

Onkodiabetológia III.

Az antineoplasztikus terápiák és a szénhidrát-anyagcsere viszonya

Bánhegyi Róbert János dr.^{1, 2} ■ Veréb Blanka dr.²
 Gazdag Andrea dr.³ ■ Rácz Beatrix dr.⁴ ■ Wagner Róbert dr.⁵
 Fülöp Norbert dr.^{1, 6} ■ Pikó Béla dr.²

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Doktori Iskola, Pécs

²Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, Megyei Onkológiai Centrum, Gyula

³Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, I. Belgyógyászati Osztály, Gyula

⁴Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, III. Belgyógyászati Osztály, Gyula

⁵Düsseldorfi Egyetemi Kórház, Endokrinológiai és Diabetológiai Osztály, Düsseldorf, Németország

⁶20. Sz. Felnőtt Háziorvosi Praxis, MedFülöp Kft., Kaposvár

A rosszindulatú daganatok és a diabetes mellitus epidemiológiai mutatói hasonlóan változnak, vagyis a világban a rák- és a cukorbetegség száma egyaránt dinamikusan növekszik. A közös metabolikus és molekuláris háttérrel is magyarázhatóan mind gyakrabban fordul elő, hogy a két kórállapot egyazon betegen szinkron vagy metakron módon manifesztálódik. Ebből adódóan egyre több esetben szükséges egyidejű kezelésük. Mindez egy új tudomány, az onkodiabetológia alapjait is megveti, melynek egyik fontos célja lehet az antineoplasztikus és antidiabetikus terápiák kombinációinak optimalizálása. A tumorellesztő készítmények tekintetében figyelembe kell venni a komplex anyagcserét befolyásoló mellékhatásait, különösen az inzulinrezisztenciát fokozó és az inzulinsekreciót csökkentő diabetogén hatásait. Az antidiabetikumok vonatkozásában pedig mérlegelni szükséges a tumorprevencióban betöltött általános szerepüket, valamint a kemoterápiák toxicitását mérséklő és a daganatok kemorezisztenciáját áttörő hatásait. Jelen közleményünkben megvizsgáljuk az antineoplasztikus ágensek hatékonyságának és a szervezet glükometabolikus állapotának összefüggéseit, a diabeteses rákban a daganatok onkotermiájának sajátosságait, valamint áttekintjük a diabetogén hatás szempontjából legnagyobb súlyú citosztatikus szereket. Ismertetjük a másodlagos diabetes főbb tulajdonságait és altípusait, illetve részletesen tárgyaljuk a daganatok és a daganatellenes kezelések által kiváltott hyperglykaemia és cukorbetegség, különösen a pancreatogen diabetes specifikus jellemzőit. Végül az onkodiabetológiának a daganatos betegek ellátásában betöltött helyét és szerepét igyekezünk meghatározni. Kutatásaink során részletesen felmértük az onkológiai gyakorlatban jelenleg használt klasszikus citosztatikumok, molekulárisan célzott terápiák, valamint a különböző endokrin manipulációk glükometabolikus hatásait. Ehhez közel 300 gyógyszer törzskönyvi leírását és irodalmi háttérét tekintettük át. Megállapítottuk, hogy minden harmadik daganatellenes hatóanyag kedvezőtlenül befolyásolhatja a szénhidrátháztartást. Tapasztalatainkról részletesebben további közleményeinkben számolunk be.

Orv Hetil. 2022; 163(41): 1614–1628.

Kulcsszavak: klasszikus citosztatikumok, célzott biológiai terápiák, diabetogén mellékhatás, másodlagos cukorbetegség, onkodiabetológia

Oncodiabetology III.

The relationship of antineoplastic therapies and carbohydrate metabolism

The epidemiological indicators of malignant diseases and diabetes are changing similarly, as lately both have been dynamically increasing worldwide. They occur usually in the same patient synchronously or metachronously, because of their common metabolic and molecular background. Consequently, in more and more cases they require common treatment. That has led to a new science, called oncodiabetology, the main purpose of which is to optimize the combination of antineoplastic and antidiabetic therapies. Regarding the antineoplastic agents, their complex influence on metabolism has to be considered, especially diabetogenic side effects inducing insulin-resistance and decreasing insulin production. According to antidiabetic agents' role in preventing tumors, diminishing toxicity of cytostatic drugs, and promoting the breakthrough of chemoresistance should be considered. In this study, we investigate the contexts of antineoplastic agents' efficiency and the glucometabolism of the organization, the characteristics of oncotherapy

in patients suffering from malignant disease and diabetes, and review those cytostatic agents, having massive diabetogenic adverse effects. We describe the properties and subtypes of secondary diabetes, thoroughly discuss the specific characteristics of hyperglycaemia and diabetes caused by malignant diseases and antineoplastic treatments, especially pancreatic diabetes. In the end, we attempt to determine the proper place and role of oncodiabetology in the treatment of patients suffering from malignancies. During our investigation, we assessed the effects on glucometabolism of the recently used classic cytostatics, molecularly targeted therapies and different endocrine manipulations treating malignancies. We reviewed the schedules and scientific background of almost 300 medicines for this aim. We established that every third antineoplastic agent influenced glucometabolism adversely. We report our further observations in our next reviews.

Keywords: classic cytostatic agents, targeted biologic therapies, diabetogenic adverse effects, secondary diabetes, oncodiabetology

Bánhegyi RJ, Veréb B, Gazdag A, Rácz B, Wagner R, Fülöp N, Pikó B. [Oncodiabetology III. The relationship of antineoplastic therapies and carbohydrate metabolism]. *Orv Hetil.* 2022; 163(41): 1614–1628.

(Beérkezett: 2022. július 1.; elfogadva: 2022. július 31.)

Rövidítések

AKT = (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) v-akt egérthymoma virális onkogén homológ-1; APL = akut promyelocytás leukaemia; ATO = arzén-trioxid; ATRA = (all-trans retinoic acid) csupa-transz-retinsav; BMI = (body mass index) testtömegindex; CD = (cluster of differentiation) differenciálódási klaszter; CTLA4 = citotoxikus-T-lymphocyt-anti-gén-4; DKA = diabeteses ketoacidosis; DNS = deoxiribonukleinsav; DPP = dipeptidil-peptidáz; DPP4i = DPP4-inhibitor; EHMT2 = eukromatikus hisztonlizin-N-metil-transzferáz-2; ERK = (extracellular signal-regulated kinase) extracelluláris szignál szabályozta kináz; FOLFOX = folinsav/5-fluorouracil/oxaliplatin; FU = fluorouracil; GADA = (glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody) glutaminsav-dekarboxiláz-65 elleni autoantitest; GCO = (Global Cancer Observatory) Globális Rák Observatórium; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelszabadító hormon; GO = gemtuzumab ozogamicin; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; HHNS = hyperosmolaris hyperglykaemiás nem ketosisos szindróma; HLA = humán leukocyt-antigén; IAA = (insulin autoantibody) inzulin elleni antitest; IARC = (International Agency for Research on Cancer) Nemzetközi Rákkutató Ügynökség; ICA = (islet-cell antibody) szigetsejt elleni antitest; ICI = (immune checkpoint inhibitor) immunellenőrzőpont-gátló; IFG = (impaired fasting glycaemia) kóros éhomi vércukorszint; IFN = interferon; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IR = inzulinrezisztencia; MAPK = (mitogen-activated protein kinase) mitogénaktivált proteinkináz; MEK = (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris szignál szabályozta kináz; MET = metformin; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősejtekben; MYC = myelocytomatosis-gén; NCI = (National Cancer Institute) Nemzeti Rákkutató Intézet (USA); NK = (natural killer cell) természetes ölüsejt; OAD = (oral antidiabetic drug) orális antidiabetikum; OGTT = (oral glucose tolerance test) orális glükóztolerancia-teszt; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PAM = (PI3K-AKT-mTOR pathway) PI3K-AKT-mTOR útvonal; PDL1 = (programmed death 1) progra-

mozott sejthalál receptor-1; PDL1 = (programmed death ligand-1) programozott sejthalál ligandum-1; PI3K = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfatidilinozitol-3-kináz; PTEN = (tensin homolog deleted in chromosome 10) tenzinhomológ hiánya a 10. kromoszómán; RAF = (rat sarcoma viral oncogene homolog B1) patkánysarcoma virális onkogén homológ-B1; RAS = (rat sarcoma viral oncogene homolog) patkánysarcoma virális onkogén homológ; SGLT = (sodium-glucose co-transporter) nátrium-glükóz-kotranszporter; SGLT2i = SGLT2-inhibitor; SMAD3 = (small worm phenotype mothers against decapentaplegic); SSA = szomatosztatinanalóg; STK = szerin/treonin kináz; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; T3cDM = (type 3c diabetes mellitus) 3c típusú (pancreatogen) diabetes mellitus; TK = tirozin-kináz; TKI = tirozin-kináz-inhibitor; TSC = (tuberous sclerosis complex) sclerosis tuberosa komplex

A WHO/IARC/GCO adatai alapján 2020-ban – nem számítva a nem melanomás bőrtumorokat – több mint 19 millió embernél diagnosztizáltak rákbetegséget, illetve ugyanezen évben közel 10 millió embertársunkat vesztettük el daganatos halálokokhoz köthetően [1]. Egyes fejlett, nyugati országokban (Amerikai Egyesült Államok, Egyesült Királyság stb.) a rákbetegség már nemcsak a potenciálisan elvesztett életévek, hanem a vezető halálokok tekintetében is megelőzte a szív- és érrendszeri betegségeket. Hazánkban a daganatos halálozás egyelőre másodikként szerepel a mortalitási statisztikákban, ellenben a potenciálisan elvesztett életévek szempontjából a rákbetegség nálunk is vezető helyen áll, sőt ebben a mutatóban világszerte vagyunk [2]. A diabetes terjedése hasonlóan dinamikus képet mutat. 2021-ben hivatalos becslések szerint 537 millió embert, illetve minden tizedik felnőttet érintett a cukorbetegség valamelyik formája (90%-nál nagyobb arányban a 2-es típus). Ugyanebben az évben a diabetes mellitus több mint 6,7 millió beteg haláláért volt felelős [3]. Hazánkban a cukorbetegség

felnöttek körében mért prevalenciája 2021-re elérte a 9,1%-ot, vagyis ma minden 11. magyar felnőtt szenved igazoltan is diabetesben [3]. A kétféle kórállapot hasonlóan változó epidemiológiai mutatóit a jelentős részben közös molekuláris és metabolikus háttér magyarázza [4–6]. Érthetően egyre gyakrabban észlelhetjük a rosszindulatú daganatok és a diabetes egyazon betegen történő szinkrón vagy metakrón megjelenését, ami a két betegség egyidejű kezelését teheti szükségessé.

