



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA
AROMATASE E DO FULVESTRANT NO CANCRO DA MAMA
AVANÇADO RH+ HER2-: ESTUDO DE MUNDO REAL**

Trabalho submetido por
Maria Inês da Glória Teodoro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA
AROMATASE E DO FULVESTRANT NO CANCRO DA MAMA
AVANÇADO RH+ HER2-: ESTUDO DE MUNDO REAL**

Trabalho submetido por
Maria Inês da Glória Teodoro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Filipa Alves da Costa

e coorientado por
Dra. Ana da Costa Miranda

novembro de 2021

Dedicatória

Para a minha mãe, a minha maior inspiração.

Agradecimentos

À minha orientadora, **Professora Doutora Filipa Alves da Costa**, pela inspiração, por toda a disponibilidade, pela transmissão preciosa de conhecimentos e por toda a exigência, que tornaram este ano rico em aprendizagem.

À **Dra. Ana Miranda** e ao **Dr. António Lourenço** pela oportunidade de estagiar no Registo Oncológico Nacional e por todas as sugestões, que foram fundamentais para aperfeiçoar este trabalho.

À **Cláudia**, à **Alexandra**, ao **Fábio** e à **Adri** por todas as horas dispensadas, por terem sido incansáveis e pela energia positiva que me transmitiram aquando da realização da investigação.

Aos meus pais, que são o meu porto seguro, por todo o apoio, paciência, motivação e carinho que me sempre me deram, por me ensinarem que nada é impossível e pela educação exemplar que me proporcionaram.

À minha irmã, **Beatriz**, pela amizade, pela companhia, por ter um coração enorme e por me fazer ver a vida com mais leveza.

Um agradecimento muito especial aos meus avós, pelos ensinamentos preciosos, pela doçura e pelo carinho desmedido. Os meus avós, **Carlos** e **Ricardina**, que infelizmente não podem viver fisicamente este momento tão especial, sei que estariam muito orgulhosos.

Ao **Nuno**, que foi o melhor presente destes 5 anos, pela amizade e amor, pela paciência infinita e pela tranquilidade. Por me fazer acreditar mais em mim e por estar sempre lá.

Aos meus queridos amigos, por serem os melhores que alguém pode ter e por me deixarem contar sempre com eles, para o bem e para o mal. Especialmente à **Marta**, ao **João**, à **Telma**, à **Raquel**, à **Rita** e ao **Hugo** pela motivação constante ao longo deste ano, por estarem sempre a torcer por mim e por me fazerem ver a vida numa perspetiva diferente.

Resumo

Introdução: O cancro da mama avançado (ABC) constitui a principal causa de morte por cancro no sexo feminino, sendo importante compreender o resultado das terapêuticas existentes em contexto real. O Registo Oncológico Nacional (RON) constitui uma fonte de dados muito completa para a realização deste tipo de estudos.

Objetivos: O objetivo global do estudo é avaliar, de forma retrospectiva e com dados da vida real, a efetividade terapêutica dos inibidores da aromatase (IA) e do fulvestrant no tratamento do ABC no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Métodos: Recorreu-se a um estudo de coorte retrospectivo. Os casos foram identificados através das bases de dados da Farmácia Hospitalar e do RON. Incluíram-se mulheres \geq 18 anos, com ABC RH+ HER2–, que realizaram terapêutica com IA e/ou fulvestrant entre 31/05/2017 e 31/03/2019. Os doentes foram seguidos até à data de morte ou de *cut-off* (31/03/2021). O indicador de resultados primário foi o tempo até à falha terapêutica (TTF) e o secundário foi a sobrevivência global (OS). O *gap* de eficácia-efetividade foi avaliado através da comparação com os ensaios clínicos.

Resultados: Obteve-se uma coorte com 192 doentes, que integraram a coorte do fármaco a que foram expostas. Letrozol: TTF mediano de 11,18 meses (IC_{95%} 8,65 – 13,72) e OS mediana de 30,82 meses (IC_{95%} 20,25 – 41,39). Exemestano: TTF mediano de 5,99 meses (IC_{95%} 4,14 – 7,83) e OS mediana de 22,14 meses (IC_{95%} 9,70 – 34,58). Fulvestrant: TTF mediano de 5,60 meses (IC_{95%} 4,51 – 6,61) e OS mediana de 21,61 meses (IC_{95%} 16,53 – 26,69). Anastrozol: não foi possível analisar.

Conclusão: Tendo em conta as limitações encontradas para o TTF, considerou-se a OS como o indicador mais relevante para este estudo. Assim sendo, os dados obtidos sugerem que a efetividade em contexto real é inferior à eficácia reportada nos ensaios clínicos.

Palavras-chave: Cancro da Mama Avançado; Mundo Real; Fulvestrant; Inibidores da Aromatase

Abstract

Introduction: Advanced breast cancer (ABC) is the leading cause of mortality by cancer among women, therefore it is important to understand the outcome of the approved therapies in real-world. The National Cancer Registry database is a very important source for carrying out this type of studies.

