO IL METBOLISMO GLUCIDICO

**Table 1.** Mechanisms of Diabetes Medications and Potential Risks and Benefits in Oncology Patients

Drug Class (available in the United States)	Mechanism of Action	Preclinical Evidence of Effects on Cancer	Clinical Evidence of Potential Effects on Cancer
Medicazioni per il diabete	Biguanides (metformin)	↓ HGP ↓ Insulin resistance	Indirect effects ↓ Circulating insulin <sup>22</sup>
	Glucocorticoids	↓ Glucose levels <sup>22</sup> Direct effects ↑ AMPK activation <sup>26</sup> ↓ Signaling via mTOR <sup>26</sup> ↓ Cancer cell glycolysis <sup>27</sup> ↓ Hexokinase activity and tumor cell glucose uptake <sup>28</sup> ↓ Inflammatory signals in cancer cells <sup>29</sup>	↓ Pancreatic cancer, <sup>19</sup> HCC, <sup>19,20</sup> lung cancer, <sup>20</sup> CRC, <sup>20</sup> and breast cancer <sup>21</sup> ↓ Cancer-related mortality and all-cause mortality in cervical cancer, <sup>23</sup> PC, <sup>24</sup> and CRC <sup>25</sup>
IGF-1 and IGF-1R-PI3K-Akt-mTOR inhibitors	Sulfonylureas (glipizide, glimepiride, glyburide)	↑ Insulin secretion	No direct mitogenic activity found <sup>30</sup>
	TZDs (rosiglitazone, pioglitazone)	↓ Insulin resistance	↓ Lung tumor size in a rodent model <sup>33</sup>
Hormone-based therapies	GLP-1 RA (exenatide, liraglutide, albiglutide, dulaglutide)	↓ Appetite	↑ Thyroid C-cell hyperplasia and calcitonin secretion in rats <sup>40</sup>
	DPP-IV inhibitors (sitagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin)	↓ Insulin resistance	↑ Small and large bowel tumor growth <sup>41</sup>
Antiestrogens	SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin)	↑ Insulin secretion ↓ HGP ↓ Glucagon secretion	↔ Overall cancer incidence <sup>31,32</sup> ↓ PSA levels in PC <sup>34</sup> ↓ CRC with rosiglitazone and breast cancer with pioglitazone <sup>35</sup> ↑ Bladder cancer <sup>36-39</sup> (conflicting data) No evidence in humans for thyroid C-cell hyperplasia and calcitonin secretion <sup>40</sup> ↔ Pancreatic cancer <sup>42-44</sup>
		↑ Urinary glucose excretion	Overexpressed in pancreatic, <sup>45</sup> PC, <sup>45</sup> and CRC <sup>46</sup> ↔ Mammary tumors (dapagliflozin) <sup>48</sup> ↑ Renal tubules, adrenal glands, and testicular Leydig cell tumors (canagliflozin) <sup>49</sup>
Antidiabetici	Insulin analogs (glargine, detemir, degludec, aspart, lispro, glulisine)	↑ Insulin secretion	↔ Overall cancer rates (dapagliflozin) <sup>47</sup> ↔ Bladder, breast, renal, and malignant adrenal tumors (canagliflozin) <sup>47</sup>
		↓ HGP ↓ Glucagon secretion	↔ Mammary tumors (dapagliflozin) <sup>48</sup> ↑ Renal tubules, adrenal glands, and testicular Leydig cell tumors (canagliflozin) <sup>49</sup>
Abbreviations: GH, mammalian target of rapamycin	Insulin analogs (glargine, detemir, degludec, aspart, lispro, glulisine)	↑ Insulin secretion	↔ Cancer incidence (glargine) <sup>51</sup>
		↓ HGP ↓ Glucagon secretion	↔ Mammary gland neoplastic lesions development (glargine) <sup>52</sup>

Abbreviations: AMPK, adenosine monophosphate kinase; CRC, colorectal cancer; DPP-IV, dipeptidyl peptidase IV; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HCC, hepatocellular carcinoma; HGP, hepatic glucose production; mTOR, mammalian target of rapamycin; PC, prostate cancer; PSA, prostate-specific antigen; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; TZD, thiazolidinedione.

## Hyperglycemia Associated With Targeted Oncologic Treatment: Mechanisms and Management

**Table 1.** Cancer drugs with known side effect of hyperglycemia

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

<sup>a</sup>Development discontinued.

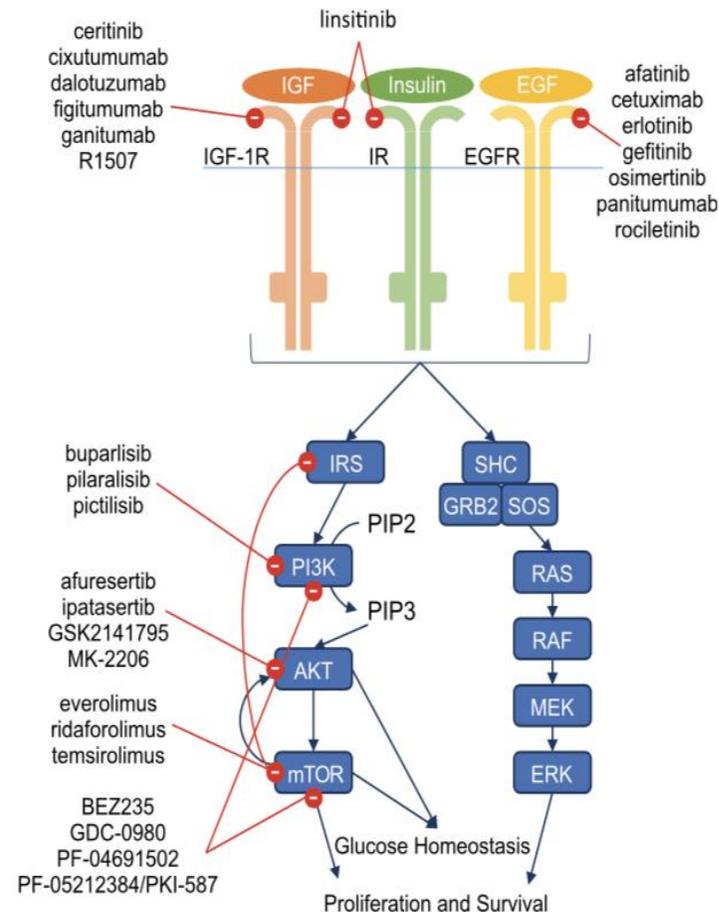
<sup>b</sup>Grade 4 specified.

<sup>c</sup>Inhibits AKT1.

<sup>d</sup>Inhibits AKT1, AKT2, and AKT3.

<sup>e</sup>Inhibits AKT1 and AKT2.

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; IGF-1R, insulin growth factor 1 receptor; IR, insulin receptor; mTOR, mammalian target of rapamycin; NR, not reported; PD-1, programmed death-1; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase.



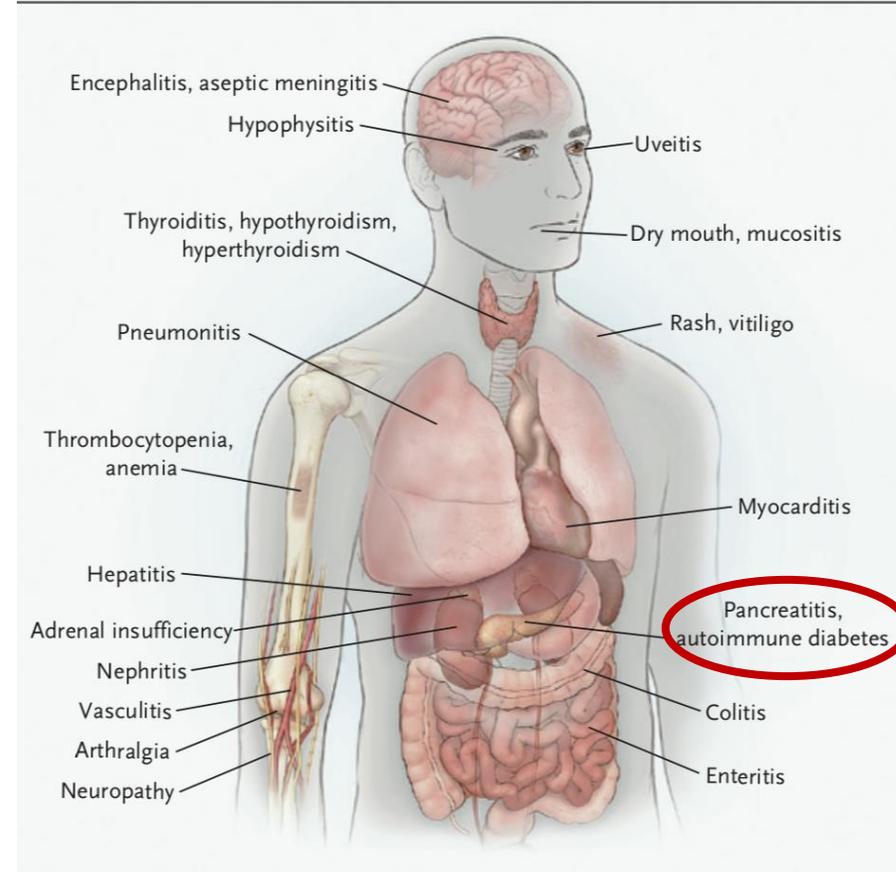
# Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade



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

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

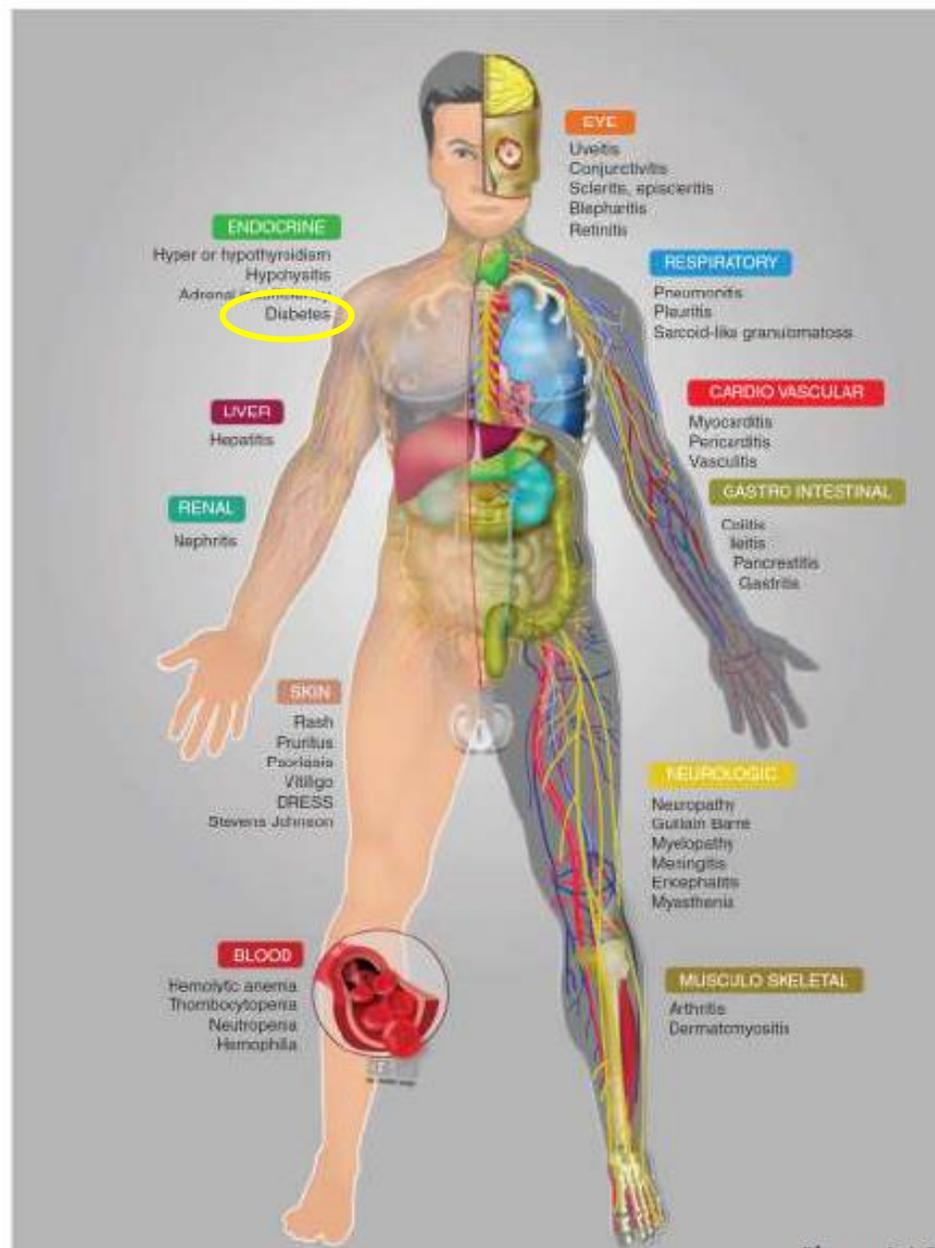
Drug	Target	Indication
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
Nivolumab	PD-1	Melanoma, non–small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, classic Hodgkin’s lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, colorectal cancer with high microsatellite instability 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



**Figure 1. Organs Affected by Immune Checkpoint Blockade.**

Immune checkpoint blockade can result in inflammation of any organ. Shown are the most common immune-related adverse events that clinicians encounter in patients treated with immune checkpoint blockade.

# Spectrum of toxicity of immune checkpoint inhibitors



# ...QUALCHE PREMESSA...

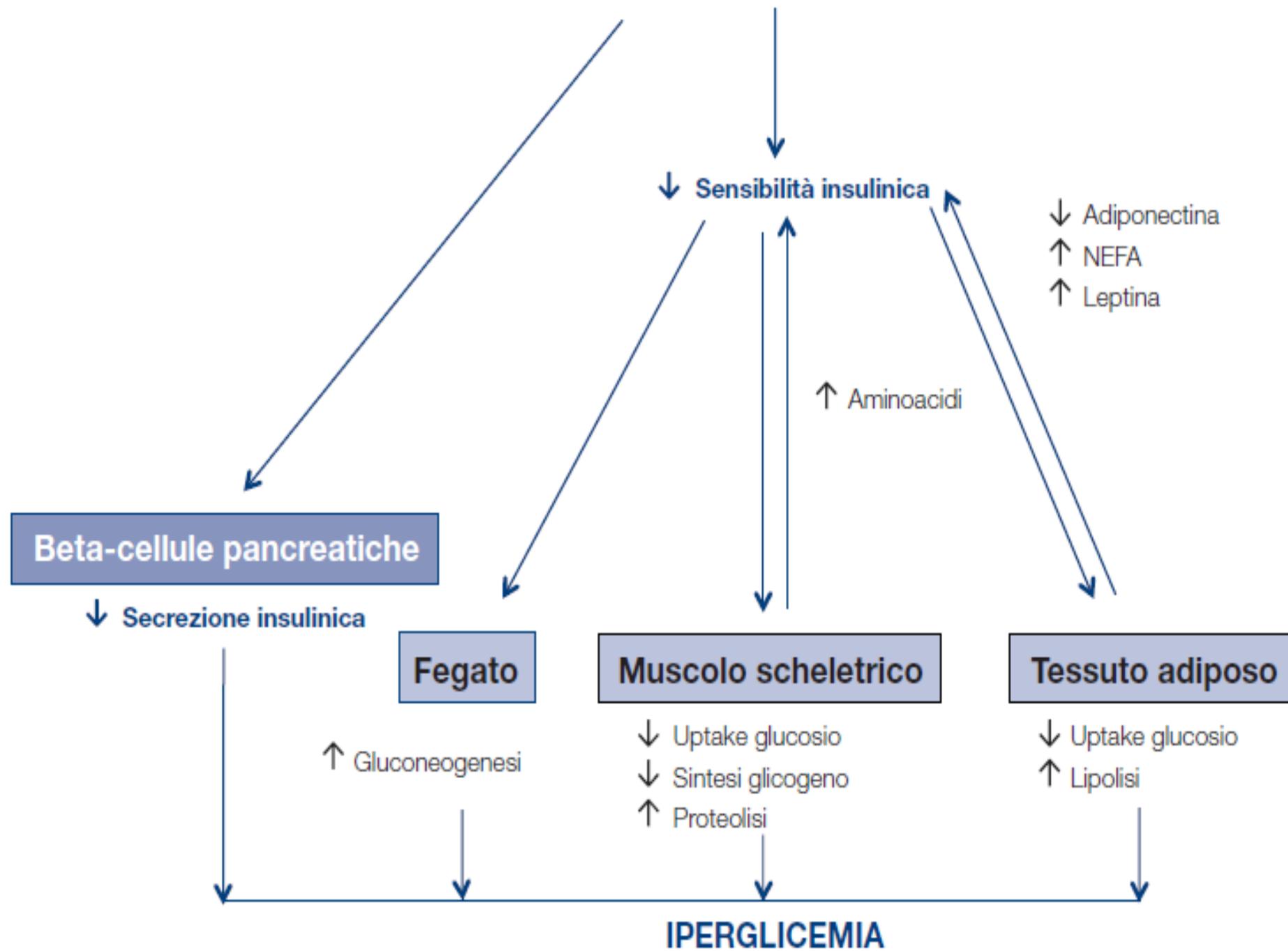
Quando si parla di associazione Cancro – Diabete negli studi si fa per la maggior parte dei casi riferimento al DIABETE TIPO II (90% dei pz)

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)

# GLUCOCORTICOIDI



**PAZIENTE CON DIABETE PRE-ESISTENTE  
POSSONO PRESENTARE NEOPLASIE IN  
STADIO PIU' AVANZATO PER PRATICHE  
DI SCREENING SUBOTTIMALI.**

**COMORBIDITÀ DEL PAZIENTE DIABETICO  
(CARDIOPATIA ISCHEMICA, IRC,  
NEUROPATIA )  
POSSONO INFLUENZARE LE DECISIONI  
DEL CLINICO.**



**PAZIENTI CON DIABETE PRE-ESISTENTE  
POSSONO AVERE RISPOSTE PEGGIORI AI  
TRATTAMENTI CON AUMENTATO RISCHIO  
DI INFEZIONI E DI MORTALITÀ  
INTRAOPERATORIA**

**E' POSSIBILE CHE L'AUMENTO DEL  
RISCHIO DI MORTE CORRELATO AL  
DIABETE SIA COMPLETAMENTE  
INDIPENDENTE DAL CANCRO E DAI  
TRATTAMENTI ANTITUMORALI.**

COME INFLUISCE NEGATIVAMENTE IL DIABETE CON LA STORIA NATURALE  
DI UN TUMORE?

