

**NORMATIZAÇÃO DA ATENÇÃO E DO MANEJO DE
DIABETES MELLITUS EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÂNCREAS
METASTÁTICO**

GIOVANNA MAGAGNIN CAMPIOLO

**Trabalho aplicado apresentado ao Programa de Pós-
Graduação de Mestrado Profissional na área de Cuidados
oncológicos centrados no paciente da Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. José Augusto Rinck Júnior

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Campiollo, Giovanna Magagnin.

Normatização da atenção e do manejo de diabetes mellitus em pacientes com adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático. / Giovanna Magagnin Campiollo. São Paulo, 2024.

29f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: José Augusto Rinck Júnior.

1. Neoplasias de pâncreas , 2. Adenocarcinoma ductal de pâncreas , 3. Diabetes mellitus

CDU 616

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

Giovanna Magagnin Campiolo

Normatização da atenção e do manejo de diabetes mellitus em pacientes com adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático

Aprovado em 01/08/2024

Banca Examinadora

Orientador: Dr. José Augusto Rinck Júnior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Genival Barbosa de Carvalho

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Ramon Andrade Bezerra de Mello

Instituição: Universidade de Oxford

Não sejas “teórico”: são as nossas vidas, em cada jornada, que devem converter esses ideais grandiosos numa realidade cotidiana, heroica e fecunda.

Sulco 949, São Josemaria Escrivá

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pacientes, com profunda gratidão pelo privilégio de poder cuidar de suas vidas. Acompanhar suas batalhas me inspira constantemente a buscar aprimoramento acadêmico, humanitário e espiritual. Dedico também à memória dos pacientes do banco de dados, muitos dos quais já partiram após enfrentar uma doença implacável. Seus históricos foram a base deste estudo. Espero que o presente trabalho, ainda que modestamente, honre suas batalhas e contribua para a melhoria de futuros tratamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que se faz presente em cada mínimo detalhe da minha vida. À minha mãe, Maria Estela, que por sua generosidade gerou minha vida, a partir da qual tudo foi possível. Ao meu pai, Irineu, por me transmitir seu dom de curar e por inspirar minha carreira. Ao meu irmão Leonardo, por sua coragem e força. À minha sobrinha e afilhada, Catharina, cuja inteligência e beleza me enchem de orgulho. À minha sobrinha Cecília, cuja presença torna o mundo mais doce e amável. À minha nobre avó Laura Casagrande, em reconhecimento a tudo que fez por nossa família. Ao meu avô, Tranquilo, um verdadeiro herói de guerra, cuja alegre memória permanece em nossos corações. Aos meus avôs, João e Thereza Campiolo, exemplos de caráter e integridade que ecoam através de gerações. Ao meu sogro, Valdir Reginato, por sua dedicação incansável à família. Ao meu marido, Gabriel, um homem virtuoso, cuja fé proporciona um pilar sólido sobre o qual edificamos nossa família. À minha filha, Theresa, fonte infinita de graça e alegria, que deu sentido a tudo que vivi e pela qual sinto um amor imensurável.

Aos meus colegas da Medicina na UFSC, dos quais muito me orgulho. À Santa Casa de São Paulo, que me ensinou a cuidar do próximo com humanismo. Ao A.C.Camargo Cancer Center e à Beneficência Portuguesa de São Paulo, onde lapidei profissionalmente. Agradeço também aos meus colegas da Prevent Senior, especialmente ao Carlos, à Janine e ao Otávio, pelo suporte e coleguismo ao longo destes últimos três anos. À Rachel, uma joia rara que tive o privilégio de conhecer em São Paulo. À minha amiga Taoana, por sua amizade sincera e duradoura, com quem compartilho mais de 20 anos de histórias.

Ao meu orientador Dr. José Augusto Rinck Júnior pelo suporte e paciência, mas, acima de tudo, por acreditar neste trabalho quando eu mesma pensei em desistir. Às minhas amigas do mestrado profissional Marilza e Thaís por todo apoio, descontração e companheirismo durante esta jornada.

RESUMO

Campiollo GM. **Normatização da atenção e do manejo do Diabetes Mellitus em pacientes com adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático** [Trabalho aplicado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUÇÃO: As taxas de incidência e mortalidade de câncer de pâncreas (CP) estão aumentando globalmente, na maioria dos casos o diagnóstico se dá em estadiamento localmente avançado (30%-35%) ou metastático (50%-55%). Paralelamente, tem se observado uma elevação da prevalência de diabetes mellitus (DM). Existe uma relação bidirecional entre CP e DM. O DM de longa duração é um importante fator de risco para o desenvolvimento do CP, assim com o DM pode afetar desfechos do tratamento do CP. Contudo, em nível nacional, ainda não há um aprofundamento maior sobre este tema, tampouco uma normatização para o manejo otimizado dos pacientes que tem diagnósticos concomitantes de DM e CP. **OBJETIVO:** O objetivo primário foi estabelecer uma normatização e linha de cuidado para monitorização e manejo do DM nos pacientes com CP metastático no A.C.Camargo Cancer Center. O objetivo secundário foi a avaliação da prevalência de DM ao diagnóstico e durante o curso do tratamento do adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático (ACDPm), além de analisar o impacto do DM nos desfechos oncológicos de sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e toxicidade ao tratamento sistêmico. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo primário, analítico, observacional, clínico, de coorte, retrospectivo, unicêntrico para comparação entre pacientes com diagnóstico de ACDPm com diagnóstico prévio de DM ou não. Foram incluídos pacientes submetidos a quimioterapia de primeira linha, entre 2020 e 2021. Realizada estatística descritiva, teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher e teste “t” ou “U” de Mann-Whitney. Método de Kaplan-Meier para estimar a SLP e SG e avaliação pelo teste de log-rank. Nível de significância adotado de 5%. **RESULTADOS:** 24 pacientes foram incluídos, maioria de homens (70,8%), 13 (54,1%) com DM previamente, sendo a maioria (92,3%) DM tipo 2. Pacientes com DM prévio tiveram maior índice de adiamento de quimioterapia ($p=0,043$) e uma tendência maior de internação em UTI ($p=0,074$). Não houve diferença entre os grupos de portadores ou não de DM em taxa de resposta, toxicidades, toxicidades graves ($\geq$ grau 3) ou em internação hospitalar. A SG mediana foi de 9 meses (IC 6,6 a 11,3) e a SLP mediana de 8 meses (IC 4,2 a 11,7). Não houve diferença estatística

significativa em SG entre os grupos com ou sem DM ($p=0,373$) e tão pouco em relação a mortalidade por câncer ($p=0,471$). **CONCLUSÃO:** A presença do diagnóstico prévio de DM foi associada a maiores atrasos na quimioterapia; no entanto, o número limitado de nossa coorte não permitiu identificar diferenças estatisticamente significativas em outros desfechos. Contudo, esses resultados, embora escassos, aliados à literatura internacional disponível, corroboram a necessidade de incluir o serviço de endocrinologia como parte integrante do atendimento multidisciplinar ao paciente com câncer de pâncreas metastático.

Descritores: 1. Neoplasias de pâncreas 2. Adenocarcinoma ductal de pâncreas 3. Diabetes mellitus 4. Prognóstico 5. Controle glicêmico

ABSTRACT

Campiolo GM. [Standardization of care and management of Diabetes Mellitus in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma] [Trabalho aplicado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUCTION: The incidence and mortality rates of pancreatic cancer (PC) are increasing worldwide, with most diagnoses occurring at either a locally advanced stage (30%-35%) or a metastatic stage (50%-55%). Likewise, there has been a significant rise in the prevalence of diabetes mellitus (DM). There exists a bidirectional relationship between PC and DM. Long-standing DM serves as a significant risk factor for the development of PC, while DM can also influence treatment outcomes in PC patients. However, there is currently insufficient depth of research on this topic at the national level, and no standardized protocols exist for the optimal management of patients with both DM and PC. **PURPOSE:** The primary objective was to establish a standard and line of care for monitoring and managing DM in patients with metastatic PC at the A.C.Camargo Cancer Center. The secondary objective was to evaluate the prevalence of DM at diagnosis and during the course of treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC), in addition to analyze the impact of DM on oncological outcomes in terms of progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxicity to systemic treatment. **MATERIAL AND METHODS:** This is a primary, analytical, observational, clinical, cohort, retrospective, single-center study to compare patients diagnosed with mPDAC with a previous diagnosis of DM or not. Patients undergoing first-line chemotherapy between 2020 and 2021 were included. Descriptive statistics, chi-square test or Fisher's exact test and Mann-Whitney "t" or "U" test were performed. Kaplan-Meier method to estimate PFS and OS and evaluation using the log-rank test. Significance level adopted of 5%. **RESULTS:** A total of 24 patients were included in the study, most men (70.8%), 13 (54.1%) with previous DM, the majority (92.3%) type 2 DM. Patients with previous DM had a higher rate of chemotherapy postponement ($p=0.043$) and a greater tendency to be admitted to the ICU ($p=0.074$). There was no difference between the groups of people with or without DM in response rates, toxicities, severe toxicities (grade ≥ 3) or hospital admission. The median OS was 9 months (CI 6.6 to 11.3) and the median PFS was 8 months (CI 4.2 to 11.7). There was no statistically significant difference in OS between the groups with or without DM ($p=0.373$)

and little in relation to cancer mortality ($p=0.471$). **CONCLUSION:** Having a previous diagnosis of diabetes mellitus (DM) was associated with greater delays in chemotherapy; however, the limited size of our cohort did not allow us to identify differences in other outcomes. Nevertheless, these results, although sparse, when considered alongside the available international literature, support the need to incorporate the endocrinology service as an integral part of the multidisciplinary care for patients with metastatic pancreatic cancer.

