

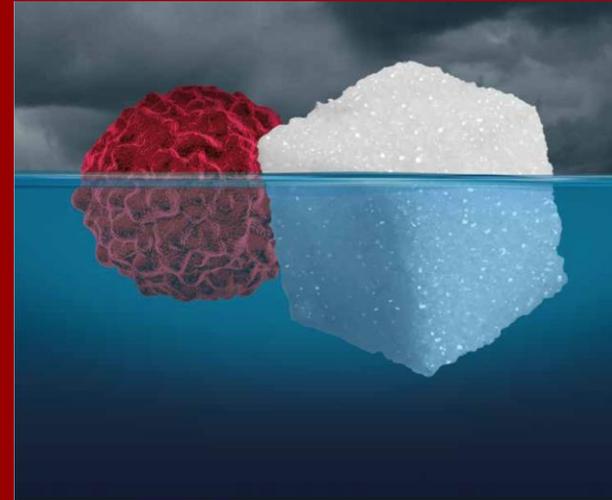


UNIVERSITÀ  
CAMPUS  
BIO-MEDICO  
DI ROMA



ESMO

Designated Centers  
of Integrated  
Oncology and  
Palliative Care



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

ROMA, 9 Novembre 2019

UNAHOTELS DECÒ  
Via Giovanni Amendola, 57



# Terapie antitumorali e diabete

**Grazia Armento**

Oncologia Medica