Átfedések az antineoplasztikus és az antidiabetikus terápiákban

A mindinkább személyre szabott onkoterápia, illetve az orális antidiabetikus és antineoplasztikus gyógyszerek megfelelő kombinálása fokozott figyelmet igényel, elsősorban a daganatellenes készítmények komplex anyagcserét befolyásoló hatásai miatt. Kiválthatják és fokozhatják az inzulinrezisztenciát, a szöveti fehérje- és zsírlélebontást, valamint kórosan emelhetik a glükóz-, az összkoleszterin- és a trigliceridszintet [7–9]. Az orális antidiabetikumok (OAD-ok) a glykaemia kontrollálása révén általános tumorelles hatással rendelkeznek. Az egyes készítmények tumorprevencióban játszott szerepe tekintetében csupán minimális eltérések vannak. Közülük talán a metformin (MET) emelhető ki, amely – irodalmi adatokkal is alátámaszthatóan – megfelelő ideig és dózisban alkalmazva számos rosszindulatú daganat kockázatát mérsékelheti [10–13]. A két kórforma specifikus terápiája közti összefüggés fordítva is fennáll. Az antineoplasztikumok számottevő része, saját felmérésünk alapján minden harmadik hatóanyag, szignifikánsan ronthatja a meglévő szénhidrátanyagcsere-zavarokat, sőt elhúzódozó hyperglykaemiát, praediabetest (IR, IFG, IGT) vagy akár manifeszt cukorbetegséget okozhat [14–18]. A glükokortikoidok és egyéb endokrin készítmények ismert diabetogén hatásai mellett egyre több hagyományos citosztatikumról és modern célzott biológiai terápiáról bizonyosodik be, hogy akár súlyosan megzavarhatják a glükózanyagcserét.

A diabetogén mellékhatások jelentkezése a sejtciklus és a szénhidrát-metabolizmus molekuláris viszonyában bekövetkező patológiás változásokra vezethető vissza, amelyek a kapcsolatok különböző szintjein és pontjain realizálódhatnak. E tekintetben központi szerepet játszik a DNS- és a fehérjeszintézis szabályozása, a PI3K–AKT–mTOR (PAM) jelátviteli út érintettsége (amely képes direkt hatást gyakorolni a sejtek apoptózisára és transzmembrán glükóztranszportjára), valamint a különböző sejtfunkciók immunrendszer általi kontrollálását végző T-lymphocytákat aktiváló receptorok és ligandjaik (ún. immunellenőrző pontok) működése. A PAM-jelutat az inzulin- és az IGF1-receptor aktivációja közvetlenül, a sejtproliferáció szignálját továbbító, stimulált RAS–MAPK útvonal pedig közvetve képes bekapcsolni [19]. Nem véletlen, hogy számos diabetogén hatású daganatellenes gyógyszer kerül ki éppen a DNS-szintézist,

valamint a nukleáris transzkripciót és a riboszomális transzlációt direkt károsító klasszikus citosztatikumok, illetve az említett szignalizációs utak enzimeit (PI3K, PTEN, AKT, TSC, mTOR, RAS, RAF, MEK, ERK, MAPK), valamint az immunellenőrző pontok receptoraikat és ligandjait (CTLA4, PD1, PDL1) célzó biológiai terápiák közül.

A következőkben előbb a cukorbetegség és a tartósan magas vércukorszint tumorterápiákra gyakorolt kedvezőtlen hatásait, illetve a daganatellenes kezelések által előidézett hyperglykaemia és másodlagos diabetes főbb jellemzőit foglaljuk össze. Ezután előbb a klasszikus vagy hagyományos hatásmechanizmusú citosztatikumok és daganatellenes endokrin manipulációk, majd pedig a molekulárisan célzott (biológiai) onkológiai terápiák szénhidrát-anyagcserére gyakorolt nemkívánatos, a daganatos alapbetegség szempontjából hátrányos, kifejezetten diabetogén hatásait tárgyaljuk meg. Ehhez közel 300 onkoterápiás gyógyszerkészítmény törzskönyvét és irodalmi hátterét tekintettük át, melyeknek több mint fele molekulárisan targetált, modern daganatellenes szer, illetve kevesebb mint fele klasszikus citosztatikus hatóanyag és endokrin készítmény volt.

A diabeteses rákbetegek onkoterápiájának sajátosságai

A cukorbetegség aluldiagnosztizáltsága különösen jellemző a daganatos betegeknek. Ennek okai közül a rákbetegséget és kezelését kísérő metabolikus változások komplexitása, a tumoros betegek hyperglykaemiájának nem megfelelő követése, valamint az egészségügyi ellátórendszerek túlterheltsége emelhető ki. Az összetett, szénhidrát-, fehérje- és zsíryanagcsere-zavarral járó, manifeszt 2-es típusú cukorbetegség (T2DM), illetve az elhúzódozó hyperglykaemia már önmagukban is ronthatják a tumoros betegség prognózisát, és növelhetik a mortalitást. Negatívan befolyásolják az életminőséget, fokozzák a tumorpromóciót és -progressziót, vagyis a daganat növekedését, valamint a recidívák és metasztatizációk manifesztációját. A diabeteses rákbetegeknek gyakran előforduló tartósan magas vércukorszint, a fehérjehiány, a dyslipidaemia, a károsodott máj- és vesefunkciók, valamint az előrehaladott tumorstádiumú betegek kétharmadára jellemző anorexia/cachexia szindróma jelentősen beszűkítik az aktív onkoterápiás lehetőségeket [20, 21]. Mindezek mellett a hyperglykaemia fokozhatja a citosztatikumok toxicitását, és csökkentheti a daganatos szervezet toleranciáját, illetve a rosszindulatú daganatokban elősegítheti a gyógyszeres és sugárkezeléssel szembeni rezisztenciák kialakulását [14, 22].

Egy londoni rákközpont felmérése szerint az onkológiai fekvőbetegek 11%-a hyperglykaemiás vagy diabeteses. Köztük a kemoterápiák alatt jóval magasabbnak bizonyult a sürgős kórházi felvételek aránya [23]. Több kutatás is igazolta, hogy a glykaemiás kontroll onkológiai kezelése, gyógyszeres terápiák és irradiációk alatti rossz-

szabodása, különösen az előrehaladott és áttétes tumorstádiumokban, növelheti a hospitalizáció, a kiszáradás, a gastrointestinalis, cardiovascularis, thromboembóliás, vérzéses és infekciós szövődmények rizikóját, valamint elhúzódó sebgyógyuláshoz vezethet [24–26]. Mindez invazív beavatkozások, kuratív műtétek elhalasztását is szükségessé teheti [26]. A kemoterápiák hatékonysága szignifikánsan romolhat a kezelés megszakításai vagy az alkalmazott citosztatikumok dózisredukciói miatt, ami a morbiditás és a mortalitás fokozódását okozhatja [27]. A cukorbetegséget kísérő hyper- és hypoglykaemiás epizódok ezt egyaránt előidézhetik [14]. A daganatellenes kezelésben részesülőknél tehát a normoglykaemia biztosítása a prognózis tekintetében különös jelentőséggel bír [28]. A cukorbetegség súlyos komplikációit jelentő hyperosmolaris hyperglykaemiás nem ketosisos szindróma (HHNS) és a diabeteses ketoacidosis (DKA) az aktív onkológiai kezelések abszolút ellenjavallatát képezik. A nem megfelelően kontrollált cukorbeteg ismétlődő hypoglykaemiás epizódjai szintén növelhetik a daganatterápiák szövődményrátaát (eszméletvesztés, elesés, vérzés stb.). Diabeteses és nem diabeteses rákbetegek esetén a komorbiditások megfelelő ellátása, a szénhidrát-, fehérje- és zsíranyagcsere szigorú ellenőrzése, a szervezet inzulinrezisztenciájának mérséklése, a normoglykaemiás állapot mielőbbi elérése és fenntartása az aktív onkoterápia hatékonyságának obli-gát elemei [15, 21].

A hyperglykaemia, a toxicitás és a kemorezisztencia viszonya

Nagy dózisú indukciós kemoterápiák során átmeneti hyperglykaemia s ezzel együtt egyéb szövődmények gyakoribb megjelenését figyelték meg. Bizonyítékokkal támasztották alá, hogy az onkohematológiai kórképek és szolid daganatok kemoterápiája során fellépő hyperglykaemia összefüggésben áll a citosztatikumok fokozott toxicitásával [14, 22]. Egy obszervációs vizsgálatban a diabeteses emlőrákos betegeknél a kemoterápiával összefüggő toxicitás kockázata nagyobb, a mortalitás pedig magasabb volt, mint cukorbetegségben nem szenvedők esetén [29]. A hyperglykaemia azáltal is elősegítheti a tumorprogressziót, hogy hozzájárulhat a ráksejtek malignusabb fenotípusainak kialakulásához, illetve kemorezisztenciához vezethet [30]. A FOLFOX4 az egyik leggyakrabban alkalmazott adjuváns kemoterápiás protokoll III. stádiumú vastagbélrákban. Amennyiben a kezelés részét képező oxaliplatinnal szemben rezisztencia vagy intolerancia alakul ki, a rákbetegség prognózisa is rosszabbodik. Egy kutatás során vizsgálták a hyperglykaemia oxaliplatin-rezisztenciával kapcsolatos prognosztikai hatását. Azt találták, hogy a magas vércukorszint szignifikáns és független prognosztikai faktora az oxaliplatin-rezisztenciának, valamint a betegségmentes és a teljes túlélésnek is. A hyperglykaemia tehát negatívan befolyásolhatja az adjuváns FOLFOX4-polikemoterápiá-

ban részesülő, III. stádiumú vastagbélrákban szenvedő betegek életkilátásait. Emellett előre jelezheti az oxaliplatin-rezisztenciát, melynek mechanizmusa valószínűleg a SMAD3 és a MYC glikolitikus célproteinek (magas glükózkoncentráció esetén fokozott) foszforilációjával, valamint az EHMT2 hiszton-enzimfehérje expressziójának felerősödésével hozható összefüggésbe. Ezenkívül tapasztalták, hogy metforminnal a vastagbélráksejtek proliferációja csökkenthető, illetve oxaliplatin-szenzitivitásuk jelentősen növelhető [31]. Érdekes adat, hogy az OAD-ok használata daganatos betegeknél nemcsak a kemorezisztencia leküzdésében segíthet, hanem akár a sugárterápiával szemben is szenzitizálhatja a tumorsejteket [32, 33].

Az emlőrák kemoterápiája, különösen glükokortikoidokkal együtt alkalmazva, hyperglykaemiát válthat ki. Egy tanulmányban 936 fő, nem diabeteses emlőrákos páciens adjuváns kemoterápiája során fellépő hyperglykaemia prognosztikai hatását vizsgálták. A betegeket egy euglykaemiás és egy hyperglykaemiás csoportba sorolták, majd összevetették a két populáció 5 éves relapsusmentes túlélését. Az euglykaemiásoknál 92%, a hyperglykaemiásoknál 82,3% relapsusmentes túlélési arányt találtak, ami szignifikáns különbségnek bizonyult. Ez arra utalt, hogy az adjuváns kemoterápia során fellépő hyperglykaemia a relapsusmentes túlélés negatív prognosztikai tényezője a cukorbetegségben nem szenvedő emlőrákos pácienseknél [34]. Végül egy tanulmányban a diabetes szerepét vizsgálták a daganatterápia kockázatai és az emlőrákos mortalitás tekintetében. Azoknál a nőknél, akik régebben fennálló cukorbetegségben szenvedtek, tehát náluk a magas vércukorszintek kumulatív időtartama is hosszabb volt, a tumorspecifikus mortalitás megnőtt, vagyis életkilátásaik szignifikánsan rosszabbodtak [35]. Az onkológiai kezelések alatti jobb glykaemiás kontroll tehát csökkenti a kemoterápiák toxicitását, és mérsékli a kemorezisztenciát, valamint fokozza a rákbetegek citosztatikumokkal szembeni toleranciáját, ezáltal javítja a tumorbetegség prognózisát [14].