Keywords: 1. Pancreatic neoplasms. 2. Pancreatic ductal adenocarcinoma. 3. Diabetes mellitus. 4. Prognosis 5. Glycemic control

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática da população do estudo.....	9
Figura 2	Curva de sobrevida global por presença ou ausência de diabetes mellitus	15
Figura 3	Introdução da versão 3.2024 do Guideline sobre adenocarcinoma de pâncreas	19
Figura 4	Fluxograma de tratamento do adenocarcinoma de pâncreas do NCCN	19
Figura 5	Câncer de pâncreas metastático: atualização das diretrizes da ASCO	20
Figura 6	Fluxo atual de atendimento ao paciente com câncer de pâncreas do A.C.Camargo Cancer Center.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes	10
Tabela 2	Características dos pacientes com DM	11
Tabela 3	Características do tratamento	12
Tabela 4	Avaliação de resposta	12
Tabela 5	Desfechos oncológicos.....	13
Tabela 6	Mortalidade e toxicidade ao tratamento.....	13
Tabela 7	Internação em UTI.....	14
Tabela 8	Mortalidade após internação em UTI	14

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADCP	Adenocarcinoma ductal de pâncreas
ADCPm	Adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
CP	Câncer de pâncreas
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DE	Doença Estável
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncologic Group</i>
EHH	Estado Hiperglicêmico Hiperosmolar
G1	Grau 1
G2	Grau 2
G3	Grau 3
G4	Grau 4
Hb1Ac	Hemoglobina glicosilada
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCCN®	<i>National Comprehensive Cancer Network®</i>
RP	Resposta Parcial
SLP	Sobrevida livre de progressão
SG	Sobrevida Global
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	5
3	METODOLOGIA.....	6
3.1	Critérios de inclusão	6
3.2	Critérios de Exclusão	7
4	RESULTADOS	9
5	DISCUSSÃO	16
6	CONCLUSÃO.....	24
7	REFERÊNCIAS.....	25

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de coleta de dados

1 INTRODUÇÃO

As taxas de incidência e mortalidade de câncer de pâncreas estão aumentando globalmente. Estima-se que, até 2030, o total de mortes por câncer de pâncreas cresça tornando-se a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer em países desenvolvidos, superando as neoplasias de mama, próstata e o câncer colorretal (Rahib et al. 2014; Siegel et al. 2024).

As neoplasias pancreáticas surgem tanto das porções endócrinas quanto exócrinas do órgão. O câncer de pâncreas exócrino mais frequente é o adenocarcinoma ductal de pâncreas (ADCP), correspondendo a aproximadamente 90% dos casos (Daamen et al. 2023). Os tipos histológicos mais raros de tumores pancreáticos exócrinos incluem os carcinomas de células acinares e o carcinoma adenoescamoso (de Jesus et al. 2024).

Estima-se que haverá um total de 66.440 novos casos de câncer de pâncreas nos Estados Unidos em 2024 (Nakaoka et al. 2023). No Brasil, em 2023, pela primeira vez, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) incluiu o câncer de pâncreas em suas estimativas de casos da doença. O número previsto de casos novos de câncer de pâncreas no Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 10.980 casos, correspondendo ao risco estimado de 5,07 casos por 100 mil habitantes, sendo 5.290 em homens e 5.690 em mulheres. O câncer de pâncreas ocupa a décima quarta posição entre os tipos de câncer mais frequentes, sem considerar os tumores de pele não melanoma conforme dados apresentados pelo Ministério da Saúde em 2023. Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 11.893 óbitos por câncer de pâncreas, o que equivale a 5,62 mortes a cada 100 mil brasileiros segundo o Ministério da Saúde em 2022.

Não existe um rastreamento eficaz para o câncer de pâncreas, e a maioria dos pacientes apresenta doença em estágios localmente avançados (30%-35%) ou metastáticos (50%-55%) no momento do diagnóstico. Por essa razão, menos de 20% dos pacientes são candidatos à pancreatectomia com intenção curativa (Leung et al. 2017). A baixa eficácia das terapias sistêmicas no tratamento do câncer de pâncreas é atribuída principalmente à biologia agressiva do tumor e à presença de um microambiente tumoral denso e fibroso, que dificulta a penetração dos quimioterápicos. Ademais, o câncer de pâncreas frequentemente apresenta diversas mutações genéticas que podem interferir na resposta às terapias, resultando em desfechos oncológicos insatisfatórios (Chakrabarti et al. 2022). Diante deste cenário desfavorável, a taxa de sobrevida global em 5 anos para ADCP é inferior a 10% (Nakaoka et al. 2023; Siegel et al.

2024).

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pâncreas incluem causas hereditárias e não hereditárias. Mais de 90% dos casos são atribuídos a fatores de risco não hereditários. Entre esses fatores, destacam-se a idade avançada, o tabagismo, a obesidade, a pancreatite crônica não hereditária e o diabetes mellitus (DM) (Siegel et al. 2014; Maisonneuve e Lowenfels 2015). O DM, tanto de longa data quanto de início recente, é fator de risco importante, sendo que o DM de início recente pode, inclusive, ser um sinal precoce desta doença (Klein 2021).

O DM tem sido relacionado ao câncer de pâncreas, sendo associado a um risco duas vezes maior de desenvolver esta neoplasia (Giovannucci et al. 2010). Estima-se que até 80% dos pacientes com câncer de pâncreas no momento do diagnóstico podem apresentar DM ou resistência insulínica (De Souza et al. 2016). Resistência à insulina, a hiperglicemia, hiperinsulinemia e inflamação têm sido sugeridas como mecanismos subjacentes que contribuem para o desenvolvimento de câncer de pâncreas associado ao DM (Li 2012; Chiefari et al. 2021).

O Diabetes mellitus é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia crônica devido à deficiência na ação da insulina ou à produção insuficiente de insulina pelo pâncreas. As causas variam conforme o tipo de diabetes, envolvendo fatores genéticos e ambientais (American Diabetes Association 2024). O diagnóstico de diabetes é baseado em critérios como glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose oral e níveis de HbA1c (Sacks *et. al.*, 2023).

Em 2021, aproximadamente 529 milhões de pessoas viviam com DM em todo o mundo, resultando em uma taxa de prevalência global de 6,1%. Até 2050, estima-se que mais de 1,31 bilhão de pessoas tenham o diagnóstico de DM, com taxas de prevalência superiores a 10% (GBD 2021 Diabetes Collaborator 2023).

Em 2023, o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) do Ministério da Saúde do Brasil relatou que a frequência de diagnóstico de diabetes foi de 10,2%, sendo maior entre mulheres (11,1%) do que entre homens (9,1%). Com base nos dados do Censo de 2022 do IBGE, que indicam uma população de aproximadamente 203 milhões de pessoas no Brasil, estima-se que o número de indivíduos com diabetes no país seja aproximadamente 20 milhões (Sociedade Brasileira de Diabetes 2024).

O diabetes é classificado em várias categorias clínicas. O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa 90 a 95% dos casos de DM e é predominantemente caracterizado por

resistência à insulina, pela deficiência relativa na secreção de insulina pelo pâncreas e pela alteração na regulação da produção de glicose pelo fígado. O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é mais comum entre crianças e adolescentes e resulta da destruição das células beta pancreáticas, podendo ser decorrente de doença autoimune ou idiopática (American Diabetes Association 2024). O DM pancreatogênico, referido como diabetes tipo 3c, ocorre devido a uma variedade de doenças pancreáticas exócrinas com mecanismos variados de hiperglicemia. As causas mais comumente identificadas de diabetes tipo 3c são pancreatite crônica, adenocarcinoma ductal pancreático, hemocromatose, fibrose cística e cirurgia pancreática prévia. O diabetes tipo 3c pode ser uma manifestação precoce de câncer de pâncreas (Molina-Montes et al. 2021).

A hiperglicemia ocorre quando a glicemia é superior a 125 mg/dL em jejum ou superior a 180 mg/dL duas horas pós-prandial (Hammer et al. 2019). Trata-se de um efeito adverso comum associado ao uso de diversas classes de tratamentos contra o câncer, incluindo os glicocorticoides, que frequentemente são utilizados como pré-medicação (Yim et al. 2021). A hiperglicemia não tratada é associada a piores desfechos, sobretudo nos pacientes críticos, levando a internações hospitalares prolongadas, pior prognóstico e redução da sobrevida (Wang et al. 2024). Alpertunga et al. (2001) relataram que níveis mais baixos de glicose durante os primeiros três meses de tratamento para adenocarcinoma ductal de pâncreas avançado predisseram melhor sobrevida global (SG) em pacientes com e sem diabetes. Além disso, o estudo sugere que a glicemia aleatória média durante esse período pode ser um novo biomarcador prognóstico, a ser confirmado em coortes maiores de pacientes.