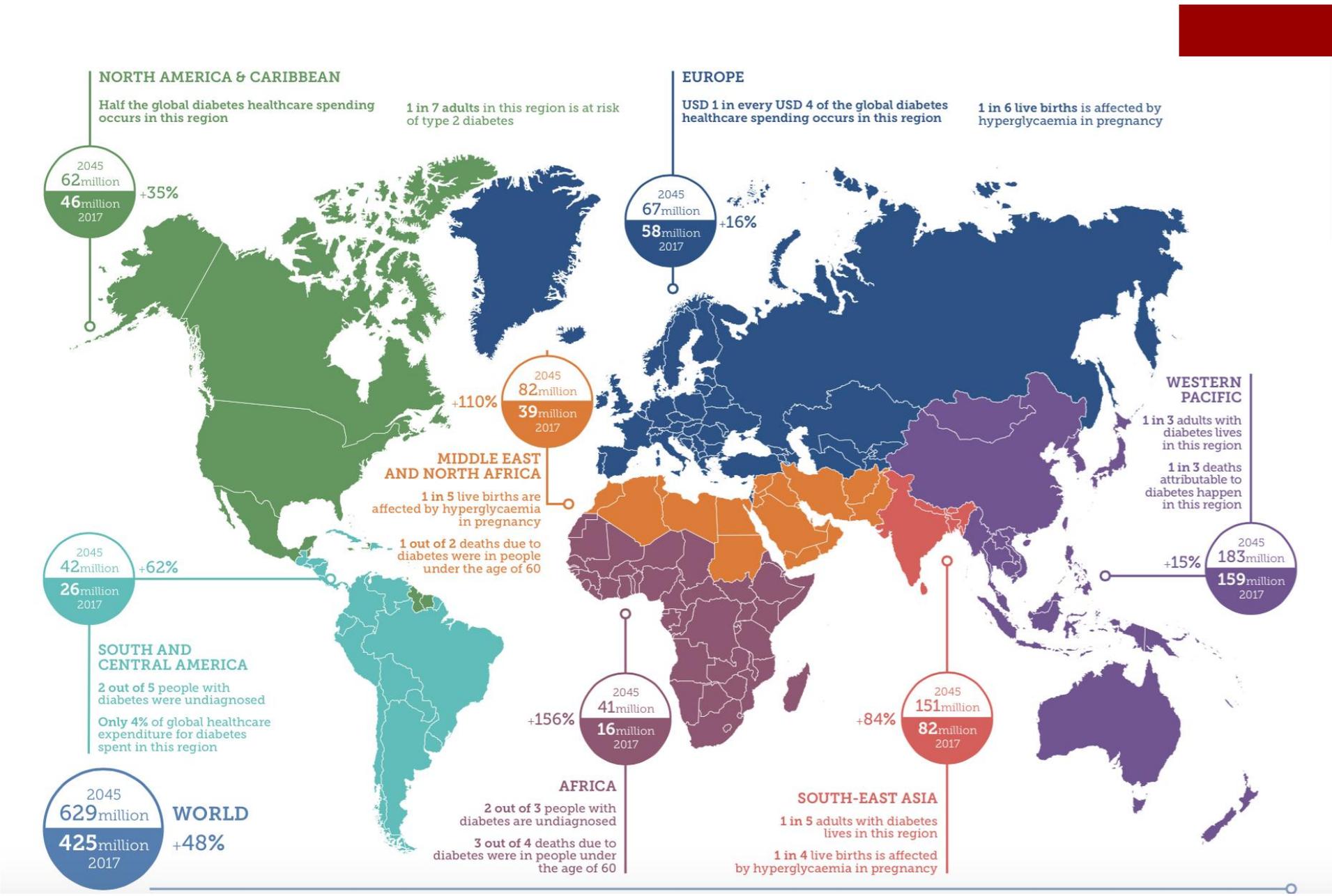
Campus Bio-Medico di Roma

g.armento@unicampus.it

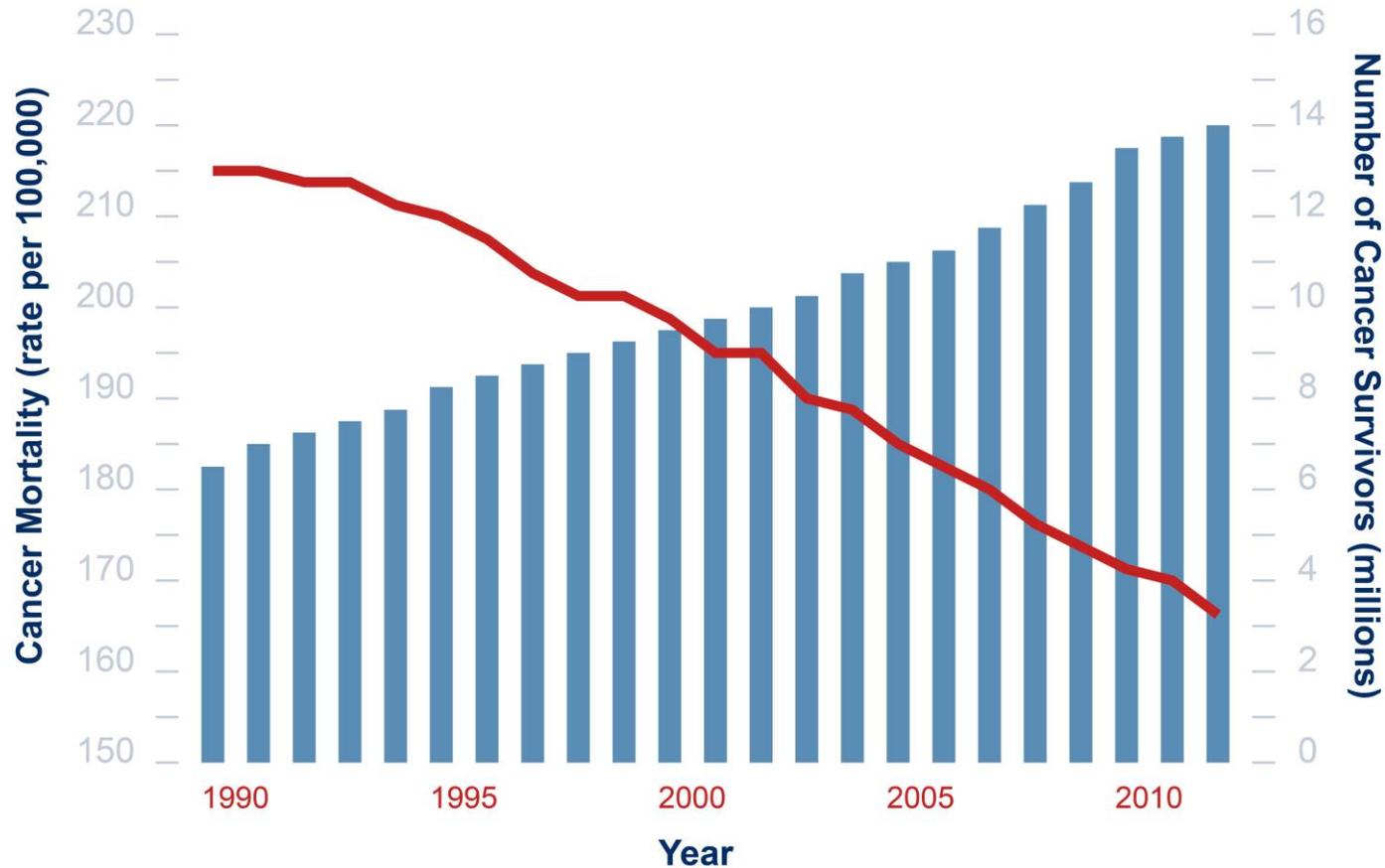
# Modulo dichiarazione conflitto di interessi

- rapporti finanziari intercorsi negli ultimi due anni

<b>Relationship</b>	<b>Company/Organization</b>
Advisory Board	Italfarmaco
Cons. Scientifica	Molteni