Aims: The main objective is to evaluate, retrospectively and with real world data, the effectiveness of aromatase inhibitors (AI) and fulvestrant in the treatment of ABC in Portuguese Institute of Oncology of Lisbon.

Methods: A retrospective cohort study was conducted. Cases of interest were identified through the Hospital Pharmacy database and the National Cancer Registry database. Females aged ≥ 18 years, with ABC RH+ HER 2– and exposed to AI and/or fulvestrant, between 31/05/2017 and 31/03/2019, were included. Patients were followed-up until death or cut-off date (31/03/2021). Primary outcome was time to treatment failure (TTF). Secondary outcome was overall survival (OS). The efficacy-effectiveness gap was evaluated by comparing results with clinical trial data.

Results: The sample included 192 patients, who were included in one of the 4 cohorts according to the drug that they were exposed to. Letrozole cohort: median TTF was 11.18 months (95%CI 8.65 – 13.72) and median OS was 30.82 months (95%CI 20.25 – 41.39). Exemestane cohort: median TTF was 5.99 months (95%CI 4.14 – 7.83) and median OS was 22.14 months (95%CI 9.70 – 34.58). Fulvestrant cohort: median TTF was 5.60 months (95%CI 4.51 – 6.61) and median OS was 21.61 months (95%CI 16.53 – 26.69). It was not possible to perform the analysis for the anastrozole cohort.

Conclusion: Considering the limitations found for the TTF, we considered OS to be the most relevant outcome of therapeutic effectiveness for this study. Thus, our data suggest lower effectiveness in a real-life context than the efficacy reported in the clinical trial.