# SCENARI CLINICI

**COMORBIDITÀ DEL PAZIENTE DIABETICO  
(CARDIOPATIA ISCHEMICA, IRC,  
NEUROPATIA )  
POSSONO INFLUENZARE LE DECISIONI  
DEL CLINICO.**

**PAZIENTE CON DIABETE PRE-ESISTENTE  
POSSONO PRESENTARE NEOPLASIE IN  
STADIO PIU' AVANZATO PER PRATICHE  
DI SCREENING SUBOTTIMALI.**

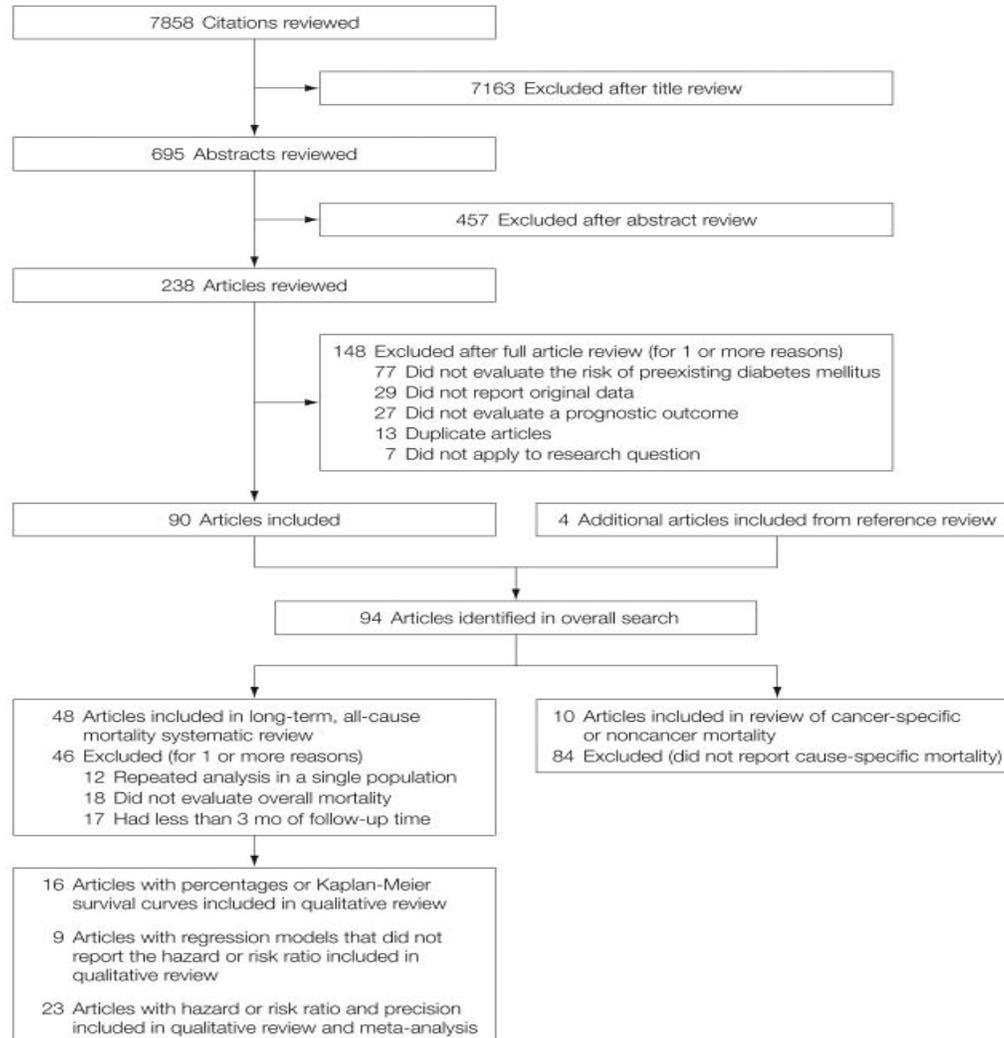


**PAZIENTI CON DIABETE PRE-ESISTENTE  
POSSONO AVERE RISPOSTE PEGGIORI AI  
TRATTAMENTI CON AUMENTATO RISCHIO  
DI INFEZIONI E DI MORTALITÀ  
INTRAOPERATORIA**

**E' POSSIBILE CHE L'AUMENTO DEL  
RISCHIO DI MORTE CORRELATO AL  
DIABETE SIA COMPLETAMENTE  
INDIPENDENTE DAL CANCRO E DAI  
TRATTAMENTI ANTITUMORALI.**



# 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).

# 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

**Table 2.** Distribution of Patients Who Were Hospitalized or Who Developed Chemotherapy Toxicities by Diabetic Status

Reason for Hospitalization	Patients	
	Without Diabetes	With Diabetes
Any cause		
Chemotherapy toxicity		
Infection/fever		
Neutropenia		
Anemia		

**Table 3.** Factors Associated With Increased Odds of Hospitalization for Any Cause and for Toxicities of Chemotherapy

Factor Comparison	Analyses of Hospitalization by Cause or Toxicity									
	Any Cause		Chemotherapy Toxicity		Infection/Fever		Neutropenia		Anemia	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Diabetes v no diabetes	1.32	1.19 to 1.46	1.38	1.23 to 1.56	1.43	1.20 to 1.70	1.22	1.03 to 1.45	1.24	1.05 to 1.47
Chemotherapy regimen										
Anthracycline v other chemotherapy*	1.45	1.31 to 1.61	1.61	1.42 to 1.82	1.68	1.41 to 2.01	2.3	1.93 to 2.75	1.58	1.33 to 1.88
Taxane v other chemotherapy*	2.51	1.96 to 3.22	2.02	1.52 to 2.69	2.27	1.54 to 3.34	1.63	1.03 to 2.57	1.44	0.96 to 2.16
Anthracycline and taxane v other chemotherapy*	2.19	1.91 to 2.52	1.92	1.63 to 2.26	1.91	1.5 to 2.42	2.69	2.14 to 3.39	1.74	1.38 to 2.18
Comorbidity										
2+ v 0	2.75	2.21 to 3.42	2.87	2.28 to 3.62	2.52	1.84 to 3.44	1.67	1.15 to 2.42	3.28	2.48 to 4.34
1 v 0	1.61	1.42 to 1.83	1.57	1.36 to 1.82	1.50	1.21 to 1.85	1.40	1.13 to 1.72	1.55	1.27 to 1.90
Positive nodes ≥ 10 v 0	1.09	0.92 to 1.28	1.30	1.07 to 1.37	1.44	1.09 to 1.89	1.48	1.14 to 1.93	1.21	0.92 to 1.58
Lymph nodes										
4-9 v 0	1.02	0.89 to 1.18	1.17	0.99 to 1.38	1.23	0.96 to 1.56	1.30	1.03 to 1.64	1.34	1.07 to 1.68
1-3 versus 0	0.99	0.88 to 1.11	1.14	0.99 to 1.30	1.21	0.99 to 1.48	1.18	0.97 to 1.44	1.01	0.83 to 1.23
Age, years										
> 80 v 66-70	1.61	1.36 to 1.92	1.51	1.23 to 1.85	1.43	1.06 to 1.92	0.77	0.54 to 1.11	1.65	1.26 to 2.17
76-80 v 66-70	1.35	1.19 to 1.52	1.35	1.17 to 1.56	1.33	1.08 to 1.64	1.21	0.98 to 1.49	1.42	1.16 to 1.74
71-75 v 66-70	1.11	1.00 to 1.23	1.17	1.04 to 1.32	1.43	1.06 to 1.92	1.18	1.00 to 1.40	1.21	1.02 to 1.44

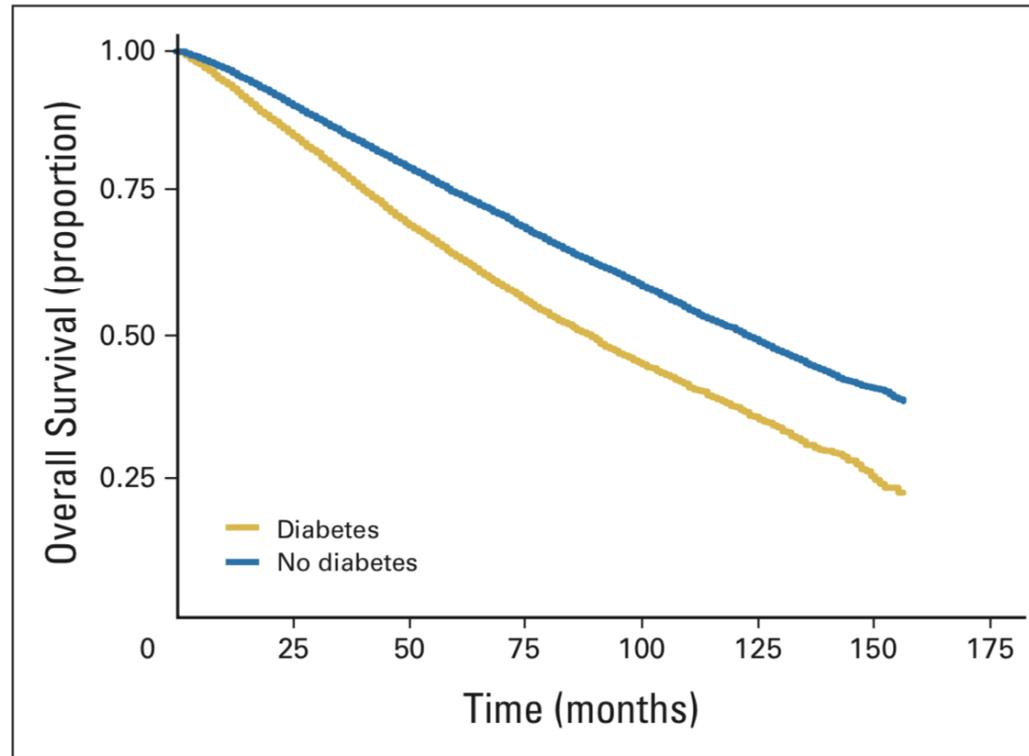
NOTE. Models were adjusted for sex; age at diagnosis; ethnicity; marital status; education level; poverty level; year of diagnosis; Surveillance, Epidemiology, and End Results region; tumor grade; estrogen-receptor status; number of positive lymph nodes; Charlson comorbidity index; type of surgery; type of chemotherapy; and diabetes.

Abbreviation: OR, odds ratio.

\*Other chemotherapy was defined as chemotherapy regimen that did not include an anthracycline or taxane.

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

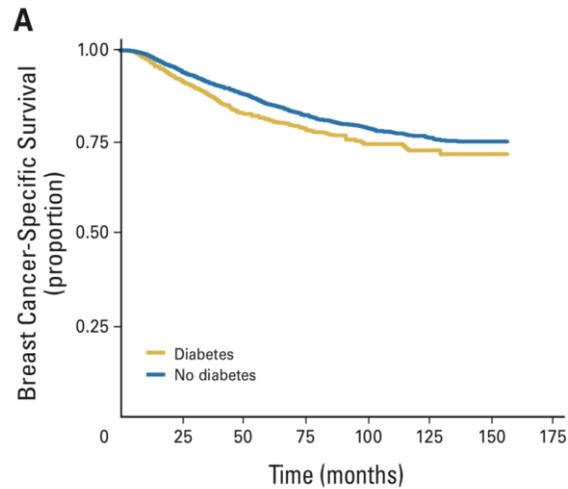
Tomasz P. Srokowski, Shenying Fang, Gabriel N. Hortobagyi, and Sharon H. Giordano



**Fig 1.** Unadjusted all-cause mortality curve of patients with and without diabetes and breast cancer. Five- and 10-year all-cause survival probabilities: 0.64 (95% CI, 0.63 to 0.65) and 0.37 (95% CI, 0.36 to 0.39), respectively, for patients with diabetes, and 0.75 (95% CI, 0.75 to 0.75) and 0.51 (95% CI, 0.50 to 0.52), respectively, for patients without diabetes ( $P < .0001$  for each).

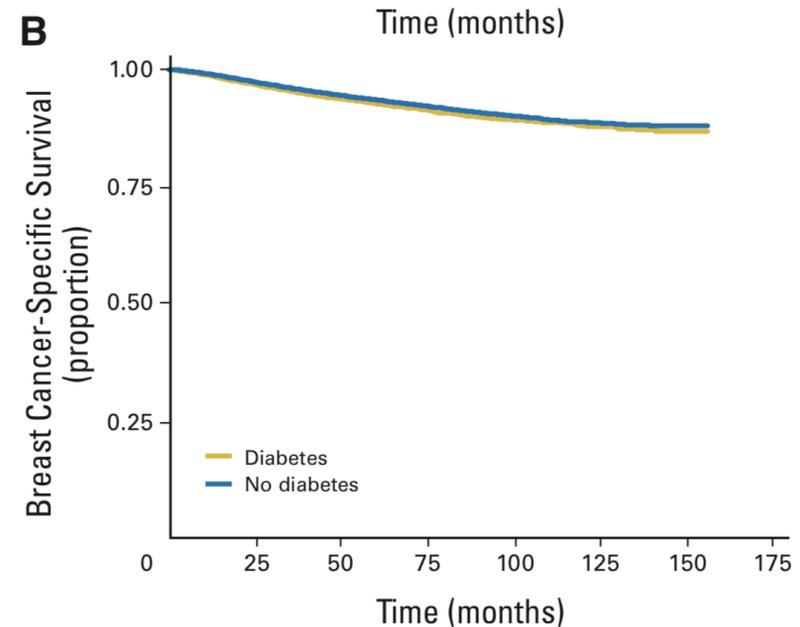
## Impact of Diabetes Mellitus on Complications and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Breast Cancer

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

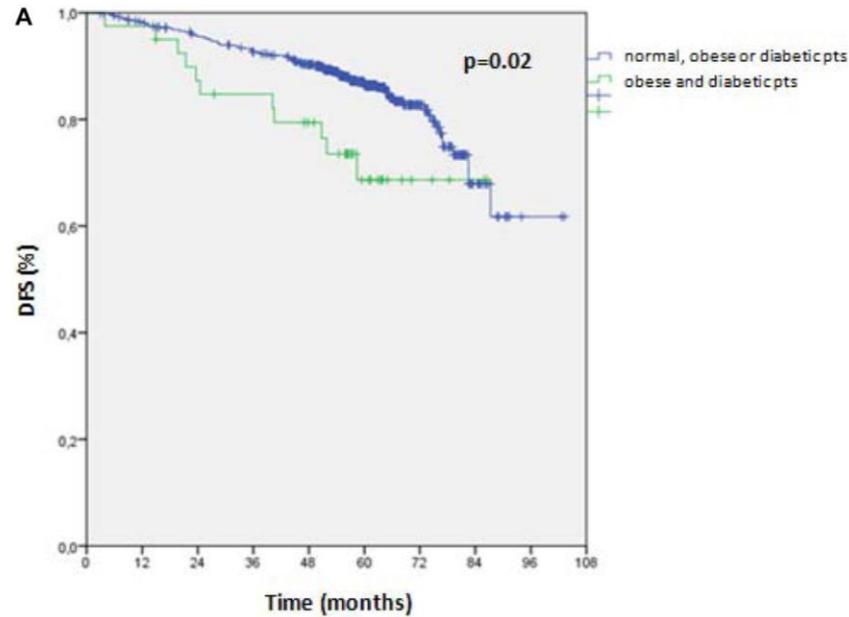


Mortalità aumentata nel gruppo DM+ che ricevono CT rispetto ai non-diabetici che ricevono CT (Odds Ratio 1.20; 95% CI=1.07-1.35)

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

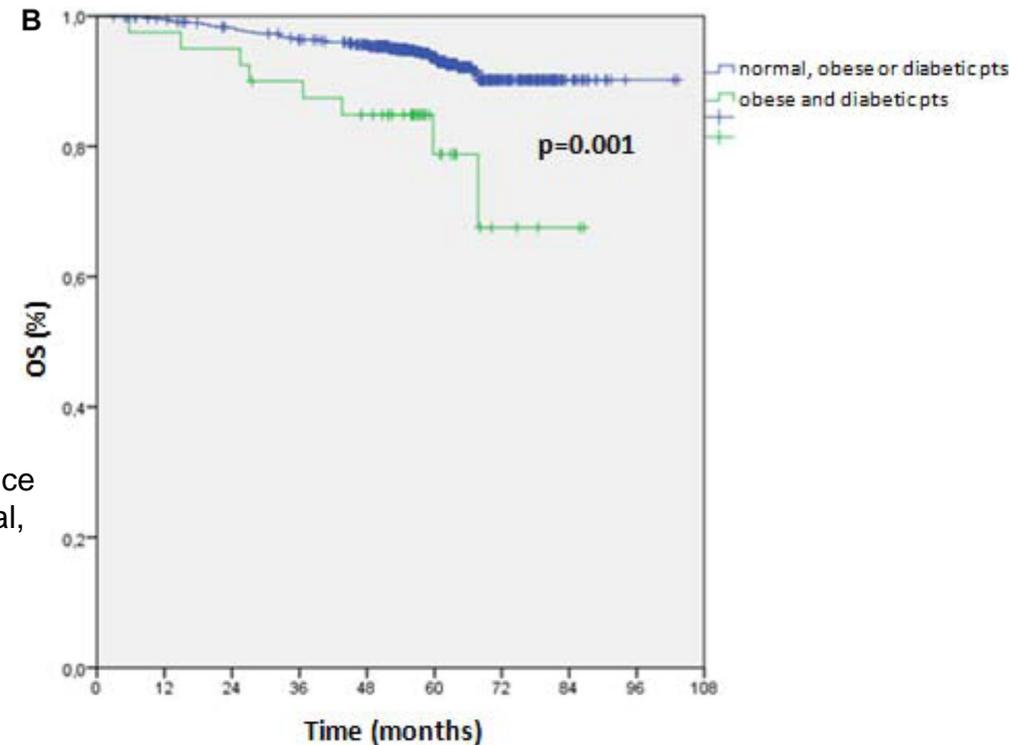


## Clinical Research Paper

**Combined effect of obesity and diabetes on early breast cancer outcome: a prospective observational study**

Disease free survival (DFS) according to the co-presence of obesity and diabetes (obese and diabetic patients) versus the absence of both or the presence of only one of the two diseases (normal, obese or diabetic patients).

Overall survival (OS) according to the co-presence of obesity and diabetes (diabetes and obesity patients) versus the absence of both or the presence of only one of the two diseases (normal, obese or diabetic patients).



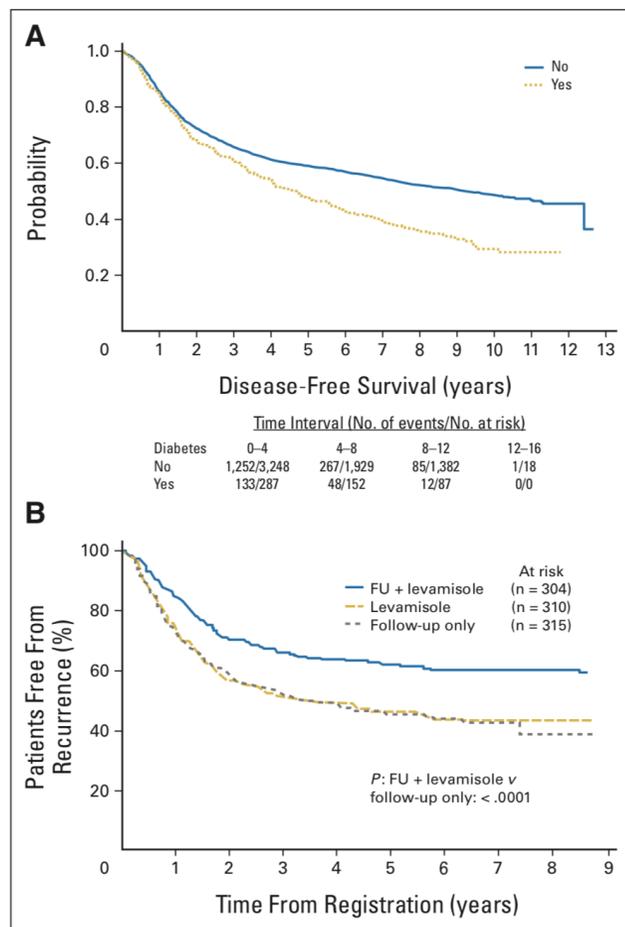
**Table 2: Disease-free survival and overall survival results: Univariate analysis**

Variable	DFS			OS		
	No. of Events	%	Log rank* <i>p</i> -value	No. of Events	%	Log rank <i>p</i> -value
<b>Combined Diabetes &amp; Obesity</b>			<b>0.07</b>			<b>0.008</b>
No Diabetes and No Obesity	74	86.0		34	93.4	
Only Obesity	38	83.3	0.4	16	92.7	0.7
Only Diabetes	4	88.2	0.8	3	90.6	0.5
Diabetes AND Obesity	11	72.5	<b>0.01</b>	8	79.5	<b>0.001</b>
<b>Age</b>						
≤ 55 yrs	64	86.5	0.2	20	95.9	< <b>0.0001</b>
> 55 yrs	72	93.6		47	89.5	
<b>Stage</b>						
I & IIA	55	90.7	< <b>0.0001</b>	25	95.9	< <b>0.0001</b>
IIB, IIIA - IIIC	70	75.1		39	86.5	
<b>Molecular subtypes*</b>			< <b>0.0001</b>			<b>0.02</b>
Luminal A like	45	88.3		25	93.5	
Luminal B like Her2 neg.	33	87.2		13	94.8	
Luminal B like Her2 pos.	17	84.0		8	92.3	
Her2 positive	15	60.5		5	86.5	
Triple negative	23	80.8		15	86.2	
<b>Type of therapy use</b>			<b>0.002</b>			<b>0.008</b>
No adjuvant therapy	78	87.9		38	94.0	
Neo- or adjuvant CT ±HT	32	77.5		13	90.6	
Neo- or adjuvant HT only	23	80.8		15	86.2	

\*Pairwise comparison using a log-rank test.

# Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer

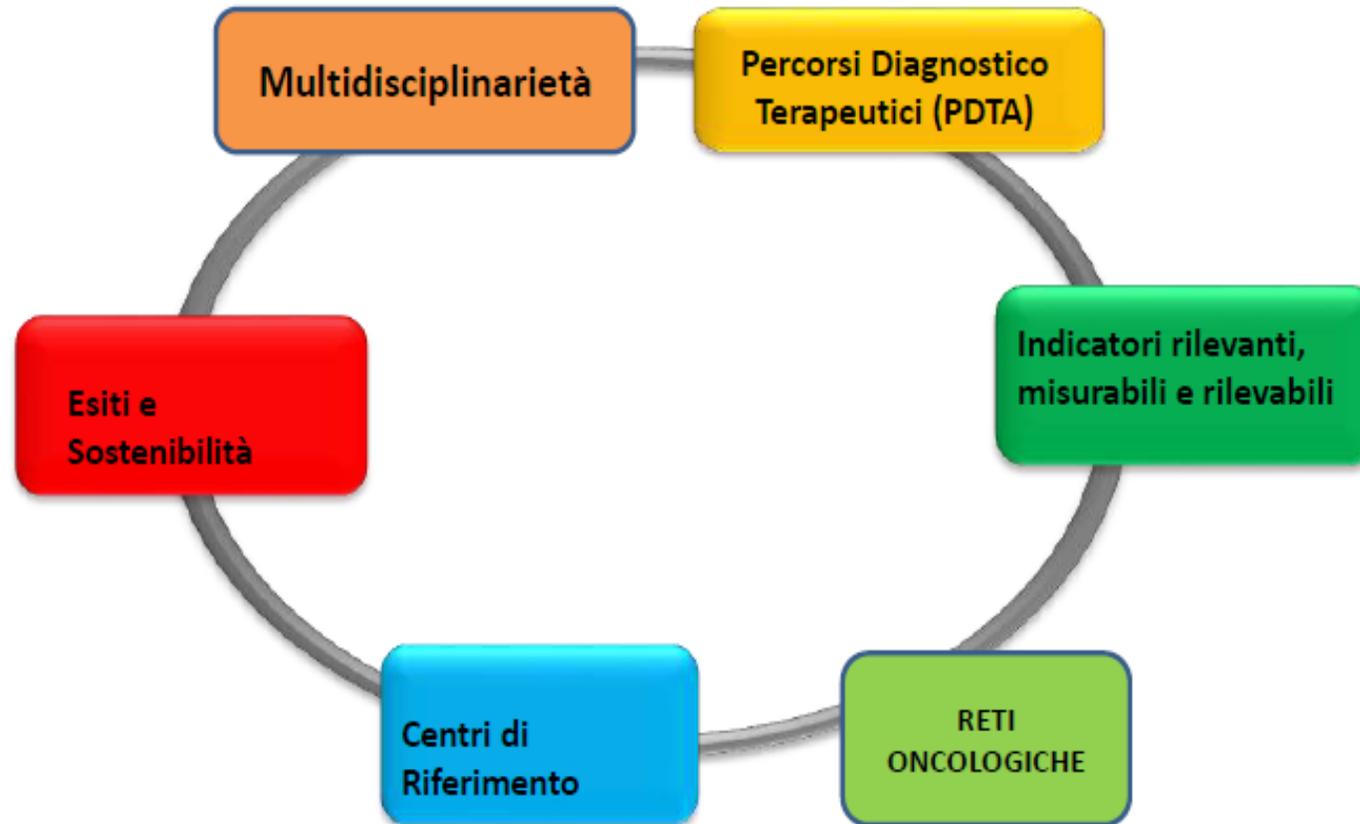
Martine Extermann and Arti Hurria

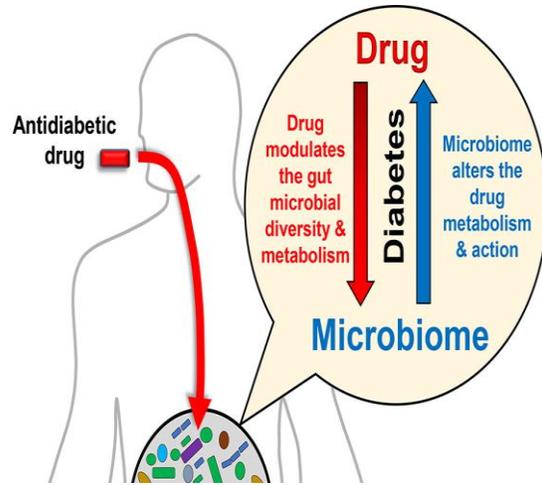


I diabete diminuisce la DFS del paziente con carcinoma del colon in stadio III in misura simile al benefico ottenuto con il trattamento adiuvante con 5-FU

Multidisciplinarietà  
Necessità a confronto

# Strategie/Percorsi in Oncologia





Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del ...."). Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

**P:** Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

**I:** il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

**C:** è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

**O:** con riferimento agli **outcome** di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la decisione terapeutica*)"

*Il diabete spesso è asintomatico. Al momento della diagnosi la malattia è già presente da anni*

*Il diabete è diabete senza se e senza ma e può danneggiare ogni cellula ogni tessuto ogni organo*

*Il diabete richiede conoscenza di gestione al malato e competenze al team diabetologico*

*I nuovi farmaci sono associati a un basso rischio di ipoglicemia*

*Di qui la necessità di approcci educativi, di trattamenti personalizzati e di studi sui farmaci nell'ottica di genere*

*Le profonde eterogeneità nella cura non riescono ad arginare il carico clinico, sociale ed economico del diabete*

*Il diabete e le sue complicanze costano ai malati, alle loro famiglie, ai sistemi sanitari e alle economie nazionali*

*Permangono enormi diversità nell'accesso a prestazioni e servizi, su tutto il territorio italiano*

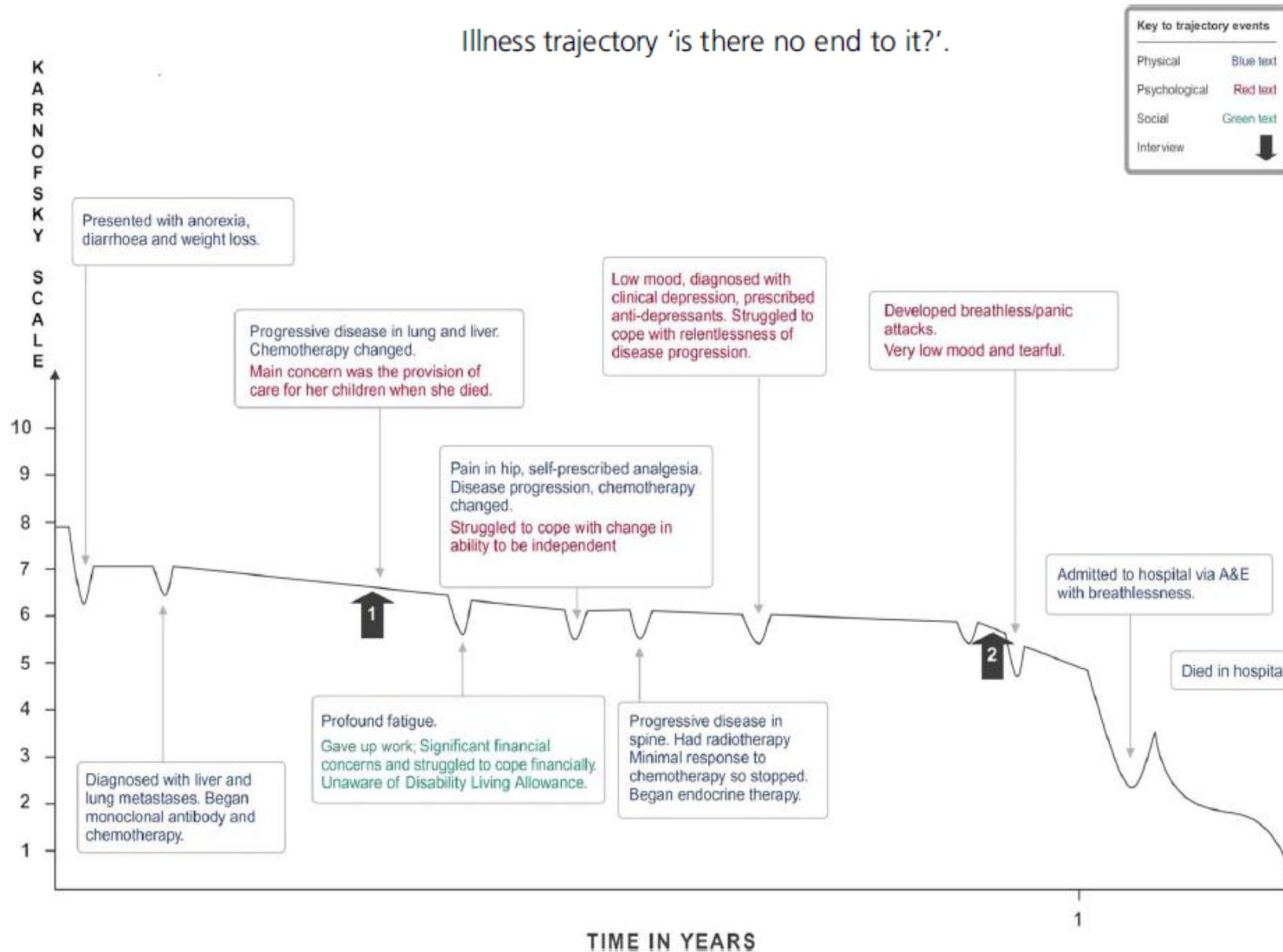
*È ragionevole pensare che queste terapie possano migliorare la qualità degli anni di vita guadagnati*

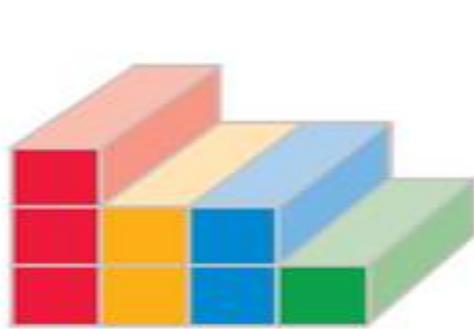
*L'eccessiva adiposità è associata all'aumento del rischio di sviluppare DM2, malattie cardiovascolari, tumori e disabilità*

# **ONCOLOGIA E DIABETOLOGIA: PERCHE' LA NECESSITA' DI UN CONFRONTO?**

- STORIA NATURALE DEL CANCRO E STORIA NATURALE DEL DIABETE
- PAZIENTI DIABETICI CHE SVILUPPANO UNA NEOPLASIA
- PAZIENTI CHE SVILUPPANO DIABETE A SEGUITO DI TERAPIE MEDICHE PER NEOPLASIA
- PAZIENTI CHE SVILUPPANO DIABETE A SEGUITO SI SUPPORTO A CURE MEDICHE PER TUMORE

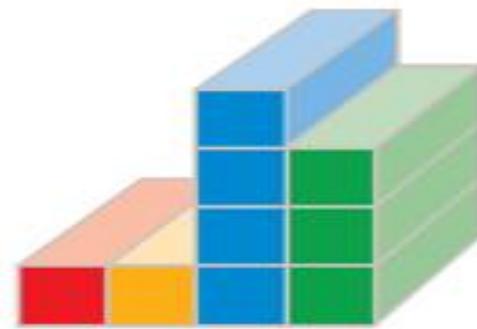
# Illness trajectory 'is there no end to it?'





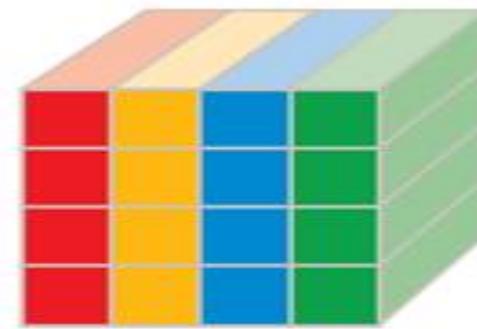
#### Équipe oncologiche

- Mancanza di tempo
- Mancanza di screening
- Mancanza di operatori dedicati nell'équipe
- Mancanza di formazione specialistica



#### Équipe psicosociali

- Meno enfasi sui sintomi fisici
- Mancanza di équipe completa interdisciplinare



#### Équipe di cure palliative

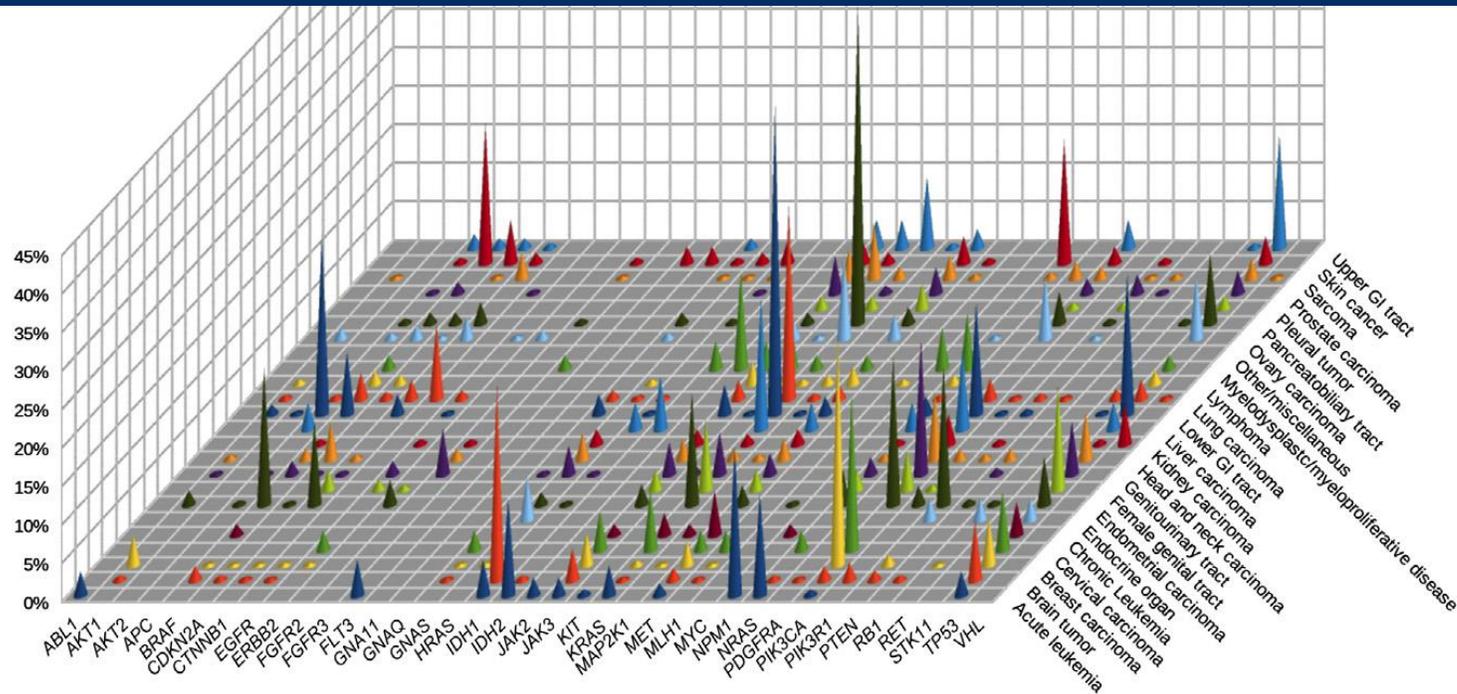
- Competenze e risorse per una gestione completa dei sintomi e assistenza globale psicosociale

Modificata da Hui e Bruera 2016.



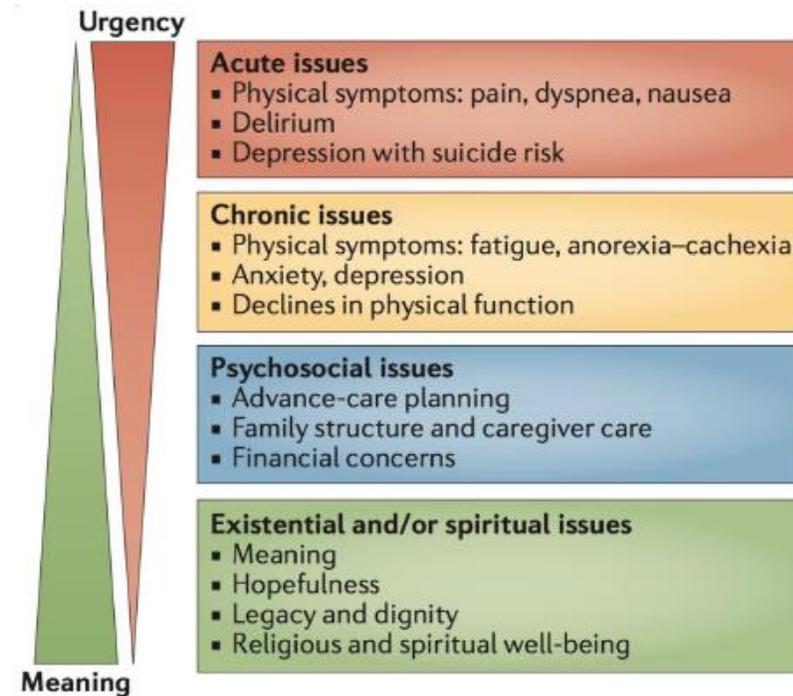
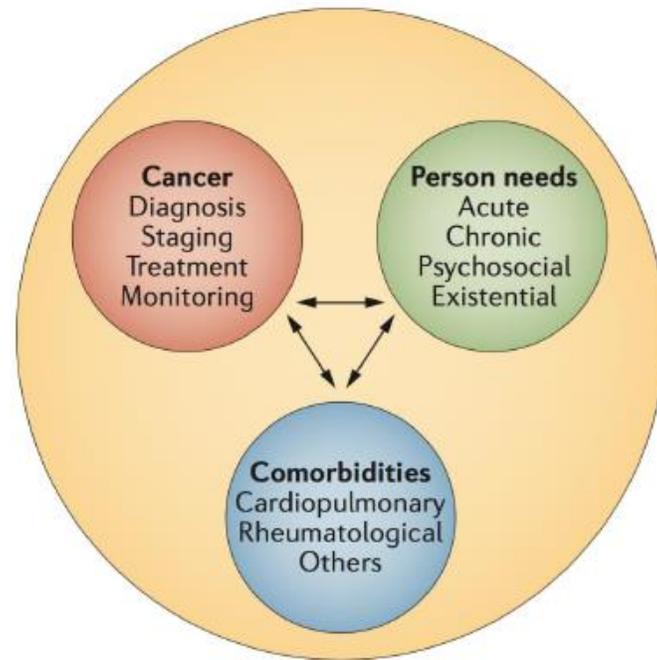
# Cancer Genomics PROFILE: Genomic Landscape of 5,000 Human Cancers

