

# Gestione del paziente con diabete e cancro: è tempo di un approccio dedicato/integrato

Laura Sciacca, Agostino Milluzzo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101a>

## INTRODUZIONE

Diabete e cancro sono malattie diffuse e dalla prevalenza in continua crescita. Attualmente i pazienti affetti da diabete nel mondo sono circa 400 milioni, la maggior parte affetta da diabete mellito di tipo 2 (T2D) e si prevede un aumento fino a 650 milioni nei prossimi due decenni (1). Il rapporto mondiale dell'*International Agency for Research on Cancer* ha indicato 18 milioni di nuovi casi di cancro e quasi 10 milioni di decessi correlati al cancro nel 2018 (2). Entrambe le malattie hanno una complessa patogenesi multifattoriale e condividono molti fattori di rischio (sedentarietà, obesità, alcol e assunzione di tabacco, invecchiamento) (2-3). Negli ultimi decenni, la diffusione dello stile di vita occidentale ha favorito un rapido aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità e delle condizioni sfavorevoli ad essi correlati come iperinsulinemia, iperglicemia, aumento di citochine infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, TGF- $\beta$ ), tutte coinvolte nell'eziopatogenesi sia del T2D sia del cancro (2-4). In particolare, l'iperinsulinemia favorisce la crescita cellulare e, insieme ai fattori sopra citati, la progressione e l'aggressività del cancro (4-7). Inoltre, è noto che la maggior parte delle cellule tumorali iperesprimono l'isoforma A del recettore dell'insulina (IR-A) e sono più sensibili all'effetto mitogeno dell'insulina rispetto agli effetti prevalentemente metabolici dell'isoforma B del recettore insulinico (IR-B) (4-5, 8).

I malati di cancro in una percentuale compresa tra l'8 e il 18% sono anche affetti da diabete (9). A conferma dell'influenza reciproca delle due patologie, dati osservazionali mostrano un aumento del rischio di cancro (fegato, mammella, pancreas, colon-retto, vescica, endometrio) nei soggetti diabetici (10-11). Inoltre, i pazienti con diabete presentano una più elevata mortalità cancro-specifica a causa di una maggiore predisposizione alle infezioni, un'aumentata mortalità intra- e post-operatoria e una maggiore tossicità delle terapie anti-tumorali (12-14). In aggiunta, la complessità di tali pazienti, soprattutto in

## FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

caso di comorbidità micro- e macro-vascolari, potrebbe costringere all'utilizzo di chemioterapici a dosaggi subottimali, riducendone l'efficacia e quindi la sopravvivenza del paziente. Infine, i sopravvissuti al cancro avrebbero un aumentato rischio di diabete, in particolare nei pazienti con cancro pancreatico, renale, epatico, colo-rettale e mammario, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio (15-16).

La gestione clinica dei pazienti con diabete e cancro presenta diverse criticità (17). Sul versante diabetologico, i maggiori problemi riguardano il livello di controllo glicemico da perseguire, i farmaci da utilizzare e la gestione delle complicanze croniche. Per quanto riguarda l'ambito oncologico, gli aspetti critici sono relativi alla gestione delle terapie antitumorali in rapporto alle eventuali complicanze croniche del diabete, agli effetti sulla glicemia della terapia steroidea di supporto, alla gestione di aspetti nutrizionali (mancanza di appetito, vomito, nutrizione artificiale) e il fine vita.

A complicare la gestione clinica dei pazienti con diabete e cancro vi è l'attuale mancanza di protocolli clinici e linee guida standardizzate.

Questa rassegna riassume le evidenze più recenti relative alla gestione della malattia "cancro-diabete" con l'obiettivo di fornire ai clinici uno strumento aggiornato per la cura di questi pazienti.

## GESTIONE DEL COMPENSO GLICEMICO

La gestione del cancro focalizza l'attenzione di medici e pazienti. Tuttavia, il compenso glicemico dei pazienti affetti da cancro e diabete non può essere sottovalutato. Studi osservazionali indicano che il diabete, se non controllato, influenza negativamente la prognosi del cancro riducendo durata di remissione e sopravvivenza (18-23). Una meta-analisi di 23 studi di Barone et al. (12) ha dimostrato un aumento del 41% di mortalità nei malati di cancro affetti anche da diabete, in particolare nei soggetti con cancro mammario, dell'endometrio e del colon-retto (HR: 1,76; 1,61 e 1,32, rispettivamente) (12). I motivi sono molteplici: il diabete, soprattutto se in presenza di complicanze renali, cardiovascolari e neuropatiche, aumenta il rischio di infezioni, mortalità operatoria e post-operatoria, la tossicità delle terapie e peggiora lo stato nutrizionale e il *performance status* (9, 12-14).

## Target glicemici

La scelta degli obiettivi glicemici dovrebbe essere guidata principalmente dall'aspettativa di vita e dalle comorbidità del paziente.

In caso di aspettativa di vita inferiore a cinque anni, la priorità consiste nell'evitare le complicanze acute del diabete (ipoglicemia, chetoacidosi, sindrome iperglicemica iperosmolare), ridurre i sintomi osmotici correlati all'iperglicemia (poliuria, polidipsia, disidratazione) e le infezioni (24). Di contro, la prevenzione delle complicanze croniche micro- e macro-vascolari diventa secondaria. Target di emoglobina glicata (HbA1c) tra l'8-9% con valori di glicemia compresi tra 120-270 mg/dL possono considerarsi ragionevoli (25-26).

Nei soggetti con aspettativa di vita molto breve (giorni o settimane) i valori di glicemia dovrebbero essere mantenuti entro un intervallo compreso tra 180-360 mg/dL (26-27).

Negli ultimi decenni, grazie al miglioramento delle procedure di diagnosi precoce e delle terapie antitumorali, una percentuale crescente di pazienti affetti da cancro ha una lunga aspettativa di vita e può anche guarire. In tali casi, gli obiettivi glicemici da perseguire sono simili a quelli dei pazienti diabetici non affetti da cancro (24).

## Farmaci per il diabete

Allo stato attuale, non esistono raccomandazioni specifiche sulla gestione della terapia del diabete nei pazienti affetti da cancro. Pertanto, le decisioni terapeutiche si basano sul quadro clinico generale di ciascun paziente e delle caratteristiche delle classi di farmaci disponibili (rapidità d'insorgenza dell'effetto euglicemizzante, eventi avversi, potenziali interazioni con le terapie antitumorali, influenza sul rischio di progressione o recidiva del cancro) (28).

L'insulina è spesso praticata nei pazienti affetti da T2D e cancro. La sua efficacia e rapida insorgenza d'azione sono particolarmente utili in caso di iperglicemia grave. Inoltre, la flessibilità dello schema insulinico ben si adatta al trattamento dell'iperglicemia acuta e intermittente, conseguenza dell'utilizzo dei chemioterapici antitumorali - soprattutto se somministrati ciclicamente - e dei glucocorticoidi (GC), frequentemente utilizzati nella terapia di supporto per ridurre i sintomi collaterali della chemioterapia, contrastare il dolore, oppure come componenti della chemioterapia nei tumori ematologici (9).

Nei pazienti con iperglicemia prevalentemente post-prandiale gli analoghi dell'insulina a breve durata d'azione (lispro, aspart, glulisine) sono da preferire per le loro caratteristiche farmacocinetiche: rapida insorgenza d'azione e possibilità di somministrazione anche subito dopo la fine del pasto ben si prestano alle esigenze dei pazienti con nausea, vomito e difficoltà ad alimentarsi, in cui l'assunzione di cibo è molto variabile e poco prevedibile (9, 29).