Key words: Advanced Breast Cancer; Real World; Fulvestrant; Aromatase Inhibitors

Índice Geral

| | |
|--|-----------|
| Capítulo 1 – Introdução | 13 |
| 1.1. Cancro: Definição e Epidemiologia | 13 |
| 1.2. Cancro da Mama | 14 |
| 1.2.1. Fisiopatologia..... | 14 |
| 1.2.2. Diagnóstico e Estadiamento..... | 16 |
| 1.2.3. Visão Geral do Tratamento | 19 |
| 1.3. Cancro da Mama Avançado | 20 |
| 1.3.1. Hormonoterapia | 21 |
| 1.4. Registo Oncológico..... | 28 |
| 1.5. Racional do Estudo | 30 |
| Capítulo 2 – Objetivos e Questões para Investigação | 31 |
| 2.1. Objetivos | 31 |
| 2.2. Questões para Investigação | 31 |
| Capítulo 3 – Materiais e Métodos | 33 |
| 3.1. Desenho do Estudo..... | 33 |
| 3.2. Fontes de Informação | 34 |
| 3.2.1. Farmácia Hospitalar do IPOLFG | 34 |
| 3.2.2. SClinico® | 35 |
| 3.2.3. Registo Oncológico Nacional | 36 |
| 3.2.3.1. Registo dos Casos | 37 |
| 3.2.3.2. Atualização dos Casos..... | 37 |
| 3.3. Critérios de Elegibilidade..... | 39 |
| 3.4. População/Amostra..... | 39 |
| 3.5. Variáveis de Interesse..... | 39 |
| 3.6. Indicadores de Resultados..... | 42 |
| 3.7. Análise de Dados | 42 |
| 3.7.1. Validação dos Dados..... | 42 |
| 3.7.2. Análise Estatística | 46 |
| 3.8. Ética e Confidencialidade dos Dados | 46 |
| Capítulo 4 – Resultados..... | 47 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1. Caracterização da Amostra..... | 47 |
| 4.1.1. Variáveis de Caracterização Demográfica e Clínica | 48 |
| 4.1.2. Variáveis de Caracterização Terapêutica | 50 |
| 4.2. Caracterização da Efetividade | 51 |
| 4.3. Comparação da Efetividade com a Eficácia | 57 |
| Capítulo 5 – Discussão..... | 63 |
| 5.1. Principais resultados e comparação com outros estudos..... | 63 |
| 5.1.1. Caracterização da amostra..... | 63 |
| 5.1.2. Análise de efetividade terapêutica..... | 64 |
| 5.2. Pontos Fortes | 68 |
| 5.3. Limitações do Estudo..... | 69 |
| 5.4. Perspetivas Futuras | 69 |
| Capítulo 6 – Conclusão | 71 |
| Referências Bibliográficas | 73 |
| Anexos. | |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Projeção da incidência e mortalidade por cancro até 2035 (Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, 2017)..... | 13 |
| Figura 2 – Taxas de incidência e mortalidade padronizada para a população mundial por cancro no sexo feminino, em 2018 (Adaptado de World Health Organization, 2020).. | 14 |
| Figura 3 – Subtipos moleculares do cancro da mama. | 15 |
| Figura 4 – Estimativa de <i>Kaplan-Meier</i> para o TTP em mulheres com cancro da mama avançado RH+ sob terapêutica com anastrozol 1 mg/dia ou tamoxifeno 20 mg/dia (Adaptado de Gluck et al., 2002)..... | 23 |
| Figura 5 – Estimativas de <i>Kaplan-Meier</i> para (A) taxa global de sucesso, (B) TTP, (C) TTF e (D) sobrevivência em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado após terapêutica com tamoxifeno e, posteriormente, com exemestano ou acetato de megestrol (Adaptado de Kaufmann et al., 2000)..... | 24 |
| Figura 6 – TTP mediano em doentes a realizar terapêutica de 1ª linha com letrozol vs. tamoxifeno (Adaptado de Mouridsen et al., 2003)..... | 25 |
| Figura 7 – TTP mediano em doentes com cancro da mama avançado que progrediu sob terapêutica endócrina a realizar terapêutica com fulvestrant vs. anastrozol (Adaptado de Osborne et al., 2002). | 26 |
| Figura 8 – Representação gráfica do período do estudo..... | 33 |
| Figura 9 – Base de dados com o registo dos doentes que realizaram terapêutica com IA e/ou fulvestrant entre 2017 e 2019, no IPOLFG. | 35 |
| Figura 10 – Software SClínico®. | 36 |
| Figura 11 – Atualização de um caso na base de dados do RON. | 38 |
| Figura 12 – Fluxograma da seleção dos doentes. | 47 |
| Figura 13 – Estimativa de <i>Kaplan-Meier</i> para o TTF – Coorte 1 | 53 |
| Figura 14 – Estimativa de <i>Kaplan-Meier</i> para a OS – Coorte 1 | 54 |
| Figura 15 – Estimativa de <i>Kaplan-Meier</i> para o TTF – Coorte 2 | 54 |
| Figura 16 – Estimativa de <i>Kaplan-Meier</i> para a OS – Coorte 2 | 55 |
| Figura 17 – Estimativa de <i>Kaplan-Meier</i> para o TTF – Coorte 4 | 55 |
| Figura 18 – Estimativa de <i>Kaplan-Meier</i> para a OS – Coorte 4 | 56 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Esquematização da classificação TNM. | 18 |
| Tabela 2 – Esquematização do estadiamento do cancro da mama. | 19 |
| Tabela 3 – Estudos de efetividade e de mundo real dos fármacos de interesse - resumo da evidência disponível. | 27 |
| Tabela 4 – Correlação entre as variáveis de interesse e os objetivos globais do estudo. | 40 |
| Tabela 5 – Descrição e codificação das variáveis. | 41 |
| Tabela 6 – Regras para validação dos dados omissos e/ou impossíveis..... | 44 |
| Tabela 7 – Regras para a validação cruzada. | 45 |
| Tabela 8 – Caracterização demográfica e clínica das doentes incluídas. | 49 |
| Tabela 9 – Caracterização terapêutica das doentes incluídas. | 51 |
| Tabela 10 – Frequência da descontinuação da terapêutica de interesse e respetivos motivos. | 52 |
| Tabela 11 – RAMs conducentes à descontinuação da terapêutica. | 53 |
| Tabela 12 – Características <i>baseline</i> da coorte 1 e da amostra do ensaio clínico de referência. | 57 |
| Tabela 13 – Resultados estimados para a coorte 1 e respetivos resultados do ensaio clínico de referência..... | 58 |
| Tabela 14 – Características <i>baseline</i> da coorte 2 e da amostra do ensaio clínico de referência. | 58 |
| Tabela 15 – Resultados estimados para a coorte 2 e respetivos resultados do ensaio clínico de referência..... | 59 |
| Tabela 16 – Características <i>baseline</i> da coorte 4 e das amostras dos ensaios clínicos de referência. | 60 |
| Tabela 17 – Resultados estimados para a coorte 4 e respetivos resultados do ensaio clínico de referência..... | 61 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|-----------------|---|
| ABC | <i>Advanced Breast Cancer</i> |
| AIM | Autorização de Introdução no Mercado |
| AIQ | Amplitude interquartil |
| BC | Benefício clínico |
| CDK4/6 | <i>Cyclin-dependent kinase 4/6</i> |
| DALY | <i>Disability-adjusted life years</i> |
| DE | Doença estável |
| ECOG PS | <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| HER 2 | <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> |
| IA | Inibidores da aromatase |
| IC | Intervalo de confiança |
| IHQ | Imunohistoquímica |
| INE | Instituto Nacional de Estatística |
| INFARMED | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. |
| IPOLFG | Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil |
| LHRH | <i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i> |
| NRO | Número de registo oncológico |
| OS | <i>Overall survival</i> |
| PFS | <i>Progression free survival</i> |
| RAM | Reação adversa ao medicamento |
| RCM | Resumo das características do medicamento |
| RE | Recetores do estrogénio |
| RH | Recetores hormonais |
| RNU | Registo Nacional de Utentes |
| RON | Registo Oncológico Nacional |
| RP | Recetores da progesterona |
| SERD | <i>Selective oestrogen receptor degrader</i> |
| SERM | <i>Selective estrogen receptor modulator</i> |
| SLP | Sobrevivência livre de progressão |
| SOE | Sem outra especificação |
| SPMS | Serviços Partilhados do Ministério da Saúde |
| Tis | Tumor <i>in situ</i> |
| TTF | <i>Time to treatment failure</i> |
| TTP | <i>Time to progression</i> |
| TTS | Tempo até ao tratamento seguinte |

Capítulo 1 – Introdução

1.1. Cancro: Definição e Epidemiologia

Cancro é o termo genérico utilizado para designar um vasto grupo de doenças, que podem afetar qualquer órgão ou tecido, que se caracteriza por proliferação descontrolada de células que derivam de uma única célula anormal. Uma das características dos tumores malignos é a sua capacidade de metastizar, por via hematogénica ou linfática, para órgãos ou estruturas distantes (World Health Organization, 2018).