Antineoplasztikumok és daganatok okozta hyperglykaemia és cukorbetegség

A diabetogén hatással rendelkező daganatellenes terápiák szénhidrát-anyagcserét megzavaró effektusa ritkábban az inzulinszekréció csökkentésén (ICI, SSA, IFN stb.), gyakrabban az inzulinrezisztencia fokozásán (TKI, PI3K/AKT gátlók, GnRH-analógok stb.), illetve mindkét mechanizmuson (glükokortikoidok, mTOR-inhibitorok stb.) alapulhat [17]. Daganatterápiák kapcsán a szekunder hyperglykaemia és a másodlagos diabetes kialakulásának valószínűségét nagyon befolyásoló tényező, hogy az adott készítményt monoterápiában vagy kombinációban alkalmazzák-e. Kombináció esetén ugyanis figyelembe kell venni, hogy annak összeállítása a diabetogénitás szempontjából milyen mértékben előnyös, vagy éppen kifejezetten hátrányos-e. Számos tu-

morelleses szer (arzén-trioxid [ATO], L-aszparagináz, pegaszpargáz, decitabin, nelarabin, omacetaxin, romidepszin, pomalidomid, buszulfán, mitoxantron, everolimus, temsirolimus, ponatinib, pazopanib, dabrafenib, karfilzomib stb.) önmagában, akár cukorbetegség hiányában is, növelheti a hyperglykaemia kockázatát [14]. Az aktív onkoterápia alatt fellépő magas vércukorszint a rákbetegek körülbelül 10–30%-át érintheti [36–38]. Becslések szerint a kemoterápia alatt újonnan kialakult hyperglykaemia hátterében a betegek legalább 20%-ánál már meglévő, korábban nem ismert, latens diabetes állhat [14]. Az onkológiai kezelések által kiváltott hyperglykaemia és cukorbetegség általában csak a daganatterápia alatt és után, átmenetileg jelentkezik, ám az esetek kis részében (körülbelül 10%-ában) akár 1 évnél tovább fennállhatnak, vagyis maradandóvá válhatnak [14, 15].

A diabetes mellitus a leggyakrabban önmagában alakul ki, de néha más betegségek (daganatok, endocrinopathiák, autoimmun kórképek, gyulladásos betegségek stb.) következménye vagy akár az azok kezelésére szolgáló terápiák nemkívánatos hatása lehet [39]. Ha a cukorbetegséget a különböző antineoplasztikumok vagy maga a tumor idézi elő, úgy daganatterápia által indukált vagy rosszindulatú daganathoz társult másodlagos diabetesről beszélünk. Ez többféle formában jelentkezhet: vagy a gyógyszeres onkoterápia és a tumor által generált inzulinrezisztencia talaján kialakult, egyfajta „paraneoplasziás” kórállapotról (T2DM-szerű altípus), vagy a hasnyálmirigy-daganat műtéti ellátása (corpus-cauda reszekció, totális pancreatectomia) és direkt tumoros szövetdestrukciója következtében létrejött pancreatogen cukorbetegségről (T3cDM altípus), vagy pedig a β -sejtek szelektív autoimmun károsodásának talaján kifejlődött szekunder diabetesről (T1DM-szerű altípus) beszélhetünk. A rákbetegek onkoterápiája és obszervációja során viszonylag gyakran találkozhatunk a másodlagos hyperglykaemia és cukorbetegség kialakulásával. Számos hagyományos citosztatikum (5-fluorouracil [5-FU], kapecitabin, oxaliplatin stb.) és modern célzott biológiai gyógyszer (everolimus, alpelisib, borteomib stb.),

valamint endokrin és egyéb palliatív/szupportív terápia (glükokortikoid, GnRH-analóg, SSA stb.) nemkívánatos hatása lehet a diabetogén effektus [37, 40, 41].

Az onkoterápiák által kiváltott szénhidrátanyagcsere-zavarok klinikai megjelenésüket tekintve túlnyomó többségükben T2DM-szerű altípusúak, ám ritkán, főleg néhány újabb daganatellenes szer (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab stb.) kapcsán T1DM-szerű másodlagos cukorbetegséget is észlelhetünk. Az utóbbi kórforma a „standard” T1DM-től epidemiológiai, etiológiai és diagnosztikai sajátosságai tekintetében is különbözhet. Jellemzően az onkoterápia mellett vagy annak befejezését követően 1 éven belül, ritkábban azon túl, illetve általában 60 éves kor felett fordul elő. Manifesztációját gyakran súlyos ketoacidosisal járó fulmináns kezdet jellemzi. Az autoantitest-pozitivitás (GADA, ICA, IAA stb.) általában kisebb arányú. Megtévesztően hat, hogy a betegek nagy részének fenotípusa inkább a 2-es típusú cukorbetegségéhez hasonlít [42–44]. Az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) daganatellenes kezelések által kiváltott glükometabolikus toxicitásra vonatkozó kritériumait a mellékelt táblázatban mutatjuk be (1. táblázat).

Pancreatogen diabetes mint a másodlagos cukorbetegség prototípusa

A szekunder diabetes ezen speciális formája különösen aluldiagnosztizált betegség. Ennek oka, hogy általában nem kísérik sem a T1DM speciális tünetei, sem a T2DM-et is magában foglaló metabolikus szindróma általános szimptomái [45]. Valójában az összes cukorbetegség kb. 5–10%-a pancreatogen eredetű. Kialakulásának okai az exokrin és endokrin mirigyfunkciót egyaránt érintik: gyulladás (60–80%), daganat (20–30%), trauma/műtét (5–10%), egyéb okok (1–2%). A daganatokhoz társult T3cDM a pancreatogen diabetes egy sajátos esete, amelyet általában a pancreas corpus-cauda részét érintő direkt tumoros szövetdestrukció vagy műtéti beavatkozás okoz.

1. táblázat | A daganatellenes kezelés okozta glükometabolikus nemkívánatos hatások súlyossági fokai (NCI CTCAE, 5.0 verzió – 2017)

Nem kívánt hatás	Súlyossági fok				
	1.	2.	3.	4.	5.
Hyperglykaemia	6<FPG≤8,9 mmol/l	8,9<FPG≤13,9 mmol/l	13,9<FPG≤27,8 mmol/l és/vagy hospitalizáció	FPG>27,8 mmol/l és/vagy életveszélyes szövődmények (HHNS/DKA)	Halál
Glükózintolerancia	Tünetmentes. Csak megfigyelés indokolt. Beavatkozás nem szükséges.	Tüneteket okoz. Étrendi változtatás vagy OAD indokolt.	Mindennapi éttevékenységet zavaró tüneteket okoz. Inzulin adása szükséges.	Életveszélyes szövődményt okoz. Sürgős beavatkozás indokolt.	Halál
Hypoglykaemia	3,5>RPG≥3,0 mmol/l	3,0>RPG≥2,2 mmol/l	2,2>RPG≥1,7 mmol/l	RPG<1,7 mmol/l	Halál

DKA = diabeteses ketoacidosis; FPG = éhomi plazmaglükóz; HHNS = hyperosmolaris hyperglykaemiás nem ketosisos szindróma; OAD = orális antidiabetikum; RPG = random plazmaglükóz

Az exokrin hasnyálmirigy ductalis adenocarcinómája által előidézett cukorbetegség viszont nem csupán a direkt tumoros szövetdestrukció következménye lehet. Erre utalhat, hogy a daganat reszekciója, irradiációja vagy radiokemoterápiája az esetek 60%-ában a pancreatogen diabetes javulásához és a hyperglykaemia mérséklődéséhez vezet, holott e beavatkozások a pancreas funkcionáló parenchymáját tovább redukálják. Bár a javulás főként annak köszönhető, hogy a szervezet leginkább inzulinrezisztens zsír- és izomszöveteinek tömege az ilyen betegeket jellemző cachexia és sarcopenia miatt csökken, ebben – egyes feltételezések szerint – nem zárhatóan és kisebb részben a hasnyálmirigy rák által elválasztott, eddig nem azonosított, reverzibilis β -sejt-károsító, diabetogén faktor mennyiségének visszaesése is etiológiai szerepet játszhat [46]. Nem tekinthető pancreatogen diabetesnek az olyan állapot, amikor egyes daganatellenes gyógyszerek (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, IFN stb.) a β -sejtek immuneredetű szelektív pusztulásához vezetve idéznek elő egyfajta T1DM-szerű másodlagos cukorbetegséget. A valódi T3cDM esetében a legfőbb kiváltó okot a hasnyálmirigy corpusának és caudájának dorsalis részében csoportosuló β -sejtek eltávolítása vagy fizikai károsodása miatt kialakult inzulinhiány jelenti. A kockázatok ellenére ilyenkor az élet-hosszig tartó inzulinterápia a preferált kezelés, de figyelembe kell venni a beteg cukorháztartását, táplálhatóságát, mivel tartós euglykaemia vagy gyakori hypoglykaemia mellett akár az inzulin elhagyása is szóba jöhet [47].

A daganatellenes terápiák indukálta hyperglykaemia és diabetes kezelési elvei

Az aktív onkológiai kezelések okozta hyperglykaemia rendezésének első lépése a kiváltó ágens azonnali megvonása. A glükokortikoidok kivételt képeznek, mivel biztonságos leállításuk – ismert okokból – csak fokozatosan lehetséges. Ezt követően a metabolikus zavar súlyosságától, az adott gyógyszer diabetogén hatásmechanizmusától, a beteg általános állapotától, szervfunkcióitól és komorbiditásaitól függően inzulin-monoterápia vagy inzulin/OAD kombináció vagy önmagában alkalmazott OAD átmeneti vagy tartós beállítása jön szóba. Közép- és hosszabb távon az egyik legnagyobb nehézséget az jelenti, hogy a legtöbb daganatellenes gyógyszert és egyéb onkoterápiát ciklikusan alkalmazzák, illetve a daganatos alapbetegség regressziójától vagy progressziójától függően változtatják, átmenetileg vagy véglegesen leállítják, valamint kemoterápiák, irradiációk és műtétek követhetik egymást, vagyis a vércukorszint is az onkológiai kezelésekkal szinkronon változhat. Ennek megfelelően az akut hyperglykaemia terápiáját (általában az inzulint) és a manifest cukorbetegség tartós gyógyszerelését is rendszeresen módosítani szükséges. Amennyiben a daganatterápiát véglegesen leállítják, az antidiabetikus kezelést is fokozatosan adaptálni szükséges az új körülményekhez.

Fontos ismerni a kiváltó ágens diabetogén effektust előidéző hatásmechanizmusát. A dominálón inzulinszekréció csökkentése révén ható szereknél inzulin alkalmazása preferált. Az elsődlegesen inzulinrezisztenciát fokozó daganatterápiáknál pedig, eltekintve az esetleges akut hyperglykaemiás szövődményekről, OAD beállítása is elegendő. Az utóbbi lehetőséget már csak azért is érdemes megfontolni, mivel az egyes OAD-ok kemorezisztenciát mérséklő effektusa különösen előnyös lehet [48]. Az esetek kis részében a másodlagos cukorbetegség a kemoterápia elhagyása után is megmarad, ilyenkor természetesen az antidiabetikus kezelést is folytatni szükséges. Onkológiai betegeknél a glykaemiás céltértékek meghatározásakor figyelembe kell venni az alapbetegség stádiumát és prognózisát, a teljes tumortömeg nagyságát, a kemoterápia ütemezését, illetve az általános állapotot és a legfontosabb tüneteket. Tisztázni kell, hogy a beteg képes-e önálló táplálkozásra, illetve szoruló részleges vagy teljes táplálásterápiára, mivel esetenként nagyobb lehet a kiszáradás és a hypoglykaemia egyéni kockázata, ami további szövődményekkel járhat. A diabetes kezelésének megválasztásakor a profúz hányás és hasmenés okozta kiszáradással, a citosztatikumok nephrotoxicitásával és a medencei tumorok kompressziós hatásával összefüggő (praerenalis/renalis/postrenalis) vesefunkció-beszűkülésre egyaránt tekintettel kell lenni.