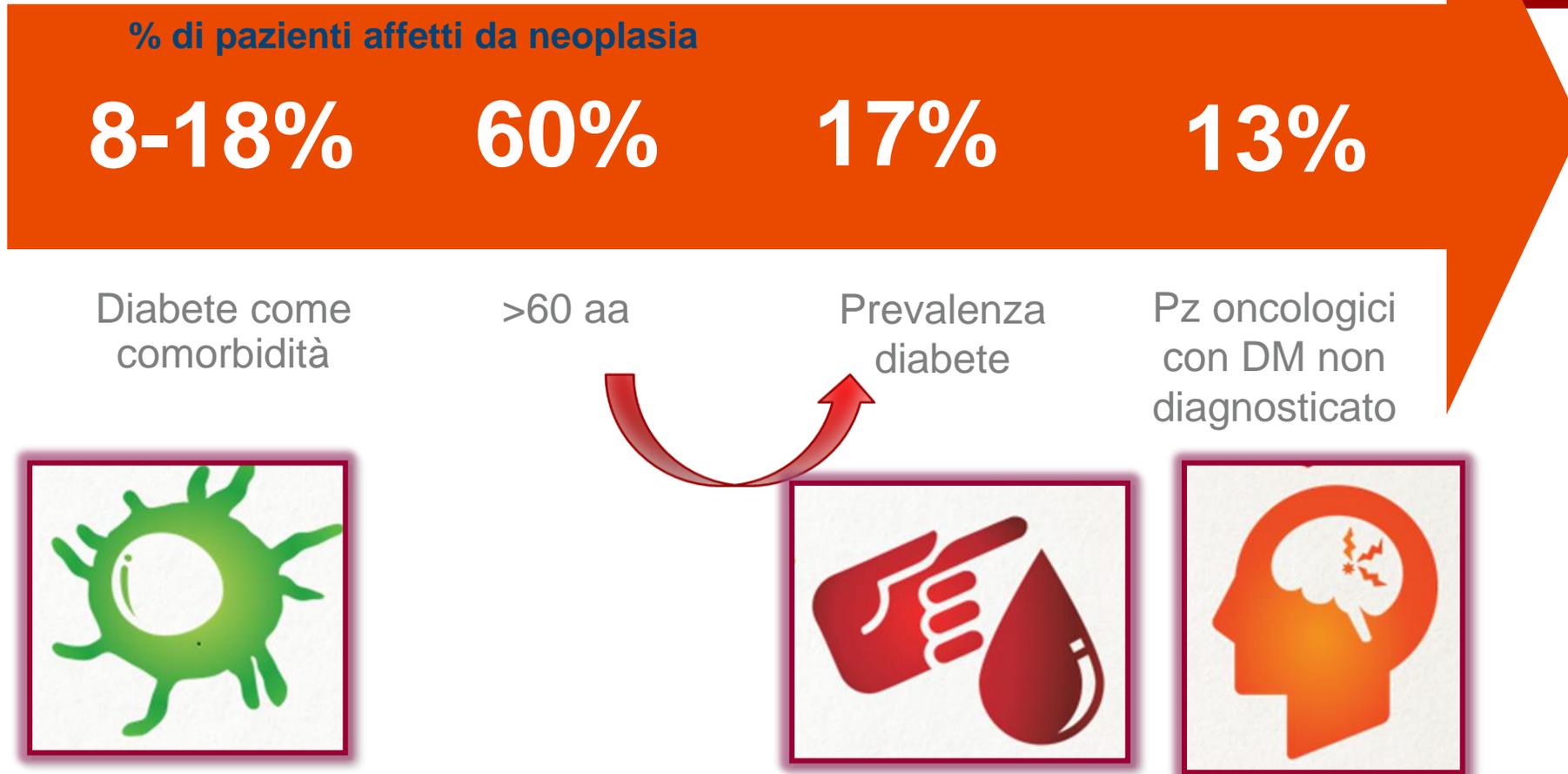
# Since the 1990s: Mortality Down, Survivorship Up



Sources: US Mortality Files, National Center for Health Statistics, CDC. DeSantis C, Chunchieh L, Mariotto AB, et al. (2014). Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians.



## Un po' di numeri





# DM

## fattore di rischio indipendente

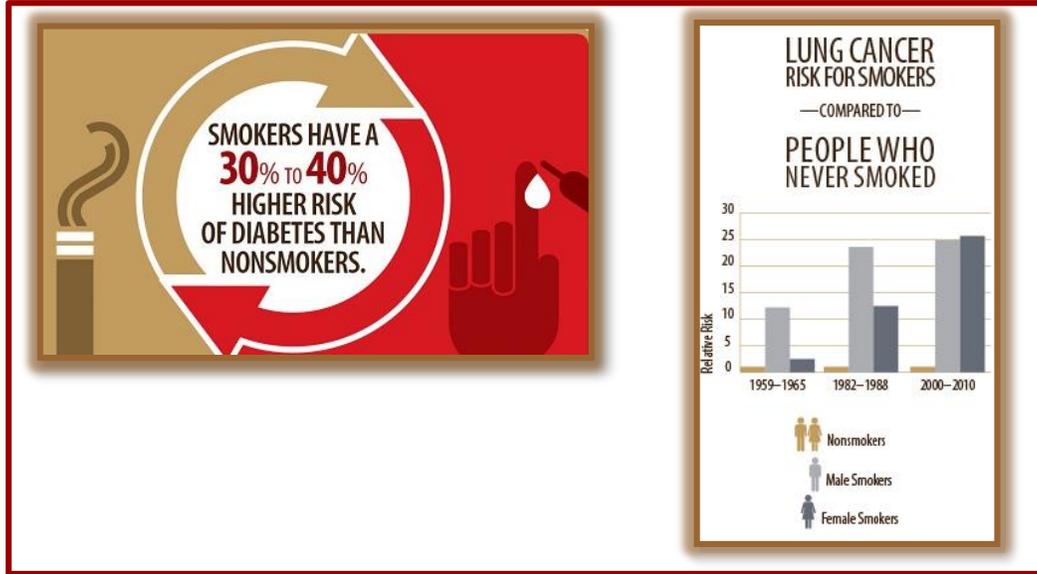
Diabete Mellito	Neoplasia
Tipo 1	Cervice uterina
	Stomaco
Tipo 2	Seno
	Colon
	Endometrio
	Pancreas
	Fegato
	Vescica
	Linfoma non-Hodgkin
Linfoma di Hodgkin	