O cancro constitui um problema importante de saúde pública, uma vez que representa uma das principais causas de morte a nível mundial. Admite-se que o número de anos de vida saudável perdidos (*disability-adjusted life years*, DALY) seja 213,2 milhões e estima-se também que em 2020 tenham sido diagnosticados cerca de 19 milhões de novos casos e ocorrido aproximadamente 10 milhões de mortes por cancro (Fitzmaurice et al., 2018; World Health Organization, 2020).

De acordo com o Instituto Nacional de Estatística (INE), o cancro é a segunda causa de morte no nosso país, apresentando uma taxa de mortalidade padronizada para a população europeia em 2017 de 153,8/100.000 habitantes (Instituto Nacional de Estatística, 2019). A taxa de incidência padronizada para a população europeia em 2018 foi de 327,57/100.000 habitantes (Registo Oncológico Nacional, 2021). Ao longo dos últimos anos, temos assistido a um aumento regular da incidência de cancro em Portugal, como representado na **Figura 1**, e perspetiva-se que estes valores continuem a aumentar, resultante do envelhecimento da população e das alterações dos estilos de vida (Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, 2017).

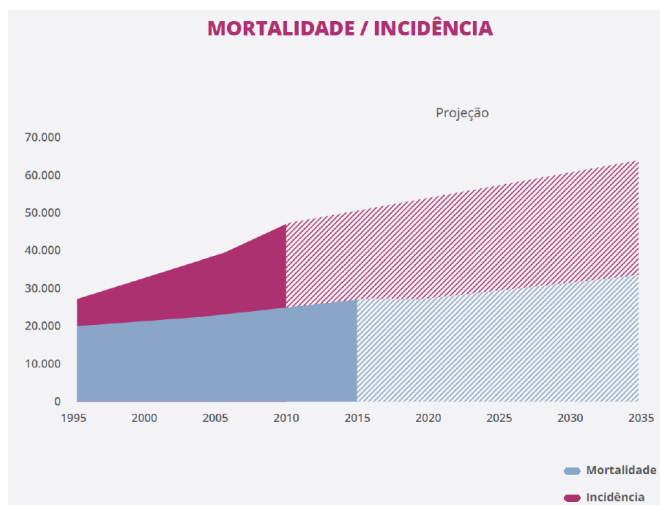


Figura 1 – Projeção da incidência e mortalidade por cancro até 2035 (Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, 2017).

1.2. Cancro da Mama

O cancro da mama é o tumor maligno mais comum, sendo também a primeira causa de morte por cancro no sexo feminino, a nível mundial (**Figura 2**) (World Health Organization, 2020). A sua incidência aumenta a partir da quarta década de vida (Chalasan, 2020) e estima-se que uma em cada oito a dez mulheres venha a desenvolver cancro da mama ao longo da vida (Harbeck & Gnant, 2017).

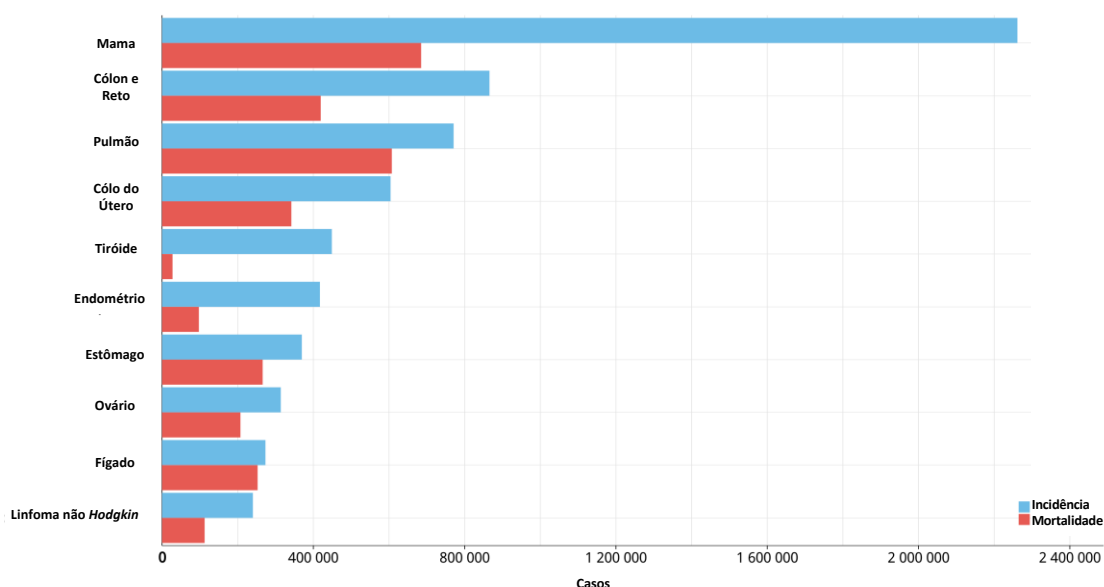


Figura 2 – Taxas de incidência e mortalidade padronizada para a população mundial por cancro no sexo feminino, em 2018 (Adaptado de World Health Organization, 2020).