Korai tumorstádium, kis tumortömeg és 1 évnél hosszabb várható túlélés esetén a vércukorszint céltartománya 6–12 mmol/l. Előrehaladott, áttétes daganatos betegség, nagy tumortömeg és 1 évnél rövidebb várható túlélés esetén a vércukorszint túl szigorú kontrollálása, ami az ilyen betegekre fokozottan veszélyes hypoglykaemia rizikóját is jelentősen megemeli, teljességgel felesleges, nem javasolt. Szakmai ajánlások szerint az utóbbi populációban a vércukorszint javasolt céltartománya 6–15 mmol/l. Ezen pácienseknél az éhomi glükózszint 8,9 mmol/l és a HbA_{1c}-érték 8% alatt tartása indokolt [14]. Megjegyzendő, hogy a HbA_{1c}-érték tévesen alacsony lehet azoknál a tumoros betegeknél, akik vörösvértest-transzfúzióban részesültek, mivel a HbA_{1c} meghatározása normális vörösvértest-élettartamot feltételez.

Klasszikus hatásmechanizmusú citosztatikumok

A „hagyományos” vagy „klasszikus” hatásmechanizmusú daganatellenes gyógyszerek körébe azokat a citosztatikumokat (és citotoxikus szereket) soroltuk, amelyek kifejlesztése és fő terápiás effektusa nem specifikusan a tumorpromócióban és/vagy -progresszióban szerepet játszó, fontos „driver” molekuláris célpontok ellen irányul, hanem jellemzően aspecifikusan, valamennyi sejt osztódásának vagy bizonyos funkcióinak gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. A könnyebb tájékozódás kedvéért a klasszikus citosztatikumok felosztását a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat | A közleményben említett klasszikus citosztatikumok felosztása

Klasszikus citosztatikumok		
Főcsoportok	Alcsoportok	Hatóanyagok
Antimetabolitok	Pirimidin-nukleozid-analógok	5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, trifluridin, gemcitabin, decitabin, azacitidin, citarabin stb.
	Purin-nukleozid-analógok	6-merkaptopurin, nelarabin, fludarabin, kladribin, 6-tioguanin stb.
	Folsavantagonisták	Metotrexát, pemetrexed, raltitrexed stb.
Alkiláló ágensek	Mustárnitrogének	Ciklofoszfamid, ifoszfamid, melfalán, klórambucil, bendamustin stb.
	Nitrózureák	Karmusztin, lomusztin, fotemusztin stb.
	Platinaszármazékok	Ciszplatin, karboplatin, oxaliplatin stb.
	Imidazolszármazékok	Temozolomid, prokarbazin, dakarbazin stb.
	Alkil-szulfonátok	Buszulfán stb.
Növényi eredetű citosztatikumok	Topoizomeráz-inhibitorok	Etopozid, topotekán, irinotekán stb.
	Taxánok	Docetaxel, paklitaxel, nab-paklitaxel, kabazitaxel stb.
	Vinca-alkaloidok	Vinkrisztin, vinblasztin, vinorelbin, vindezin stb.
Citotoxikus antibiotikumok	Antraciklinek	Daunorubicin, doxorubicin, liposómás doxorubicin, epirubicin, idarubicin stb.
	Antraciklinek származékai	Mitoxantron stb.
	Egyéb citotoxikus antibiotikumok	Mitomycin, bleomicin stb.
Egyéb, apoptózist indukáló ágensek	Fehérjeszintézis-gátlók	L-aszparagináz, pegasz-pargáz, omacetaxin-mepeszukcinát stb.
	Hiszton-deacetiláz-gátlók	Romidepszin, panobinosztát, vorinosztát, belinosztát stb.
	DNS-fragmentálók/fehérjebontók	Arzén-trioxid stb.
	Immunmodulánsok és angiogenezis-gátlók	Talidomid, lenalidomid, pomalidomid stb.
	Immunmodulánsok (immunstimulánsok)	Interferonok

DNS = deoxiribonukleinsav

Az *antimetabolitok* a sejtosztódás S-fázisában ható, DNS-szintézist gátló onkofarmakonok. A pirimidin-nukleozid-analóg (5-FU, tegafur, kapecitabin stb.), a purin-nukleozid-analóg (6-merkaptopurin, nelarabin, fludarabin, kladribin, 6-tioguanin stb.), valamint a folsav-

antagonista (metotrexát, pemetrexed, raltitrexed stb.) antimetabolitok indukálta szekunder hyperglykaemia 10–30%-ban előforduló, gyakori mellékhatás, melynek elhúzódása jellemzően T2DM-szerű másodlagos diabetes kialakulásához vezethet. A háttérben az inzulinszekréció csökkenése és az inzulin részleges hiánya, illetve a létrejövő relatív inzulinrezisztencia áll. Egy tanulmányban 422 fő, 5-FU-alapú kemoterápiával kezelt vastagbélrákos betegnél, akiknek korábban nem volt ismert diabetesük, retrospektíven vizsgálták a szekunder hyperglykaemia és cukorbetegség prevalenciáját és prognózisát. Minden kemoterápiás ciklus előtt és az utánkövetés időszakában is rendszeresen meghatározták az éhomi vércukorszintet. Eredményeik alapján az 5-FU által okozott hyperglykaemia és IFG 11,3%-ban, a T2DM-szerű másodlagos cukorbetegség 11,6%-ban fordult elő. Mindez jelentősen rontotta az onkoterápia hatékonyságát és a klinikai kimenetelt is. A szénhidrát-anyagcsere zavara az esetek háromnegyedében a kemoterápia első 3 hónapjában, egynegyedében azt követően, de legkésőbb 1 éven belül következett be. A létrejövő másodlagos diabetes általában enyhe/mérsékelt lefolyást mutatott, s DKA jelentésére alig került sor [16, 37, 46]. A kapecitabin gyakran okozhat enyhe hyperglykaemiát, esetleg csökkent glükóztoleranciát, sőt törzskönyve szerint „nem gyakori” jelleggel akár diabetest. Egy hosszan tartó kapecitabinkezelés mellett bekövetkezett súlyos hyperglykaemiával és hypokalaemiával járó eset kapcsán megállapították, hogy a kemoterápia elhúzódása jelentősen növelheti a metabolikus szövődmények kockázatát [49]. A decitabin és az azacitidin 6%-nál is gyakrabban okozhatja a vércukorszint kóros megemelkedését [14]. Az említett antimetabolitokkal ellentétben a heveny lymphoblastos leukaemia terápiájában használt 6-merkaptopurin inkább hypoglykaemiát okozhat, amit az allopurinol képes visszafordítani [50]. Az 5-FU és más antimetabolitok által kiváltott hyperglykaemia és cukorbetegség jellemzően irreverzibilis, vagyis a kemoterápia leállítása után sem rendeződik. Kontrollálására a szénhidrátszegény diéta mellett általában OAD alkalmazása elegendő [14, 16].

Az *alkilálószer*ek a DNS-hez alkilcsoportokat kapcsolva keresztkötéseket generálnak, amelyek a DNS fragmentációjához, végül a sejtek apoptózisához vezetnek. Idetartozó vegyületek a mustárnitrogének (ciklofoszfamid, ifoszfamid, melfalán stb.), a nitrózureák (karmusztin, lomusztin, fotemusztin stb.), a platinaszármazékok (cisplatin, karboplatin, oxaliplatin stb.), az imidazolszármazékok (temozolomid, prokarbazin, dakarbazin stb.) és az alkil-szulfonátok (például buszulfán). A ciklofoszfamidnak a β -sejtek immunkárosodásán alapuló diabetogénitását számtalan preklinikai adat támasztja alá, azonban a klinikumban csak elvétve jelentkezik általa kiváltott hyperglykaemia vagy másodlagos diabetes, sőt ugyanilyen gyakorisággal hypoglykaemia is előfordulhat [51]. A platinaszármazék oxaliplatin esetében a hyperglykaemia „nagyon gyakori”-nak minősülő mellékhatás, míg szekunder

diabetes az irodalmi adatok alapján 1–4%-ban fordulhat elő. Az érintett betegeknek ez már önmagában is negatív befolyásolhatja a prognózist [14]. Emellett preklinikailag és klinikailag is alátámasztott tény, hogy a magas vércukorszint perzisztálása elősegítheti az oxaliplatin-rezisztencia kialakulását, ami ronthatja az oxaliplatin-bázisú polikemoterápiák hatékonyságát [52]. Itt említhető meg, hogy a perifériás szenzoros neuropathia az oxaliplatin egy másik „nagyon gyakori” nemkívánatos hatása, amely súlyosbíthatja a diabeteses rákbetegek egyébként is fennálló polineuropathiás tüneteit, s ez esetenként a kemoterápia leállításához is vezethet.

A *növényi eredetű citosztatikumok* (topoizomeráz-inhibitorok, taxánok és *Vinca*-alkaloidok) közül leginkább a taxán típusú szerek használata fenyeget súlyos allergiás, anafilaktoid reakciók veszélyével, így docetaxel, paklitaxel vagy kabazitaxel adására csak megfelelő premedikációt követően kerülhet sor. Az ennek részét képező glükokortikoid gyakran okozhat szekunder hyperglykaemiát [53]. Megjegyzendő, hogy a szintetikus taxánszármazék nab-paklitaxel törzskönyvében monoterápia mellett „nem gyakori” jelzéssel hyper- és hypoglykaemia egyaránt szerepel.

Az interkaláló *citotoxikus antibiotikumok* baktériumok és gombák termékei s azok szintetikus származékai. Legnagyobb és legismertebb csoportjuk az antraciklinek (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin stb.). Ezek igen kiterjedt indikációs körben alkalmazott citosztatikumok, ám ehhez képest viszonylag ritkán észlelhető diabetogén hatásuk. A daunorubicin jelentősen fokozza a gemtuzumab ozogamicin (GO) hyperglykaemiát okozó hatását. A doxorubicin 1–10%-ban jelentkező vércukorszintet emelő effektusa valószínűleg a szabad gyökök termelésével függ össze [14, 46]. Az újabb szintetikus antraciklin-származék, a pegilált liposzomális doxorubicin esetében a törzskönyv a szekunder hyperglykaemia 0,1–1% közti előfordulását említi.

Az *egyéb klasszikus citosztatikumok* közül kiemelhető még a heveny promyelocytás leukaemia (APL) kezelésében használt ATO, mely erőteljesen, akár 45%-os mértékben megemeli a vércukorszintet [14]. Egy 24 fő, APL-ben szenvedő beteget bevonó vizsgálatban ATO után 3 hónapon belül a kezelésben részesültek 76,9%-ánál, 1 éven belül 54,2%-ánál volt jelen hyperglykaemia. Az ATO átlagosan 42,4%-kal emelte a glükózszintet, és szignifikánsan növelte a T2DM-szerű másodlagos cukorbetegség rizikóját [54]. Az APL kezelésében igen hatékony ATRA/ATO/GO kombináció többek közt azért előnyös, mert az ATRA bizonyítottan mérsékli a két másik szer hyperglykaemiát okozó effektusát [55].