CANCRO Sede	RELATIVE RISK (RR o OR)
<b>PANCREAS</b>	
Studi di coorte (n = 19)	1.73 (1.59-1.88)
Studi caso-controllo (N = 17)	1.94 (1.53-2.46)
<b>COLON-RETTO</b>	
Studi di coorte (n = 9)	1.29 (1.16-1.43)
Studi caso-controllo (N = 6)	1.36 (1.23-1.50)
<b>FEGATO</b>	
Studi di coorte (n = 7)	2.51 (1.9-3.2)
Studi caso-controllo (N = 13)	2.50 (1.8-3.5)
<b>SENO</b>	
Studi di coorte (n = 15)	1.20 (1.11-1.30)
Studi caso-controllo (N = 5)	1.18 (1.05-1.32)
<b>ENDOMETRIO</b>	
Studi di coorte (n = 3)	1.62 (1.21-2.16)
Studi caso-controllo (N = 13)	2.22 (1.80-2.74)
<b>VESCICA</b>	
Studi di coorte (n = 3)	1.43 (1.18-1.74)
Studi caso-controllo (N = 7)	1.37 (1.04-1.80)
<b>PROSTATA</b>	
Studi di coorte (n = 10)	0.81 (0.71-0.92)
Studi caso-controllo (N = 9)	0.89 (0.72-1.11)
<b>LINFOMA NON-HODGKIN</b>	
Studi di coorte (n = 5)	1.41 (1.07-1.88)
Studi caso-controllo (N = 11)	1.12 (0.95-1.31)



# DM e neoplasie

## Fattori di rischio condivisi



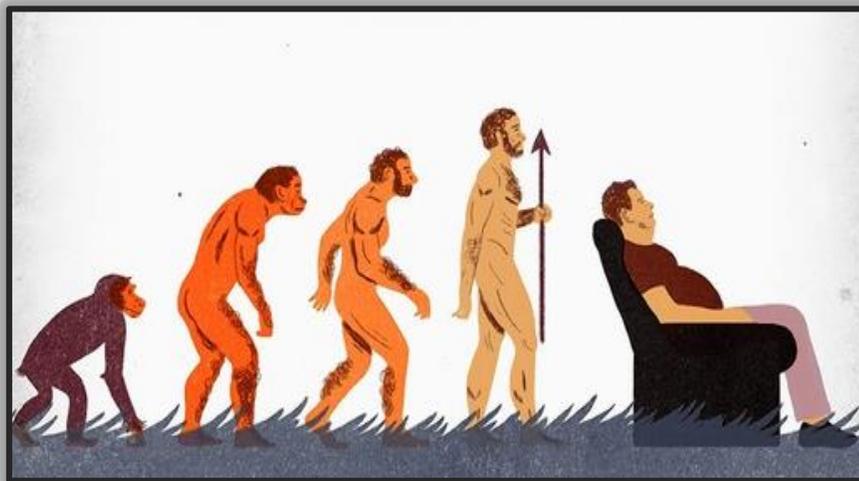
**Short-Term Health Risks**

- Injuries**
  - Motor vehicle crashes
  - Falls
  - Drownings
  - Burns
- Violence**
  - Homicide
  - Suicide
  - Sexual assault
  - Intimate partner violence
- Alcohol poisoning**
- Reproductive health**
  - Risky sexual behaviors
  - Unintended pregnancy
  - Sexually transmitted diseases, including HIV
  - Miscarriage
  - Stillbirth
  - Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs)

**Long-Term Health Risks**

- Chronic diseases**
  - High blood pressure
  - Heart disease
  - Stroke
  - Liver disease
  - Digestive problems
- Cancers**
  - Breast
  - Mouth and throat
  - Liver
  - Colon
- Learning and memory problems**
  - Dementia
  - Poor school performance
- Mental health**
  - Depression
  - Anxiety
- Social problems**
  - Lost productivity
  - Family problems
  - Unemployment
- Alcohol dependence**