- Advent of the “precision medicine” era
- But cancer’s biology is far more complex than we had imagined

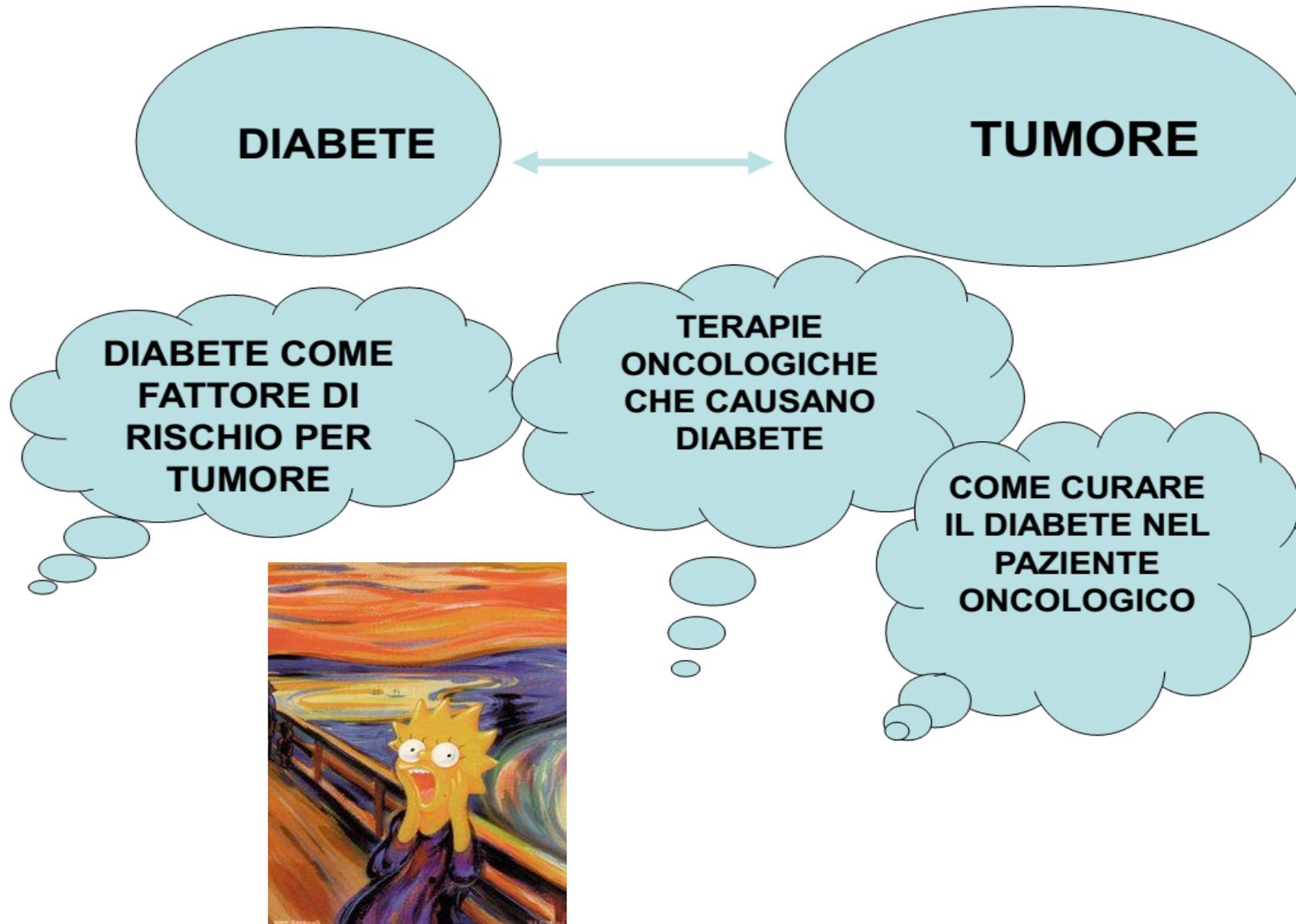


# APPROACH TO THE PATIENT WITH INCURABLE CANCER

Palliative care needs in oncology



# Due condizioni patologiche strettamente connesse....



Diabete come  
fattore di rischio  
per neoplasia

DIABETE



NEOPLASIA

Terapie  
oncologiche che  
causano diabete

Gestione del diabete  
nel paziente  
oncologico

# .... QUALCHE SPIEGAZIONE....

Comorbidità del paziente diabetico (cardiopatía ischemica, IRC, neuropatia) possono influenzare le decisioni del clinico.

- Pazienti con diabete pre-esistente possono avere risposte peggiori ai trattamenti con aumentato rischio di infezioni e di mortalità intraoperatoria.

-Paziente con diabete pre-esistente possono presentare neoplasie in stadio piu' avanzato per pratiche di screening subottimali.

-La diagnosi e il trattamento del tumore possono distrarre il medico e il paziente dal management appropriato di glicemia, pressione arteriosa, assetto lipidico.

-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.

# 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 polimorfisimi del gene HNF1B)

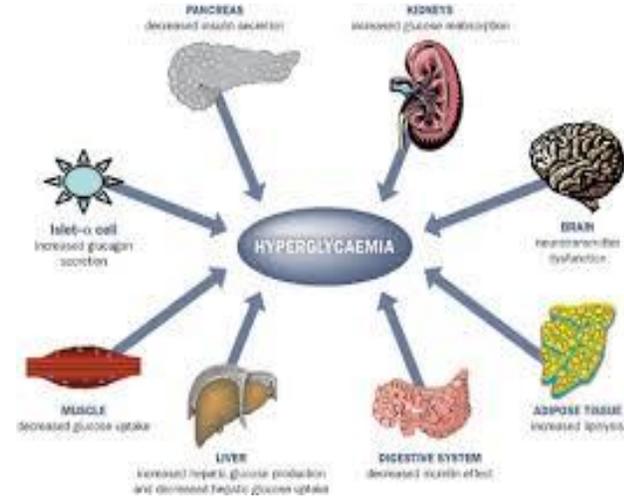
*Vigneri P et al. Endocr Realt Cancer 2009*

*Yeap BB et al. Eur J Endocrinol 2009*

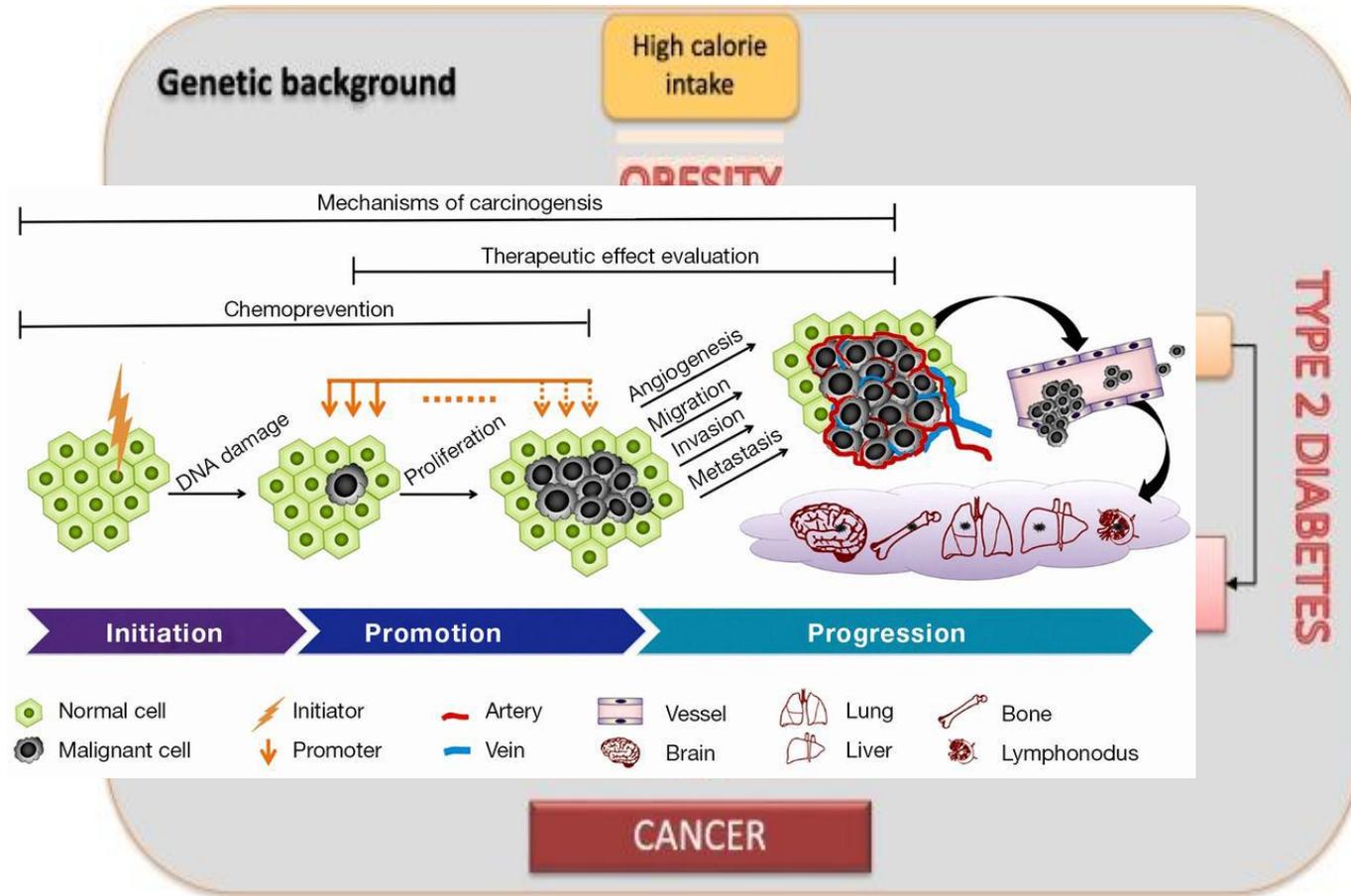
*Lipscombe et al. Breast Cancer Res Treat 2008*

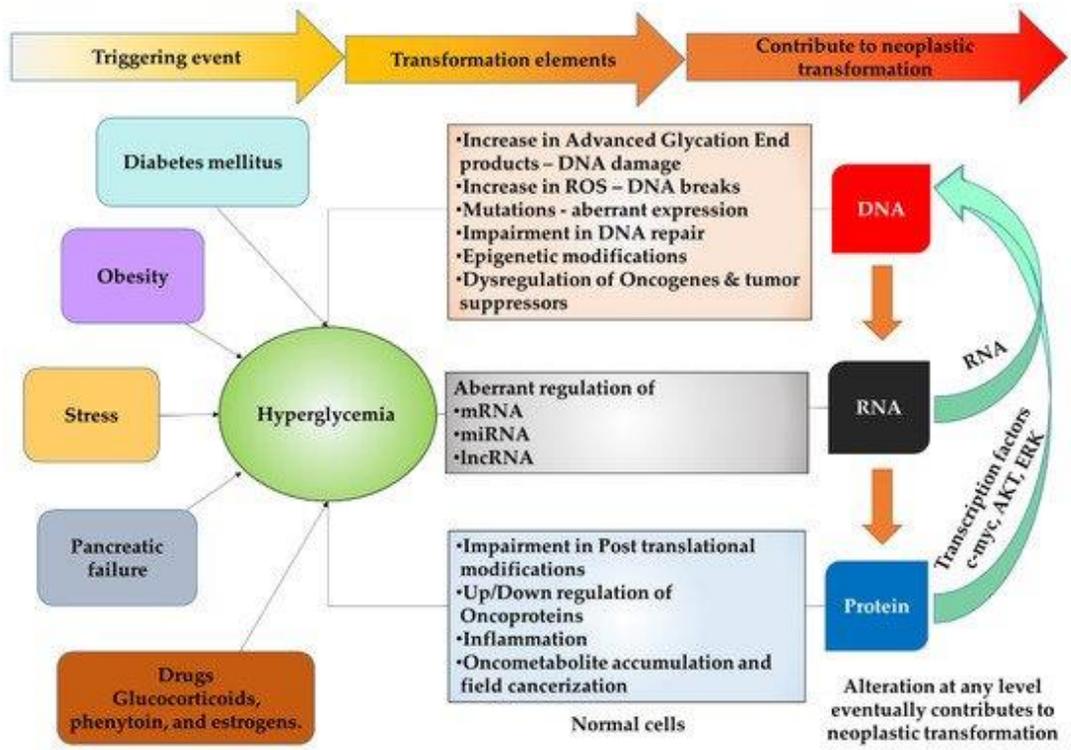
*Barone BB et al. JAMA 2008*

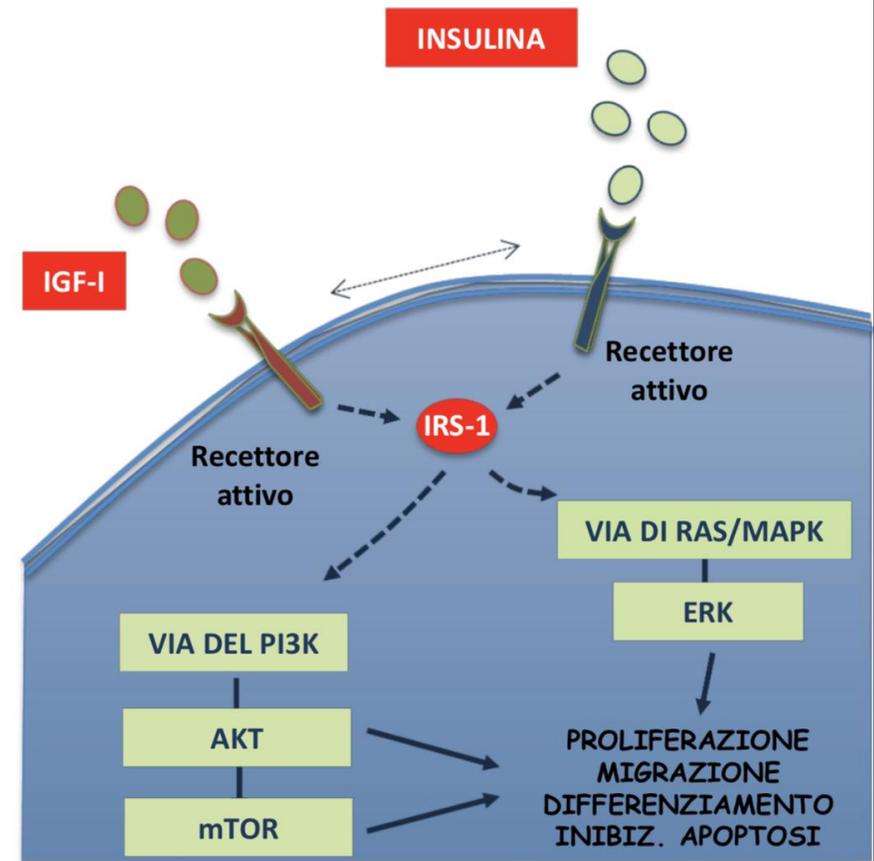
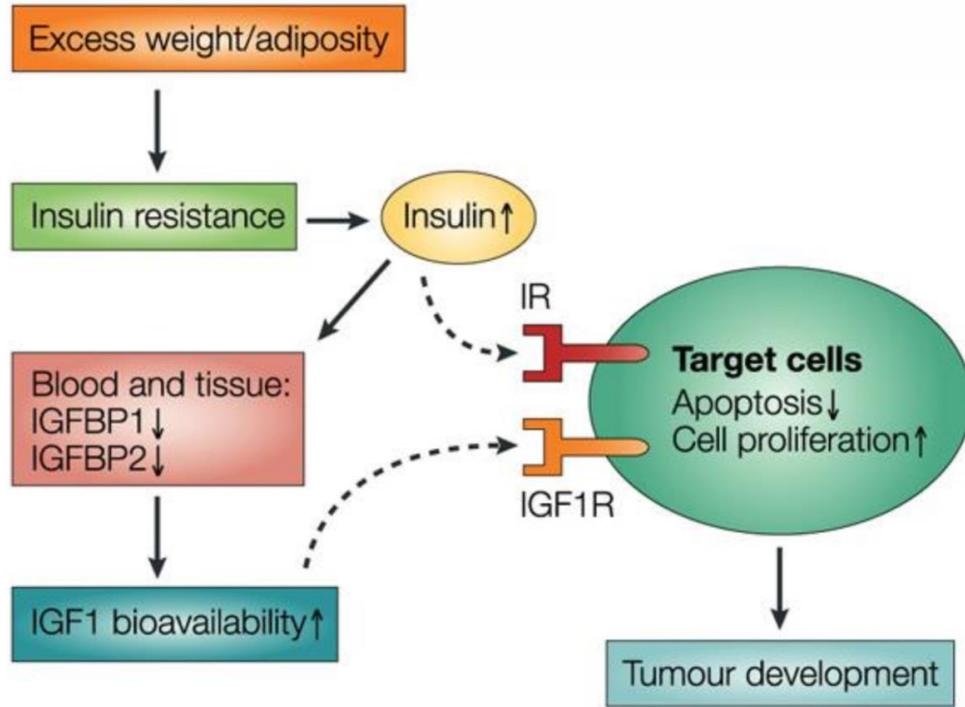




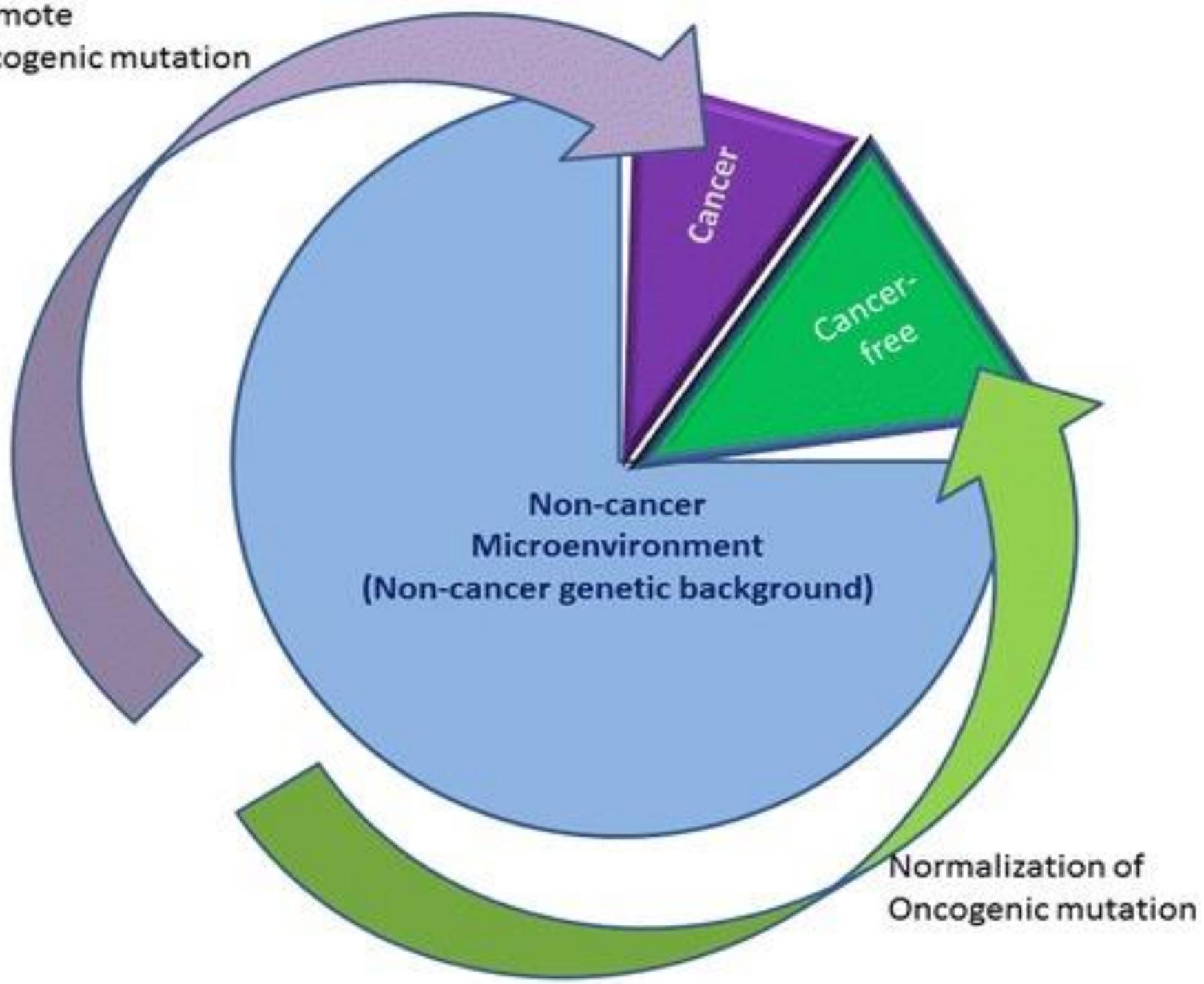
Letture: Oncologia e Diabetologia: le necessità di un confronto  
Gaetano Lanzetta