Nei casi in cui è necessaria una correzione anche della glicemia a digiuno potrebbe essere necessario un regime insulinico basal-bolus. Degludec e glargine 300 U/mL sono da preferire per la loro maggiore flessibilità nei tempi di somministrazione rispetto a glargine 100 U/mL e detemir (9, 30).

Di contro, la gestione della terapia con insulina, soprattutto in pazienti naïve o con diabete di nuova insorgenza, risulta spesso complessa determinando un ulteriore carico emotivo e assistenziale. Il paziente o chi lo assiste devono essere adeguatamente formati riguardo all'autocontrollo glicemico, ad una corretta tecnica di iniezione dell'insulina e alla sua titolazione. L'ipoglicemia resta il principale effetto collaterale dell'insulina, soprattutto in un regime basal-bolus.

Le evidenze sugli effetti cancerogeni degli analoghi dell'insulina ad azione prolungata sono incerte e talvolta contrastanti. Considerando la carenza di dati conclusivi a riguardo, la decisione di utilizzare gli analoghi dell'insulina ad azione prolungata nei pazienti diabetici con cancro deve essere valutata singolarmente sulla base dei rischi metabolici e non metabolici (31-34).

I farmaci secretagoghi orali (sulfoniluree e glinidi), stimolando la secrezione di insulina endogena, rappresentano un'alternativa all'insulina. Tuttavia, l'iperinsulinemia che ne deriva può determinare episodi ipoglicemici ed aumento ponderale.

Tra le sulfoniluree andrebbero preferite le molecole a breve durata d'azione (gliclazide) per l'efficacia sulla glicemia post-prandiale e il minor rischio di ipoglicemia rispetto a glibenclamide, glimepiride e glipizide (34-35).

Nei pazienti in cui l'introito alimentare non è prevedibile o varia da pasto a pasto, la repaglinide, meglitinide con effetto secretagogo di breve durata, a rapida insorgenza e con diverse posologie disponibili (0,5- 1 e 2 mg), potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica (29).

Le evidenze sul rischio di cancro nei pazienti trattati con secretagoghi sono contrastanti e non univoche. Alcuni studi osservazionali hanno mostrato un aumento del rischio di cancro mammario, studi successivi, meglio disegnati, hanno mitigato tale rischio e confinato all'uso di glibenclamide (3, 36). Di contro, esistono evidenze su un rischio ridotto di cancro ovarico e prostatico correlato all'assunzione di sulfoniluree (3).

In caso di iperglicemia post-prandiale di lieve entità, l'acarbose, inibitore dell'alfa-glucosidasi che riduce l'assorbimento dei carboidrati nell'intestino tenue, rappresenta un'alternativa terapeutica. Rispetto all'insulina e ai secretagoghi ha un minore effetto sui livelli di glicemia post-prandiale, ma anche un rischio molto più basso di ipoglicemia. Tuttavia, l'effetto lieve sulla glicemia e la possibile presenza di eventi avversi intestinali (flatulenza, dolore addominale e diarrea) ne limita l'uso nei pazienti oncologici (9).

L'uso degli insulino-sensibilizzanti (metformina e pioglitazone) nei pazienti affetti da T2D e cancro è supportato dal razionale di contrastare l'insulino-resistenza, che può essere peggiorata dall'utilizzo di alcuni farmaci antineoplastici e dai GC.

Una grande mole di dati è disponibile sull'uso della metformina, biguanide ampiamente utilizzata nei pazienti con T2D. Oltre agli effetti euglicemizzanti, studi preclinici e clinici ne hanno evidenziato proprietà antitumorali. In vitro, la metformina riduce la proliferazione delle cellule tumorali, la transizione epitelio-mesenchimale e induce l'apoptosi (36). Molteplici studi osservazionali hanno mostrato che l'utilizzo di metformina riduce sia il rischio di insorgenza di diverse neoplasie maligne (colon-retto, mammella, prostata, fegato, stomaco pancreas, ovaie) che di mortalità cancro-correlata (10, 37-38). Inoltre, l'uso della metformina è stato associato ad un'aumentata radiosensibilità dei tessuti tumorali: una meta-analisi di 17 studi di coorte, che ha incluso circa 14.000 pazienti con diversi tipi di cancro (prostata, testicolo, retto, polmone, esofago e fegato), ha osservato nei pazienti in terapia con metformina una migliore risposta dei tessuti tumorali alla radioterapia e una migliore sopravvivenza globale (39). Sebbene tali evidenze, derivate da studi clinici retrospettivi, non siano abbastanza forti per raccomandare l'uso della metformina in tutte le persone con diabete e cancro, il suo utilizzo è ragionevole in assenza di eventi avversi (disturbi gastrointestinali)

o controindicazioni (insufficienza renale cronica, somministrazione di mezzo di contrasto per il rischio di nefropatia acuta e ipossia sistemica) (24, 40).

Altra classe di insulino-sensibilizzanti orali sono i tiazolidinedioni (TZD). Il pioglitazone, unica molecola disponibile in commercio, ha dimostrato una certa sicurezza nei pazienti oncologici, ad eccezione di un possibile aumento del rischio di cancro alla vescica osservato in studi sugli animali e che successivi studi osservazionali e di meta-analisi non hanno escluso né confermato (41-43). Pertanto, l'uso di pioglitazone deve essere evitato nei pazienti con cancro vescicale o ematuria non studiata (3, 44). Per quanto riguarda l'efficacia sulla glicemia, la lenta insorgenza d'azione potrebbe essere un inconveniente nei pazienti con iperglicemia acuta e grave.

#### **Nuove classi di farmaci per il diabete**

Gli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP4-I) e gli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP1-RA) che agiscono modulando il sistema incretinico, sono sempre più utilizzati nella terapia del T2D e potenzialmente utili nei pazienti affetti anche da cancro. Studi preclinici e osservazionali hanno mostrato un possibile aumento del rischio di cancro alla tiroide e al pancreas correlato all'uso delle incretine (45-46). Tuttavia, tale rischio, evidenziato da studi con criticità metodologiche, è stato mitigato da successive osservazioni (47-49). I DPP4-I (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin) si caratterizzano per una insorgenza d'azione lenta ed un effetto lieve-moderato sulla riduzione della glicemia che possono limitarne l'utilizzo nei casi di iperglicemia acuta o moderata-grave. I pochi dati disponibili relativi all'influenza del DPP4-I sulla prognosi del cancro hanno evidenziato un profilo di sicurezza di questi farmaci sul rischio di progressione, recidiva e mortalità della neoplasia (50-51).

I GLP1-RA (exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide) sono più efficaci nel ridurre il livello di glucosio rispetto ai DPP4-I. Tuttavia, possono determinare la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali (mancanza di appetito, nausea, vomito e perdita di peso) indesiderabili in pazienti con cancro.

La più recente classe di ipoglicemizzanti orali, gli inibitori del trasportatore di sodio glucosio-2 (SGLT2-I) (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin), riduce i livelli di glucosio plasmatico inibendone il rias-

sorbimento renale e aumentandone l'escrezione urinaria. Questi farmaci non solo non aumentano il rischio di cancro (52-53), ma studi preclinici hanno indicato, principalmente per canagliflozin, un interessante effetto antiproliferativo a carico delle cellule tumorali epatiche (54-56). Gli SGLT2-I sono potenzialmente utili per il trattamento del diabete nei pazienti oncologici, sebbene sia necessario tenere in mente il possibile rischio di infezioni genito-urinarie, la deplezione di volume e la chetoacidosi diabetica euglicemica.