Em Portugal, a taxa de incidência padronizada para a população europeia por cancro da mama, em 2018, foi de 54,80/100.000 habitantes e a taxa de mortalidade padronizada (população padrão europeia) foi de 9,95/100.000 habitantes (Registo Oncológico Nacional, 2021). Esta patologia também pode atingir os homens, mas é raro, sendo que 1% dos casos de cancro da mama, no nosso país, ocorre no sexo masculino (Miranda, 2016).

1.2.1. Fisiopatologia

A etiologia do cancro da mama permanece desconhecida, porém existem fatores de risco que predis põem para o seu desenvolvimento, tais como a idade e sexo, primeira gravidez tardia, não amamentação, história familiar de cancro da mama, uso de terapêutica hormonal de substituição após a menopausa, excesso de peso, sedentarismo, consumo de álcool e de tabaco, entre outros (Miranda, 2016; Sun et al., 2017).

Esta neoplasia tem origem na glândula mamária, que é constituída por lóbulos e ductos. Assim sendo, o carcinoma da mama pode ser classificado como carcinoma ductal, se tiver origem nas células dos ductos ou carcinoma lobular, se tiver origem nas células lobulares, sendo o primeiro o mais frequente. Adicionalmente, o cancro da mama subdivide-se ainda em invasivo e não invasivo. O cancro da mama é não invasivo quando não ultrapassa a membrana basal dos ductos ou os lóbulos da região, designando-se carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma lobular *in situ*, respetivamente. O cancro torna-se invasivo quando invade zonas além dos ductos ou lóbulos, designando-se carcinoma ductal invasivo ou carcinoma lobular invasivo, respetivamente. Existem outros subtipos menos frequentes, tais como o carcinoma mucinoso, o carcinoma medular, o carcinoma papilar e o carcinoma tubular (Gomes do Nascimento & Otoni, 2020; Weigelt, Geyer, & Reis-Filho, 2010).

O cancro da mama pode ainda ser subdividido em 4 tipos moleculares. Esta classificação baseia-se na expressão de recetores de estrogénio (RE) e/ou recetores de progesterona (RP) e de recetores-2 para o fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e, também, na percentagem de expressão da proteína Ki 67 (Choong, Cullen, & O’Sullivan, 2020; Jafari et al., 2018). O Ki 67 é uma medida de proliferação tumoral, sendo que quanto maior for a percentagem de expressão desta proteína, mais agressivo é o tumor. É importante conhecer o subtipo molecular de cada cancro da mama, uma vez que os RE, RP, HER2 e a proteína Ki 67 são fatores de prognóstico, tendo assim impacto na escolha da terapêutica (Harbeck & Gnant, 2017). A **Figura 3** esquematiza a classificação molecular do carcinoma da mama.

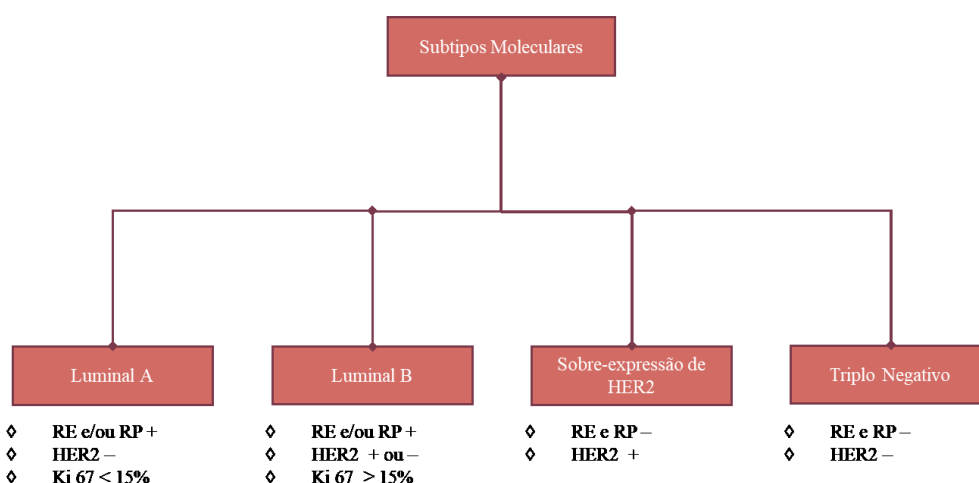


Figura 3 – Subtipos moleculares do cancro da mama.