Daganatellenes endokrin terápiai

A daganatos betegek kezelésében használt endokrin manipulációk orvostörténelmileg az első célzott citosztatikus beavatkozások, amelyek jelentős részének lehet diabetogén mellékhatása. Többek között idetartoznak a glükokortikoidok, a GnRH-analógok és -antagonisták,

az antiandrogének és antiösztrogének, a progesztogének, valamint a szomatosztatinanalógok.

A kortikoszteroidok legnagyobb csoportját képező *glükokortikoidok* (prednizon, prednizolon, metilprednizolon, dexametazon stb.) az onkológiában a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek, amelyek emelhetik a vércukorszintet. Alapvetően az inzulinrezisztencia fokozása, kevésbé az inzulinszekréció csökkentése révén 34–94%-os gyakorisággal válhatnak ki új vagy súlyosbodó hyperglykaemiát, esetleg T2DM-szerű diabetest [16, 17, 53, 56]. Az enyhe/mérsékelt súlyossági fokú szekunder hyperglykaemia többségében az első glükokortikoidkezelés után és postprandialis észlelhető [56, 57]. A 11,1 mmol/l feletti random vércukorszint több mint 50%-ban fordulhat elő azoknál a glükokortikoiddal kezelt pácienseknél, akiknek korábban nem volt ismert cukorbetegségük [15]. Elterjedt használatuk ellenére viszonylag ritka a súlyos szövődményt jelentő DKA és HHNS kialakulása. A szteroidterápia felfedhet praediabetest vagy korábban nem diagnosztizált cukorbetegséget, illetve súlyosbíthatja a meglévő szénhidrátanyagcsere-zavarokat. A glükokortikoidok által kiváltott hyperglykaemia akut vagy elhúzódó módon is megjelenhet. Az utóbbi esetben jelentkező T2DM-szerű másodlagos diabetes a legtöbbször átmeneti és reverzibilis, vagyis a kiváltó szteroidkészítmény elhagyásával az esetek többsége rendeződik. Inzulinterápiára általában csak kezdetben van szükség, később a szénhidrátszegény étrend és OAD (MET ± SGLT2i) beállítása is célravezető lehet [14–17].

A *hypothalamus–hypophysis–gonad tengelyen ható endokrin szerek* viszonylag gyakran zavarhatják meg a szénhidrátháztartást. Törzskönyvi vizsgálati eredményeik szerint a GnRH-analógok (triptorelin, leuporelin, goszerelin stb.) és a GnRH-antagonista degarelix önmagukban és kombinációban egyaránt 0,1–10% gyakorisággal válhatnak ki szekunder hyperglykaemiát vagy cukorbetegséget. Az antiösztrogének csoportjába sorolt tamoxifén esetében több irodalmi adat is megerősíti, hogy emlőrákos betegeknek a szekunder diabetes kialakulásának egyik szignifikáns kockázati tényezője. Egy metaanalízis során hét retrospektív vizsgálatba bevont, összesen 44 524 emlőrákos nőbeteg adatait összesítve bizonyították, hogy az adjuváns hormonterápia a másodlagos cukorbetegség kockázati tényezője lehet. Megállapították, hogy a tamoxifén szignifikánsan növeli a szekunder diabetes incidenciáját, míg az aromatázinhibitorok nincsenek rá befolyással [58].

A daganatellenes indikációban alkalmazott *szomatosztatinanalógok* (oktreotid, lanreotid) neuroendokrin tumorokban 10–30%-ban válhatnak ki általában csak enyhe, grade 1–2. fokozatú hyperglykaemiát. Ennél ugyan ritkábban idézhetnek elő T2DM-szerű másodlagos diabetest, viszont paradox módon akár hypoglykaemiát is okozhatnak. Az utóbbi effektus egy lehetséges magyarázata, hogy az oktreotid a glükagontermelést erőteljesebben szupprimálhatja, mint az inzulinszekréciót [14, 17, 59].

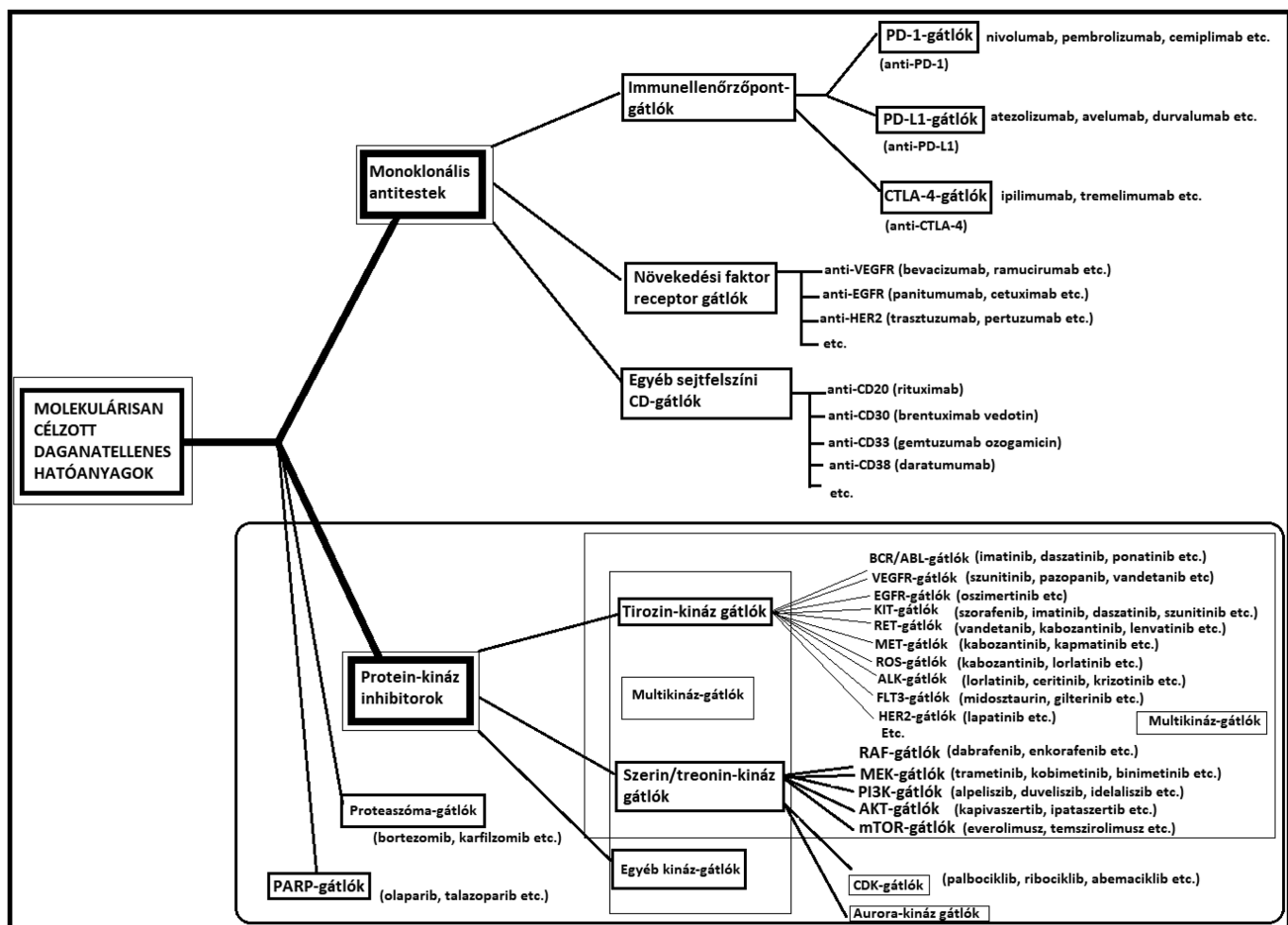
Molekulárisan célzott daganatellenes terápiák

Ezek a gyógyszerek a hagyományos citosztatikumokhoz képest jóval szelektívebben gátolják a tumorsejtek osztódását, növekedését és migrációját. Fizikai és biológiai megjelenésük alapján nagy méretű, monoklonális antitestek vagy kis molekulájú, proteinkináz-inhibitorok, valamint egyéb enzimgátló és más hatásmechanizmusú szerek lehetnek. Az 1. ábrával a daganatellenes biológiai terápiák felosztásának megértését igyekszünk segíteni.

A *monoklonális antitestek* azáltal fejthetnek ki tumorellenes effektust, hogy a célpontjaikat képező receptorokkal kapcsolatba lépve komplementeket és/vagy különféle citotoxikus immunsejteket (elsősorban CD8⁺ T-lymphocytákat és NK-sejteket) aktiválhatnak. Komplementfüggő citotoxicitás esetén az antitestek által aktivált

komplementek triggerelhetik az effektor immunsejteket, amelyek így képessé válhatnak a daganatsejtek elpusztítására. Antitestdependens celluláris citotoxicitás során az antitestek közvetlenül mediálják az effektor immunsejtek tumorsejtekhez való kapcsolódását, ezáltal idézve elő azok apoptózisát és citolízisét. Az antineoplasztikus hatású monoklonális immunfehérjék vagy aktívan befolyásolják a targetjeiket jelentő receptorok működését, vagy inaktív kötődésükkel leszorítják azokról természetes ligandjaikat.

A monoklonális antitestekhez sorolt *immunellenőrzőpont-inhibitorok* olyan immunterapeutikumok, amelyek a citotoxikus T-sejtek aktiválása révén célzottan pusztítják el a tumorsejteket. A T-sejtek felszínén található citotoxikus-T-lymphocyt-antigén-4 (CTLA4) és a programozott sejthalál receptor-1 (PD1), valamint az antigénprezentáló sejtek által termelt programozott sejthalál