A metformina é um antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas. Uma extensa meta-análise demonstrou que a metformina pode reduzir o risco de câncer em geral e melhorar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes (Gong et al. 2014). Outra meta-análise publicada em 2017 na *Oncotarget* encontrou um benefício de sobrevida associado ao uso de metformina em pacientes com câncer de pâncreas e DM2, com uma redução do risco de morte (Zhou et al. 2017). Um estudo observacional publicado em 2024 mostrou que o uso de metformina em pacientes com ADCP ressecado aumentou a sobrevida mediana de 14 para 29 meses e melhorou a taxa de sobrevida em 5 anos de 5% para 19% (van Eijck et al. 2024). Esses achados sugerem que a metformina pode melhorar a sobrevida e o prognóstico de pacientes com câncer de pâncreas, possivelmente devido ao seu efeito na redução da hiperglicemia, da resistência à insulina e da inflamação, que são os mecanismos subjacentes que podem influenciar a progressão tumoral. Portanto, o controle glicêmico durante o tratamento oncológico é particularmente relevante no contexto do câncer de pâncreas (Sadeghi et al. 2012).

Pacientes com diagnósticos concomitantes de câncer e DM apresentam um maior risco

de desenvolver infecções, além de estarem mais propensos a hospitalizações e a necessitarem de reduções ou interrupções no tratamento quimioterápico (Peairs et al. 2011; Murphy et al. 2023; Mailliez et al. 2023). Liu et al. (2012) observaram que pacientes com câncer e DM apresentam um risco significativamente maior de mortalidade relacionada ao câncer. Dentre esses pacientes, aqueles com câncer de pâncreas, pulmão, próstata e endométrio demonstraram as taxas de mortalidade mais elevadas (Liu et al. 2012).

Um estudo observacional europeu, que analisou a incidência de câncer e os riscos de mortalidade em pacientes com DM2 em comparação com a população geral, incluiu 457.473 pacientes com DM2 entre 1998 e 2014. Indivíduos com DM2 apresentaram um risco 10% maior para todos os tipos de câncer, sendo observadas as maiores razões de riscos em câncer de fígado, câncer de pâncreas e câncer de útero. Além disso, os pacientes com DM2 tiveram uma mortalidade geral pós-câncer significativamente mais elevada. Esses dados levam a conclusão que pessoas com DM2 estão sob um risco maior de desenvolver câncer e têm menores chances de sobreviver a ele (Bjornsdottir et al. 2020).

Outro estudo analisou o impacto do tratamento do câncer no autogerenciamento do DM e constatou que, após um período de pelo menos 8 semanas de quimioterapia, a maioria dos indivíduos experimentou redução moderada a alta em sua capacidade de realizar atividades de autogestão do diabetes, levando a conclusão de que o tratamento oncológico e os sintomas relacionados ao câncer podem prejudicar o adequado controle do diabetes (Hershey et al. 2012).

Embora a literatura internacional evidencie a associação deletéria entre diabetes mellitus e câncer de pâncreas, com dados que mostram um aumento do risco de eventos adversos e desfechos oncológicos desfavoráveis, não existe em nível nacional um aprofundamento maior sobre o tema, tampouco uma linha de cuidado para melhor manejo do paciente com estes diagnósticos simultâneos. Acreditamos ser necessário desenvolver políticas baseadas em evidências e diretrizes práticas que auxiliem os médicos no gerenciamento da trajetória desses pacientes em todas as fases do acompanhamento oncológico.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi estabelecer uma normatização e uma linha de cuidado para monitorização e manejo do DM nos pacientes com câncer de pâncreas metastático no A.C.Camargo Cancer Center.

O objetivo secundário foi avaliar a prevalência de DM ao diagnóstico e ao longo do tratamento do adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático. Também foi analisado se o diagnóstico de DM se correlaciona com os desfechos oncológicos de: sobrevida livre de progressão, sobrevida global e toxicidade ao tratamento sistêmico.

3 METODOLOGIA

Este é um estudo primário, analítico, observacional, clínico, de coorte, não concorrente (retrospectivo) e unicêntrico para comparação entre pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático com diagnóstico prévio de DM ou não, regularmente acompanhados pela equipe de oncologia clínica do A.C.Camargo Cancer Center com o objetivo avaliar se houve diferença quanto aos desfechos oncológicos entre os grupos de pacientes.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo CEP do A.C.Camargo Cancer Center antes do seu início. Foi solicitada dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), devido ao caráter retrospectivo do estudo, que não envolve intervenções no paciente. Considerando que foram incluídos participantes com câncer de pâncreas avançado, com prognóstico reservado e curta expectativa de vida, seria pouco provável que os pacientes estivessem vivos quando da coleta dos dados em prontuário para solicitar consentimento. Os dados analisados foram coletados exclusivamente a partir de banco de dados institucional já existente, previamente anonimizados e com muito baixo risco de perda de confidencialidade.

Todos os pacientes tiveram o seu tratamento prescrito e monitorizado pela equipe do departamento de Oncologia Clínica do A.C.Camargo Cancer Center no período de 2020 a 2021. A coleta de dados se deu sobre registros em prontuário e RedCap.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Comprovação histológica de adenocarcinoma ductal primário de pâncreas;
2. Tumor metastático (estadiamento IV);
3. Ter realizado o seu tratamento (pelo menos três ciclos de quimioterapia) e acompanhamento no A.C.Camargo Cancer Center;
4. Ter iniciado a primeira linha de tratamento sistêmico entre os anos 2020 e 2021.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Tumor de pâncreas de outra histologia que não adenocarcinoma ductal, estando, portanto, excluídos os tumores neuroendócrinos do pâncreas, linfomas, sarcomas, tumores de pequenas células ou tumores metastáticos para o pâncreas;
2. Menores de 18 anos;
3. Pacientes que não realizaram o tratamento sistêmico no A.C.Camargo Cancer Center;
4. Segundo tumor primário concomitante ou nos últimos 5 anos, exceto tumores *in situ* ou de pele não melanoma.

Para a análise dos resultados, os dados foram inseridos em uma planilha eletrônica e analisados por meio da estatística descritiva, sendo os resultados apresentados em frequências absolutas, relativas e medidas de dispersão, quando cabível, apresentados em tabelas e figuras. Para avaliar associação entre eventos e variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado e para variáveis quantitativas o teste “t” ou “U” de Mann-Whitney. Utilizamos o método de Kaplan-Meier para estimar a SLP e SG. As diferenças entre as curvas foram avaliadas pelo teste de log-rank. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% e as análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS versão 29.

Primeiro, foram caracterizadas os dois grupos de pacientes, diferenciando aqueles com diagnóstico prévio de DM e aquele sem, utilizando dados como idade, sexo, locais de metástase e esquema de quimioterapia.

Os eventos adversos foram classificados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0, que foi publicado em 27 de novembro de 2017.

As definições utilizadas foram:

- DM: pacientes com glicemias de jejum acima de 126 ou hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) maior ou igual a 6,5% ou que estejam utilizando droga hipoglicemiantes ou insulina;
- Sobrevida livre de progressão de doença: da data do início do tratamento até a data da progressão clínica, radiológica ou morte;
- Sobrevida global: da data do diagnóstico até a data do óbito ou censurado na data do último seguimento em prontuário.

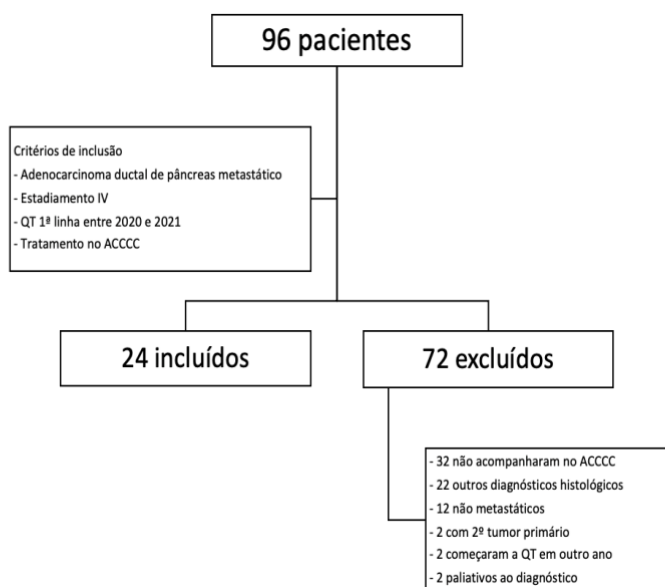
A análise de dados serviu como base para criar o produto deste mestrado profissional que é a normatização de quando e como na trajetória de cuidado ao paciente com câncer de

pâncreas metastático deve ser realizado o monitoramento da glicemia e do DM, assim como estabelecer o fluxo de cuidados e profissionais que devem fazer parte deste processo.

4 RESULTADOS

O banco de dados utilizado neste estudo incluiu pacientes com adenocarcinoma ductal de pâncreas metastático que foram submetidos a quimioterapia de primeira linha no período compreendido entre 2020 e 2021 na instituição A.C.Camargo Cancer Center.