#### **TERAPIE ANTITUMORALI E GESTIONE DEL DIABETE**

Tra gli effetti collaterali dei farmaci antitumorali si annoverano anche quelli a carico del metabolismo glucidico. Inoltre, tali terapie possono incidere, in maniera indipendente dal compenso glicemico, sull'insorgenza e la progressione delle complicanze micro e macro-vascolari correlate al diabete (57-58).

#### **Effetti sul compenso glicemico**

Le terapie antitumorali possono peggiorare il controllo glicemico in pazienti già diabetici o indurre iperglicemia transitoria o permanente in soggetti con una normale tolleranza ai carboidrati prima della diagnosi di cancro (16). In quest'ultimo caso, per distinguere un'iperglicemia insorta durante il trattamento antitumorale da una preesistente ma misconosciuta è utile valutare i livelli di HbA1c (9).

Sia i chemioterapici antitumorali sia le terapie di supporto possono influenzare negativamente l'omeostasi glicemica nei pazienti con cancro. I GC - comunemente impiegati per ridurre gli effetti collaterali delle terapie antitumorali o come componenti dello schema chemioterapico delle neoplasie ematologiche - inducono insulino-resistenza e quindi aumento della glicemia (57, 59).

La maggior parte delle evidenze sulla gestione della glicemia durante e immediatamente dopo i trattamenti antitumorali deriva da studi osservazionali e non sono disponibili raccomandazioni o linee guida specifiche. È noto che un controllo glicemico subottimale in corso di chemioterapia si traduce in un aumento del rischio di esiti sfavorevoli cancro-specifici e in una ridotta sopravvivenza (22-23). Inoltre, è importante raggiungere un compenso glicemico adeguato fin dall'inizio della chemioterapia: in una osservazione longitudinale di 12 settimane di

18 pazienti affetti da T2D con varie neoplasie solide e del sangue, è stato dimostrato che uno scarso controllo glicemico all'inizio della chemioterapia aumenta il rischio di eventi avversi (infezioni, ospedalizzazione, riduzione o interruzione della chemioterapia) (60).

Tuttavia, l'effetto sulla glicemia di molti farmaci chemioterapici non è del tutto noto e il loro impatto a breve termine sull'andamento della glicemia è incerto e difficile da prevedere (58, 61-62). I farmaci antitumorali possono influenzare il metabolismo del glucosio interferendo sia sulla sintesi o secrezione di insulina che sulla sensibilità all'insulina (9, 63) (Tab. 1).

Molti studi hanno valutato l'effetto dei chemioterapici antitumorali sull'insorgenza di nuovi casi di diabete (16). Di contro, sono poche le osservazioni, principalmente retrospettive, che hanno indagato l'effetto di tali terapie sui profili glicemici di pazienti con diabete già noto. Una meta-analisi di otto studi retrospettivi che ha incluso pazienti affetti da T2D con diversi tipi di cancro (prostata, mammella, stomaco, colon e mieloma multiplo) ha riportato un peggioramento dell'HbA1c dopo 12 e 24 mesi dall'inizio del trattamento per il cancro (61). Tale peggioramento è risultato più marcato nei pazienti con cancro prostatico in terapia di deprivazione androgenica con agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH), anti-androgeni steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamida, bicalutamida, nilutamida) per i ben noti effetti sfavorevoli sul peso corporeo, incremento della massa grassa e sensibilità insulinica (61, 64-68) (Tab. 1).

Recentemente il nostro gruppo ha valutato, in una casistica retrospettiva di 168 pazienti con T2D affetti da vari tipi di cancro, l'effetto a breve termine di vari farmaci antitumorali sul compenso glicemico (58). Nei sei mesi successivi all'inizio delle terapie antitumorali, l'HbA1c media è aumentata significativamente (da 7,1% a 7,5%,  $p < 0,005$ ) e in più di due terzi dei pazienti è stato osservato un aumento dei livelli di HbA1c superiore allo 0,5%. Inoltre, in metà dei pazienti è stato necessario potenziare la terapia anti diabete nella maggior parte dei casi introducendo l'insulina. Infine, valutando l'effetto di ciascuna classe di farmaci antitumorali sul controllo glicemico, è stato osservato un impatto negativo nei pazienti trattati con GC ad alte dosi, inibitori di mTOR, anticorpi citotossici,

agenti alchilanti, anti-microtubuli e antimetaboliti (58).

L'effetto sfavorevole dei GC sull'omeostasi del glucosio è ben noto ed è determinato da un'aumentata insulino-resistenza, gluconeogenesi epatica e da una ridotta secrezione di insulina (68-69) (Tab. 1). L'utilizzo di GC (prednisone, prednisolone, metilprednisolone e desametasone) in pazienti con T2D determina un marcato rialzo glicemico, principalmente post-prandiale. Pertanto, il paziente diabetico dev'essere informato sulla necessità di intensificare il monitoraggio della glicemia capillare per individuare e contrastare prontamente l'iperglicemia (24, 62, 70-71). In questi casi, l'uso di analoghi dell'insulina a breve durata d'azione rappresenta la prima scelta e si raccomanda la dose iniziale di 0,1 U/kg per pasto. Potrebbe essere necessario un dosaggio supplementare di insulina in base al livello di iperglicemia pre-prandiale (0,04 o 0,08 U/kg per pasto per valori glicemici pre-prandiali compresi tra 200-300 mg/dL o superiori a 300 mg/dL, rispettivamente) (72). Nei pazienti già in terapia insulinica, il bolo prandiale deve essere aumentato in base ai livelli di glucosio capillare (62). Nei pazienti che assumono GC in una singola somministrazione giornaliera, le indicazioni delle *Joint British Diabetes Societies* suggeriscono l'uso mattutino di insulina basale (dose iniziale di 0,4 U/kg) (82-83) o di sulfoniluree ad alte dosi (gliclazide fino a 240 mg al mattino e 80 mg alla sera) (73).

Gli inibitori di mTOR (everolimus, sirolimus, temsirolimus), utilizzati nel cancro della mammella, nel carcinoma a cellule renali avanzato e nei tumori neuroendocrini (NET), svolgono la loro azione antitumorale inibendo vie normalmente coinvolti nel metabolismo cellulare, proliferazione e angiogenesi (74-76). Tuttavia, tali molecole aumentano l'insulino-resistenza e i livelli di glicemia sia nei soggetti con che senza diabete (62, 77) (Tab. 1). L'everolimus induce iperglicemia nel 10-15% dei casi, richiedendo quindi una stretta sorveglianza glicemica nei pazienti che lo utilizzano (78) (Tab. 1).

Nell'ultimo decennio, nuove molecole che agiscono modulando la risposta del sistema immunitario alle cellule tumorali hanno acquisito un ruolo rilevante nel trattamento del melanoma metastatico, del carcinoma polmonare non a piccole cellule, del carcinoma a cellule renali, del carcinoma della vescica, del cancro della testa e del collo e dei linfomi (63).