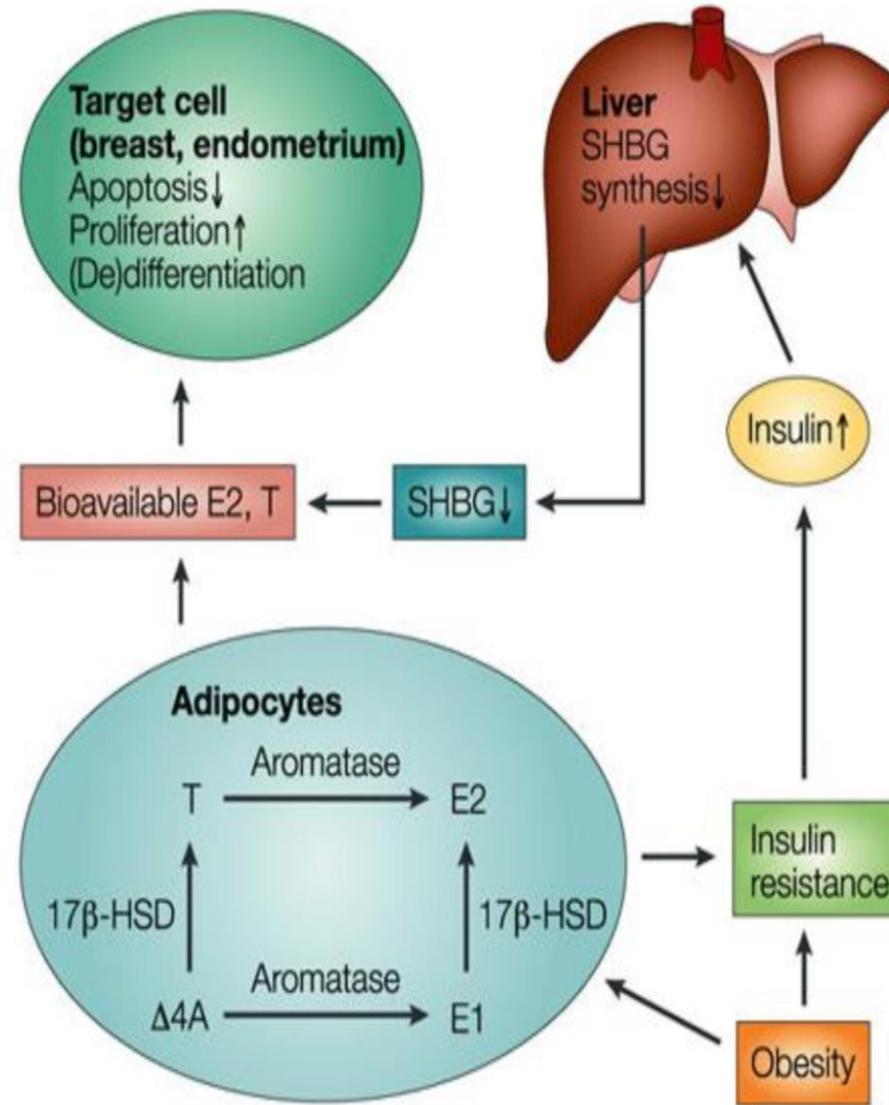




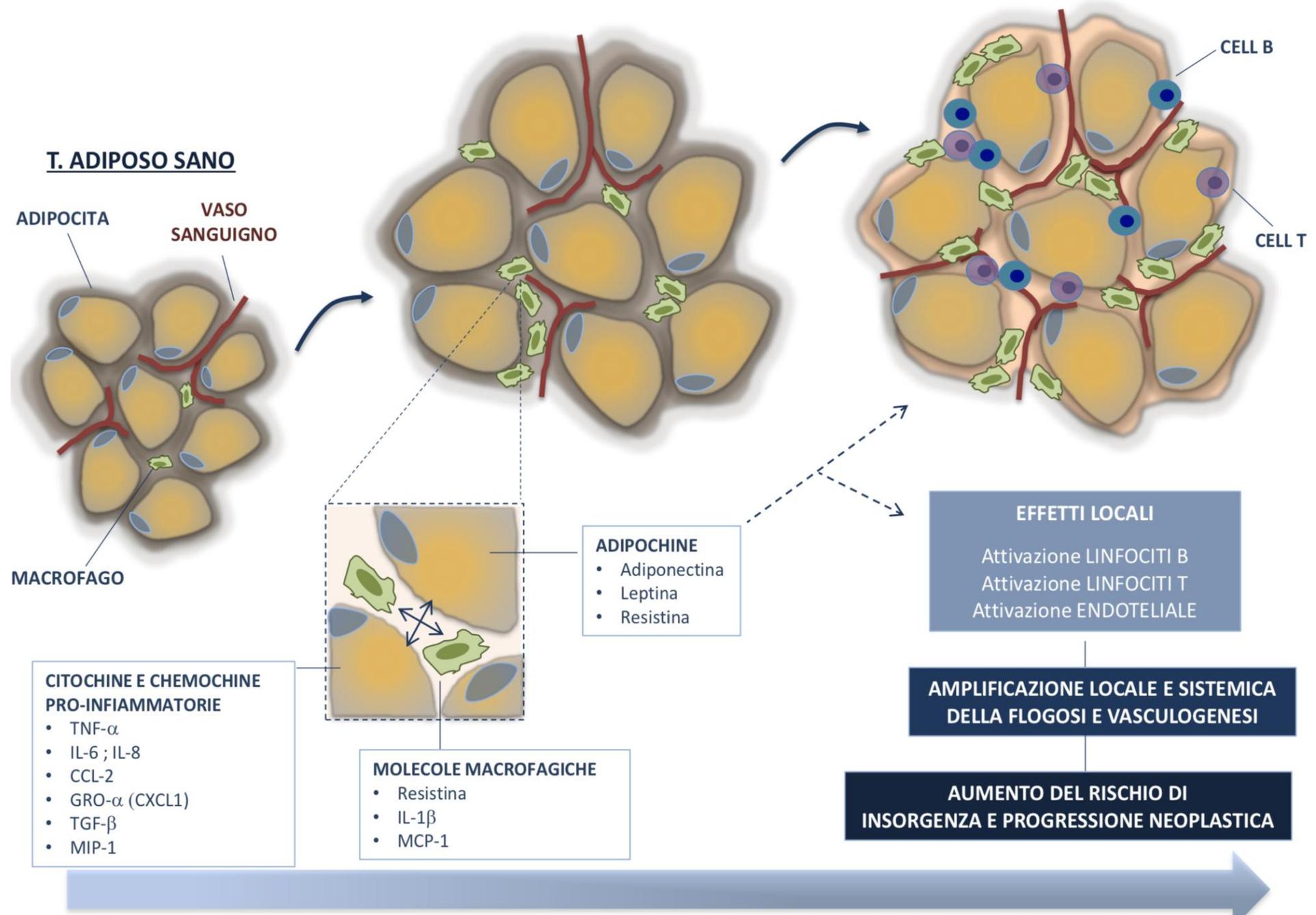
Promote  
Oncogenic mutation

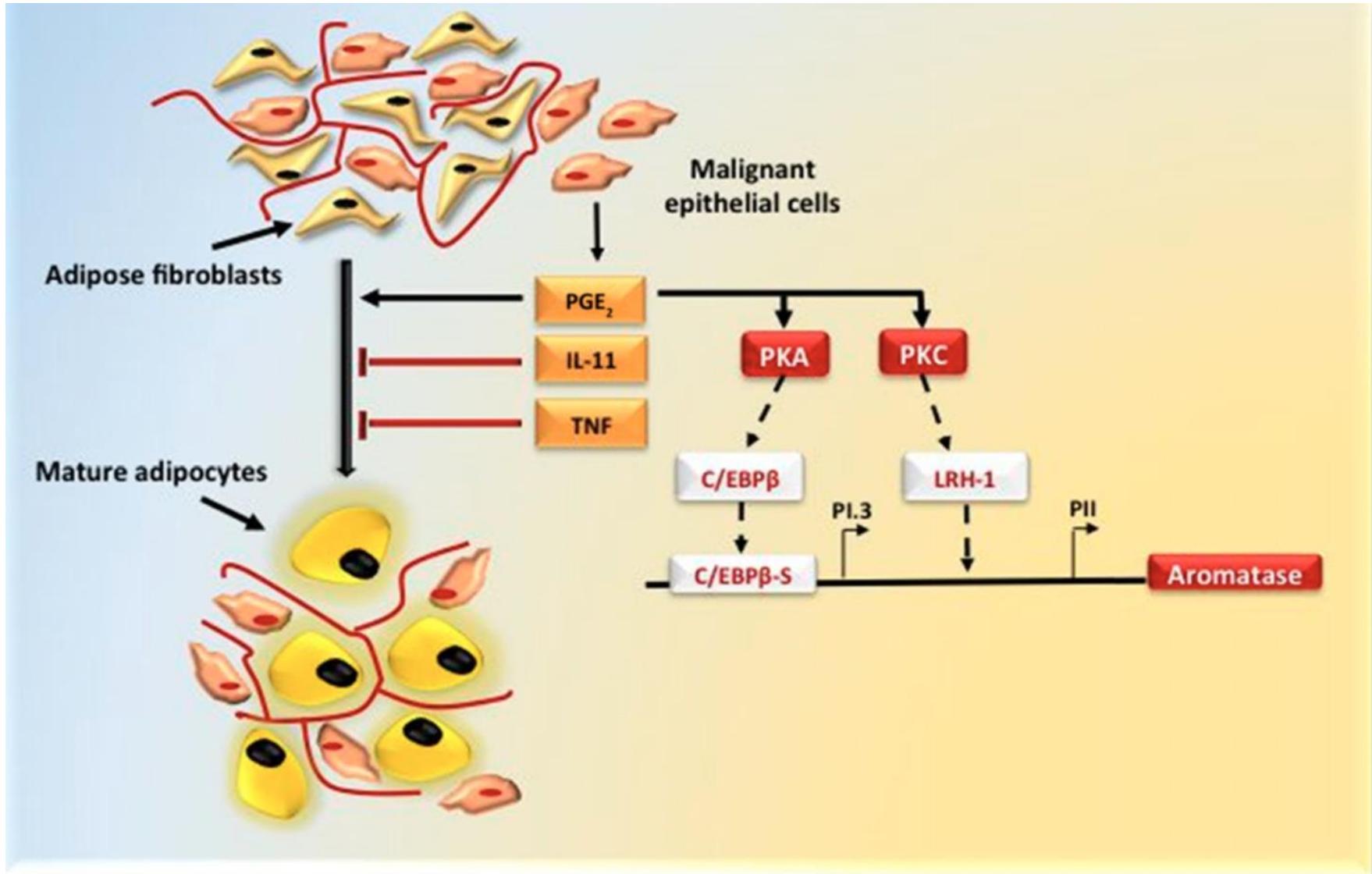


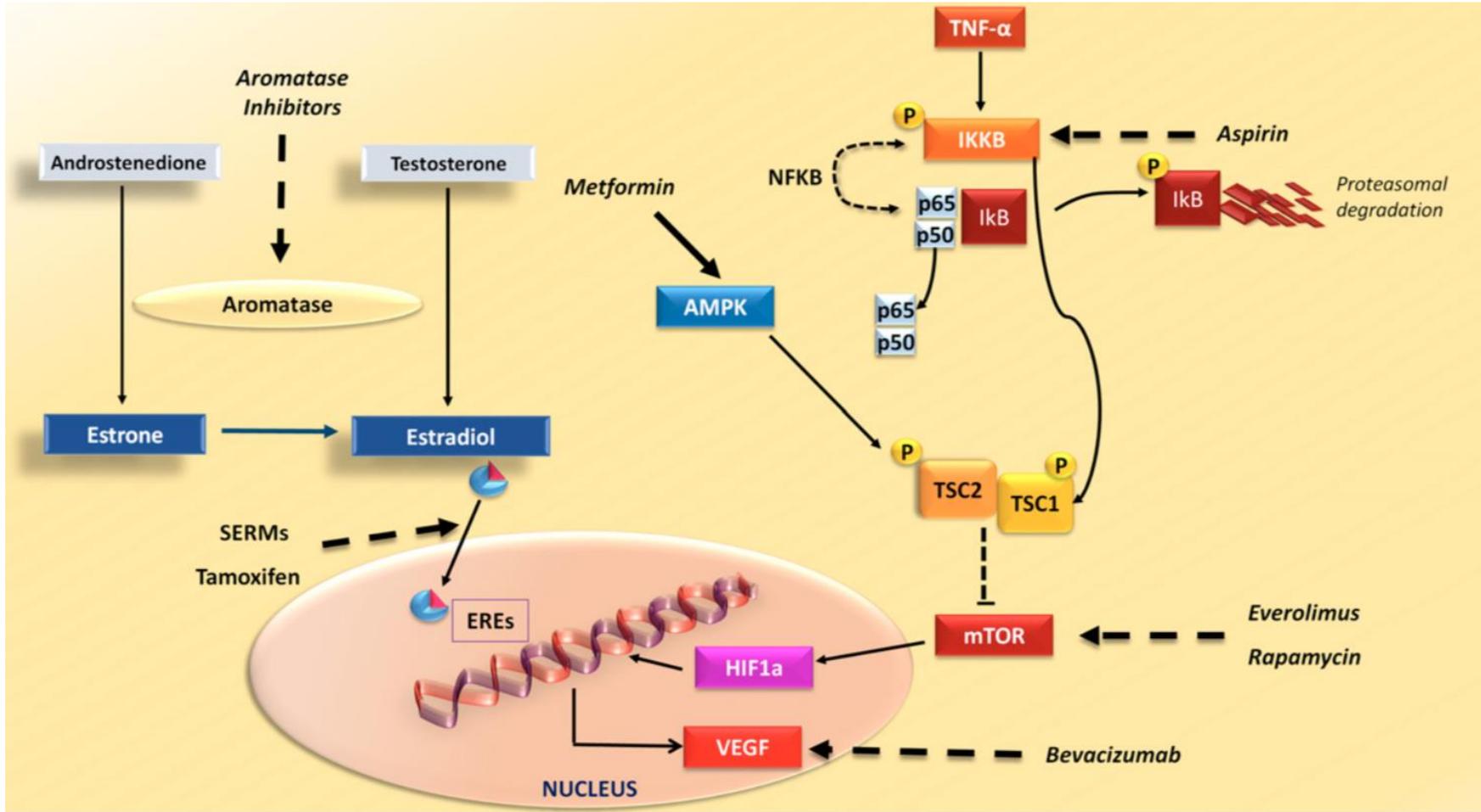
Normalization of  
Oncogenic mutation

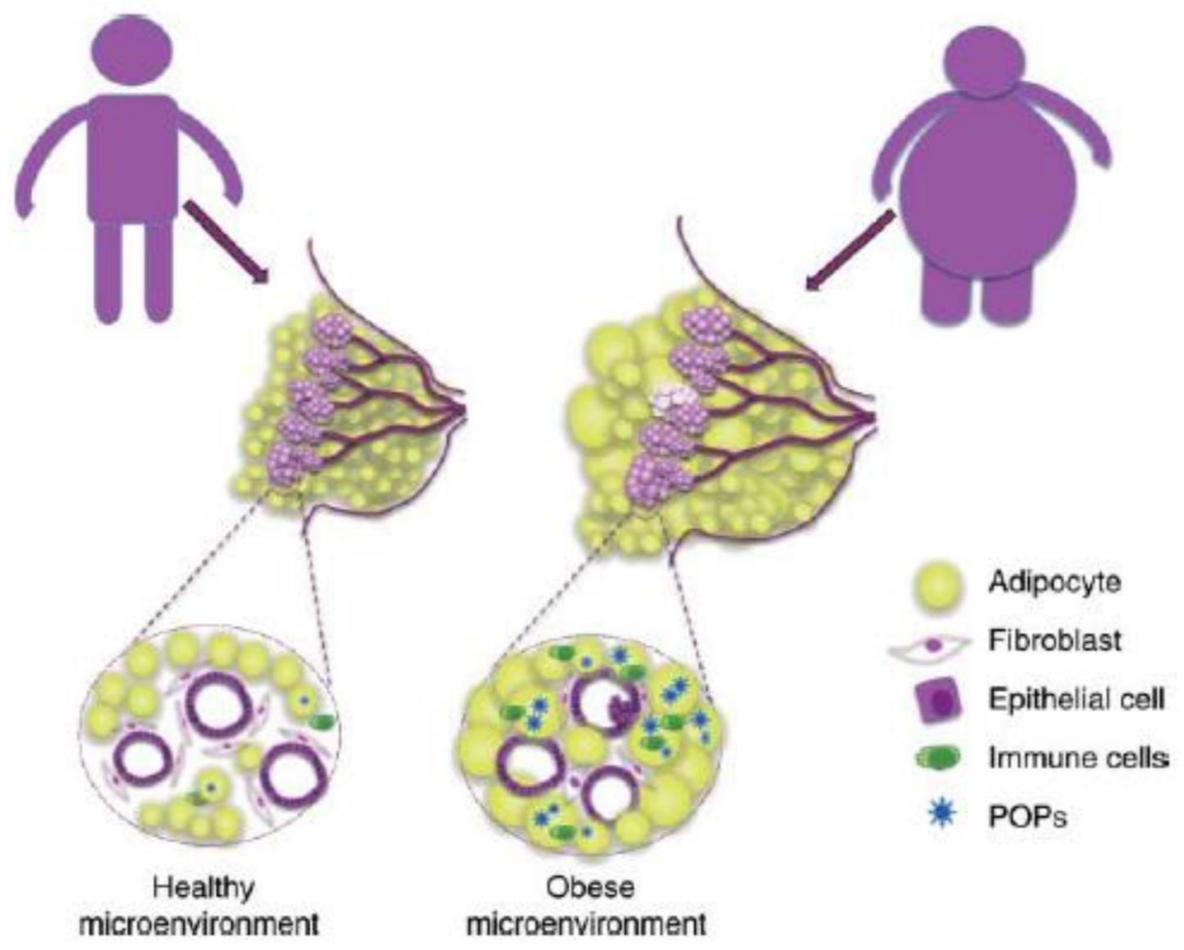


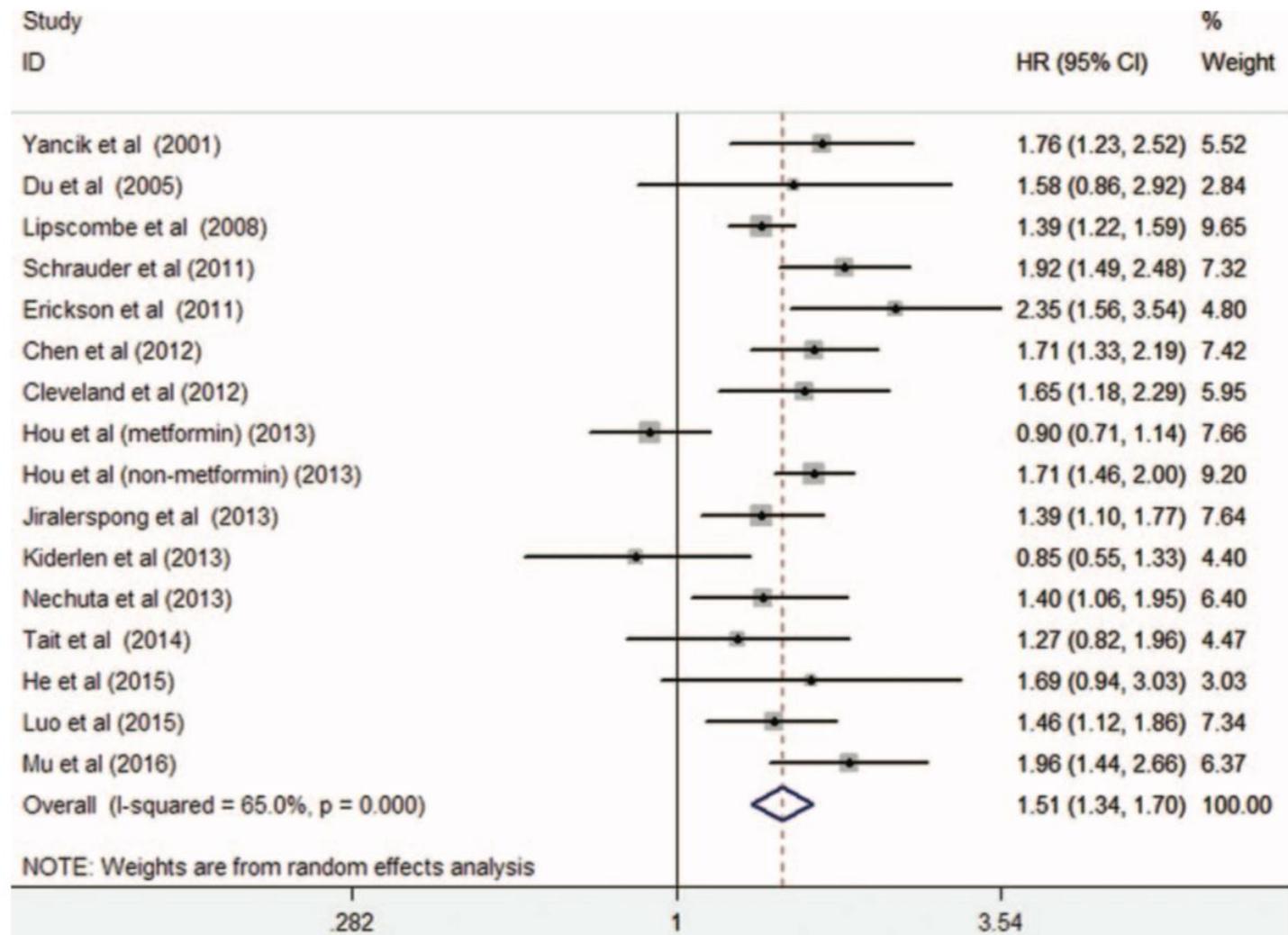
# FLOGOSI E DISREGOLAZIONE IMMUNITARIA NELL'ASSOCIAZIONE TRA OBESITÀ E CANCRO

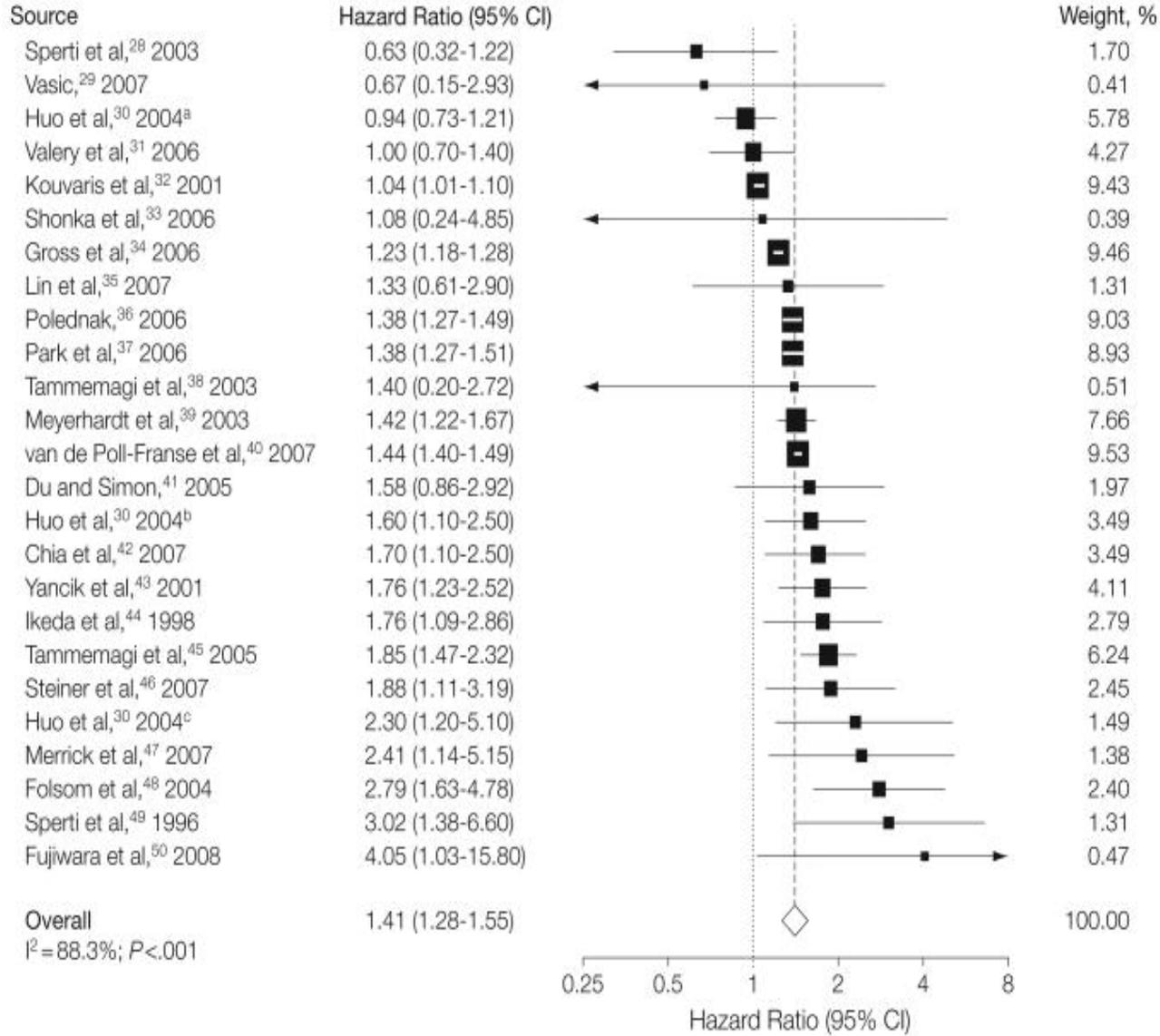












*I pazienti oncologici con preesistente diabete hanno nel lungo periodo un rischio maggiore di morte per tutte le cause rispetto a quelli senza diabete.*

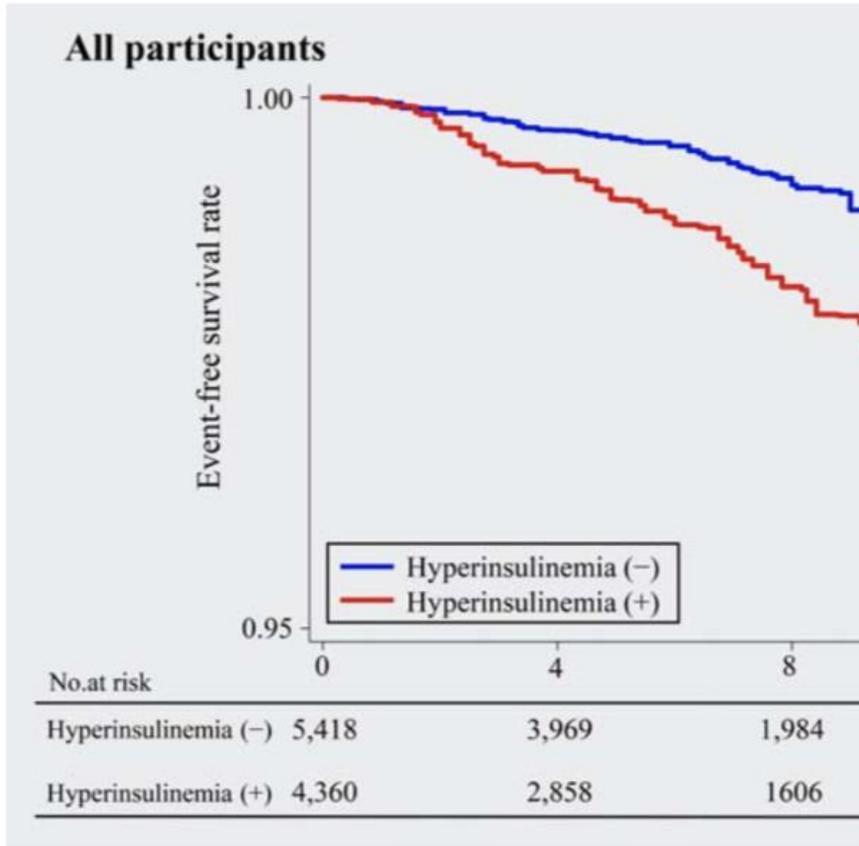
**Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study**

Studio di coorte prospettico Iperinsulinemia ( $\geq 10$   $\mu\text{U}/\text{mL}$  a digiuno).

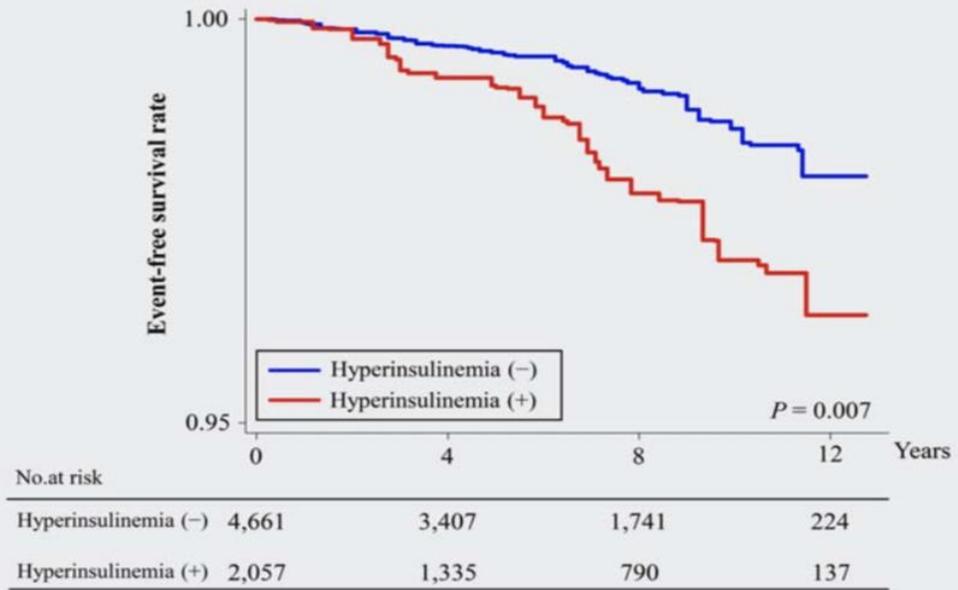
9778 partecipanti  $\geq 20$  anni senza diabete o storia di cancro

6718 non obesi (2057 con iperinsulinemia [30.6%]). 3060 obesi (2303 con iperinsulinemia [75.3%]).

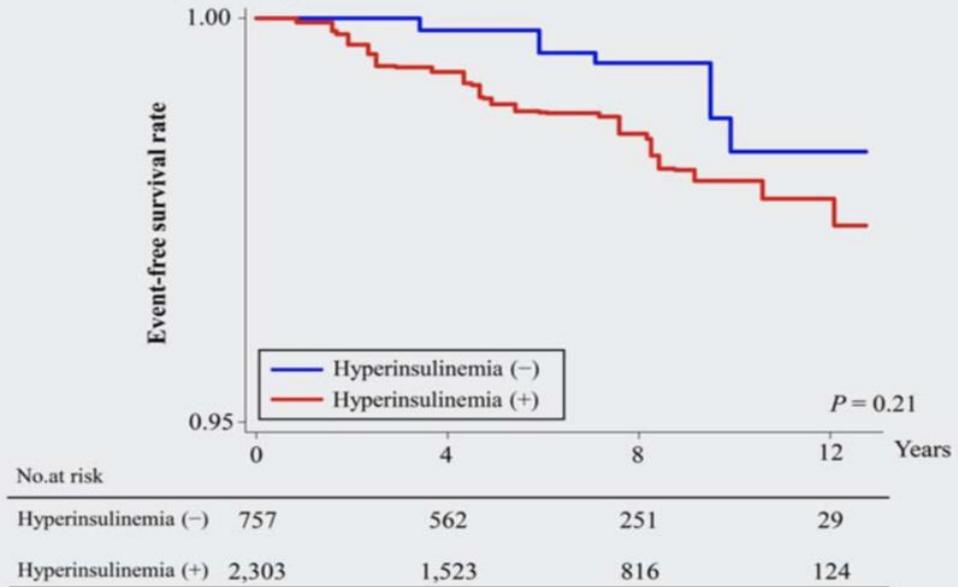
- Nell'analisi multivariata mortalità per cancro più alta nei pz con iperinsulinemia (HR 2.04, 95% CI 1.24-3.34,  $P=0.005$ ), anche nei non obesi (HR 1.89, 95% CI 1.07-3.35,  $P=0.02$ ).



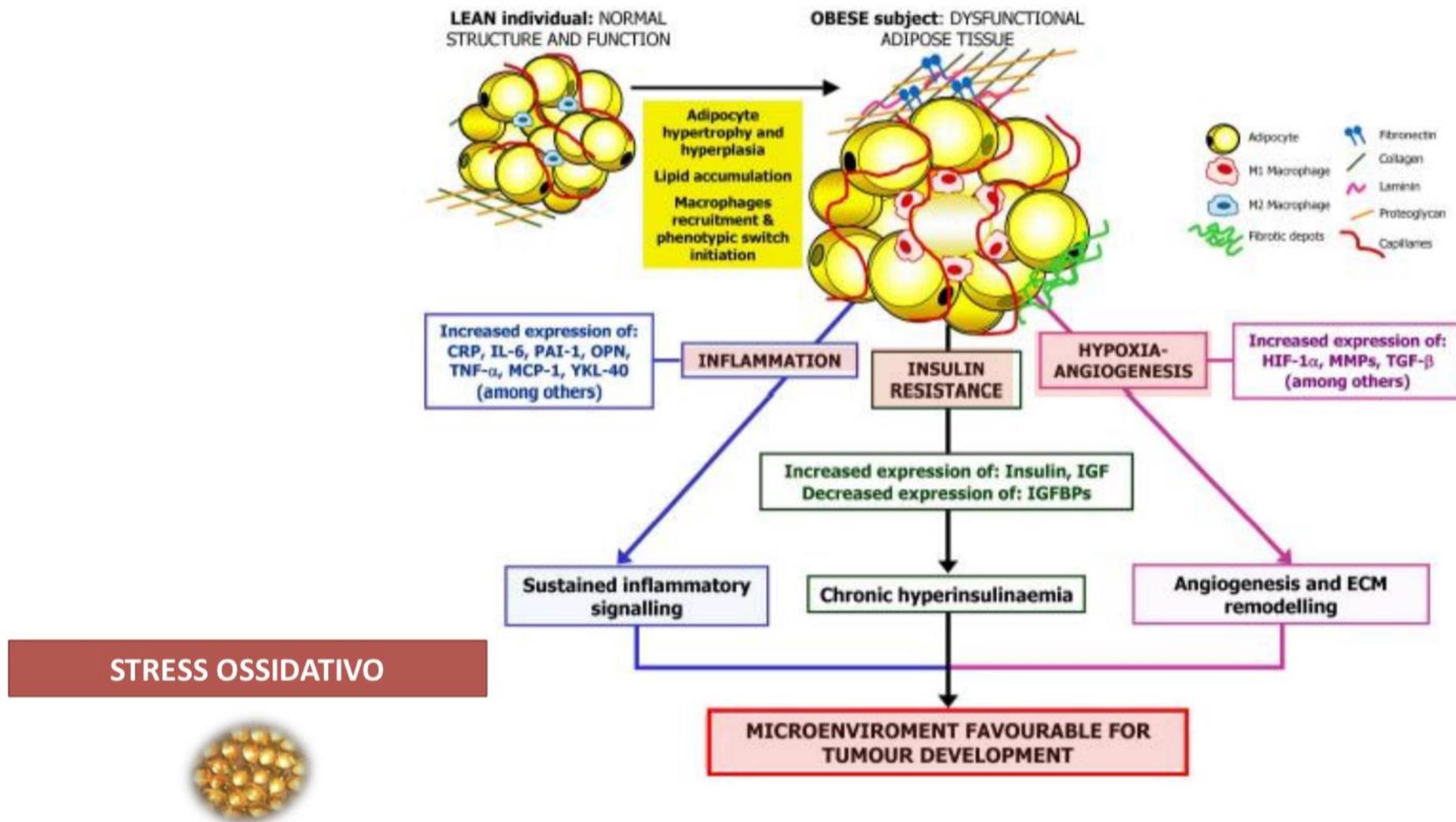
### a Non-obese participants



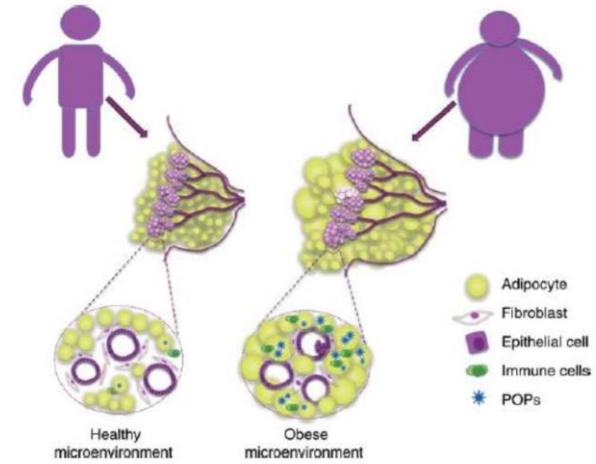
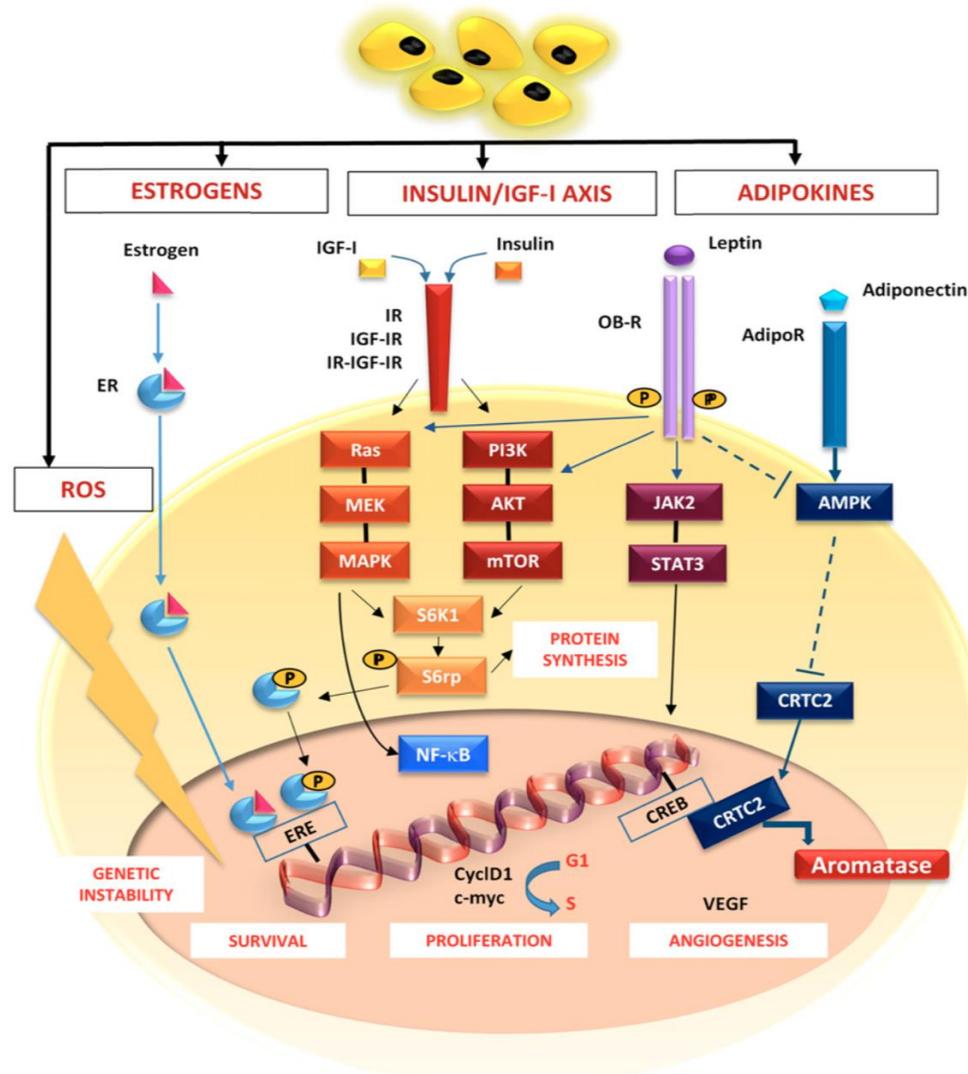
### b Obese participants



# Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion



# Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications



**Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study**

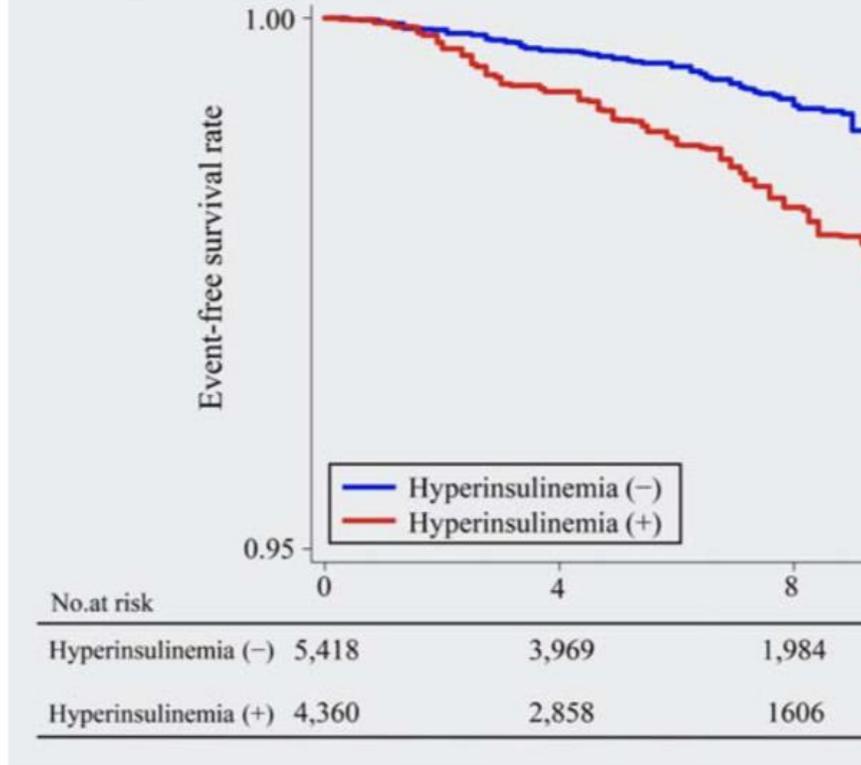
Studio di coorte prospettico Iperinsulinemia ( $\geq 10 \mu\text{U}/\text{mL}$  a digiuno).

9778 partecipanti  $\geq 20$  anni senza diabete o storia di cancro

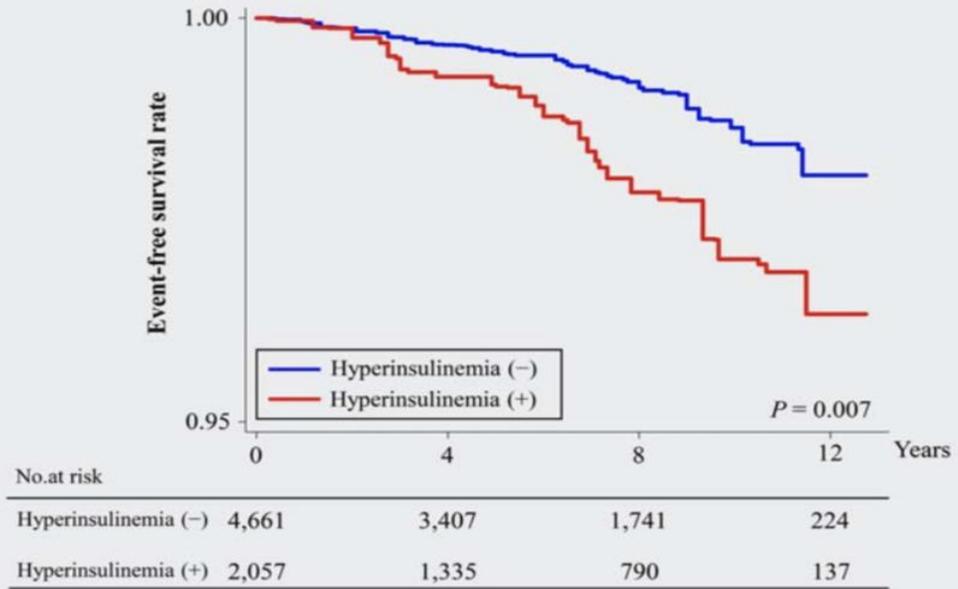
6718 non obesi (2057 con iperinsulinemia [30.6%]). 3060 obesi (2303 con iperinsulinemia [75.3%]).

- Nell'analisi multivariata mortalità per cancro più 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,  $P=0.02$ ).

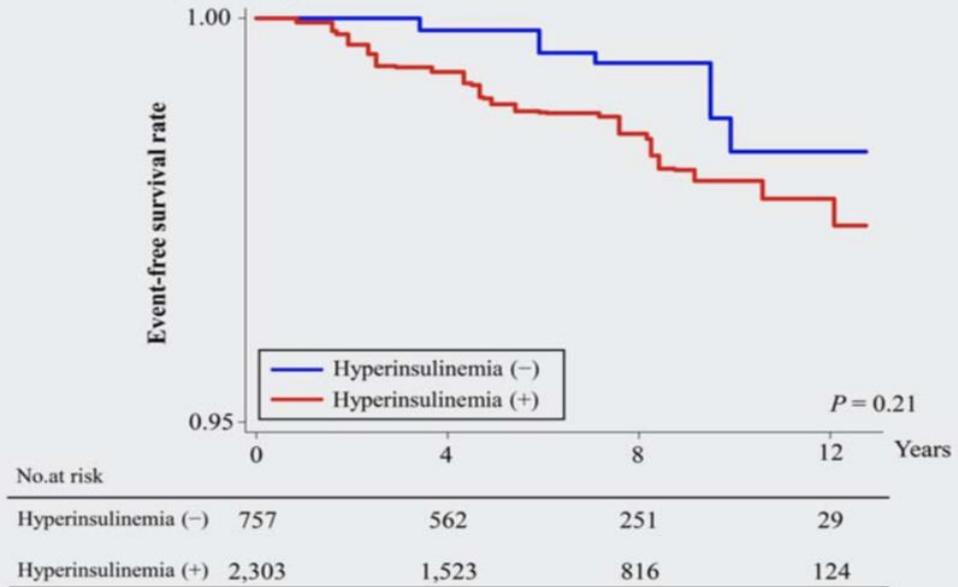
Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study