1. ábra

A daganatellenes biológiai terápiák felosztása

ABL = Abelson egér leukémia vírus onkogén homológja; AKT = v-akt egér thymoma vírus onkogén homológ-1/proteinkináz B; ALK = anaplasticus lymphoma kináz; BCR = töréspont klaszter régió; CD = differenciálódási klaszter; CDK = ciklindependens kináz; CTLA-4 = citotoxikus-T-lymphocyt-antigén-4; EGFR = epidermális növekedési faktor receptor; FLT3 = fms-szerű tirozin-kináz 3-ligandum; HER2 = humán epidermális növekedési faktor receptor-2; KIT = macskasarcoma vírus onkogén homológ; MEK = mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris szignál szabályozta kináz; MET = májsejt növekedési faktor receptor génje; mTOR = a rapamicin célpontja emlősejtekben; PARP = poli(ADP-ribóz)polimeráz; PD-1 = programozott sejthalál receptor-1; PD-L1 = programozott sejthalál ligandum-1; PI3K = foszfatidilinozitol-3-kináz; RAF = patkányasarcoma vírus onkogén homológ-B1; RET = "transzfekció során átrendeződött" gén; ROS = madársarkóma vírus onkogén homológ-1; VEGFR = vascularis endothelialis növekedési faktor receptor

ligandum-1 (PDL1) ellen kifejlesztett szuppresszor antitestek sorolhatók ide. A klinikumban elsőként a metasztatikus melanoma, majd a nem kissejtes tüdőrák indikációjában kerültek engedélyezésre. Jelenleg a tumor- vagy szövetagnosztikus kezelések során a megfelelő biológiai célpont kimutatását követően – hazánkban az OGYÉI egyedi engedélye alapján – egyes szerek a törzskönyvezett indikációkon túl (off-label) is egyre több lokalizációban alkalmazhatók. ICI-kezelés mellett nemkívánatos hatásokat összesen 50–60%-ban, súlyos hyperglykaemiát és *de novo* T1DM-et 1%-nál kisebb gyakoriságban észleltek. Megjegyzendő, hogy az ICI-kezelést kísérő, immunrendszert érintő, nem endokrin nemkívánatos hatások miatt nagy dózisu és nemegyszer tartós szteroidterápiára is sor kerülhet, ami potenciálisan növeli az ICI okozta hyperglykaemia gyakoriságát és súlyosságát [60, 61]. Egy tanulmányban az ICI-vel kezelt betegek 0,9%-ában alakult ki rapid megjelenésű T1DM-szerű diabetes, amely a páciensek 59%-ánál diabeteses ketoacidosisal jelentkezett, és 64%-nál volt kimutatható autoantitest, ami elmarad a „standard” T1DM esetén észlelt gyakoriságtól. A betegek 76%-ában volt jelen HLA-DR4 genotípus, amely felvetette a HLA-rendszer prognosztikai szerepét ICI-indukált diabetesben [61]. A *CTLA4-gátlók* (ipilimumab, tremelimumab) viszonylag gyakran válthatnak ki immunrendszerrel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket [62], ugyanakkor másodlagos hyperglykaemiáról és T1DM-szerű cukorbetegségről relatíve ritkán számolnak be [15, 63]; önmagukban alkalmazva mindössze 0,02%-ban, kombinációban azonban akár 4%-ban járhatnak szekunder glükometabolikus zavarral [14, 60, 64]. Az egyre szélesebb indikációs területen alkalmazott *PD1/PDL1 gátlók* (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab) esetében a szénhidrátháztartásra gyakorolt effektus az anti-CTLA4-szerekhez képest intenzívebben és nagyobb gyakorisággal (0,2–5%) jelentkezik. Ennek fő oka az lehet, hogy a β -sejtek CTLA4-receptorokat nem expresszálnak, de PDL1-et jelentős mértékben termelnek, ami elősegíti az anti-PD1/PDL1 szerek által kiváltott autoimmun hiperreakciót [65].

A Langerhans-szigetek ICI által kiváltott autoimmun gyulladása az inzulinszekréciót súlyosan károsítja, ami irreverzibilis T1DM-szerű cukorbetegséghez vezethet. Ez a gyógyszer adása utáni hetekben a leggyakoribb, de 1 év múltán is előfordulhat. Felismerésekor normálshoz közeli HbA_{1c}-érték, viszonylag gyakori autoantitest-negativitás, súlyos inzulinhiány és emelkedett hasnyálmirigyen-zim-szintek jellemzik, majd később az esetek egyre nagyobb részében megjelennek a klasszikus autoantitestek. A „standard” T1DM-től megkülönböztetheti a 60 év feletti átlagéletkor, az aktív onkoterápia alkalmazása és a T1DM-re jellemző fenotípus hiánya is. Az ICI okozta diabetes legfőbb veszélye éppen a ritka előfordulása, mivel nem gondolva rá gyakran csak akkor ismerik fel, amikor a páciensnél már életveszélyes DKA alakult ki. Ennek kockázata miatt az ICI-terápia esetére kidolgozott szak-

mai irányelvek szerint már az onkológiai kezelés megkezdése előtt szükséges a megfelelő glykaemiás kontroll biztosítása, illetve ajánlott a kiindulási HbA_{1c}-érték meghatározása. Ezt követően minden kezelési ciklusnál a vércukorszint rutinszerű monitorozása javasolt. A rendszeres vércukorszint-ellenőrzés az ICI befejeztét követően 3–6 hetente még 1 évig ajánlott [14, 42]. ICI-indukált súlyos inzulinhiányos diabetes esetén a kiváltó ágens azonnali – grade 3–4. súlyosságú esetben végleges – leállítása és az inzulinterápia mielőbbi megkezdése javasolt, illetve mérsékelt inzulinhiánynál esetenként OAD alkalmazása is megkísérelhető [14–17, 66]. Az inzulinterápia különösen azoknál a – korábban is T2DM-ben szenvedő – pácienseknél preferált kezelés, akiknek a cukorbetegsége egyébként is előrehaladott stádiumban van, mivel ilyenkor már a kései inzulinhiány a hyperglykaemia fő oka. Ezekben az esetekben csakis inzulinterápiával lehetséges mérsékelni az akut DKA kockázatát [67]. A szteroidok szerepe nem teljesen tisztázott, de alkalmazásuk szükség esetén rövid ideig szóba jöhet. Normoglykaemia elérése után az ICI-terápia folytatása a kiváltott hyperglykaemia súlyosságától függ, grade 3–4. esetben végleges abbahagyása javasolt [14, 15]. Immunterápia előtt fontos a betegek felvilágosítása a hyperglykaemia tüneteiről, mivel azok időben történő jelzésével megelőzhető a közelgő DKA [16, 68].

A *proteinkináz-inhibitorok* olyan vegyületek, amelyek általában a sejtciklus szabályozását befolyásolják. Támadáspontjaik a leggyakrabban a sejtfelszíni receptorok részét képező, valamint a jelátviteli utak működésében, a nukleáris transzkripció szabályozásában és a DNS-javításban szerepet játszó enzimfehérjék. Jellemzően receptor-tirozin-kinázokat (TK) és/vagy szerin/treonin kinázokat (STK) gátolnak.

A *tirozin-kináz-inhibitorok* (szunitinib, szorafenib, pazopanib, imatinib stb.) a specifikus targetjeiken kívül az inzulinreceptorok intracelluláris β -doménjének TK-aktivitását is blokkolhatják, így alkalmazásuk során a sejtnövekedésben, a sejtproliferációban, a celluláris metabolizmusban és az angiogenezisben részt vevő enzimek gátlása, illetve inzulinrezisztencia, szekunder hyperglykaemia, esetenként másodlagos T2DM-szerű cukorbetegség kialakulása lenne várható [17, 18]. Ennek látszólag ellentmondó tapasztalat, hogy klinikai vizsgálatok során a TKI-szerek ambivalens viselkedése észlelhető. Szekunder hyperglykaemiát – a TKI-hatóanyagtól függetlenül – általában 10% alatti, másodlagos diabetes pedig mindössze 1% alatti gyakorisággal okozhatnak, de nemritkán akár hypoglykaemia is előfordulhat. Az utóbbi effektus egyes TKI-szereknél (például dasatinib) a szénhidrátháztartást érintően domináns mellékhatás. Ehhez kapcsolódóan az sem ritka, hogy egyes tirozin-kináz-inhibitorok visszafordíthatják a már korábban is meglévő T1DM vagy T2DM progresszióját. Ennek hátterében az állhat, hogy ezen TKI-hatóanyagok esetében a β -sejtek proliferációját fokozó és apoptózist gátló (β -sejt-védő) hatás intenzívebb, mint a hyperglykaemiát okozó effek-

tus [17, 18]. A TKI indukálta hyperglykaemiás és ritka diabeteses esetek túlnyomó része enyhe és átmeneti lefolyást mutat. Ennek megfelelően a glykaemiás kontroll megfelelő biztosításához általában a diéta is elégséges, még a MET ± SGLT2i/DPP4i antidiabetikus terápia beállítása is csak ritkán szükséges.

A *szerein/treonin kináz inhibitorok* legfontosabb targetjei a RAS- és a PAM-útvonal enzimfehérjei. A RAS-útvonalon ható *RAF-gátlók* (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib stb.) és *MEK-inhibitorok* (trametinib, kometinib, binimetinib stb.) monoterápiában és egymással kombinálva is a törzskönyvük szerint „gyakran” vagy

3. táblázat | Diabetogén mellékhatásuk miatt kiemelt daganatellenes gyógyszercsoportok

Antineoplasztikumok			Diabetogén hatás	
Csoportok	Hatóanyagok	Néhány javallat	A súlyosság foka*	Átlagos gyakoriság**
Antimetabolitok	5-fluorouracil, kapecitabin, trifluridin/tipiracil, azacitidin, decitabin, nelarabin, metotrexát, pemetrexed, ciszplatin, oxaliplatin, temozolomid, buszulfán, ciklofoszfamid, ifoszfamid	AML, ALL, NHL, emlő-, gyomor-, hasnyálmirigyrák, HNSCC, CRC	Hyperglykaemia	Gyakori
			T2DM-szerű diabetes	Ritka/nem gyakori (~0,1%)
Alkilálószerke	CDDP, OX, TEM, BU, CTX, IFO stb.	ALL, CLL, HL, NHL, MM, GBM, emlőrák, NSCLC, SCLC, sarcoma	Hyperglykaemia	Gyakori/nem gyakori (~1%)
			T2DM-szerű diabetes	Nem gyakori
Immunellenőrző-pont-gátlók (ICI)	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab stb.	Melanoma, RCC, NSCLC, HNSCC, CRC, HCC, HL, húgyúti, gyomorrák	Hyperglykaemia	Gyakori/nem gyakori (~1%)
			T1DM-szerű diabetes	Ritka/nem gyakori (~0,1%)
Tirozin-kináz-inhibitorok (TKI)	Szunitinib, szorafenib, pazopanib, imatinib, gilteritinib, ceritinib, kaboantinib stb.	CML, ALL, AML, GIST, CRC, RCC, HCC, MTC, NSCLC, sarcoma, melanoma	Hyperglykaemia	Gyakori
			T2DM-szerű diabetes	Nem gyakori
RAF- és MEK-inhibitorok (RAFi, MEKi)	Dabrafenib, encorafenib, trametinib, kometinib, binimetinib stb.	Melanoma, NSCLC, CRC	Hyperglykaemia	Nagyon gyakori (4–50%)
			T2DM-szerű diabetes	Gyakori/nagyon gyakori (2–13%)
PI3K-inhibitorok (PI3Ki)	Alpelisib, duvelisib, pilaralisib, kopanlisib, idelalisib stb.	Emlőrák, CLL, FL	Hyperglykaemia	Nagyon gyakori (10–79%)
			T2DM-szerű diabetes	Gyakori/nagyon gyakori (~10%)
mTOR-inhibitorok (mTORi)	Everolimus, temszirolimus	Emlőrák, RCC, MCL, GBM, GIST, PNET	Hyperglykaemia	Nagyon gyakori (12–50%)
			T2DM-szerű diabetes	Nagyon gyakori (11–12%)
Glükokortikoidok (GK)	Prednizon, prednizolon, metil-prednizolon, dexametazon stb.	AML, CML, ALL, CLL, NHL, HL, MM, prosztatarák	Hyperglykaemia	Nagyon gyakori (34–94%)
			T2DM-szerű diabetes	Gyakori
Interferonok (IFN)	Interferon-α, interferon-α2b	Melanoma, RCC, CML, MM, FL, HCL	Hyperglykaemia	Ritka/nagyon ritka (~0,01%)
			T1DM-szerű diabetes	Nagyon ritka