**Tabella 1** ♦ **Effetti dei farmaci antitumorali sull'omeostasi glicemica**

FARMACI	GLICEMIA	HbA1c	MECCANISMO
<b>Agenti ormonali</b> - Agonisti GnRH ( <i>triptorelina, leuprorelina</i> ) - Anti-androgeni ( <i>ciproterone acetate, flutamide, bicalutamide, nilutamide</i> )	↑ [64]	↑ [68]	Aumentata Ins-Res
<b>Glucocorticoidi</b> ( <i>prednisone, prednisolone, metilprednisolone, desametasone</i> )	↑ [70, 71]	↑ [58, 71]	Aumentata Ins-Res
<b>Inibitori mTOR</b> ( <i>everolimus, sirolimus, temsirolimus</i> )	↑ [77]	↑ [58]	Aumentata Ins-Res
<b>ICIs</b> - Anticorpi Anti-CTLA-4 ( <i>ipilimumab</i> ) - Inibitori PDL-1 ( <i>atezolizumab, avelumab</i> ) - Inibitori PD-1 ( <i>nivolumab, pembrolizumab</i> )	↑ [89]	↑ [79]	Ridotta P/S Ins
<b>Analoghi della somatostatina</b> ( <i>octreotide, lanreotide, pasireotide</i> )	↑ (pasireotide) [83] ↓ (octreotide) [84]	↑ [83]	Ridotta P/S Ins Ridotta P/S Gluc
<b>L-asparaginasi</b>	↑ [85, 86]		Ridotta P/S Ins
<b>Agenti alchilanti</b> ( <i>cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamide, ecc.</i> )	↑ [87-89]	↑ [58]	Ridotta P/S Ins?
<b>Anti-microtubuli</b> ( <i>docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, vincristina, ecc.</i> )	↑ [87, 90]	↑ [58]	Ridotta P/S Ins?
<b>Anti-metaboliti</b> ( <i>5-fluorouracile, gemcitabina, capecitabina, metotrexate, ecc.</i> )	↑ [88, 91]	↑ [58]	Ridotta P/S Ins?
<b>Antracicline</b> ( <i>doxorubicina, epirubicina, ecc.</i> )	↑ [87]		Ridotta P/S Ins?

**Abbreviazioni:** GnRH, gonadotropin-releasing hormone; Ins-Res, insulino-resistenza; HbA1c, emoglobina glicosilata; mTOR, mammalian target of rapamycin; ICIs, immune checkpoint inhibitors; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte 4-antigen; PDL-1, programmed cell death ligand-1; PD-1 programmed cell death-1, P/S Ins, produzione/secrezione insulinica; P/S Gluc, produzione/secrezione glucagone.

Tuttavia, gli anticorpi citotossici diretti verso l'antigene 4 dei linfociti T (anti-CTLA-4), gli inibitori del ligando della morte cellulare programmata (inibitori del PDL-1) e della morte cellulare programmata 1 (inibitori del PD-1) possono innescare una risposta immuno-mediata anche verso le cellule beta pancreatiche con conseguente distruzione e insorgenza di diabete che si riscontra in circa l'1% dei pazienti trattati con questi farmaci (79-81) (Tab. 1). L'iperglicemia che ne deriva è spesso acuta e grave. Una meta-analisi di Akturk et al. (79) indica un esordio di diabete dopo una mediana di 49 giorni dalla prima dose di farmaco, con valori medi di glicemia e HbA1c di 602 mg/dL e 7,9% rispettivamente e chetoacidosi nel 76% dei casi. Considerando tale modalità di insorgenza dell'iperglicemia, potenzialmente pericolosa per la vita, si raccomanda nei soggetti diabetici e non trattati con ICI, un attento monitoraggio clinico e biochimico.

Un'altra classe di farmaci a cui porre particolare attenzione sono gli analoghi della somatostatina (SST-A) (octreotide, lanreotide e pasireotide), utilizzati per la cura di acromegalia e NET. Fisiologicamente, la somatostatina (SST) si lega ai recettori pancreatici che inibiscono il rilascio di insulina e glucagone (82). Gli SST-A hanno un duplice effetto sull'omeostasi del glucosio, spiegato dalla diversa affinità di questi farmaci per i recettori della SST (SSTR) (63) (Tab. 1). Pasireotide inibisce il rilascio di insulina legando SSTR5 con elevata affinità. Muhammad et al. (83) hanno osservato un aumento della glicemia nell'88,5% degli acromegalici trattati con pasireotide per 24 settimane e un aumento di HbA1c da 6,1% a 7,8%. Inoltre, la percentuale di pazienti affetti da diabete è aumentata dal 32,8% al 68,9% a distanza di sei mesi dall'inizio del trattamento. Invece, il trattamento con octreotide è

stato correlato ad eventi ipoglicemici correlati alla sua attivazione preferenziale di SSTR2 con conseguente soppressione della produzione di glucagone (84).

Il farmaco L-asparaginasi, impiegato per la cura della leucemia linfoblastica acuta, riduce la secrezione di insulina impoverendo le riserve di L-asparagina nelle cellule beta (9) e determinando, in circa il 7% dei trattati, una citolisi pancreatica (85-86) (Tab. 1).

Le classiche terapie citolitiche (agenti alchilanti, antimicrotubuli, antimetaboliti, inibitori della topoisomerasi) sono ancora ampiamente utilizzati, rappresentando il cardine di molti trattamenti per il cancro (71). Il loro impatto sul compenso glicemico di pazienti con T2D non è chiaro a causa della mancanza di studi prospettici longitudinali (57-58). Inoltre, la comprensione di come queste molecole alterino l'omeostasi glicemica è resa difficoltosa dagli schemi chemioterapici multi-farmaco, spesso includenti anche i GC, che rendono difficile analizzare il contributo di ciascuna classe, evidenziando la necessità di studi longitudinali mirati. Una revisione sistematica di Hershey et al. (57) che ha analizzato 22 studi su pazienti con tumori solidi, ha mostrato che cisplatino (agente alchilante) (87-89), docetaxel e vinorelbine (agenti antimicrotubuli) (87, 90), 5-fluorouracile (antimetabolita) (88, 91) e doxorubicina (inibitore della topoisomerasi) (87) sono associati a vari gradi di iperglicemia in pazienti non diabetici. In un nostro studio retrospettivo su pazienti con T2D e vari tipi di tumori maligni abbiamo riscontrato che le classi di farmaci antitumorali associate all'aumento di HbA1c sono le stesse riportate da Hershey et al. in pazienti non diabetici (57-58).

### **Effetti sulle complicanze croniche del diabete**

L'obiettivo primario per tutti i pazienti con diabete è evitare le complicanze croniche micro e macro-vascolari, la cui comparsa è strettamente correlata all'entità del compenso glicemico. I farmaci antitumorali possono favorire, sia direttamente che indirettamente (aumento della glicemia), l'insorgenza o la progressione di complicanze vascolari (58). La prevenzione di tali complicanze è fondamentale, soprattutto nei pazienti con cancro con una buona aspettativa di vita, ma anche nei pazienti con prognosi di cancro incerta o cattiva, in cui una improvvisa compromissione delle condizioni renali, oculari, cardiovascolari e neurologiche potrebbe determinare l'inter-

ruzione o la rimodulazione degli schemi chemioterapici riducendo la risposta antitumorale (92-93).

Le evidenze sull'impatto a breve e lungo termine delle chemioterapie sulle complicanze croniche del diabete sono poche e non sono disponibili raccomandazioni specifiche sulla loro gestione nei pazienti oncologici (17).