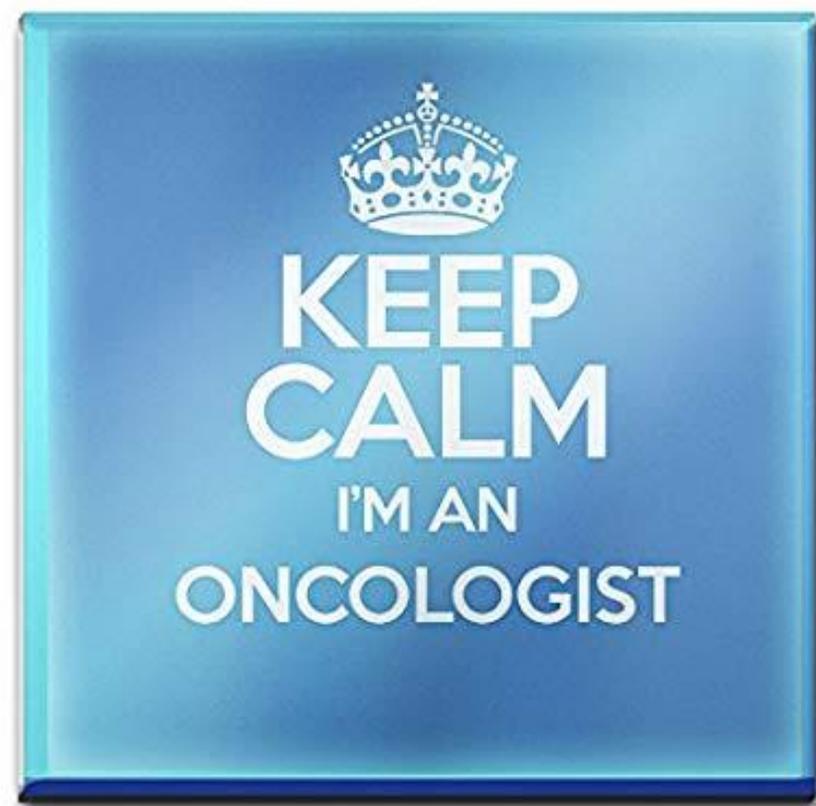


**a** Non-obese participants



**b** Obese participants



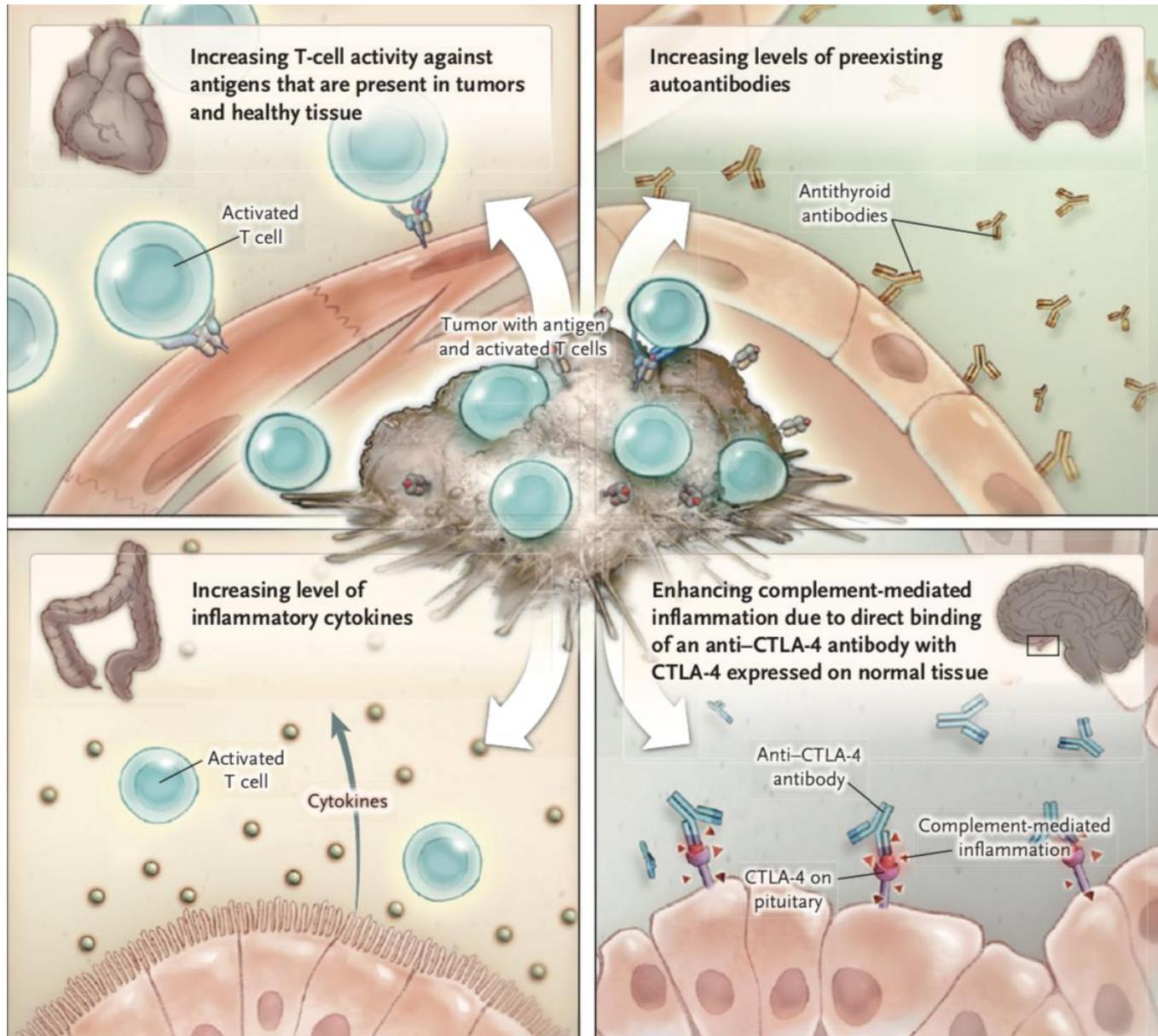




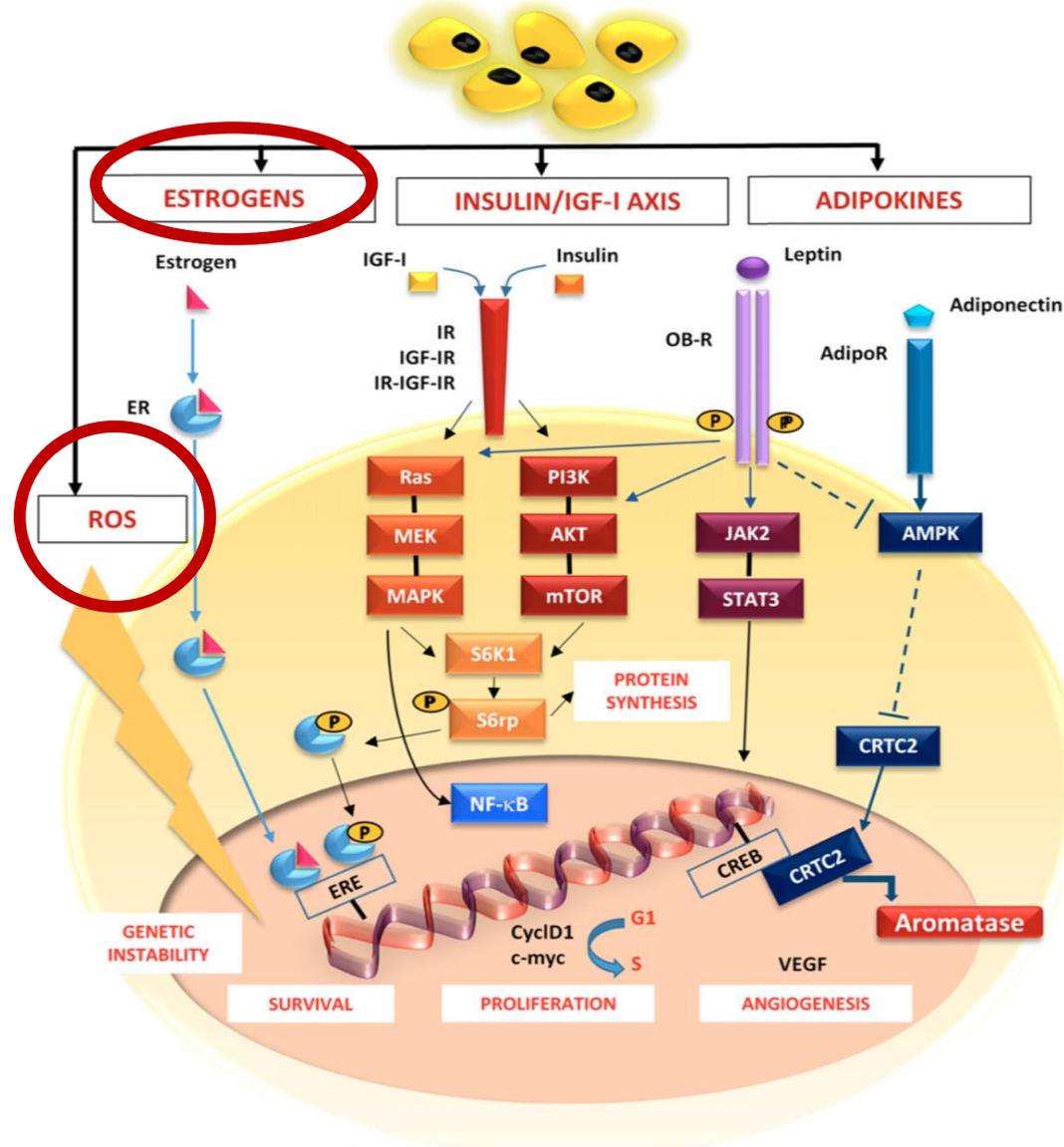
*dunque*

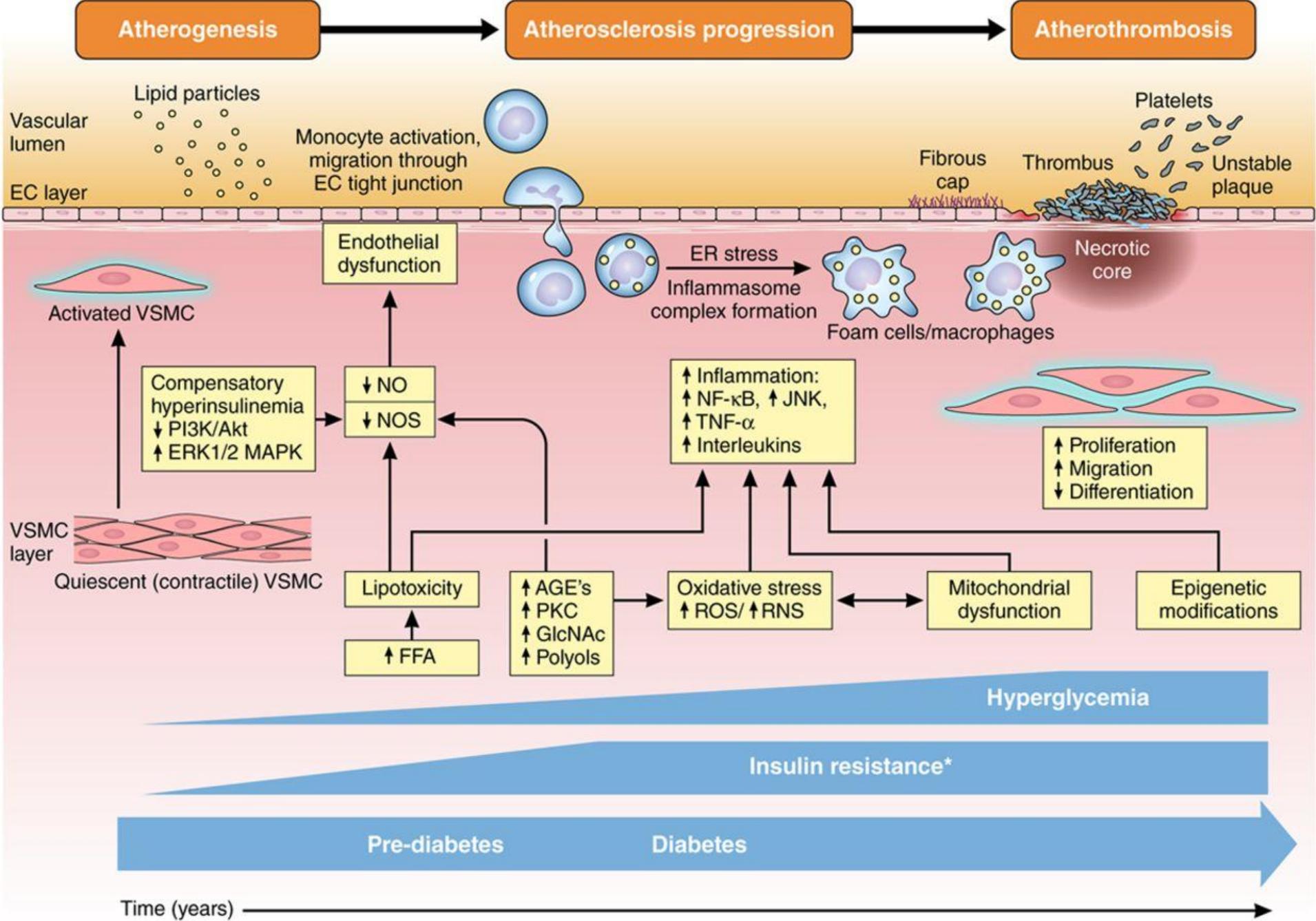


*perché*

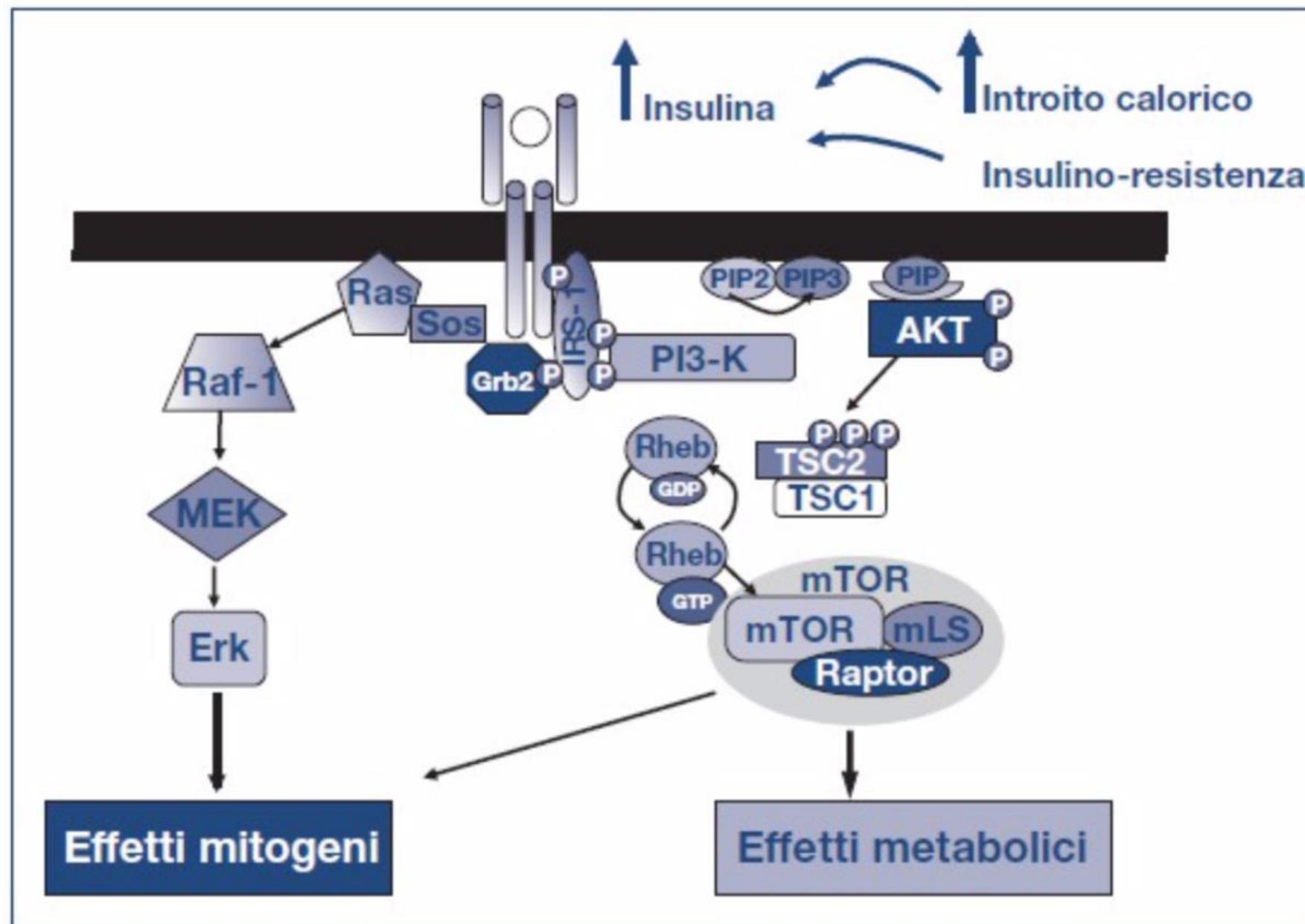


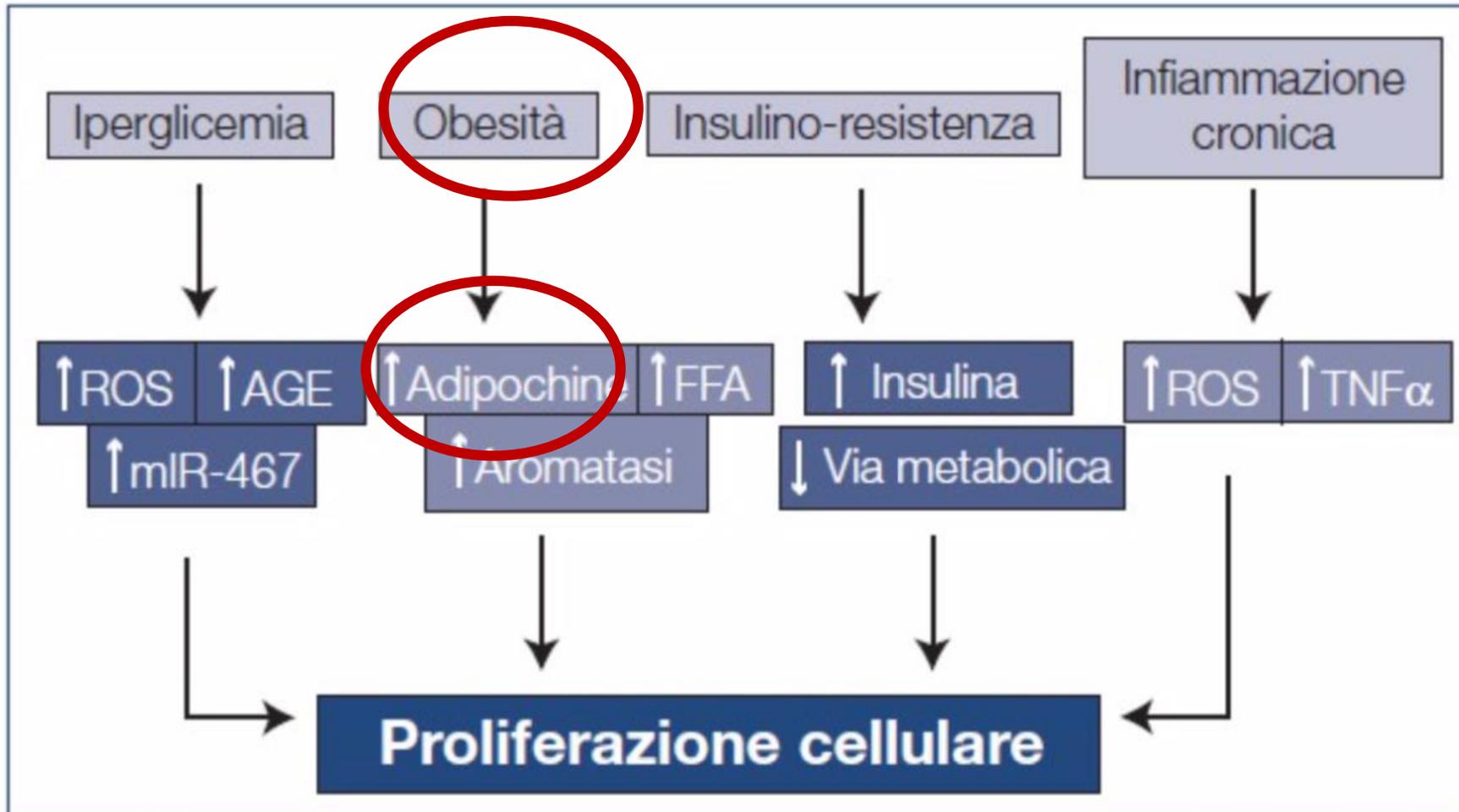
**Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications**





\*Systemic and tissue-specific insulin resistance





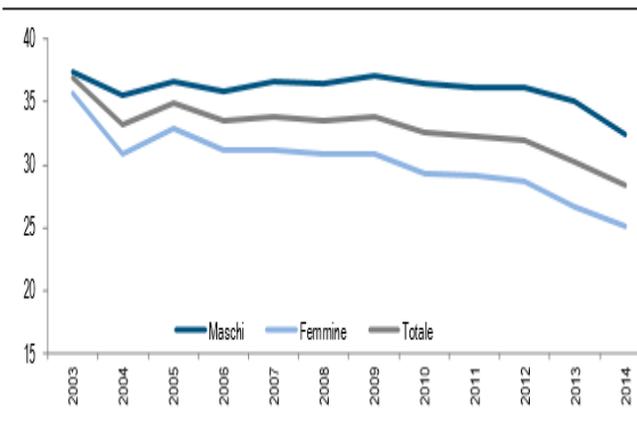
# MORTALITÀ

179.000 decessi attribuibili a neoplasia

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (12%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (7%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (4%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (8%)	Pancreas (4%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (4%)

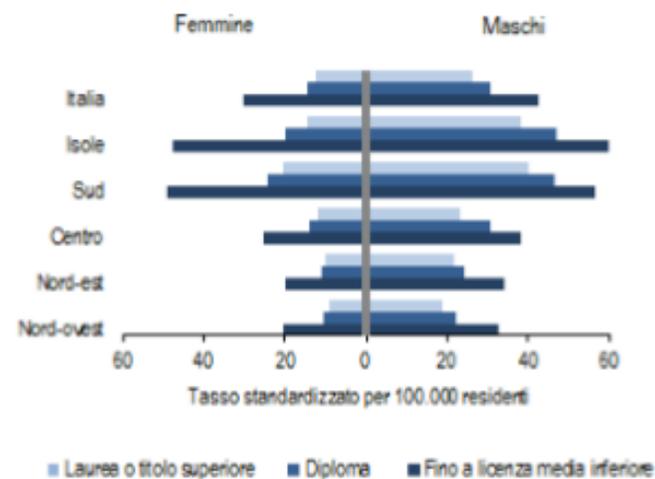
**TABELLA 9.** Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2015

FIGURA 5. EVOLUZIONE DELLA MORTALITÀ PER DIABETE IN ITALIA. Anni 2003-2014, tassi standardizzati per 100.000 residenti



Fonte: Istat, Indagine sui Decessi e le cause di morte

FIGURA 1. MORTALITÀ PER DIABETE PER TITOLO DI STUDIO, SESSO E RIPARTIZIONE GEOGRAFICA DI RESIDENZA



# INCIDENZA

**INCIDENZA: 371.000**  
**nuove diagnosi nel 2019**  
**1.000 nuove diagnosi al**  
**giorno**

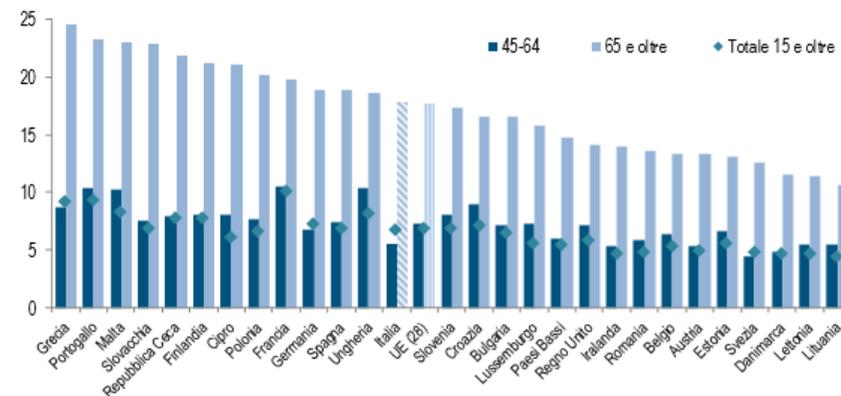
Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (19%)	Mammella (30%)	Mammella (14%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (12%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (12%)	Tiroide (5%)	Prostata (10%)
5°	Stomaco (4%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (8%)

**TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2019**

\* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

**Le persone che dichiarano di essere diabetiche in Italia sono circa 3 milioni – 5,3% della popolazione totale. La diffusione è strettamente correlata all'età (tra gli over 75 raggiunge il 20%)**

**FIGURA 2. PERSONE DI 15 ANNI E OLTRE CHE DICHIARANO DI ESSERE AFFETTE DA DIABETE NEI 28 PAESI UE, PER CLASSI DI ETÀ. Anno 2014, graduatoria dei paesi ordinati per la classe di età 65 e oltre per 100 persone con le stesse caratteristiche**



Fonte: Istat, Indagine europea sulla salute (EHIS2)

# L'IMPATTO IN SANITÀ PUBBLICA DEI TUMORI IN ITALIA

- Incidenza: **365.000 nuovi** casi di tumore diagnosticati nell'**anno**.
- Approssimativamente **1.000 nuovi** casi diagnosticati al **giorno**.
- **30** nuove diagnosi al giorno **sotto i 40 anni** di età.
- **176.217 decessi** per tumore in riduzione.
- Il cancro **seconda causa di morte** (**29%** dei **608.000** decessi).
- **Ogni giorno 485 decessi** per tumore.



# L'IMPATTO PER LA SANITÀ PUBBLICA DEI TUMORI IN ITALIA

- **Aumento dell'incidenza:** miglioramento delle metodiche di screening
- **Riduzione della mortalità:**
  - ✓ Incremento delle diagnosi precoci
  - ✓ Miglioramento delle terapie, soprattutto adiuvanti e neoadiuvanti
- **Aumento dei tempi di sopravvivenza anche nella malattia metastatica**
  - ✓ Migliori Trattamenti

## E' necessario un cambio di prospettiva...

- ▶ Tutti questi dati sottolineano come l'Agenda futura di tutti coloro che sono coinvolti nella gestione della Salute Pubblica (specialmente Istituzioni, Medici Specialisti, Medici di Medicina Generale e Mezzi di Informazione ma anche i Cittadini stessi) deve essere orientata verso due direttrici fondamentali:
  1. **Prevenzione Primaria**
  2. **Prevenzione Secondaria**

REVIEW

Cancer prevention as part of precision medicine: 'plenty to be done'





# Anti hyperglycemic therapy

- L'obiettivo NON è la prevenzione delle complicanze a lungo termine, ma il supporto.
- E' necessario considerare:
  - Aspettativa di vita
  - Limitare ipo o iperglicemia severa
  - Limitare i disagi aggiuntivi (polidipsia, poliuria, disidratazione, malessere, sintomi neuroglucopenici)

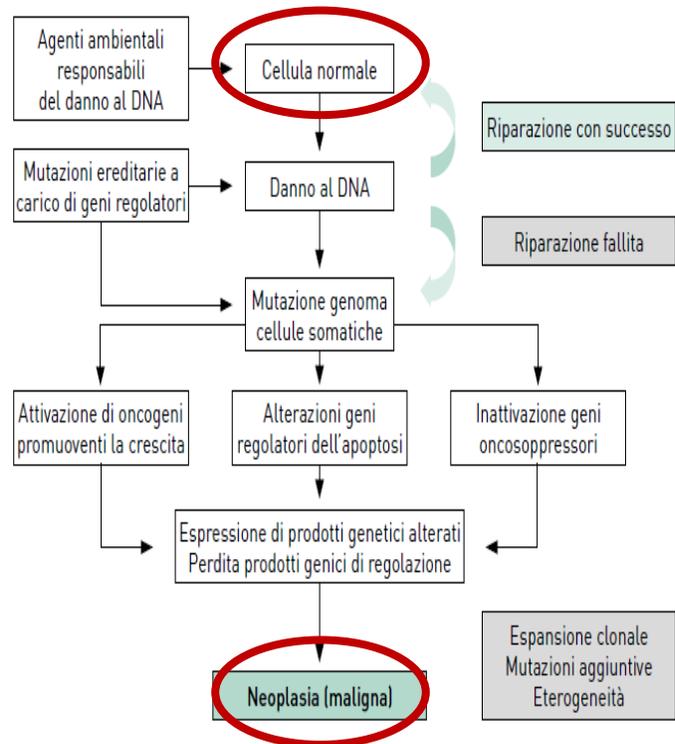


- **Glycemic targets**

- **HbA1c < 7.0%** (mean PG ~150-160 mg/dl [8.3-8.9 mmol/l])
- Pre-prandial PG <130 mg/dl (7.2 mmol/l)
- Post-prandial PG <180 mg/dl (10.0 mmol/l)
- **Individualization** is key:
  - Tighter targets (6.0 - 6.5%) - younger, healthier
  - Looser targets (7.5 - 8.0%<sup>+</sup>) - older, comorbidities, hypoglycemia prone, etc.
- Avoidance of hypoglycemia



## IL CANCRO UNA MALATTIA PREVEDIBILE



Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	-

TABELLA 1. Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio

\*American Association for Cancer Research, 2013.

\*\* Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011.

# La prevenzione dei tumori



La scienza continua a interrogarsi su quali elementi, chiamati “fattori di rischio”, incidano effettivamente sulle probabilità di sviluppare la malattia. Il primo elenco, stilato da ricercatori inglesi (Richard Doll e Richard Peto), risale al 1981 e includeva: **fumo**, **alimentazione** e altre cause come **radiazioni**, **ormoni** e **virus**. Oggi si considera un approccio di tipo multifattoriale: il rischio reale per ogni persona è dato dalla combinazione di elementi differenti. In più, è ormai chiaro che la prevenzione non si deve limitare soltanto allo stile di vita (prende il



# Cause Prevenibili

---

- ▶ Stili di Vita (alcol, sovrappeso, inattività fisica) ~33%
- ▶ Fumo ~33%
- ▶ Infezioni virali ~8%
- ▶ Fattori occupazionali ~5%
- ▶ Cause ambientali (ad. es. radiazioni solari) ~4%