*A diabetogén nemkívánatos hatás súlyossági fokozatai (NCI CTCAE, version 5.0/2017 és Joharatnam-Hogan és mtsai, 2022): grade 1–4. fokú hyperglykaemia ($2 \times \text{FPG} > 6 \text{ mmol/l}$ és/vagy $2 \times \text{RPG} \geq 12,0 \text{ mmol/l}$, tünetmentes állapot – életveszélyes szövödmények [DKA, HHNS]), diabetes ~ grade 3–4. fokú hyperglykaemia ($1 \times \text{FPG} > 13,9 \text{ mmol/l}$ és/vagy $2 \times \text{RPG} \geq 16,0 \text{ mmol/l} \pm$ hospitalizáció \pm életveszélyes szövödmény, illetve saját opciók szerint \pm nem rendeződik két kemoterápiás kezelés közt)

**Alkalmazási előírás/randomizált kontrollált vizsgálatok alapján a gyakoriság megjelölése: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($< 1/10 - \geq 1/100$), nem gyakori ($< 1/100 - \geq 1/1000$), ritka ($< 1/1000 - \geq 1/10\,000$), nagyon ritka ($1/10\,000 >$), NA (nincs elég adat, vagyis azokból a pontos gyakoriság nem állapítható meg)

(Saját táblázat)

ALL = heveny lymphoblastos leukaemia; AML = heveny myeloblastos leukaemia; CLL = krónikus lymphocytás leukaemia; CML = krónikus myelocytás leukaemia; CRC = vastag- és végbélrák; CTCAE = (Common Terminology Criteria for Adverse Events) a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai; DKA = diabeteses ketoacidosis; FL = follicularis lymphoma; FPG = éhomi plazmaglükóz; GBM = glioblastoma multiforme; GIST = gastrointestinalis stromatumor; HCC = májsejtes rák; HCL = szőrös sejtes leukaemia; HHNS = hyperosmolaris hyperglykaemiás nem ketosisos szindróma; HL = Hodgkin-lymphoma; HNSCC = fej-nyaki laphámsejtes rák; MCL = köpenysejtes lymphoma; MEK = mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris szignál szabályozta kináz; MM = myeloma multiplex; mTOR = a rapamicin célpontja emlősekben; MTC = medullaris pajzsmirigyrák; NCI = Nemzeti Rákkutató Intézet (USA); NHL = non-Hodgkin-lymphoma; NSCLC = nem kisesejtes tüdőrák; PI3K = foszfatidilinozitol-3-kináz; PNET = hasnyálmirigy neuroendokrin tumor; RAF = patkánysarcoma virális onkogén homológ-B1; RCC = vesesejtes rák; RPG = random plazmaglükóz; SCLC = kisesejtes tüdőrák; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

„nagyon gyakran”, 2–60%-os gyakorisággal okozhatnak szekunder hyperglykaemiát. A *PAM-inhibitorok* közül a PI3K-gátlók (alpelisib, duvelisib, kopanlisib, pilarisib, idelalisib stb.) 28–37%-ban, az AKT-gátlók (kapivaszertib, ipataszertib stb.) 23–46%-ban és az mTOR-gátlók (everolimus, temsirolimus) 12–50%-ban válhatnak ki szignifikáns, új vagy súlyosbodó hyperglykaemiát, esetleg tranzienst T2DM-szerű szekunder diabetest, melyek jellemzően már az első gyógyszerbeadás után jelentkeznek [14–16]. Míg a PI3K- és AKT-gátlók hyperglykaemiát okozó effektusa elsősorban az inzulinrezisztencia fokozásán alapul, addig az mTOR-inhibitorok esetében e hatás mellett a β -sejtek inzulinszekréciójának csökkentése is számottevő kiváltó tényező [17, 18]. A *PI3K-gátlók* által indukált hyperglykaemia a legtöbbször átmeneti és enyhe lefolyást mutat [49], de fontos megbizonyosodni arról, hogy a vércukorszint valóban normalizálódik-e az onkoterápia abbahagyása után [16, 17]. Néhány esetben súlyos formában, akár HHNS/DKA kíséretében is jelentkezhet. Kezelésére a diéta mellett MET \pm SGLT2i/DPP4i adása preferált, de fenyegető életveszéllynél inzulin beállítása is indokolt lehet. Itt szükséges megjegyezni, hogy az inzulin alkalmazása PI3K-gátlók mellett nagy fokú óvatosságot igényel, mivel újraindíthatja a PAM-utat, ezáltal a tumorsejtek proliferációjához vezetve megfordíthatja a PI3K-inhibitorok daganatellenes effektusát [69]. Az *mTOR-inhibitorok* részben közvetlenül károsítják a hasnyálmirigy β -sejtjeit, és csökkentik az inzulinszekréciót, részben fokozzák a perifériás inzulinrezisztenciát, ezáltal idézhetnek elő hyperglykaemiát és T2DM-szerű szekunder diabetest [70]. Ezen nemkívánatos hatások jellemzően az mTOR-gátló kezelés első 6 hetében jelentkeznek, enyhék és reverzibilisek, az onkoterápia leállításával a legtöbb esetben spontán megszűnnek. HHNS és DKA csak ritkán fordul elő. Csökkentett szénhidráttartalmú étrend és MET \pm SGLT2i átmeneti alkalmazása általában elegendő [15–17]. Esetenként inzulin adása is indokolt lehet, de ez a PI3K-gátlóknál jelzett okból óvatosságot igényel. A betegek hyperglykaemiás tünetekkel kapcsolatos edukációja kezelés előtt erősen ajánlott. A PI3K- és mTOR-gátló terápiák alatt az éhomi vércukorszintet és a HbA_{1c}-értéket protokoll szerint rendszeresen ellenőrizni szükséges, különösen az idős (≥ 75 év), elhízott (BMI ≥ 30), praediabeteses és diabeteses betegeknél, mivel a szénhidrátháztartás zavarára való kései reagálás veszélyeztetheti az onkoterápia dózisintenzitását [14, 15]. A 3. táblázatban a specifikus vagy gyakori diabetogén effektust előidéző antineoplasztikumokat összesítettük.

Következtetés

Jelen munkánkban a cukorbetegség és a hyperglykaemia daganatterápiákra gyakorolt hátrányos hatásait, illetve a tumorelles kezelés által előidézett magas vércukorszint és szekunder diabetes főbb klinikai jellemzőit foglaltuk össze. Ezenkívül összegző módon áttekintettük a

– diabetogén hatás tekintetében – jelentősebb daganatellenes gyógyszerceportokat. A klasszikus citosztatikus terápiák, az endokrin manipulációk és a molekulárisan célzott biológiai kezelések glükometabolikus sajátosságait nagyobb részletességgel további közleményeinkben mutatjuk be. Kutatásunk során, a teljesség igénye nélkül, közel 300, az onkológiai betegellátásban használatos gyógyszerkészítmény törzskönyveit és a rájuk vonatkozó szakirodalmi adatokat áttekintve minden harmadik hatóanyagnál, azaz 90-nél több esetben találtunk különböző súlyosságú és gyakoriságú diabetogén effektust. Tapasztalataink szerint a vizsgált gyógyszerek szénhidrátháztartást kedvezőtlenül befolyásoló, nemkívánatos hatásainak súlyossága változó mértékűnek bizonyult, a leggyakrabban észlelt, enyhe és átmeneti hyperglykaemiától a jóval ritkább, súlyos, irreverzibilis, manifeszt diabetesig terjedt. A daganatellenes kezelések alatt újonnan kialakult szénhidrátanyagcsere-zavarok többsége a biológiai, kemo- és endokrin terápiák leállításával általában megszűnik, viszont előre jelezhetik a cukorbetegség későbbi manifesztációját. Ezenkívül gyakran előfordul a korábban nem ismert, latens glükometabolikus zavarok onkológiai kezelések hatásaként bekövetkező manifesztációja, illetve a régóta ismert praediabetes és diabetes aktív onkoterápia okozta súlyosbodása is, bár a nagy tumortömeg és a súlyos cachexia esetenként ezzel ellentétesen hathat, ami az antidiabetikus terápia egyénre szabott módosítását teheti szükségessé.

A tumorelles gyógyszerek indukálta hyperglykaemia és diabetes a rosszindulatú daganatos megbetegedések megnövekedett mortalitásával jár. A szénhidrát-anyagcsere szabályozásának romlása közvetlenül befolyásolja a daganatterápiák hatékonyságát, mivel elősegíti a gyógyszer okozta toxicitás és a kemorezisztencia kialakulását. A hyperglykaemiás szövődmények a kemoterápia megszakítását, halasztását és dózisredukcióját tehetik szükségessé, ami értelemszerűen rontja az aktív onkológiai kezelések dózisintenzitását, daganatellenes effektusát. A normoglykaemiás állapot elérése tehát fontos feltétele a tumorelles kezelés hatékonyságának, a malignus folyamatok daganatterápiákkal szembeni szenzitizálásának, a kemorezisztencia áttörésének, a citosztatikumok okozta toxicitás mérséklésének, a tolerancia javításának, ezáltal a prognózis optimalizálásának. Az onkoterápiák által kiváltott magas vércukorszint és másodlagos cukorbetegség szűrési stratégiái közé tartozik a vér glükózszintjének éhomi és véletlenszerű mérése, a HbA_{1c}-érték rendszeres ellenőrzése, valamint szükség esetén OGTT elvégzése és a C-peptid-szint meghatározása. A szekunder hyperglykaemia kezelése – amennyiben ezt a terápia antitumor-effektusának megőrzése lehetővé teszi – a kiváltó ágens átmeneti megvonásával vagy végleges leállításával, esetleg másik készítményre váltásával, illetve annak hatóanyagától függően inzulin és/vagy OAD indításával kezdődik. A glükózanyagcsere zavarának elhúzódásakor a szénhidrátszegény diéta és OAD-ok beállítása általában elegendő (TKI, PAM-gátlók stb.), viszont szteroidok és

ICI etiológiai szerepe esetén az inzulin hosszabb távú alkalmazása preferálható.