Il rene è tra gli organi più esposti all'effetto dei farmaci antitumorali. Un aumento significativo della creatinina sierica con conseguente riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) sono stati osservati, entro i sei mesi successivi alla chemioterapia, in pazienti con T2D esposti a differenti classi di farmaci antitumorali (58) (Tab. 2). In circa il 10% dei pazienti si è avuto anche un rialzo della microalbuminuria. Le classi di farmaci più a rischio di determinare eventi avversi renali sono gli inibitori di mTOR e gli inibitori chinasi (58). È noto che everolimus e temsirolimus aumentano il livello di creatinina nel 10% dei pazienti trattati (94). Ciò sembra essere dovuto all'effetto iperglicemizzante degli inibitori di mTOR più che a un effetto intrinseco di queste molecole sulle cellule renali (95-96) (Tab. 2). Per gli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs), in particolare pazopanib, sunitinib, axitinib, sorafenib, è stato descritto un aumento dei livelli delle proteine urinarie (albuminuria asintomatica o sindrome nefrosica) (97-98). Eventi avversi simili sono stati riportati per bevacizumab e aflibercept, anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), con un'incidenza compresa tra l'1% e il 38% nei diversi studi clinici (98) (Tab. 2). Nei pazienti trattati con ICI sono stati descritti casi di nefrite interstiziale acuta, con insorgenza entro 3-12 mesi dal trattamento (98-100) (Tab. 2).

Queste evidenze suggeriscono la necessità di un monitoraggio clinico (idratazione, pressione arteriosa, ecc.) e biochimico (creatinina, elettroliti e proteine urinarie) di questi pazienti, in particolare se presenti nausea e vomito, per rilevare tempestivamente l'insorgenza di eventi avversi renali (24, 98).

Le conoscenze sugli effetti dei farmaci antitumorali sulla retinopatia diabetica sono estremamente limitate (Tab. 2). In una nostra casistica abbiamo osservato che il 6% dei pazienti affetti da T2D e cancro manifestava l'insorgenza o la progressione della retinopatia nei sei mesi successivi alla chemioterapia. Tuttavia, non è stato possibile stabilire una correlazione con specifiche molecole o con protocolli antitumorali (58).

**Tabella 2** ♦ **Effetti dei farmaci antitumorali su rene, retina, sistema nervoso periferico e apparato cardiovascolare**

FARMACI	EVENTI AVVERSI	MECCANISMO	BIBLIOGRAFIA
<b>Nefropatia</b>			
<b>Inibitori mTOR</b> ( <i>everolimus, sirolimus</i> )	Incremento creatinina Incremento UAE	Iperglicemia e infezioni urinarie	[58, 94-95]
<b>Multi-target TKIs</b> ( <i>pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib</i> )	Incremento UAE Sindrome nefrosica	Danno endotelio glomerulare Danno podociti	[58, 94, 97-98]
<b>Anti-VEGF</b> ( <i>bevacizumab aflibercept</i> )	Incremento UAE	Danno endotelio glomerulare Danno podociti	[94, 97-98]
<b>ICIs</b> ( <i>ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab</i> )	Nefrite interstiziale acuta	Ipersensibilità ritardata con reazione granulomatosa (attivazione linfociti T CD4+ e macrofagi, produzione interferon-gamma) Danno podociti	[98-100]
<b>Retinopatia</b>			
<b>Anti-estrogeni</b> ( <i>tamoxifene</i> )	Essudati ed emorragie retiniche	Tromboembolie retiniche	[101-104]
<b>Agenti alchilanti</b> ( <i>cisplatino, carboplatino, carmustina</i> )	Ischemia retinica e neoangiogenesi	Trombosi e occlusioni retiniche (iperattivazione fosfolipasi A2 e piastrinica)	[104-105]
<b>ICIs</b> ( <i>nivolumab</i> )	Occlusione vasi retinici Assottigliamento retinico	Autoimmune (anticorpi anti proteine retiniche)	[106]
<b>Anti-VEGF orali</b> ( <i>pazopanib, sunitinib, sorafenib</i> )	Sanguinamento/ occlusione vasi retinici Distacco retina Edema maculare	Alterata permeabilità della coroide; Microemboli vascolari	[109]
<b>Inibitori MAPK</b> ( <i>selumetinib, binimetinib, pimasertib</i> )	Occlusione vasi retinici Distacco retina Liquido sottoretinico	Alterata permeabilità della coroide; Autoimmune (anticorpi anti proteine retiniche)	[107-110]
<b>Neuropatia</b>			
<b>IMIDs</b> ( <i>talidomide</i> )	Neuropatia sensitiva	Inibizione fattori neurotrofici (NGF, NF-kB); Riduzione fattori angiogenetici	[111-112]
<b>Inibitori proteasoma</b> ( <i>bortezomib</i> )	Neuropatia sensitiva e autonoma	Inibizione fattori neurotrofici (NF-kB); Autoimmunità; Alterazione miRNA (miR-20a, -29b, -34a, -128, -181, -342-3p, -17-92)	[111-113]



FARMACI	EVENTI AVVERSI	MECCANISMO	BIBLIOGRAFIA
<b>Malattia cardiovascolare</b>			
<b>Antracicline</b> (doxorubicina, epirubicina, idarubicina)	Disfunzione VS/ scompenso cardiaco	Aumento radicali liberi ossigeno; Disfunzione mitocondriale; Apoptosi	[114-115, 118-119]
<b>Anti-HER2</b> (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab)	Disfunzione VS/ scompenso cardiaco Ipertensione	Inibizione ErbB2 con apoptosi cardiomiociti	[114-115, 118, 110]
<b>Anti-VEGF e Multi-target TKIs</b> (bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, vandetanib, regorafenib, axitinib)	Disfunzione VS/ scompenso cardiaco Ipertensione Ischemia miocardica (rara) Aterosclerosi	Disfunzione endoteliale ossido nitrico- mediata	[114, 118]
<b>Anti BCR-ABL1</b> (imatinib, nilotinib, ponatinib)	Aumento QTc Scompenso cardiaco	Aumento radicali liberi dell'ossigeno Disfunzione mitocondriale; Apoptosi cardiomiociti	[114, 118]
<b>ICIs</b> (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab)	Rari casi di: - Fibrosi miocardica - Miocardite autoimmune - Cardiomiopatia - Scompenso cardiaco acuto - Miocardite fulminante	Danno immune-mediato?	[114, 122]
<b>Inibitori proteasoma</b> (bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib)	Disfunzione VS Ipertensione Infarto del miocardio (raro) Arresto cardiaco (raro)	Aumento radicali liberi dell'ossigeno; Disfunzione mitocondriale	[118, 121]
<b>Antimetaboliti</b> (5-fluorouracile, capecitabina, gemcitabine)	Spasmi coronarici/ ischemia	Aumento radicali liberi dell'ossigeno; Riduzione ossido nitrico; Aumentata trombogenicità	[117-118]
<b>Tassani</b> (docetaxel, paclitaxel)	Bradycardia Disfunzione VS Ischemia miocardica	Alterazioni della polimerizzazione tubulare e della divisione cellulare; Attivazione dei recettori dell'istamina	[116, 118]

Abbreviazioni: mTOR, mammalian target of rapamycin; UAE, escrezione urinaria di albumina; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor; ICIs, immune checkpoint inhibitors; MAPK, mitogen-activated protein kinase; IMiDs, immunomodulatory drugs; NGF, nerve growth factor; NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; miRNA, microRNA; VS, ventricolo sinistro; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2; BCR-ABL, breakpoint cluster region Abelson gene

Il tamoxifene, antiestrogeno ampiamente utilizzato nel cancro al seno, può determinare la comparsa di essudati retinici ed emorragie (101-103) (Tab. 2). Casi sporadici

di diversi tipi di danno retinico indotto da vari farmaci antitumorali sono stati descritti per varie classi di che-

mioterapici (agenti alchilanti, ICI, inibitori della MAP chinasi, anti-VEGF) (104-110) (Tab. 2).