Dos 96 pacientes do banco de dados, 72 foram excluídos, 32 deles foram pelo fato de terem ido ao A.C.Camargo Cancer Center apenas para obter uma segunda opinião e não realizaram tratamento na instituição, 22 tinham outros diagnósticos histológicos (não adenocarcinoma ductal), 12 não eram metastáticos, 2 tinham diagnósticos de um segundo tumor primário, 2 tinham começado a quimioterapia em outro ano e 2 eram paliativos ao diagnóstico, chegando ao número final de 24 pacientes neste estudo, conforme Figura 1.



QT = quimioterapia

Figura 1 - representação esquemática da população do estudo

Nossa coorte consistia em sua maioria de homens (70,8%). A idade média dos pacientes foi de 64,4 anos e a mediana 66,5 (variando de 42 a 78 anos). O índice de massa corporal (IMC) médio foi de 25 kg/m². A escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) de 0 a 1 em 87,5% dos pacientes e maior que dois no restante.

Observamos que 12,5% dos pacientes tinham antecedente de etilismo e 41,7% de tabagismo.

Anteriormente ao diagnóstico da doença metastática, 3 (12,5%) do total de pacientes haviam sido submetidos à pancreatectomia, 3 (12,5%) à quimioterapia perioperatória e 4 (16%) à radioterapia.

Em relação ao sítio de doença metastática, 18 (75%) pacientes tinham acometimento hepático, 6 (25%) pulmonar, 5 (20,8%) pacientes tinham metástase peritoneal e 5 (20,8%) linfonodal. O marcador tumoral CA19-9 estava alterado em 18 (75%) pacientes ao diagnóstico.

Tabela 1 - Características dos pacientes

	N = 24
Idade	
Média	64,4 anos
Mediana	66,5 anos
Sexo	
Feminino	7 (29,2%)
Masculino	17 (70,8%)
ECOG	
0-1	21 (87,5%)
2-3	3 (12,5%)
Uso prévio de Metformina	
Não	15 (62,5%)
Sim	9 (37,5%)
Etilismo	
Não	21 (87,5%)
Sim	3 (12,5%)
Tabagismo	
Não	14 (58,3%)
Sim	10 (41,7%)
Sítios de metástases	
Fígado	18 (75%)
Peritônio	5 (20,8%)
Pulmão	6 (25%)
Linfonodo	5 (20,8%)
CA19-9 alterado	
Sim	18 (75%)
Não	3 (12,5%)
Não encontrado	3 12,5%

QT = quimioterapia; n = número; ECOG = *Eastern Cooperative Oncologic Group*

Dos 24 pacientes, 13 (54,1%) tinham diagnóstico de DM previamente ao diagnóstico, sendo a maioria (92,3%) com DM tipo 2. Em relação ao tratamento do DM: 9 (69,2%) utilizavam o hipoglicemiante oral, a metformina e 6 (46,1%) utilizavam insulina. Ao longo do tratamento oncológico, 4 (16,6%) do total de pacientes passaram a utilizar insulina, totalizando 10 pacientes (41,6%) em uso desta medicação durante o tratamento. Ao diagnóstico da doença metastática, 14 (58,3%) pacientes tinham dosagem de glicemia de jejum (GJ) nos últimos 3 meses, sendo que ela estava alterada em 12 (85,7%) destes pacientes. Seis (25%) do total de pacientes tinham dosagem de Hb1Ac ao diagnóstico. Os 13 (100%) pacientes com diagnóstico prévio de DM tinham as informações sobre medicações de uso crônico. Apenas 6 (46,1%) dos 13 pacientes com DM faziam acompanhamento regular com endocrinologista ao diagnóstico da doença oncológica. Dos 7 pacientes que não faziam acompanhamento regular com endocrinologista, 4 foram encaminhados para esta especialidade ao iniciar o tratamento oncológico. No decorrer do tratamento oncológico, 1 (4,1%) paciente desenvolveu DM, abrindo um quadro de estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) com necessidade de internação em UTI. Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos pacientes com DM

	N = 13 (%)
Acompanhamento regular com endocrinologista	6 (46,1%)
Encaminhamento ao endocrinologista	4 (30,7%)
Informações de remédios para DM de uso crônico	13 (100%)
Uso Metformina	9 (69,2%)
Uso prévio de Insulina	6 (46,1%)
Iniciou insulina durante quimioterapia	4 (30,7%)

O esquema Gencitabina e Nabpaclitaxel foi utilizado por 13 (54,1%) pacientes, e o FOLFIRINOX em 11 (45,8%). A média de ciclos realizados na primeira linha foi de 7,38 ciclos e a mediana de 4 ciclos (variando de 1 a 24 ciclos). Apenas 4 (16%) dos pacientes realizaram segunda linha de tratamento. Tabela 3.

Tabela 3 - Características do tratamento

	N = 24
Pancreatectomia prévia	
Sim	3 (12,5%)
Não	21 (87,5%)
QT perioperatória	
Sim	3 (12,5%)
Não	21 (87,5%)
Radioterapia	
Sim	4 (16,6%)
Não	20 (83,3%)
Quimioterapia 1ª linha	
Gencitabina + Nab-paclitaxel	13 (54,1%)
FOLFIRINOX	11 (45,8%)
Quantidade de ciclos na 1ª linha	
Média	7,38
Mediana	4
Realizou QT 2ª linha	
Não	20 (83,3%)
Sim	4 (16,6%)

QT = quimioterapia; n = número; FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, irinotecano e oxaliplatina)

Dezoito dos 24 pacientes tiveram avaliação de taxa de resposta dos esquemas de primeira linha da doença metastática. Sete pacientes (38,9%) tiveram respostas parciais (RP) e 6 (33,3%) doença estável (DE). Cinco (27,8%) pacientes tiveram progressão de doença (PD) como melhor resposta. Tabela 4.

Tabela 4 - Avaliação de resposta

	N = 24 (%)
Avaliação de Taxa de resposta na 1ª linha	18
Resposta completa	0
Resposta parcial	7 (38,8%)
Doença estável	6 (33,3%)
Progressão de doença	5 (27,7%)

O seguimento mediano da nossa coorte foi de 26 meses. A sobrevida global (SG) média foi de 11 meses (IC 7,68 a 11,45). Já a SG mediana dos destes pacientes foi de 9 meses (IC 6,6 a 11,3). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 8 meses (IC 4,2 a 11,7). Tabela 5.

Tabela 5 - Desfechos oncológicos

	N = 24
Seguimento mediano	26 meses
Sobrevida Global mediana	9 meses (IC 6,6 a 11,3)
SLP mediana	8 meses (IC 4,2 a 11,7)

Vinte pacientes (83,3%) faleceram ao longo do nosso acompanhamento, 18 em decorrência do câncer e 2 pela toxicidade quimioterápica (neutropenia febril), estes 2 pacientes tinham diagnóstico prévio de DM, sendo que um tinha acompanhamento regular do endocrinologista durante o tratamento oncológico e o outro não. Ao longo do tratamento, 12 (50%) pacientes precisaram em algum momento adiar a quimioterapia por toxicidade e um total de 9 (37,5%) pacientes tiveram toxicidade grave (maior ou igual a grau 3), sendo neuropatia, neutropenia, plaquetopenia e diarreia as mais frequentes. Tabela 6.

Tabela 6 - Mortalidade e toxicidade ao tratamento

	N = 24 (%)
Total de óbitos	20 (83%)
Óbito por câncer	18 (90%)
Óbito por toxicidade a quimioterapia	2 (8,3%)
*Neutropenia febril	
*Todos tinham DM	
Adiamento QT	12 (50%)
Toxicidade grave (≥ 3)	9 (37,5%)
*neuropatia, neutropenia, plaquetopenia, diarreia	

Não houve diferença entre os grupos de portadores ou não de DM em taxa de resposta, toxicidades, toxicidades graves (maior ou igual a grau 3) nem em internação hospitalar.

No entanto, pacientes com DM prévio tiveram maior índice de adiamento de QT ($p=0,043$) e uma tendência maior de internação em UTI ($p=0,074$) e a morrer após uma internação em UTI ($p=0,074$). Tabelas 7 e 8.

Tabela 7 - Internação em UTI

		DM prévio	
		Não	Sim
Internação em UTI	Não	2	0
		40,0%	0,0%
	Sim	3	12
		60,0%	100,0%
Total		5	12
		100,0%	100,0%

Tabela 8 - Mortalidade após internação em UTI

		DM prévio	
		Não	Sim
Desfecho internação	Vivo	2	0
		40,0%	0,0%
	Morto	3	12
		60,0%	100,0%
Total		5	12
		100,0%	100,0%

Analizamos também a SG dos pacientes separadamente, considerando diagnóstico prévio de DM ou não, sendo que 11 não tinham o diagnóstico de DM e 13 sim, observamos que não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,373$), Figura 2.