A klasszikus kemoterápiák, endokrin daganatellenes szerek és modern biológiai kezelések indukálta hyperglykaemia és cukorbetegség szempontjából magas kockázatnak kitett pácienseknél lehetőleg kerülni kell a diabetogén hatóanyagok társítását, illetve azokat a daganatterápiás ágenseket, amelyek saját maguk is diabetogének, és/vagy mellettük glükokortikoidok egyidejű alkalmazása szükséges. Ha a szteroid kihagyása nem lehetséges, célszerű a rövid idejű, parenteralis adagolási formát választani a tartósabb hatású orális bevittel szemben. A jövőben ajánlatos lenne jól megtervezett klinikai tanulmányok keretében meghatározni azokat a betegjellemzőket, tumortípusokat, daganatellenes hatóanyagokat és kemoterápiás protokollokat, amelyek a szekunder hyperglykaemia és a diabetes fokozott kockázatával járhatnak. Ez nagyban segíthetné a rizikócsoporthoz tartozó rákbetegek azonosítását, akiknél a szénhidrátháztartás szoros monitorozására és a glükometabolikus zavarok szűrésére fokozott figyelmet szükséges fordítani. Az onkológiai és diabetológiai terápiákkal kapcsolatban rohamosan bővülő ismeretanyag elősegíti az *onkodiabetológia* mint új tudomány megszületését, melynek középpontjában a daganatos cukorbetegség és a diabeteses rákbetegek molekulárisan tervezett és metabolikusan optimalizált, személyre szabott és komplex ellátása áll. Magában foglalja a daganatellenes terápiák diabetogén hatásainak és a diabetológiai gyógyszerek onkoterápiát befolyásoló hatásainak megfelelő menedzselését. Céljai közt szerepel az életminőség, a progressziómentes és teljes túlélés szempontjából a legoptimálisabb citosztatikum/antidiabetikum kombinációk megtalálása, kifejlesztése és alkalmazása, a rákbetegek diabetesének megelőzése és praediabeteses állapotainak kontrollálása, valamint a glükometabolikus zavarban szenvedő páciensek tumorprevenciója is. Működését – szükség esetén egyéb érintett szakterületek orvosait bevonva – elsősorban az onkológusok, valamint az endokrinológusok és diabetológusok szoros együttműködésére alapozza (onkoteam/interdiszciplináris team). Segítségével a daganatellenes terápiák individualizálása mellett így a vércukorkontrollt is az adott beteghez lehet igazítani, aminek révén még hatékonyabban lehet megelőzni az aktív onkológiai kezelések megszakításához vezető akut glykaemiás szövődményeket, ezáltal is javítva a tumoros páciensek életkilátásait.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. R. J.: Az első (levelező) szerző végezte az irodalomkutatást és írta a közlemény szövegét. V. B., G. A., R. B., W. R., F. N.: Társaszerzők, a közlemény saját szakterületüket érintő részeit ellenőrizték, azok kiegészítésében tevőlegesen segítettek. P. B.:

A közlemény egészét ellenőrizte, a kiegészítések írásában tevőlegesen is részt vett. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Lyon, 2021. Available from: <http://gco.iarc.fr> [accessed: 2022. May 9].
- [2] Organisation for Economic Co-operation and Development. Paris. Available from: <http://data.oecd.org> [accessed: 2022. May 9].
- [3] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Brussels. Available from: <http://diabetesatlas.org>.
- [4] Ling S, Brown K, Miksa JK, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: a meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. *Diabetes Care* 2020; 43: 2313–2322.
- [5] Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 diabetes and cancer: an umbrella review of observational and mendelian randomization studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021; 30: 1218–1228.
- [6] Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 800995.
- [7] Van Soom T, El Bakkali S, Gebruers N, et al. The effects of chemotherapy on energy metabolic aspects in cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr*. 2020; 39: 1863–1877.
- [8] Schiessel DL, Baracos VE. Barriers to cancer nutrition therapy: excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumour products and chemotherapy. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77: 394–402.
- [9] Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, et al. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K–Akt–mTOR pathway. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2919–2928.
- [10] Lin CM, Huang HL, Chu FY, et al. Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and anti-diabetic therapy: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0125421.
- [11] De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Curr Probl Cancer* 2020; 44: 100488.
- [12] Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017; 147: 167–180.
- [13] Levy A, Doyen J. Metformin for non-small cell lung cancer patients: opportunities and pitfalls. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 125: 41–47.
- [14] Joharatnam-Hogan N, Chambers P, Dhatariya K, et al. A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. *Diabet Med*. 2022; 39: e14636.
- [15] Hwangbo Y, Lee EK. Acute hyperglycemia associated with anti-cancer medication. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017; 32: 23–29.
- [16] Yim C, Mansell K, Hussein N, et al. Current cancer therapies and their influence on glucose control. *World J Diabetes* 2021; 12: 1010–1025.
- [17] Shariff AI, Syed S, Shelby RA, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes. *J Mol Endocrinol*. 2019; 62: R187–R199.
- [18] Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, et al. Therapy of endocrine disease: endocrine-metabolic effects of treatment with multikinase inhibitors. *Eur J Endocrinol*. 2021; 184: R29–R40.
- [19] Wu PK, Becker A, Park JI. Growth inhibitory signaling of the Raf/MEK/ERK pathway. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 5436.

- [20] Pikó B, Bánhegyi RJ, Bassam A, et al. Are we aware of the concept and correct treatment of cachexia? [Tisztában vagyunk-e a cachexia fogalmával és korrekt kezelésével?] *Onkológia* 2011; 1: 183–186. [Hungarian]
- [21] Bánhegyi RJ, Rus-Gal PO, Nagy ÁK, et al. Antidiabetic therapy – a new possibility in the complex therapy of cancer? [Antidiabetikus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában?] *Magy Onkol.* 2010; 54: 315–323. [Hungarian]
- [22] Brunello A, Kapoor R, Extermann M. Hyperglycemia during chemotherapy for hematologic and solid tumors is correlated with increased toxicity. *Am J Clin Oncol.* 2011; 34: 292–296.
- [23] Morganstein DL, Tan S, Gore M, et al. Prevalence of diabetes in patients admitted to a cancer hospital. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2012; 12: 178–180.
- [24] Hershey DS. Importance of glycemic control in cancer patients with diabetes: treatment through end of life. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017; 4: 313–318.
- [25] Park JH, Kim HY, Lee H, et al. A retrospective analysis to identify the factors affecting infection in patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2015; 19: 597–603.
- [26] Zylla D, Gilmore G, Eklund J, et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on health care utilization, infection risk, and survival in patients with cancer receiving glucocorticoids with chemotherapy. *J Diabetes Complications* 2019; 33: 335–339.
- [27] Liu X, Ji J, Sundquist K, et al. The impact of type 2 diabetes mellitus on cancer-specific survival: a follow-up study in Sweden. *Cancer* 2012; 118: 1353–1361.
- [28] Attili VS, Bapsy PP, Dadhich HK, et al. Impact of diabetes on cancer chemotherapy outcome: a retrospective analysis. *Int J Diab Dev Ctries* 2007; 27: 122–128.
- [29] Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, et al. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2170–2176.
- [30] Duan W, Shen X, Lei J, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 461917.
- [31] Yang IP, Miao ZF, Huang CW, et al. High blood sugar levels but not diabetes mellitus significantly enhance oxaliplatin chemoresistance in patients with stage III colorectal cancer receiving adjuvant FOLFOX6 chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; 11: 1758835919866964.
- [32] Lee JO, Kang MJ, Byun WS, et al. Metformin overcomes resistance to cisplatin in triple-negative breast cancer (TNBC) cells by targeting RAD51. *Breast Cancer Res.* 2019; 21: 115.
- [33] Saraei P, Asadi I, Kakar MA, et al. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 3295–3313.
- [34] Ahn HR, Kang SY, Youn HJ, et al. Hyperglycemia during adjuvant chemotherapy as a prognostic factor in breast cancer patients without diabetes. *J Breast Cancer* 2020; 23: 398–409.
- [35] Lega IC, Austin PC, Fischer HD, et al. The impact of diabetes on breast cancer treatments and outcomes: a population-based study. *Diabetes Care* 2018; 41: 755–761.
- [36] Lee SY, Kurita N, Yokoyama Y, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1385–1390.
- [37] Feng JP, Yuan XL, Li M, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study. *Colorectal Dis.* 2013; 15: 27–33.
- [38] Ji GY, Jin LB, Wang RJ, et al. Incidences of diabetes and prediabetes among female adult breast cancer patients after systematic treatment. *Med Oncol.* 2013; 30: 687.
- [39] Nomiya T, Yanase T. Secondary diabetes. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 2008–2012.
- [40] Yim C, Hussein N, Arnason T. Capecitabine-induced hyperosmolar hyperglycaemic state. *BMJ Case Rep.* 2021; 14: e241109.
- [41] Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia associated with targeted oncologic treatment: mechanisms and management. *Oncologist* 2016; 21: 1326–1336.
- [42] Kyriacou A, Melson E, Chen W, et al. Is immune checkpoint inhibitor-associated diabetes the same as fulminant type 1 diabetes mellitus? *Clin Med (Lond).* 2020; 20: 417–423.
- [43] Yun K, Daniels G, Gold K, et al. Rapid onset type 1 diabetes with anti-PD-1 directed therapy. *Oncotarget* 2020; 11: 2740–2746.
- [44] Gaudy C, Clévy C, Monestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: e182–e183.
- [45] Valdez-Hernández P, Pérez-Díaz I, Soriano-Ríos A, et al. Pancreatogenic diabetes, 2 onset forms and lack of metabolic syndrome components differentiate it from type 2 diabetes. *Pancreas* 2021; 50: 1376–1381.
- [46] Yang J, Jia B, Yan J, et al. Glycaemic adverse drug reactions from anti-neoplastics used in treating pancreatic cancer. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20: 1422–1427.
- [47] Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016; 9: 311–315.
- [48] Chai X, Chu H, Yang X, et al. Metformin increases sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine by reducing CD133+ cell populations and suppressing ERK/P70S6K signaling. *Sci Rep.* 2015; 5: 14404.
- [49] Yang Q, Chen C, Ran J. Capecitabine-induced severe diabetes and hypokalemia: a case report. *J Med Case Rep.* 2022; 16: 163.
- [50] Zhang M, Bostrom B. Allopurinol reverses mercaptopurine-induced hypoglycemia in patients with acute lymphoblastic leukemia. *F1000Res.* 2019; 8: 176.
- [51] Sharma PK, Misra AK, Singh V, et al. Cyclophosphamide and epirubicin-induced diabetes mellitus in breast cancer: a rare occurrence. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016; 7: 146–148.
- [52] Ikemura M, Hashida T. Effect of hyperglycemia on antitumor activity and survival in tumor-bearing mice receiving oxaliplatin and fluorouracil. *Anticancer Res.* 2017; 37: 5463–5468.
- [53] Rescigno P, di Lorenzo G. The potential detrimental effect of corticosteroids in prostate cancer. *Future Oncol.* 2014; 10: 325–327.
- [54] Kritharis A, Bradley TP, Budman DR. Association of diabetes mellitus with arsenic trioxide (ATO) evaluated in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). *J Clin Oncol.* 2011; 29(15_Suppl): e19724.
- [55] Lancet JE, Moseley AB, Coutre SE, et al. A phase 2 study of ATRA, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin in patients with high-risk APL (SWOG 0535). *Blood Adv.* 2020; 4: 1683–1689.
- [56] Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf.* 2015; 38: 1153–1168.
- [57] Perez A, Jansen Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014; 6: 9–20.
- [58] Ye F, Wen J, Yang A, et al. The influence of hormone therapy on secondary diabetes mellitus in breast cancer: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2022; 22: e48–e58.
- [59] Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res.* 2012; 5: 161–168.
- [60] Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(Suppl 4): iv119–iv142. Erratum: *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv264–iv266.
- [61] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes* 2018; 67: 1471–1480.

- [62] Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1361–1375.
- [63] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 371–381.
- [64] Lu J, Yang J, Liang Y, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 1453.
- [65] Shieh SJ, Chou FC, Yu PN, et al. Transgenic expression of single-chain anti-CTLA-4 Fv on beta cells protects nonobese diabetic mice from autoimmune diabetes. *J Immunol.* 2009; 183: 2277–2285.
- [66] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 1714–1768.
- [67] Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr Connect.* 2020; 9: R207–R228.
- [68] Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the management of people with diabetes and cancer. *Diabet Med.* 2019; 36: 795–802.
- [69] Liu P, Cheng H, Roberts TM, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8: 627–644.
- [70] Kakiuchi Y, Yurube T, Kakutani K, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 but not mTORC2 protects against human disc cellular apoptosis, senescence, and extracellular matrix catabolism through Akt and autophagy induction. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27: 965–976.

(Bánhegyi Róbert János dr.,
Gyula, Semmelweis u. 1., 5700
e-mail: dr.banhegyi.robert@gmail.com)

„Levis est Fortuna: cito reposcit quod dedit.”
(Fortuna ingatag: hamar visszaveszi, amit ad.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)