<http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>



Newton JN, ..., Capewell S. et al., Lancet 2015





## Terapie antitumorali e diabete



**DM impatta sugli outcome**

**Le tp antitumorali possono causare iperglicemia**

**La decisione clinica è influenzata dalla presenza di DM**



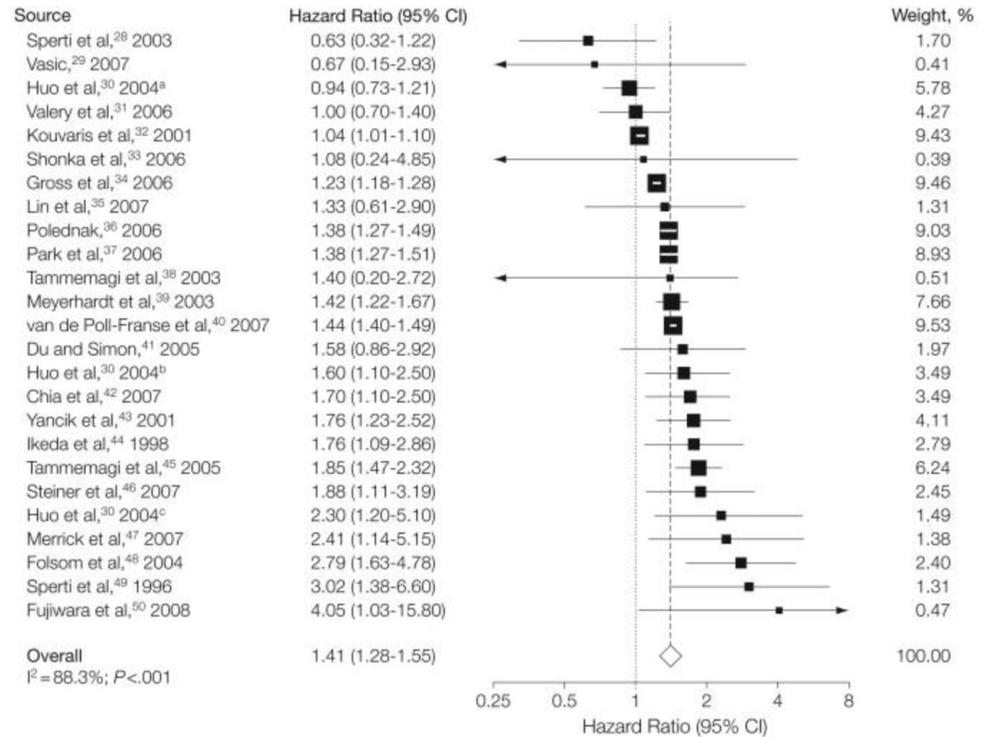
# DM

## impatto sulla mortalità



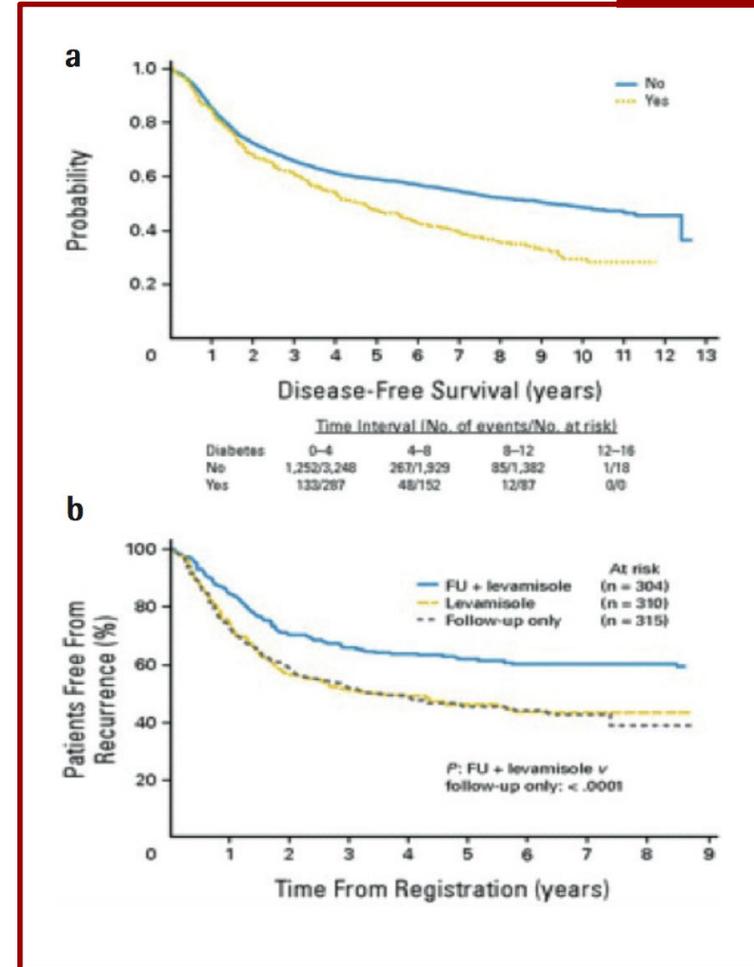
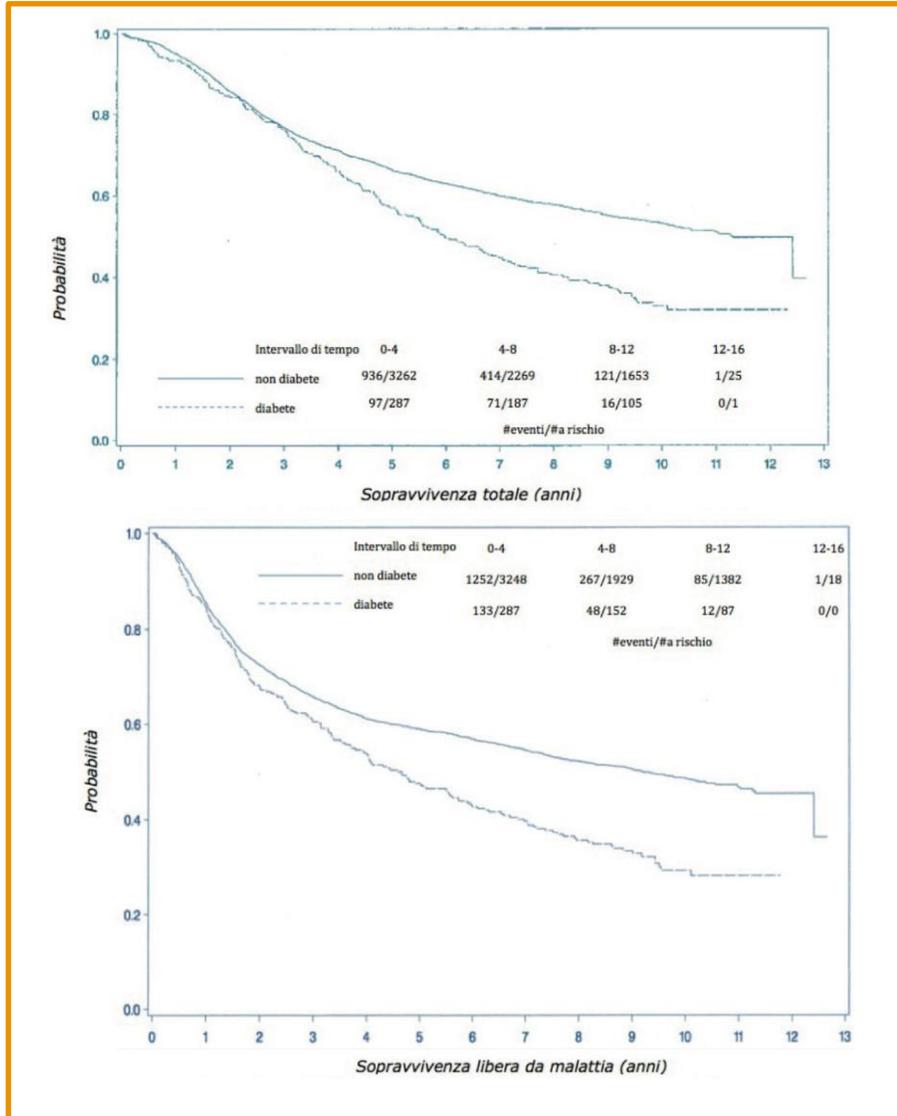
- DM: importante fattore prognostico indipendente
- Aumento significativo della mortalità a breve ed a lungo termine