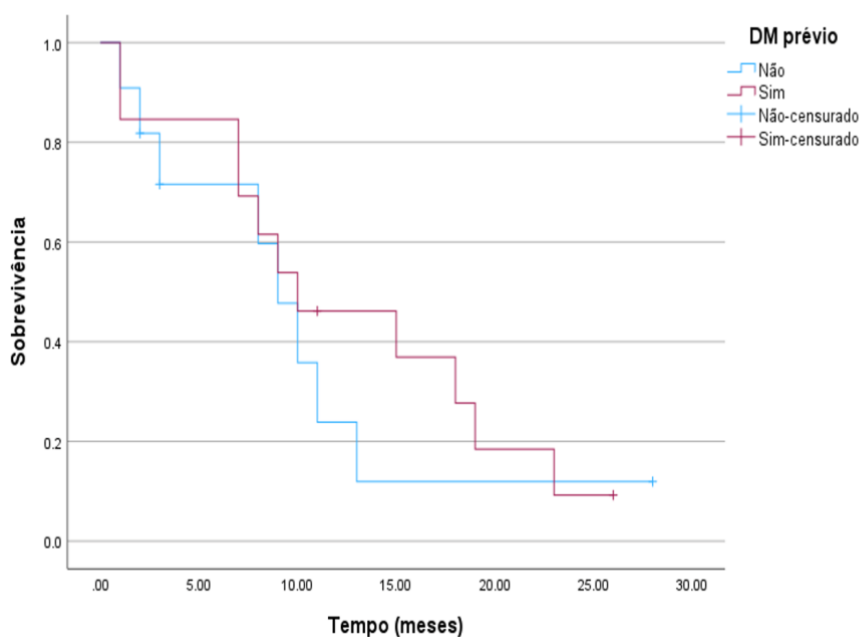


Figura 2 - Curva de sobrevida global por presença ou ausência de diabetes mellitus

Não houve diferença entre os grupos na mortalidade por câncer ($p=0,471$). Ao analisar a SG dos pacientes separadamente, considerando uso prévio de metformina ou não, observamos que não houve diferença entre os grupos ($p=0,858$).

5 DISCUSSÃO

O DM2 está associado a um risco aumentado de desenvolver vários tipos de câncer, incluindo câncer de fígado, pâncreas, endométrio, colorretal, mama e bexiga (Ling et al. 2020; American Diabetes Association 2022; American Diabetes Association Professional Practice Committee 2024). Nem sempre é fácil estabelecer se foi o DM2 um verdadeiro fator causal ou apenas uma consequência do câncer de pâncreas durante um estágio pré-diagnóstico (Everhart e Wright 1995), uma vez que existe uma relação bidirecional entre estas duas doenças. Assim como o diabetes mellitus de longa duração é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pâncreas, acredita-se que o DM pode afetar a sobrevida durante o tratamento de câncer de pâncreas (Roy et al. 2021). O CP e o DM2 também compartilham certos fatores de risco que podem contribuir para essa associação, como idade avançada, obesidade, tabagismo e sedentarismo (Bianchini et al. 2002; Satija et al. 2015).

Os mecanismos biológicos que explicam o diabetes como fator de risco para CP englobam fatores como a resistência à insulina e hiperglicemia, que resultam em hiperinsulinismo e a produção de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Esses fatores podem estimular um tumor em desenvolvimento ao aumentar a proliferação celular e inibir a apoptose (LeRoith e Roberts 2003). Por sua vez, os tumores pancreáticos podem induzir o DM ao destruir o tecido pancreático saudável e comprometer a produção de insulina. Além disso, os tumores podem secretar substâncias que interferem com o metabolismo da glicose (Srivani et al. 2019; Roy et al. 2021).

Considerando que hiperglicemia não tratada pode ser associada a piores desfechos oncológicos, sobretudo nos pacientes críticos, levando a internações hospitalares mais prolongadas, pior prognóstico e redução da sobrevida (Wang et al. 2024) e que os ajustes terapêuticos - incluindo possíveis mudanças na dosagem de insulina ou a introdução de novos agentes hipoglicemiantes - tanto quanto o encaminhamento para serviço especializado, frequentemente ocorrem de maneira aleatória, dependendo da percepção do médico assistente e da disponibilidade do serviço especializado, em vez de serem feitos de forma coordenada e sistemática por meio um fluxo pré-estabelecido, devemos reconhecer a relevância de abordar esse aspecto no cuidado integral ao paciente com câncer. Serviços de referência mundial já têm se atentado a isso. Um exemplo é o hospital da *Duke University*, na Carolina do Norte, EUA, cuja missão, conforme destacado pela idealizadora, Dra. Afreen Shariff, é desenvolver um

programa transdisciplinar aprimorado que permita aos pacientes com câncer e doenças endócrinas pré-existentes continuar a terapia eficaz do câncer enquanto recebem cuidados específicos direcionados para estas comorbidades. O programa *Duke Endo-Oncology* tem quatro metas principais: fornecer cuidados de subespecialidade com foco em valor para pacientes oncológicos, desenvolver uma infraestrutura clínica e de pesquisa transdisciplinar, fomentar colaborações multidisciplinares e oferecer educação para pacientes e profissionais de oncologia e endocrinologia (Switzer 2024).

Um estudo publicado na revista *Gastroenterology* em 2008 relatou uma prevalência de 40,2% de DM em pacientes com câncer de pâncreas nos 60 meses anteriores ao diagnóstico, em comparação a 19,2% nos grupos de controle (Aggarwal et al. 2013). Outro estudo, publicado na revista *Pancreas* em 2013, relatou que 68% dos pacientes com câncer de pâncreas apresentavam diabetes, sendo que 40% desenvolveram a condição nos 36 meses anteriores ao diagnóstico (Chari et al. 2008).

Em nossa coorte, ao diagnóstico da doença metastática, 13 (54,1%) tinham diagnóstico de DM, sendo que apenas 14 (58,3%) pacientes tinham dosagem de glicemia de jejum (GJ) nos últimos 3 meses, que estava alterada em 12 (85%) pacientes, e somente seis (25%) do total de pacientes tinham dosagem de Hb1Ac ao diagnóstico. Estes dados indicam um certo nível de negligência sobre o controle metabólico de uma comorbidade tão comumente associada ao câncer de pâncreas, especialmente nos estágios avançados da doença.

A HbA1c reflete, de maneira geral, os níveis de glicose ao longo de um período de 2 a 3 meses e é utilizada para monitorar o tratamento do DM (Sacks et al. 2023). A Associação Americana de Diabetes recomenda que a Hb1Ac seja realizada pelo menos duas vezes ao ano em pacientes cujas metas de tratamento estão sendo alcançadas e que têm controle glicêmico estável. Para aqueles cujo tratamento foi modificado ou cujos objetivos não estão sendo alcançados, a medida deve ser feita trimestralmente (American Diabetes Association 2022). Um estudo identificou que a disglycemia evidenciada pelas concentrações elevadas de HbA1c está associada ao aumento da incidência de câncer de pâncreas e que um valor de HbA1c igual ou superior a 6,5%, que é consistente com um novo diagnóstico de diabetes, está relacionado a um risco superior a oito vezes de ser diagnosticado com câncer de pâncreas nos 12 meses seguintes em comparação com um HbA1c na faixa normal (inferior a 6%) (McDonnell et al. 2023). Considerando que, em nossa coorte, apenas 25% dos pacientes têm esse exame disponível, observamos a dificuldade em avaliar a real condição de diagnóstico e monitoramento do DM.

Ao longo do tratamento oncológico, quatro pacientes (16,6% do total) pacientes começaram a utilizar insulina, resultando em um total de 10 pacientes (41,6%) com DM insulínica. Isso ressalta a importância do acompanhamento especializado pelo endocrinologista durante o tratamento oncológico.

Observamos que os pacientes com DM prévio ao diagnóstico de câncer de pâncreas tiveram maior índice de adiamento de quimioterapia ($p=0,043$) o que vem de encontro com nossa hipótese inicial de que o diagnóstico prévio de DM correlaciona-se com desfechos oncológicos, neste caso com a toxicidade ao tratamento sistêmico (Peairs et al. 2011).

Um estudo realizado pelo departamento de Oncologia do Hospital Universitário de Lille, na França, incluiu 609 pacientes: 490 pacientes sem DM (80,5%) e 119 pacientes com DM (19,5%). Dentro de 90 dias após o início da quimioterapia, os pacientes com DM tiveram uma ocorrência significativamente maior de eventos adversos (EA) grau 3 e 4 em comparação àqueles sem DM. Os EAs mais frequentes incluíram infecções, distúrbios hematológicos, distúrbios endócrinos e deterioração do estado geral (Mailliez et al. 2023). Esses achados enfatizam a importância de incluir o acompanhamento do endocrinologista no plano de cuidados do paciente com diagnósticos concomitantes de DM e CP.

Uma metanálise que avaliou o impacto prognóstico do CM no desfecho clínico de pacientes com CP após quimioterapia adjuvante incluindo seis estudos consistindo em 4.241 pacientes com CP (1.034 pacientes com DM e 3.207 pacientes sem DM). Os resultados mostraram que pacientes com DM submetidos à quimioterapia para CP apresentaram sobrevida reduzida e tumores maiores, assim como um maior risco de morte após a quimioterapia (Ma et al. 2019)

O CP geralmente tem um curso clínico rápido e, na maioria das vezes, fatal Delle Cave (2024), o que pode resultar em uma distração do paciente e da equipe de saúde acerca do diagnóstico e tratamento do DM (Hershey et al. 2012). Acreditamos que, além dos tratamentos já bem estabelecidos, o suporte clínico, incluindo a linha de cuidado para o DM, não deve ser subestimado como um aliado no cuidado oncológico.