Per quanto riguarda gli eventi avversi a carico del sistema nervoso, è noto un effetto negativo di bortezomib e talidomide. Tali molecole, entrambe utilizzate per il trattamento del mieloma multiplo, agiscono sul sistema nervoso periferico tramite meccanismi poco conosciuti, che coinvolgono l'inibizione di fattori angiogenici e neurotrofici (111) (Tab. 2). Bortezomib in circa il 40% dei pazienti causa neuropatia (112). Sono descritti quadri di neuropatia sensoriale (parestesie, dolore) e autonoma (vertigini posturali, sincope, diarrea, impotenza, disturbi urinari), spesso reversibili entro sei mesi dalla sospensione del farmaco, e la cui incidenza si riduce in caso di somministrazione sottocutanea e nelle formulazioni settimanali (111, 113).

Il 70% dei pazienti con esposizione prolungata (12 mesi) alla talidomide manifesta disturbi sensoriali bilaterali e simmetrici e, raramente, disturbi autonomi o motori (112) (Tab. 2).

Sia le terapie antitumorali convenzionali (antracicline, tassani, antimetaboliti) che le nuove terapie biologiche possono determinare il verificarsi di eventi avversi cardiovascolari come ipertensione, prolungamento dell'intervallo QT, disfunzione del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca (114-117) (Tab. 2). Questi eventi avversi, potenzialmente pericolosi per la vita, possono essere irreversibili, come nel caso di quelli derivanti dalle classiche terapie citolitiche, o reversibili, più spesso correlati all'utilizzo delle nuove terapie biologiche (118). Le antracicline (doxorubicina, epirubicina, idarubicina), utilizzate sia nei tumori solidi che ematologici, determinano disfunzione ventricolare sinistra con insufficienza cardiaca fino al 20% dei pazienti trattati. La cardiotossicità acuta, ad esordio precoce della doxorubicina è dose dipendente (dosi  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup>) ed è mediata principalmente da un aumento delle specie reattive dell'ossigeno. Di contro, gli eventi avversi a insorgenza tardiva sono dose indipendenti e si verificano nella metà circa dei pazienti entro sei anni (114, 119) (Tab. 2).

Trastuzumab e TKI agiscono sul recettore del fattore di crescita epidermico umano (HER-2) e possono determinare ipertensione arteriosa e ridotta funzionalità cardiaca che, a differenza della cardiotossicità da antracicline, sono spesso reversibili (120) (Tab. 2). È stata anche descritta un'alta incidenza di ipertensione, disfunzione ven-

tricolare sinistra e aterosclerosi in pazienti trattati con anti-VEGF, terapie TKIs multi-target e inibitori del proteasoma (114, 121) (Tab. 2).

Anche se raramente, le immunoterapie contro il cancro possono determinare la comparsa di cardiomiopatia, fibrosi miocardica, miocardite, insufficienza cardiaca acuta e miocardite letale (114) (Tab. 2). Tale rischio aumenta nei casi di utilizzo combinato di questi anticorpi (ad esempio ipilimumab e nivolumab) (122).

La diagnosi precoce delle complicanze cardiovascolari correlate all'uso dei farmaci antitumorali è fondamentale per evitare lesioni gravi e/o permanenti. L'uso di biomarcatori (troponina-I, peptide natriuretico di tipo cerebrale e N-terminale-pro-BNP) e tecniche di *imaging* (ecocardiografia, risonanza magnetica cardiaca) potrebbero essere utili, sebbene non siano disponibili raccomandazioni o linee guida specifiche (114). Il dexrazoxano, interferendo con i meccanismi redox ferro-dipendenti, può ridurre il rischio di cardiotossicità acuta e cronica da antracicline ma il suo utilizzo è limitato ai casi più gravi a causa del rischio rilevante di depressione midollare (123-124). I beta-bloccanti, l'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli inibitori dell'angiotensina e gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi hanno dato risultati incoraggianti nella prevenzione del danno cardiaco correlato alle terapie antitumorali (125).

## CONCLUSIONI

La gestione clinica dei pazienti affetti da diabete e cancro è complessa e rappresenta una sfida per i medici. Le evidenze a riguardo sono in gran parte limitate a studi retrospettivi e osservazionali e la mancanza di linee guida o protocolli standardizzati rappresenta la principale criticità (17).

Il target glicemico appropriato, l'influenza dei farmaci antitumorali sull'omeostasi glicemica e le complicanze vascolari, le interazioni farmacologiche e lo stato nutrizionale dei pazienti sono solo alcuni degli aspetti clinici la cui conoscenza deve essere migliorata (126).

Gli obiettivi glicemici, principalmente orientati al rischio di complicanze a breve termine e alla riduzione degli effetti osmotici dell'iperglicemia, costituiscono il tallone d'Achille della difficile gestione dei pazienti con diabete e cancro e necessitano di una revisione. La valutazione dell'aspettativa e della qualità di vita del pazien-

te dovrebbe essere costantemente aggiornata per indirizzare gli sforzi di tutti gli specialisti coinvolti e ottenere i migliori risultati per il paziente (17).

Sono necessari studi prospettici mirati per identificare predittori clinici e facilmente disponibili (genere, età, durata del diabete, BMI, ecc.) degli eventi avversi descritti. Ciò aiuterebbe l'identificazione precoce dei pazienti particolarmente a rischio che richiedono un più attento monitoraggio.

Tale complessità clinica rende necessario un approccio personalizzato e incentrato sul paziente. Il team multidisciplinare (MDT) deve coinvolgere più professionisti che prendono in considerazione tutte le opzioni di trattamento e sviluppano un piano di trattamento su misura per ciascun paziente. Questo approccio, sempre più diffuso soprattutto nei centri medici con un grande volume di pazienti, è considerato universalmente lo standard per la gestione dei pazienti oncologici. La mancanza di un MDT comporta una gestione scoordinata ed eccessivamente compartimentalizzata con conseguente riduzione del livello di assistenza e della qualità della vita di questi pazienti.

Diabetologi, oncologi ma anche cardiologi, nefrologi, oftalmologi, neurologi, nutrizionisti, psicologi e infermieri dedicati dovrebbero lavorare simultaneamente in un team "oncometabolico" (17, 127). Un tale percorso clinico dedicato porterebbe a ottimizzare le risorse umane ed economiche e, principalmente, a ottenere i migliori risultati clinici in questi pazienti fragili affetti da diabete e cancro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138: 271-81, 2018.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144(8): 1941-53, 2019.
3. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and cancer: pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract* 143: 378-88, 2018.
4. Vella V, Milluzzo A, Scalisi NM, Vigneri P, Sciacca L. Insulin Receptor Isoforms in Cancer. *Int J Mol Sci* 19: 3615, 2018.
5. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view. *Endocr Rev* 38: 379-431, 2017.
6. Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, Frasca F, Squatrito S, Frittitta L, et al. Clinical and molecular mechanisms favouring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23: 808-15, 2013.
7. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, Vigneri P, Pennisi MC, Malandrino P, et al. Biological effects of insulin and its analogs on cancer cells with different insulin family receptor expression. *J Cell Physiol* 229: 1817-21, 2014.
8. Sciacca L, Scalisi NM, Cassarino MF, Milluzzo A, Tumminia A, Sciacchitano S, et al. Different effects of the insulin receptor isoforms on 32D cell growth and differentiation. *J Diabetes Endocrinol Metab Disord* 1-9, 2017. doi:<https://doi.org/10.29199/DEMD.101013>.
9. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 78: 141-54, 2018.
10. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674-85, 2010.
11. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 95-104, 2018.
12. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300: 2754-64, 2008.
13. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 53: 1867-76, 2010.
14. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33: 931-9, 2010.
15. Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA. Incidence of diabetes among postmeno-