11-47%



# DM

## impatto sugli outcomes





## Terapie antitumorali e diabete

**DM impatta sugli outcome**

**Le tp antitumorali possono causare iperglicemia**

**La decisione clinica è influenzata dalla presenza di DM**



## Perchè lo scarso controllo glicemico?

**Le tp  
antitumorali  
possono  
causare  
Iperglicemia**

- Agenti CT
- CCS
- Ormonoterapia
- Targeted Therapy
- Checkpoint inhibitors

- Pz DM+ K+ sottoposti a trattamenti antitumorali tendono a dare priorità ai trattamenti antineoplastici e trascurare il self-managing del DM
- Focus della traiettoria di cura non sempre ricade anche sul controllo glicemico



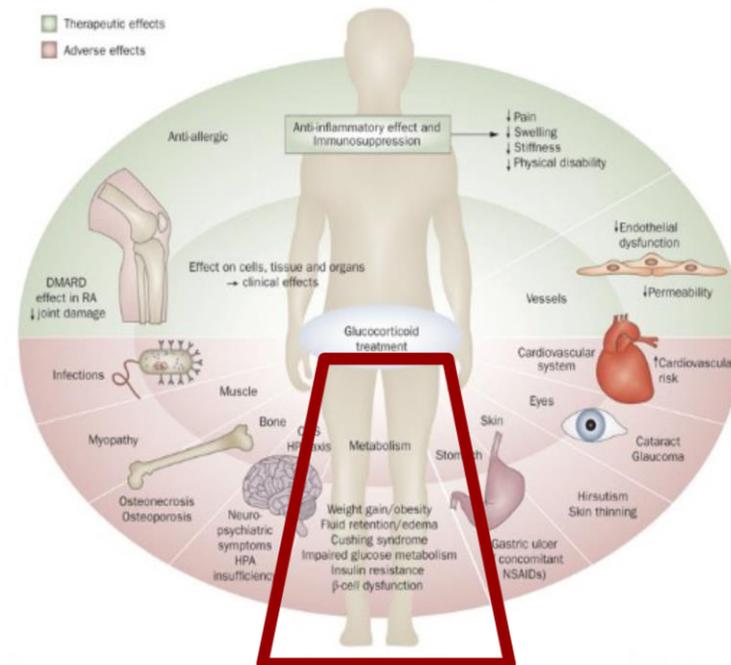
# DM e CCS nel paziente oncologico

- CCS possono indurre iperglicemia e insulinoresistenza
- L'incidenza di iperGli (Gli >200 mg/dL) nei pz ospedalizzati che ricevono CCS senza precedente storia di DM >50%

- Antiemetico
- Prevenzione tp allergizzanti
- Aduvante pain management
- Palliative care Setting
- Astenia

## Diabete steroido-indotto

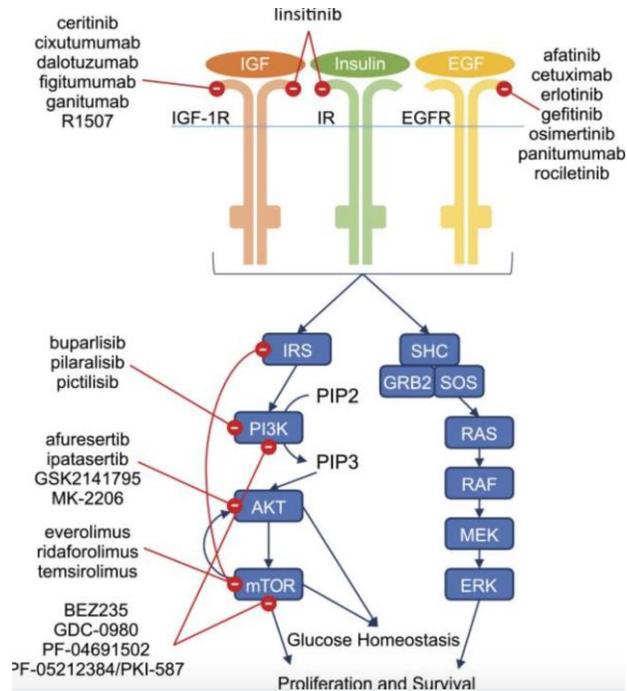
- Il diabete indotto da steroidi è di difficile controllo.
- L'effetto primario è sulla glicemia post-prandiale.
- I valori della glicemia tendono a normalizzarsi di notte.
- I livelli di glucosio dovrebbero sempre essere misurati prima e due ore dopo il pasto.
- Gli ipoglicemizzanti orali sono inappropriati, inefficaci, e poco maneggevoli.
- L'insulina è la migliore terapia.
- L'insulina prandiale è il bisogno primario e deve essere dosata secondo la glicemia post-prandiale.
- L'insulina basale dovrebbe essere data al mattino e dosata secondo la glicemia del mattino seguente.
- I target glicemici sono < 115 mg/dl pre-prandiale e 140-180 post-prandiale.
- La sospensione graduale della terapia deve comportare una opportuna modifica graduale del dosaggio, per evitare ipoglicemie.