Atualmente existe uma lacuna na inclusão do manejo do diabetes nos fluxogramas de tratamento para CP. Essa carência pode impactar negativamente o planejamento terapêutico e os resultados clínicos dos pacientes que convivem com diagnóstico concomitante de ambas as doenças. Na introdução do guideline do NCCN (Figura 3), o DM é citado como um fator de risco e prognóstico no CP. No entanto, não há recomendações específicas sobre como enfrentar essa questão em seu fluxograma (Figura 4).

Printed by Giovanna Campiolo on 9/16/2024 9:33:08 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024

Pancreatic Adenocarcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1 • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • NALIRIFOX^{i,16} (category 1) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel⁶ (category 1) Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations: • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{7,8}	• Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + erlotinib^{1,10} (category 1) • Gemcitabine + capecitabine⁹ • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{13,14} • Fluoropyrimidine + oxaliplatin ▶ CapeOx¹¹ (category 2B) ▶ OFF¹² (category 2B) • GTX¹⁵ (category 2B)	• Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Repotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)²¹ • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^{j,22} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}

Figura 3 - Introdução da versão 3.2024 do Guideline sobre adenocarcinoma de pâncreas

who engage in low levels of physical activity have an higher risk for pancreatic cancer, relative to those who engage in high levels of physical activity (relative risk [RR], 0.93; 95% confidence interval [CI], 0.88–0.98).²² Additionally, there is some evidence that increased consumption of

Diabetes

The association between diabetes mellitus and pancreatic cancer is particularly complicated. A population-based study of 2122 patients with

MS-3

Version 3.2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Printed by Giovanna Campiolo on 9/16/2024 9:33:08 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024

Pancreatic Adenocarcinoma

diabetes found that approximately 1% of patients diagnosed with diabetes who are aged ≤50 years will be diagnosed with pancreatic cancer within 3 years.³⁶ Prediabetes may also be associated with increased risk for pancreatic cancer.³⁷ A systematic review and dose-response meta-analysis including nine prospective studies (*N* = 2,408) showed that every 0.56 mmol/L increase in fasting blood glucose is associated with a 14% increase in pancreatic cancer incidence.³⁸

The use of diabetic medications such as insulin and sulfonylureas is associated with an increased risk for pancreatic cancer.^{46–48} However, metformin may be associated with a reduced risk for pancreatic and other cancers,^{46–51} though a retrospective cohort study (*N* = 980) showed that metformin did not significantly improve survival in diabetic patients diagnosed with pancreatic cancer.⁵² Another retrospective, single-institution study showed that in 302 patients with pancreatic cancer and

Figura 4 - Fluxograma de tratamento do adenocarcinoma de pâncreas do NCCN

Já no Guideline Internacional da Sociedade Americana de Oncologia (ASCO) não há menção sobre a correlação entre DM e CP, Figura 5.

First-Line Treatment

Recommendation 2.1. FOLFIRINOX (leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin) is recommended for patients who meet all of the following criteria: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS of 0 to 1, favorable comorbidity profile, patient preference and a support system for aggressive medical therapy, and access to chemotherapy port and infusion pump management services (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

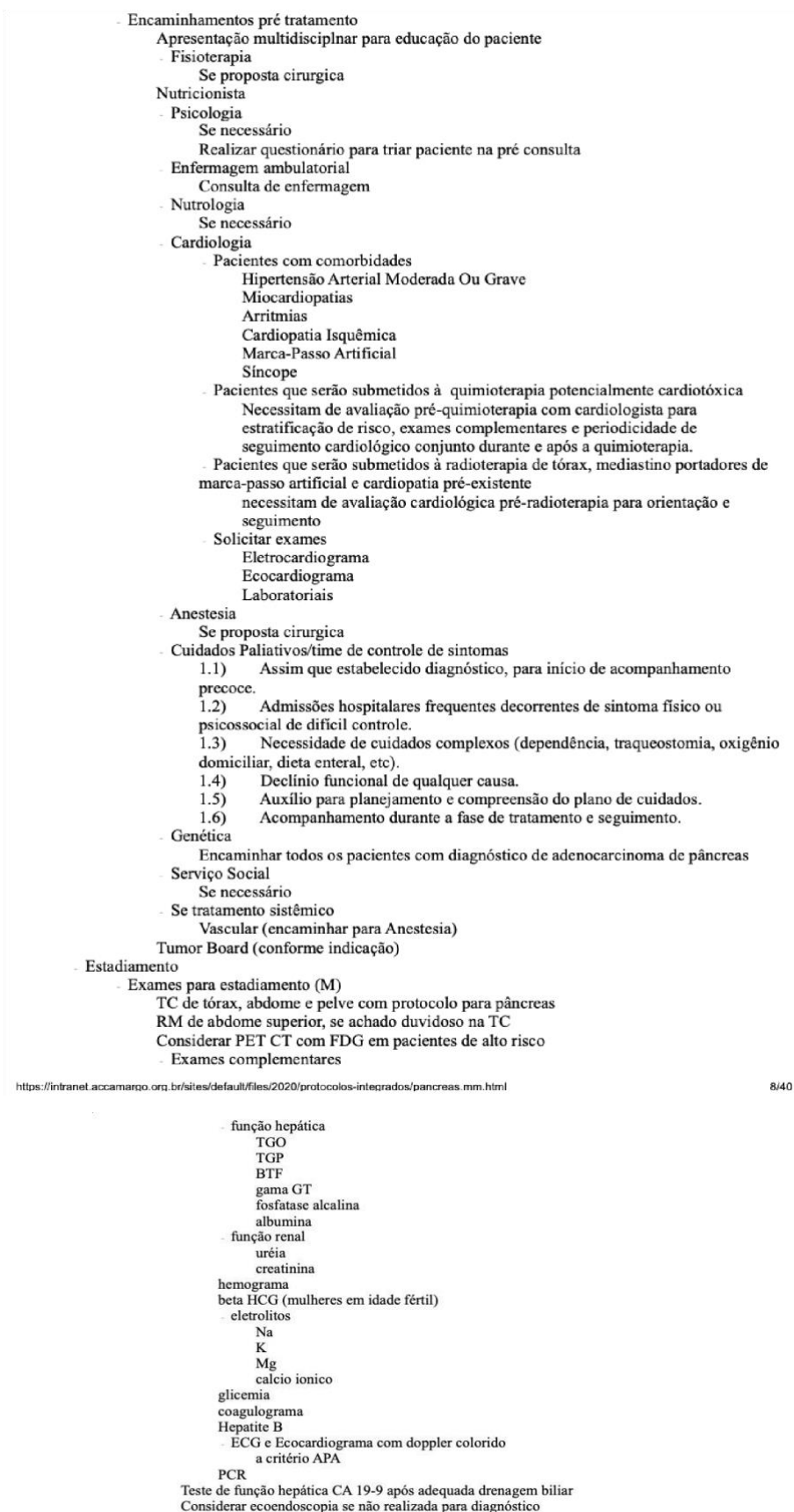
Recommendation 2.2. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is recommended for patients who meet all of the following criteria: an ECOG PS of 0 to 1, a relatively favorable comorbidity profile, and patient preference and a support system for relatively aggressive medical therapy (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.3. Gemcitabine alone is recommended for patients who have either an ECOG PS of 2 or a comorbidity profile that precludes more aggressive regimens, and who wish to pursue cancer-directed therapy. The addition of **nab-paclitaxel or** capecitabine or erlotinib to gemcitabine may be offered in this setting, **with proactive dose and schedule adjustments to minimize toxicities** (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 2.4. Patients with an ECOG PS of 3 or with poorly controlled comorbid conditions despite ongoing active medical care should be offered cancer-directed therapy only on a case-by-case basis. Major emphasis should be on optimizing supportive care measures (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Figura 5 - Câncer de pâncreas metastático: atualização das diretrizes da ASCO

Extraímos uma parte do fluxo atual (Figura 6) de atendimento ao CP no A.C.Camargo Cancer Center e observamos que não há orientações direcionando os pacientes ao serviço de endocrinologia. Isso nos chamou a atenção, especialmente em função da prevalência de DM em pacientes com CP, conforme demonstrado anteriormente. No entanto, acreditamos que a equipe multidisciplinar em centros especializados no tratamento oncológico, que geralmente inclui nutricionistas, nutrólogos, geriatras e médicos paliativistas, pode ajudar a reduzir a negligência no controle do DM. Isso pode, em parte, justificar a dificuldade que encontramos em confirmar outros desfechos desfavoráveis em nossa casuística.