Cerca de 80% de todos os cancros da mama apresentam RE, o que significa que o seu crescimento é dependente desta hormona. Aproximadamente 2/3 apresentam também RP, sendo o seu crescimento dependente da progesterona. A determinação do *status* dos recetores hormonais é feita através de imunohistoquímica (IHQ) e é fundamental para seleccionar a opção terapêutica mais adequada. Os tumores hormonodependentes (que expressam recetores hormonais, designados RH+) associam-se a melhor prognóstico, uma vez que respondem a terapêuticas hormonais, que atuam reduzindo os níveis da hormona ou inibindo os seus recetores (Hammond et al., 2010).

Aproximadamente 20% dos tumores da mama sobre-expressam o recetor HER2 que se associa a um crescimento mais acelerado da neoplasia, constituindo um fator importante de pior prognóstico. No entanto, os tumores HER2+ respondem melhor a fármacos que tenham como alvo o HER2, tal como o anticorpo monoclonal trastuzumab (Choong et al., 2020).

O cancro da mama triplo negativo é o que apresenta pior prognóstico, uma vez que não existe expressão de recetores que funcionem como alvos terapêuticos, sendo que a única opção terapêutica é a quimioterapia (Carson & Dear, 2019; Choong et al., 2020).

1.2.2. Diagnóstico e Estadiamento

O diagnóstico precoce do cancro da mama é fundamental, dado que as neoplasias diagnosticadas numa fase inicial se associam a melhor prognóstico e maior sobrevivência (Sun et al., 2017). Sabe-se que, em países desenvolvidos, a taxa de sobrevivência relativa a 5 anos para cancro da mama é 80-85%, devido à deteção precoce (Mattiuzzi & Lippi, 2019). No entanto, esta neoplasia ainda é por vezes diagnosticada em estadios avançados, uma vez que muitas mulheres não efetuam exames de rastreio (Akram, Iqbal, Daniyal, & Khan, 2017). A incidência do cancro da mama tem vindo a aumentar desde a introdução da mamografia de rastreio, uma vez que permite diagnosticar neoplasias em fase inicial assintomática. As recomendações internacionais aconselham a realização de mamografia entre os 50 e os 69 anos, anualmente ou de 2 em 2 anos. Nas mulheres com idades compreendidas entre os 40 e os 49 anos e os 70 e os 74 anos também é recomendada a mamografia regular, embora o benefício esteja menos bem estabelecido. No caso de haver história familiar de cancro da mama, podem estar recomendados exames de rastreio mais precocemente (Cardoso et al., 2019).

No caso de se verificarem alterações na mamografia (macrocalcificações, microcalcificações ou nódulos), são necessários exames adicionais para confirmar ou

infirmar a existência de um tumor maligno. Os exames complementares a realizar são ecografia mamária, ressonância magnética mamária e biopsia mamária (Milosevic, Jankovic, Milenkovic, & Stojanov, 2018).

Após confirmação do diagnóstico, é necessário proceder ao estadiamento do tumor, isto é, avaliar a extensão do tumor em termos locais, regionais e à distância. Para tal, utiliza-se o estadiamento TNM, em que o T se refere à dimensão do tumor primário, o N ao envolvimento dos gânglios linfáticos regionais e o M à presença de metástases à distância. A **Tabela 1** apresenta o TNM para o cancro da mama (American Joint Committee On Cancer, 2010).

Tabela 1 – Esquematização da classificação TNM.

| Características | |
|------------------------|---|
| T | T0 Não existe evidência de tumor primário. |
| | Tis <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ductal <i>in situ</i> • Carcinoma lobular <i>in situ</i> • Doença de Paget do mamilo sem tumor adjacente |
| | T1 Tumor de diâmetro inferior a 20 mm, na sua maior dimensão: <ul style="list-style-type: none"> • T1mi – O tumor tem menos de 1 mm, na sua maior dimensão. • T1a – O tumor tem mais de 1 mm e até 5 mm, na sua maior dimensão. • T1b – O tumor tem mais de 5 mm e até 10 mm, na sua maior dimensão. • T1c – O tumor tem mais de 10 mm e até 20 mm, na sua maior dimensão. |
| | T2 O tumor tem mais de 20 mm e até 50 mm, na sua maior dimensão. |
| | T3 O tumor tem mais de 50 mm, na sua maior dimensão. |
| | T4 Tumor de qualquer tamanho com invasão da parede torácica ou para a pele (ulceração ou nódulos). <u>Nota:</u> A invasão isolada da derme não se classifica como T4. <ul style="list-style-type: none"> • T4a – Extensão para a parede torácica, sem invasão do músculo. • T4b – Ulceração e/ou nódulos e/ou edema (incluindo pele casca de laranja) da pele, que não preenche os critérios de carcinoma inflamatório. • T4c – T4a + T4b. • T4d – Carcinoma inflamatório. |
| N | N0 Não há envolvimento dos gânglios regionais. |
| | N1 Metástases em gânglios móveis homolaterais axilares (nível I e II). |
| | N2 Metástases em gânglios homolaterais axilares fixos ou aderentes (níveis I e II). <ul style="list-style-type: none"> • N2a – Metástases axilares homolaterais fixas entre si ou a outras estruturas. • N2b – Metástases homolaterais nos gânglios da cadeia mamária interna e ausência clínica de metástases nos gânglios linfáticos axilares. |
| | N3 Metástases em gânglios infraclaviculares homolaterais. <ul style="list-style-type: none"> • N3a – Metástases em gânglios infraclaviculares homolaterais. • N3b – Metástases homolaterais nos gânglios da cadeia mamária interna e nos gânglios linfáticos axilares • N3c – Metástases em gânglios supraclaviculares homolaterais. |
| M | M0 Não há evidência clínica ou radiológica de metástases à distância. |
| | M1 Evidência clínica, radiológica ou histológica de metástases à distância. |