Endocrinol Metab (Seoul). 2017; Nature 2010



# Iperglicemia e targeted therapy



Hyperglycemia across studies

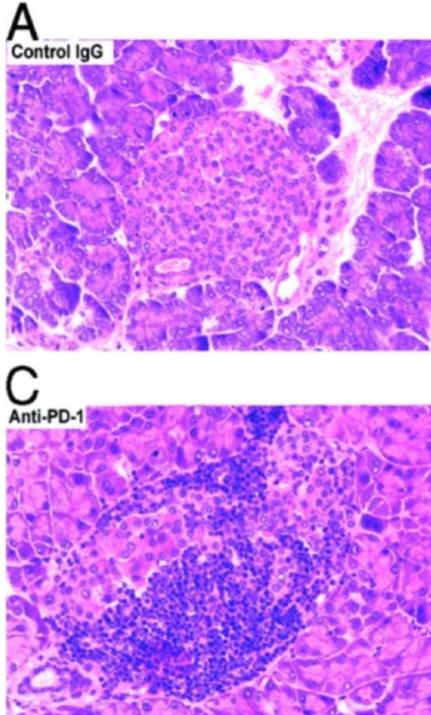
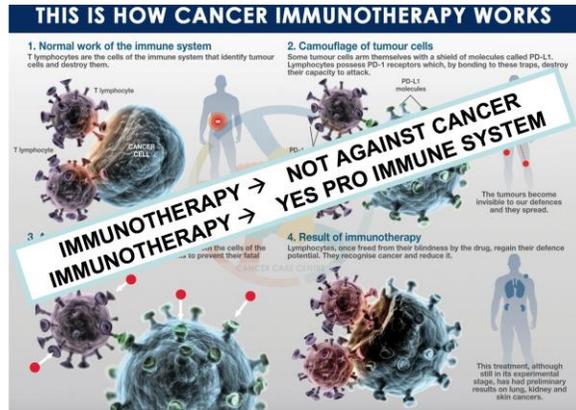
Targeted therapy type and pathway	Drug name	Range of any grade, %	Highest incidence of grade $\geq 3$ , %
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>			
IGF-1R	Cixutumumab [10–13]	17–100	46 [13]
	Dalotuzumab [14, 15]	19–100	32 [15]
	Figitumumab <sup>a</sup> [16–18]	64–100	22 [18]
	Ganitumab <sup>a</sup> [19]	10	NR
			3 [21]
Dual IGF-1R/IR			5 [23]
Other inhibitor			13
EGFR			25 [26]
			5
			25
<b>PI3K, AKT, and mTOR inhibitors</b>			
PI3K	Buparlisib [33]	31	8
	Pictilisib [34]	2	2 <sup>b</sup>
	Pilarsalisib [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
	MK-2206 <sup>e</sup> [39–41]	8–30	9 [40]
mTOR	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
<b>PD-1 inhibitors</b>			
PD-1	Nivolumab [71]	<1	0
	Pembrolizumab [72]	40–48	3

- Insulino resistenza
- Azione diretta Vs b-cell
- Aumento gluconeogenesi

- 50% dell'iperGli avviene nelle prime 6
- Goal di trattamento: preservare QoL prevenendo sintomi acuti (poliuria, nicturia o polidipsia) e complicanze (infezioni, calo ponderale)
- TARGET: FPG <160 mg/dL, random plasma glucose level <200 mg/dL, HbA1c  $\leq 8\%$



# Iperglicemia e CHECKPOINT INHIBITORS



## Management of Endocrinopathies

- Patients with an endocrinopathy may require hormone replacement therapy, which can be coordinated with an endocrinologist

Grade	Management Approach
1-2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Continue immunotherapy</li><li>• Start appropriate hormone replacement therapy as indicated by test results (eg, levothyroxine, hydrocortisone, or testosterone)</li></ul>
3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Withhold immunotherapy</li><li>• Start appropriate hormone replacement therapy</li><li>• Resume immunotherapy if the patient recovers</li></ul>
4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Start high-dose prednisone, and taper over 4 weeks</li><li>• Appropriate hormone replacement therapy</li><li>• Permanently discontinue immunotherapy</li></ul>

- Pembro e Nivo anticorpi mirati contro PD1
- L'azione sul sistema immunitario può comportare una distruzione autoimmune delle beta-cell>>iperglicemia e DM1
- Iperglicemia (qualsiasi grado) nel Pembro 45-47%; G3-G4 6-3%