<https://intranet.accamargo.org.br/sites/default/files/2020/protocolos-integrados/pancreas.mm.html>

8/40

Figura 6 - Fluxo atual de atendimento ao paciente com câncer de pâncreas do A.C.Camargo Cancer Center

Dadas as limitações desta coorte, que se caracteriza por ser um estudo unicêntrico, com um número reduzido de pacientes, além do fato de termos selecionado, por questões de banco de dados disponíveis, apenas aqueles candidatos às terapias padrões de primeira linha (FOLFIRINOX e Gencitabina-Abraxane), excluindo pacientes que realizaram outros esquemas desescalados ou que foram candidatos a tratamento paliativo exclusivo, uma vez que, nesses casos, frequentemente se evita o excesso de intervenções e exames. Outro fato que pode ter influenciado os nossos resultados foi a pandemia do COVID-19, que impactou o tratamento do câncer, resultando em atrasos no diagnóstico, nos tratamentos e nas cirurgias (Linjawi et al. 2023). Ainda assim, acreditamos que as evidências levantadas, associadas à literatura disponível sobre o tema, apoiam a inclusão do serviço de endocrinologia como rotina no atendimento multidisciplinar do paciente com CP. Em 2023 foi implementado no A.C.Camargo Cancer Center um ambulatório exclusivo para DM, com algum suporte na navegação para os pacientes. Porém o paciente ainda demora para chegar por desconhecimento dos diversos setores. Faltam educadores em DM e replicadores desse modelo nas enfermarias e na enfermagem da oncologia.

Consideramos que, como parâmetros mínimos, deve-se incluir, e isso se torna o produto aplicado do nosso trabalho:

1. Revisão da história clínica do paciente, incluindo comorbidades e medicações de uso contínuo;
2. Dosagem de glicemia jejum ou HbA1c ao diagnóstico do câncer de pâncreas;
3. Encaminhamento ao setor de endocrinologia em caso de DM prévio ou suspeita do diagnóstico de DM a partir dos exames laboratoriais;
4. Identificação de possíveis sinais de complicações do diabetes, como a neuropatia, que podem impactar o tratamento oncológico;
5. A critério da equipe da endocrinologia: avaliação de ajuste terapêutico, assim como monitoramento periódico de parâmetros laboratoriais do DM;
6. Atenção aos efeitos colaterais da quimioterapia que podem impactar o DM, sobretudo os gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), desidratação, hiporexia e caquexia;
7. Acompanhamento nutricional com atenção às necessidades do paciente com DM durante a quimioterapia;
8. Promover atividade física de acordo com o contexto de cada paciente, com estratégias para evitar a sarcopenia.

9. Ponderação no uso de corticoides, uma vez que podem aumentar a glicemia, especialmente em pacientes com DM não completamente controlado. Pode ser necessário realizar ajustes na insulina ou em outros medicamentos antidiabéticos;
10. Educação do paciente sobre como monitorar e gerenciar sua glicemia durante o tratamento oncológico, com apoio da navegação de enfermagem, nutricionista e departamento de endocrinologia;
11. Suporte psicológico para auxiliar o paciente no possível estresse adicional de gerenciar as duas comorbidades simultaneamente.

6 CONCLUSÃO

Acreditamos que a implementação de uma normatização para o monitoramento do DM nos pacientes com CP pode trazer melhorias na jornada do paciente, ao reduzir a necessidade de adiamento de quimioterapia, como demonstramos neste estudo, e possivelmente minimizar complicações graves, como evidenciado pelo aumento das internações em UTI.

- **IMPACTO:** Garantir de que os pacientes não fiquem mais dependentes da lembrança por parte de um ou outro profissional em relação a atenção ao DM, tornando o monitoramento e acompanhamento dessa comorbidade uma rotina para todos os pacientes com CP.
- **APLICABILIDADE:** Com o estabelecimento desta normatização, uma linha sistemática de cuidado para pacientes com DM e diagnóstico de CP poderá ser implementada, permitindo que outros serviços adotem essas recomendações, replicando e melhorando o atendimento aos seus pacientes com CP. Embora essas medidas sejam de fácil adoção, elas exigem um dimensionamento adequado da equipe multidisciplinar para proporcionar um suporte mais eficaz ao paciente.
- **INOVAÇÃO:** Nenhuma diretriz nacional abordou este aspecto, e este estudo contribui para a atenção da comunidade oncológica sobre a importância de um cuidado mais abrangente ao paciente, que vá além da simples definição do tipo de tratamento sistêmico a ser administrado.

7 REFERÊNCIAS

Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*. 2013 Mar;42(2):198-201.

Alpertunga I, Sadiq R, Pandya D, Lo T, Dulgher M, Evans S, et al. Glycemic control as an early prognostic marker in advanced pancreatic cancer. *Front Oncol*. 2021 Feb 25;11:571855.

American Diabetes Association. Standards of care in diabetes-2023 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2022 Winter;41(1):4-31.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S52-S76.

Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol*. 2002 Sep;3(9):565-74.

Bjornsdottir HH, Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Svensson A-M, Sattar N, et al. A national observation study of cancer incidence and mortality risks in type 2 diabetes compared to the background population over time. *Sci Rep*. 2020 Oct 15;10(1):17376.

Chakrabarti S, Kamgar M, Mahipal A. Systemic therapy of metastatic pancreatic adenocarcinoma: current status, challenges, and opportunities. *Cancers (Basel)*. 2022 May 24;14(11):2588.

Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134(1):95-101.

Chiefari E, Mirabelli M, La Vignera S, Foti D, Brunetti A. Insulin resistance and cancer: in search for a causal link. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11137.

Daamen LA, Molenaar IQ, Groot VP. Recent advances and future challenges in pancreatic cancer care: early detection, liquid biopsies, precision medicine and artificial intelligence. *J Clin Med*. 2023 Dec 4;12(23):7485.

Delle Cave D. Emerging therapeutic options in pancreatic cancer management. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 5;25(3):1929.

De Souza A, Irfan K, Masud F, Saif MW. Diabetes type 2 and pancreatic cancer: a history unfolding. *JOP*. 2016 Mar;17(2):144-148.

Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 1995 May 24-31;273(20):1605-9.

GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203-234.

Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85.

Gong J, Robbins LA, Lugea A, Waldron RT, Jeon CY, Pandol SJ. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front Physiol*. 2014 Nov 7;5:426.

Hammer M, Storey S, Hershey DS, Brady VJ, Davis E, Mandolfo N, et al. Hyperglycemia and Cancer: A State-of-the-Science Review. *Oncol Nurs Forum*. 2019 Jul 1;46(4):459-472.

Hershey DS, Tipton J, Given B, Davis E. Perceived impact of cancer treatment on diabetes self-management. *Diabetes Educ*. 2012 Nov-Dec;38(6):779-90.

de Jesus VHF, Donadio MDS, de Brito ÂBC, Gentilli AC. A narrative review on rare types of pancreatic cancer: should they be treated as pancreatic ductal adenocarcinomas? *Ther Adv Med Oncol*. 2024 Jul 26;16:17588359241265213.

Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;18(7):493-502.

LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett*. 2003 Jun 10;195(2):127-37.

Leung U, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Colorectal cancer liver metastases and concurrent extrahepatic disease treated with resection. *Ann Surg*. 2017 Jan;265(1):158-165.

Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012 Jan;51(1):64-74.

Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells L, Morrison A, Issa E, 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 Sep;43(9):2313-2322.

Linjaw M, Shakoor H, Hilary S, Ali HI, Al-Dhaheri AS, Ismail LC, et al. Cancer patients during COVID-19 pandemic: a mini-review. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jan 13;11(2):248.

Liu X, Ji J, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The impact of type 2 diabetes mellitus on cancer-specific survival: a follow-up study in Sweden. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1353-61.

Mailliez A, Ternynck C, Duhamel A, Mailliez A, Ploquin A, Desauw C, et al. Diabetes is associated with high risk of severe adverse events during chemotherapy for cancer patients: a single-center study. *Int J Cancer*. 2023 Feb 1;152(3):408-416.

Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):186-98.

Ma J, Wang J, Ge L, Long B, Zhang J. The impact of diabetes mellitus on clinical outcomes following chemotherapy for the patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019 Oct;56(10):1103-1111.

McDonnell D, Cheang AWE, Wilding S, Wild SH, Frampton AE, Byrne CD, et al. Elevated Glycated Haemoglobin (HbA1c) is associated with an increased risk of pancreatic ductal adenocarcinoma: A UK Biobank Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 13;15(16):4078.

Molina-Montes E, Coscia C, Gómez-Rubio P, Fernández A, Boenink R, Rava M, et al. Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses. *Gut*. 2021 Feb;70(2):319-329.

Murphy L, Sherifali D, Ali MU, Ibrahim S. Influence of diabetes mellitus on oncological outcomes for patients living with cancer. *Sci Diabetes Self Manag Care*. 2023 Apr;49(2):163-179.

Nakaoka K, Ohno E, Kawabe N, Kuzuya T, Funasaka K, Nakagawa Y, et al. Current status of the diagnosis of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 6;13(2):215

Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh H-C, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):40-6.

Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014 Jun 1;74(11):2913-21.

Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 14;27(30):4939-4962.

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Executive Summary: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clin Chem*. 2023 Aug 2;69(8):777-784.

Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung S-CJ, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 May 15;18(10):2905-12.

Satija A, Spiegelman D, Giovannucci E, Hu FB. Type 2 diabetes and risk of cancer. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7707.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.

Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jan-Feb;74(1):12-49.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Brasil já tem cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes. abril 26, 2024. Disponível em: <https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/> [2024 jul 12].

Srivani G, Dariya B, Alam A, Nagaraju GP. Diabetes with pancreatic ductal adenocarcinoma. In: Nagaraju GP, Reddy ABM, editors. *Exploring pancreatic metabolism and malignancy*. New York: Springer; 2019. p.111–31.