De acordo com a classificação TNM, definem-se os estadios de 0 a 4, em que 0 corresponde ao carcinoma não invasivo (tumor *in situ* – Tis) e 4 corresponde ao estadio mais avançado (metastático). A esquematização do estadiamento do cancro da mama está representada na **Tabela 2**. Os exames de estadiamento incluem cintigrafia óssea, ecografia abdominal e pélvica e radiografia ao tórax. Os órgãos mais frequentemente atingidos na metastização do cancro da mama são o osso, o fígado, os pulmões e o cérebro e, desta forma, estes exames servem para avaliar a presença de metastização nestes órgãos. Com base nestes exames, determina-se o estadio da neoplasia, que permite definir a melhor estratégia terapêutica e tem implicação prognóstica (American Joint Committee On Cancer, 2010).

Tabela 2 – Esquematização do estadiamento do cancro da mama.

| Estadio | T | N | M |
|----------------|----------|----------|----------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1 | N1mi | M0 |
| IIA | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| IIIB | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | T0-4 | N3 | M0 |
| IV | T0-4 | N0-3 | M1 |

1.2.3. Visão Geral do Tratamento

O tratamento para o cancro da mama tem vindo a evoluir ao longo dos últimos anos, no que respeita à redução da intensidade da terapêutica locorregional e sistémica, bem como ao aumento da sobrevivência e da qualidade de vida (Harbeck & Gnant, 2017). Quando é diagnosticado em estadios mais precoces, o cancro da mama pode ser curado. Em estadios mais avançados, os objetivos da terapêutica passam por aliviar a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência (Cardoso et al., 2020; Carson & Dear, 2019).

A escolha da terapêutica deve ser discutida em contexto multidisciplinar, de modo a determinar a melhor estratégia para cada doente. Os fatores determinantes para a seleção

da terapêutica incluem a biologia do tumor, o estadio, a localização das metástases (se existentes), o estado pré ou pós menopáusico, a presença ou ausência de recetores hormonais e/ou sobre-expressão do recetor HER2, a idade, as comorbilidades, o *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) e a preferência dos doentes (Cardoso et al., 2019; Carson & Dear, 2019).

As opções terapêuticas para o cancro da mama incluem a cirurgia oncológica (com ou sem linfadenectomia), a radioterapia e a terapêutica sistémica, que abrange a quimioterapia, a terapêutica hormonal e a terapêutica dirigida (Carson & Dear, 2019; Harbeck & Gnant, 2017).

A cirurgia e a radioterapia são habitualmente utilizadas em fases mais precoces do cancro. A cirurgia consiste na remoção do tumor e a radioterapia é utilizada como terapêutica adjuvante no pós-operatório, com o intuito de reduzir o risco de recidiva. Adicionalmente e, dependendo da expressão de RH, HER2 e Ki 67, pode ainda iniciar-se terapêutica adjuvante sistémica cerca de 2 a 6 semanas após a cirurgia, estando demonstrado que aumenta a sobrevivência global, através do tratamento de micro-metástases latentes. No caso de o tumor ter diâmetro superior a 2cm pode realizar-se terapêutica neoadjuvante, isto é antes da cirurgia, para reduzir o tamanho do tumor e facilitar a remoção do mesmo (Cardoso et al., 2019; Shien & Iwata, 2019).

Nos estadios mais avançados de cancro da mama está recomendada a utilização de terapêutica sistémica. A hormonoterapia é utilizada no cancro da mama RH+. A quimioterapia é utilizada no cancro da mama RH- ou quando o cancro da mama RH+ não responde à hormonoterapia. A combinação de terapêutica hormonal com quimioterapia demonstrou aumentar a toxicidade sem adição de benefício clínico e, por isso, não deve ser utilizada (Cardoso et al., 2020; Carson & Dear, 2019).

1.3. Cancro da Mama Avançado

De acordo com a *European Society of Medical Oncology* (ESMO), o termo cancro da mama avançado (ABC) inclui o cancro da mama locoregionalmente avançado não curável através de cirurgia e o cancro da mama metastático (estadio IIIC e IV, respetivamente) (Cardoso et al., 2020), sendo este último responsável pela maioria das mortes por cancro da mama (Gobbini et al., 2018). O ABC tem uma sobrevivência global mediana de cerca de 3 anos e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 25%. Porém, o

tempo mediano livre de metastização em doentes diagnosticadas em estadios precoces é 3,6 anos (Gobbini et al., 2018; Howlader N, Noone AM, 2016).