## Terapie antitumorali e diabete

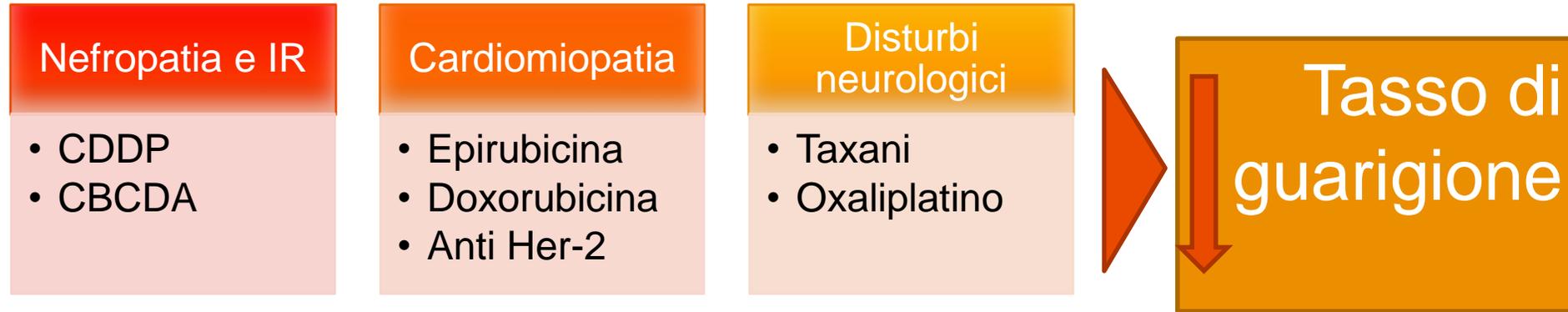
**DM impatta sugli outcome**

**Le tp antitumorali possono causare iperglicemia**

**La decisione clinica è influenzata dalla presenza di DM**



# Decisioni cliniche e strategie terapeutiche condizionate dalla presenza di diabete



VOLUME 27 · NUMBER 13 · MAY 1 2009  
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

IJC International Journal of Cancer 

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*

Epidemiology  
Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: A large population based analysis

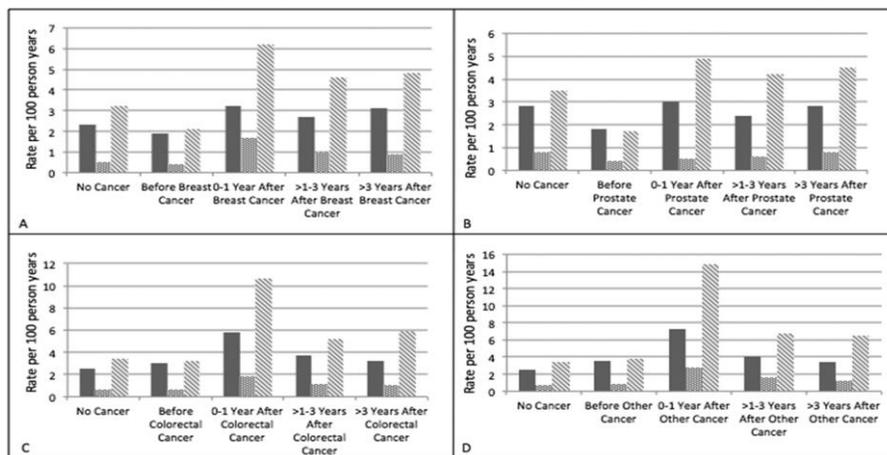
DM: Minore possibilità di ricevere CT che migliorano RC e OS





# DM e tossicità chemiorelate

Motivo del ricovero	PAZIENTI					P
	N° globale	Diabete NO (n = 9.342)		Diabete SI (n = 2.484)		
		N°	%	N°	%	
Qualsiasi causa	3.201	2.390	25,6	811	32,6	<.0001
Tossicità chemioterapia	1.850	1.345	14,4	505	20,3	<.0001
Infezione / febbre	783	561	6,01	222	8,9	<.0001
Neutropenia	833	634	6,8	199	8,01	<.0340
Anemia	858	624	6,7	234	9,4	<.0001



- Diabetic Emergencies
- ▨ Skin and Soft Tissue Infections
- ▤ Cardiovascular Events

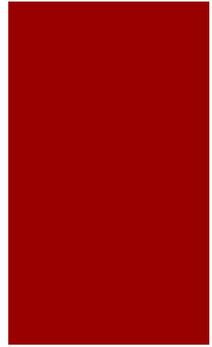


# DM e tossicità

## HRQoL issues e PROs

- 1 • Physical functioning
  - 2 • Sexual function
  - 3 • Urinary incontinence
  - 4 • Depression
  - 5 • Patient empowerment
  - 6 • Self-management
- **Adherence in self-care: Diabetes self-management**

**Future research should address the impact of both diseases on depression patient empowerment self-management Financial burden due to the illness**



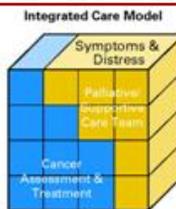
# Focus:

Bisogni del paziente  
nella sua globalità

- Monitoraggio pz a rischio
- Patient-reported outcomes
- Strategie monitoraggio lungo sopravvivenza
- Trattamenti tailored



**Multidimensionalità  
del paziente**



**Interdisciplinarietà**

# Il progresso dipende dalla collaborazione



**“To go fast,  
go alone.**

**To go far,  
go together.”**

***Proverbio Africano***