- pausal breast cancer survivors. *Diabetologia* 56: 476-83, 2013.
16. Hwangbo Y, Kang D, Kang M, Kim S, Lee EK, Kim YA, et al. Incidence of diabetes after cancer development: a Korean national cohort study. *JAMA Oncol* 4: 1099-105, 2018.
  17. Milluzzo A, Vigneri P, Martorana F, Vigneri R, Sciacca L. Type 2 diabetes and cancer: problems and suggestions for best patient management. *Explor Med* 1: 184-204, 2020. <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00013>.
  18. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, et al. Diabetes and cancer--an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract* 19: 675-93, 2013.
  19. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 100: 1179-85, 2004.
  20. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 35: 299-304, 2012.
  21. Lee W, Yoon YS, Han HS, Cho JY, Choi Y, Jang JY, et al. Prognostic relevance of preoperative diabetes mellitus and the degree of hyperglycemia on the outcomes of resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 113: 203-8, 2016.
  22. Shi HJ, Jin C, Fu DL. Impact of postoperative glycemic control and nutritional status on clinical outcomes after total pancreatectomy. *World J Gastroenterol* 23: 265-274, 2017.
  23. Lee H, Kuk H, Byun SS, Lee SE, Hong SK. Preoperative glycemic control status as a significant predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patients after radical prostatectomy. *PLoS One* 10:e0124761, 2015.
  24. Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the management of people with diabetes and cancer. *Diabet Med* 36: 795-802, 2019.
  25. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>. (Ultimo accesso 20 marzo 2020).
  26. Fracchia AC, Ragni A, D'Angelo V, Nervo A, Arvat E, Gallo M. Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario. *JAMD* 21: 278-86, 2019.
  27. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care* 14: 244-8, 2005.
  28. Gloyd AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 891-900, 2018.
  29. Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM* 108: 443-8, 2015.
  30. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36: 858-64, 2013.
  31. Sciacca L, Vella V, Frittitta L, Tumminia A, Manzella L, Squatrito S, et al. Long-acting insulin analogs and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28: 436-43, 2018.
  32. Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: a systematic review of observational studies. *Diabetes Care* 39: 486-94, 2016.
  33. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-28, 2012.
  34. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 82: 1291-302, 2016.
  35. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 110: 75-81, 2015.
  36. Vigneri R, Sciacca L. Diabetes and Cancer. In: Bonora E, DeFronzo RA, editors. *Endocrinology: Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders*. Switzerland: Springer, pp. 377-410, 2018.
  37. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New users of metformin are at low risk of

- incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1620-5, 2009.
38. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 18: 1248-55, 2013.
  39. Rao M, Gao C, Guo M, Law BYK, Xu Y. Effects of metformin treatment on radiotherapy efficacy in patients with cancer and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 10: 4881-90, 2018.
  40. Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 35: 2665-73, 2012.
  41. Tseng CH. A review on thiazolidinediones and bladder cancer in human studies. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 32: 1-45, 2014.
  42. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderston M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34: 916-22, 2011.
  43. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderston MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 314: 265-77, 2015.
  44. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 51: 91-101, 2014.
  45. Tseng C, Lee K, Tseng F. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 33:67-124, 2015.
  46. Vangoitsenhoven R, Mathieu C, Van der Schueren B. GLP1 and cancer: friend or foe? *Endocr Relat Cancer* 19: F77-88, 2012.
  47. Dankner R, Roth J. More recent, better designed studies have weakened links between antidiabetes medications and cancer risk. *Diabet Med* 37: 194-202, 2020.
  48. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 19: 1233-41, 2017.
  49. Dicembrini I, Nreu B, Monterecci C, Mannucci E, Monami M. Risk of cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 57: 689-96, 2020.
  50. Bishnoi R, Hong YR, Shah C, Ali A, Skelton WP 4th, Huo J, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as novel agents in improving survival in diabetic patients with colorectal cancer and lung cancer: a Surveillance Epidemiology and Endpoint Research Medicare study. *Cancer. Med* 8: 3918-27, 2019.
  51. Noh Y, Jeon SM, Shin S. Association between glucose-lowering treatment and cancer metastasis among patients with preexisting type 2 diabetes and incident malignancy. *Int J Cancer* 144: 1530-9, 2019.
  52. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 21: 1871-7, 2019.
  53. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 60: 1862-72, 2017.
  54. Jojima T, Wakamatsu S, Kase M, Iijima T, Maejima Y, Shimomura K, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin prevents carcinogenesis in a mouse model of diabetes and non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocarcinogenesis: association with SGLT2 expression in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 20: 5237, 2019.
  55. Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake. *Int J Cancer* 142: 1712-22, 2018.
  56. Hung MH, Chen YL, Chen LJ, Chu PY, Hsieh FS, Tsai MH, et al. Canagliflozin inhibits growth of hepatocellular carcinoma via blocking glucose-influx-induced  $\beta$ -catenin activation. *Cell Death Dis* 10: 420, 2019.
  57. Hershey DS, Bryant AL, Olausson J, Davis ED, Brady VJ, Hammer M. Hyperglycemic-inducing neoadjuvant agents used in treatment of solid tumors: a review of the literature. *Oncol Nurs Forum* 41: E343-54, 2014.
  58. Milluzzo A, Tumminia A, Vella V, Gianì F, Manzella L, Frittitta L, et al. Short-term adverse effects of anticancer drugs in patients with type 2 diabetes. *J Chemother* 31: 150-9, 2019.
  59. Leak A, Davis ED, Houchin LB, Mabrey M. Diabetes management and self-care education for hospitalized patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 13: 205-10, 2019.

60. Hershey DS, Hession S. Chemotherapy and glycemic control in patients with type 2 diabetes and cancer: a comparative case analysis. *Asia Pac J Oncol Nurs* 4: 224-32, 2017.
61. Pettit S, Cresta E, Winkley K, Purssell E, Armes J. Glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus during and after cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12: e0176941, 2017.
62. Ariaans G, de Jong S, Gietema JA, Lefrandt JD, de Vries EG, Jalving M. Cancer-drug induced insulin resistance: innocent bystander or unusual suspect. *Cancer Treat Rev* 41: 376-84, 2015.
63. Shariff AI, Syed S, Shelby RA, Force J, Clarke JM, D'Alessio D, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes. *J Mol Endocrinol* 62: R187-99, 2019.
64. Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol* 65: 816-24, 2014.
65. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16: 1103-23, 2009.
66. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 189(Suppl 1): S34-42; discussion S43-4, 2013.
67. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 599-603, 2002.
68. Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 100: 1060-5, 2007.
69. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 30: 96-102, 2014.
70. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, Koga M, Kawase I. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 25: 2359-60, 2002.
71. Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anaesth* 97: 164-70, 2006.
72. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review. *World J Diabetes* 6: 1073-81, 2015.
73. Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy. [http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS\\_IP\\_Steroids.pdf](http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_Steroids.pdf). (Ultimo accesso 20 marzo 2020).
74. Tanimura J, Nakagawa H, Tanaka T, Kikuchi A, Osada S, Tanaka Y, et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J* 66: 615-20, 2019.
75. Morviducci L, Rota F, Rizza L, Di Giacinto P, Ramponi S, Nardone MR, et al. Everolimus is a new anti-cancer molecule: Metabolic side effects as lipid disorders and hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 143: 428-31, 2018.
76. Sivendran S, Agarwal N, Gartrell B, Ying J, Boucherk KM, Choueiri TK, et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 40: 190-6, 2014.
77. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 81: 335-41, 2006.
78. Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 140: 453-62, 2013.
79. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 36: 1075-81, 2019.
80. Liu J, Zhou H, Zhang Y, Fang W, Yang Y, Huang Y, et al. Reporting of immune checkpoint inhibitor therapy-associated diabetes, 2015-2019. *Diabetes Care* 43: e79-80, 2020.
81. Monami M, Naletto L, Nreu B, Dicembrini I, Sesti G, Mannucci E. Immune checkpoints inhibitors and hyperglycemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 162: 108115, 2020.
82. Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol* 31: 805, 2014.
83. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and

- safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab* 103: 586-95, 2018.
84. Schmid HA, Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 80(Suppl 1): 47-50, 2004.
  85. Yoshida H, Imamura T, Saito AM, Takahashi Y, Suenobu S, Hasegawa D, et al; Japan Association of Childhood Leukemia Study. Protracted administration of L-asparaginase in maintenance phase is the risk factor for hyperglycemia in older patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One* 10: e0136428, 2015.
  86. Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, Martín-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol* 31: 790-3, 2009.
  87. Lee YJ, Doliny P, Gomez-Fernandez C, Powell J, Reis I, Hurley J. Docetaxel and cisplatin as primary chemotherapy for treatment of locally advanced breast cancers. *Clin Breast Cancer* 5: 371-6, 2004.
  88. Okabe S, Ishikawa T, Tanami H, Kuwabara H, Fukahara T, Udagawa M, et al. Investigation into the usefulness and adverse events of CDDP, 5-FU and dl-leucovorin (PFL-therapy) for advanced colorectal cancer. *J Med Dent Sci* 49: 77-84, 2002.
  89. Fury MG, Sherman E, Haque S, Korte S, Lisa D, Shen R, et al. A phase I study of daily everolimus plus low-dose weekly cisplatin for patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 69: 591-8, 2012.
  90. Infante JR, Yardley DA, Burris HA 3rd, Greco FA, Farley CP, Webb C, et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 9: 23-8, 2009.
  91. Feng JP, Yuan XL, Li M, Fang J, Xie T, Zhou Y, 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* 15: 27-33, 2013.
  92. Fedeli U, Zoppini G, Gennaro N, Saugo M. Diabetes and cancer mortality: a multifaceted association. *Diabetes Res Clin Pract* 106: e86-9, 2014.
  93. Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2: 48-53, 2005.
  94. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 104: 93-113, 2012.
  95. Kajiwara M, Masuda S. Role of mTOR inhibitors in kidney disease. *Int J Mol Sci* 17: 975, 2016.
  96. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16(Suppl 1): S30-3, 2005.
  97. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, Pautier P, Rouvier P, Gueutin V, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore)* 93: 333-9, 2014.
  98. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review. *Kidney Int Rep* 2: 108-23, 2016.
  99. Thajudeen B, Madhrira M, Bracamonte E, Cranmer LD. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther* 22: e84-7, 2015.
  100. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 68: 287-91, 2016.
  101. Moussa K, Kim J, Miller JB. Retinal exudates and hemorrhages in a survivor of breast cancer. *JAMA Ophthalmol* 137: 218-9, 2019.
  102. Bommireddy T, Carrim ZI. To stop or not? Tamoxifen therapy for secondary prevention of breast cancer in a patient with ocular toxicity. *BMJ Case Rep* 2016: bcr2015213431, 2016.
  103. Lamba N, Anderson-Nelson S. Medication induced retinal side effects. *Dis Mon* 60: 263-7, 2014.
  104. Omoti AE, Omoti CE. Ocular toxicity of systemic anti-cancer chemotherapy. *Pharm Pract (Granada)* 4: 55-9, 2006.
  105. Elhusseiny AM, Smiddy WE. Carboplatin- and/or paclitaxel-induced ischemic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 55: e95-8, 2020.
  106. Reddy M, Chen JJ, Kalevar A, Terribilini R, Agarwal A. Immune retinopathy associated with nivolumab ad-

- ministration for metastatic non-small cell lung cancer. *Retin Cases Brief Rep* 14: 120-6, 2020.
107. Avery RA, Trimboli-Heidler C, Kilburn LB. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib. *J AAPOS* 20: 268-71, 2016.
  108. van Dijk EHC, van Herpen CML, Marinkovic M, Haanen JBAG, Amundson D, Luyten GPM, et al. Serous retinopathy associated with mitogen-activated protein kinase kinase inhibition (binimetinib) for metastatic cutaneous and uveal melanoma. *Ophthalmology* 122: 1907-16, 2015.
  109. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Oral anti-vascular endothelial growth factor drugs and ocular adverse events. *J Ocul Pharmacol Ther* 34: 432-5, 2018.
  110. AlAli A, Bushehri A, Park JC, Krema H, Lam WC. Pimasertib and serous retinal detachments. *Retin Cases Brief Rep* 10: 191-6, 2016.
  111. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Physiol Pharmacol* 69: 165-72, 2018.
  112. Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 33: 113-9, 2015.
  113. Giannoccaro MP, Donadio V, Gomis Perez C, Borsini W, Di Stasi V, Liguori R. Somatic and autonomic small fiber neuropathy induced by bortezomib therapy: an immunofluorescence study. *Neurol Sci* 32: 361-3, 2011.
  114. Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Front Cardiovasc Med* 5: 9, 2018.
  115. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 66: 309-25, 2016.
  116. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al.; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357: 1695-704, 2007.
  117. Lamberti M, Porto S, Zappavigna S, Addeo E, Marra M, Miraglia N, et al. A mechanistic study on the cardiotoxicity of 5-fluorouracil *in vitro* and clinical and occupational perspectives. *Toxicol Lett* 227: 151-6, 2014.
  118. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, Femminò S, Madonna R, Mele D, et al. From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: a translational overview. *Antioxid Redox Signal* 30: 2110-53, 2019.
  119. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97: 2869-79, 2003.
  120. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 23: 7820-6, 2005.
  121. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9:e87671, 2014.
  122. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23-34, 2015.
  123. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 56: 185-229, 2004.
  124. Tahover E, Segal A, Isacson R, Rosengarten O, Grenader T, Gips M, et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. *Anticancer Drugs* 28: 787-94, 2017.
  125. Tromp J, Steggink LC, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, van der Meer P. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 101: 481-90, 2017.
  126. Clemente G, Gallo M, Giorgini M; AMD-Associazione Medici Diabetologi "Diabetes and Cancer" working group. Modalities for assessing the nutritional status in patients with diabetes and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 142: 162-72, 2018.
  127. Gallo M, Clemente G, Cristiano Corsi D, Michelini M, Suraci C, Farci D, et al. An integrated care pathway for cancer patients with diabetes: a proposal from the Italian experience. *Diabetes Res Clin Pract* 159: 107721, 2020.