Switzer L. New Endo-Oncology Program is Reducing Wait Times and Hospital Admissions. Duke Department of Medicine n.d. Disponível em: <https://medicine.duke.edu/news/new-endo-oncology-program-reducing-wait-times-and-hospital-admissions>. [2024mai 15].

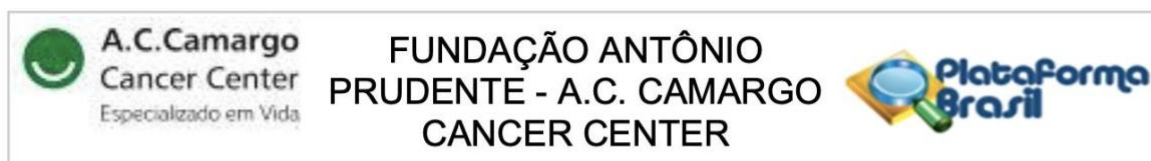
van Eijck CWF, Vadgama D, van Eijck CHJ, Wilmink JW, Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG). Metformin boosts antitumor immunity and improves prognosis in upfront resected pancreatic cancer: an observational study. *J Natl Cancer Inst*. 2024 Aug 1;116(8):1374-1383.

Wang Y, Li S, Lu J, Feng K, Huang X, Hu F, et al. The complexity of glucose time series is associated with short- and long-term mortality in critically ill adults: a multi-center, prospective, observational study. *J Endocrinol Invest*. 2024 May 18.

Yim C, Mansell, K, Hussein, Arnason, T. Current cancer therapies and their influence on glucose control. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15; 12(7): 1010–1025.

Zhou P-T, Li B, Liu F-R, Zhang M-C, Wang Q, Li Y-Y, et al. Metformin is associated with survival benefit in pancreatic cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8(15):25242-25250.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NORMATIZAÇÃO DA ATENÇÃO E DO MANEJO DE DIABETES MELLITUS EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÂNCREAS AVANÇADO

Pesquisador: JOSE AUGUSTO RINCK JUNIOR

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65615722.6.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.492.992

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos itens "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2001955", gerado pela Plataforma Brasil em 30/11/2022, e "brochura", postado na PB em 23/10/2022.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br

acProjects - Sistema de Gerência de Projetos

Caro(a) Sr.(a)

Informamos que o projeto citado abaixo foi aprovado pela comissão responsável:

Alias: GMC4692

Código de Ética: 3337/22

Título: NORMATIZAÇÃO DA ATENÇÃO E DO MANEJO DE DIABETES MELLITUS EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÂNCREAS AVANÇADO

Atenciosamente,

A. C. Camargo Cancer Center

Apêndice 1 - Ficha de coleta de dados

VARIÁVEIS PREDITORAS	COLETA	OPERACIONALIZAÇÃO
Quimioterapia	0 = Gencitabina + Nab-paclitaxel; 1 = Folfirinox	
Sexo	1 = Homem 2 = Mulher	
Data de Nascimento	dd/mm/aaaa	
Idade	NUMÉRICO	Idade ao início do tratamento
ECOG	NUMÉRICO	ECOG no início do tratamento
Comorbidades	DESCRITIVO	Descrição das comorbidades
Medicações de uso crônico	DESCRITIVO	Descrição das medicações
Uso de metformina	0 = Não 1 = Sim	
Etilismo	0 = Não 1 = Sim	
Tabagismo	0 = Não 1 = Sim	
Peso.1a.linha	NUMÉRICO	Peso antes da primeira linha
Altura	NUMÉRICO	
IMC.1a.linha	NUMÉRICO	IMC antes do Início da Primeira linha
Data.Dx.Doença.Metastática	dd/mm/aaaa	Dara do diagnóstico da doença metastática
Número.sítios.metastáticos	NUMÉRICO	Número de sítios de doença metastática na primeira linha
Metástases.hepáticas	0 = Não 1 = Sim	Metástase hepática antes de iniciar 1a linha
Metástases.peritoneais	0 = Não 1 = Sim	Metástase peritoneal antes de iniciar 1a linha
metástases.pulmonares	0 = Não 1 = Sim	Metástase pulmonar antes de iniciar 1a linha
Metástases.linfonodais	0 = Não 1 = Sim	Metástase linfonodal antes de iniciar 1a linha
Metástases.ósseas	0 = Não 1 = Sim	Metástase óssea antes de iniciar 1a linha
Outros.sítios.metástases	0 = Não 1 = Sim	Metástase em outros sítios antes de iniciar 1a linha
Sexo	DESCRITIVO	
CA199. alterado.dx	0 = Não	

	1 = Sim	
CA19.9. valor.dx	NUMÉRICO	CA 19-9 ao diagnóstico da doença metastática
Data.D1C1	dd/mm/aaaa	Data do D1C1
Número.ciclos	NUMÉRICO	Número de ciclos
Número.ciclos.dose.cheia	NUMÉRICO	Número de ciclos sem descalonamento
Número.ciclos.com.descalonamento	NUMÉRICO	Número de ciclos com descalonamento
PROGRESSION	0 = Não 1 = Sim	Progressão na primeira linha
DATE.PROGRESSION	dd/mm/aaaa	Data da progressão
BEST.OVERALL.RESPONSE	1 = RC 2 = RP 3 = DE 4 = PD	Melhor avaliação de resposta
DATE.BEST.OVERALL.RESPONSE	dd/mm/aaaa	Data da melhor avaliação de resposta
CA199 após 3m	0 = NÃO 1 = SIM 2 = NA	Marcador tumoral sérico CA19-9 após 3 meses
Valor.CA199.3m	NUMÉRICO	Valor do marcador
CA199 após 12 meses	0 = NÃO 1 = SIM 2 = NA	Marcador tumoral sérico CA19-9 após 12 meses
Valor.CA199.12m	NUMÉRICO	Valor do marcador
Fez.2a. linha	0 = NÃO 1 = SIM 2 = NA	
VARIÁVEIS DE DESFECHO	COLETA	OPERACIONALIZAÇÃO
MORTE	0 = Não 1 = Sim 2 = NC	Óbito
VIVO.COM.CANCER	0 = Não 1 = Sim 2 = NC	
MORTO.POR.CANCER	0 = Não 1 = Sim 2 = NC	Óbito por câncer
DATA.MORTE	dd/mm/aaaa	Data do óbito
TOXICIDADE.GRAVE	0 = Não 1 = Sim	Toxicidade gerando necessidade de internação hospitalar
ADIAMENTO.QT	0 = Não 1 = Sim	Necessidade de atraso da quimioterapia

MORTALIDADE.QT	0 = Não 1 = Sim	Mortalidade por toxicidade da quimioterapia
NÁUSEAS	Numérico	Toxicidade conforme CTC
VÔMITOS	Numérico	Toxicidade conforme CTC
CONSTIPAÇÃO	Numérico	Toxicidade conforme CTC
DIARREIA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
MUCOSITE	Numérico	Toxicidade conforme CTC
ASTENIA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
ANOREXIA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
ANEMIA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
LEUCOPENIA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
NEUTROPENIA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
NEUTROPENIA FEBRIL	Numérico	Toxicidade conforme CTC
PLAQUETOPENIA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
DISFUNÇÃO RENAL	Numérico	Toxicidade conforme CTC
NEUROPATIA PERIFÉRICA	Numérico	Toxicidade conforme CTC
DM	COLETA	OPERACIONALIZAÇÃO
DM.PRÉVIO	0 = Não 1 = Sim	Diagnóstico prévio de Diabetes Melitus (DM)
Tipo.DM	1 = DM1 2 = DM2	Qual tipo de DM
HÁ QUANTO TEMPO	NUMÉRICO	Diagnóstico de diabetes há quanto tempo
Insulina.prévia	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	Uso de insulina previamente ao tratamento
Passou a usar insulina	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	Para os que não usavam insulina: passaram a usar?
Dosagem inicial GJ	0 = Não 1 = Sim	Dosagem de Glicemia de Jejum prévia ao tratamento
Alterada	0 = Não 1 = Sim	Glicemia de jejum alterada
Dosagem inicial de Hb1Ac	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	Dosagem de Hemoglobina Glicada (Hb1Ac) de Jejum prévia ao tratamento
Valor Hb1Ac antes de começar QT	Numérico	
Info.prontuário,med	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	Informação no prontuário sobre uso de medicações para DM

Acompanhamento prévio com endocrinologista se DM	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	
Encaminhamento ao endocrinologista se DM	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	
Serviço de endocrinologia	0 = AC 1 = Externo 2 = NA	
Controle mensal de DM com GJ ou Hb1Ac	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	
Intercorrências associadas ao manejo de DM	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	
Atraso de QT por descompensação de DM	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	
Internação durante o tratamento	0 = Não 1 = Sim	
Quantas vezes internou		
UTI	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	
Quantas vezes internou	Numérico	
Desfecho internação	0 = vivo 1 = morto	
Endocrino.internado	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	Acompanhamento da endocrinologia durante internação
Descontrole glicêmico durante internação	0 = Não 1 = Sim 2 = NA	
Desfecho internação: morte	0 = Não 1 = Sim	
Desenvolveu DM durante o tratamento	0 = Não 1 = Sim	