Uma vez que o ABC não pode ser curado, os objetivos terapêuticos incluem a palição de sintomas, maximização da qualidade de vida e aumento da sobrevivência. A hormonoterapia é recomendada como primeira linha no ABC RH+ HER2 –, uma vez que demonstrou aumentar a sobrevivência livre de progressão (PFS), o tempo até à progressão (TTP), reduzir a mortalidade e ter baixa toxicidade, atrasando tanto quanto possível a utilização de quimioterapia. No entanto, a terapêutica hormonal está associada a desenvolvimento de resistências e a indução de resposta tumoral é mais lenta quando comparada com a quimioterapia (Cardoso et al., 2020; Cheung, 2007). A resistência à terapêutica endócrina leva à progressão da doença e, deste modo, está preconizado que os doentes sejam tratados com as várias linhas de hormonoterapia até à ocorrência de resistência (Hanker, Sudhan, & Arteaga, 2020).

Estudos recentes demonstraram que o uso de quimioterapia é inferior à hormonoterapia no que se refere ao benefício clínico e ao perfil de efeitos adversos (Lobbezoo et al., 2016; Park et al., 2019). Assim sendo, a quimioterapia só deve ser utilizada em caso de doentes refratários à terapêutica hormonal, quando há rápida progressão da doença ou quando é necessário um controlo rápido da sintomatologia (crise visceral). De acordo com a ESMO, define-se crise visceral com uma disfunção orgânica grave, que se traduz por marcadores laboratoriais ou rápida progressão da doença e não está necessariamente relacionada com uma metástase na zona visceral (a título de exemplo, crise visceral do fígado traduz-se por hiperbilirrubinémia grave e crise visceral pulmonar traduz-se por um agravamento rápido da dispneia em repouso) (Cardoso et al., 2020).

1.3.1. Hormonoterapia

A hormonoterapia inclui três opções terapêuticas que diferem no mecanismo de ação – o tamoxifeno, os inibidores da aromatase (IA) e o fulvestrant. No caso de mulheres pré-menopáusicas a utilização destes fármacos deve ser acompanhada de supressão ovárica, que pode ser feita com recurso a injeções mensais de goserrelina (agonista da hormona libertadora de gonadotrofina - LHRH) ou por ooforectomia bilateral (Carson & Dear, 2019).

Devido ao seu mecanismo de ação, um dos efeitos adversos da hormonoterapia é a perda de densidade óssea (principalmente dos IA), que pode conduzir a artralguas,

osteoporose e fraturas patológicas. Deste modo, recomenda-se a associação de terapêutica dirigida ao osso (bifosfonatos e denosumab), uma vez que demonstrou prevenir não só a perda de densidade óssea, como também o desenvolvimento de metástases ósseas (que ocorrem em 70% dos doentes com ABC), melhorando assim a qualidade de vida dos doentes (Ewelina, Fengfeng, & Marcus, 2017).

O tamoxifeno, fármaco modulador seletivo dos recetores do estrogénio (SERM), demonstrou ser eficaz para o tratamento do cancro da mama, hormonodependente, em estadios precoces ou avançados nas mulheres pré ou pós-menopáusicas (Osborne et al., 2002). Durante mais de duas décadas, este fármaco foi considerado primeira linha no cancro da mama avançado elegível para terapêutica hormonal, mas tem vindo a ser substituído pelos IA devido à sua superior eficácia e tolerabilidade (Gluck et al., 2002; Mouridsen et al., 2003; Zhang et al., 2017).

Os IA (anastrozol, exemestano e letrozol) foram desenvolvidos em resposta à necessidade de novas terapêuticas para mulheres com cancro da mama refratário e naquelas em que houve falência terapêutica com o tamoxifeno. O mecanismo de ação destes fármacos consiste no bloqueio da síntese de estrogénios, através da inibição da última etapa do seu processo de síntese (em que há conversão dos androgénios em estrogénios). No entanto, o bloqueio da síntese de estrogénios não é específico, refletindo-se assim em efeitos a nível sistémico, tais como osteoporose, artralguas e afrontamentos. Os IA estão indicados em monoterapia como primeira linha do ABC ou tratamento do ABC recidivado ou em progressão na sequência de tratamento prévio com hormonoterapia (Mouridsen et al., 2003).

A aprovação do anastrozol foi feita com base em dois ensaios clínicos randomizados duplamente cegos, que compararam tamoxifeno 20 mg/dia com anastrozol 1 mg/dia como primeira linha para o cancro da mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. No subgrupo de doentes com RE e/ou RP+, o anastrozol demonstrou ser superior ao tamoxifeno, uma vez que prolongou o TTP (10,7 meses vs. 6,4 meses, respetivamente, $p = 0,022$) (**Figura 4**), a percentagem de doentes que atingiu benefício clínico foi superior no grupo de doentes sob anastrozol (57,1% vs. 52%, respetivamente, $p = 0.1129$) e a duração mediana do benefício clínico e duração mediana da resposta foi semelhante para ambos os grupos, demonstrando assim que o anastrozol é pelo menos tão eficaz como o tamoxifeno (Gluck et al., 2002)

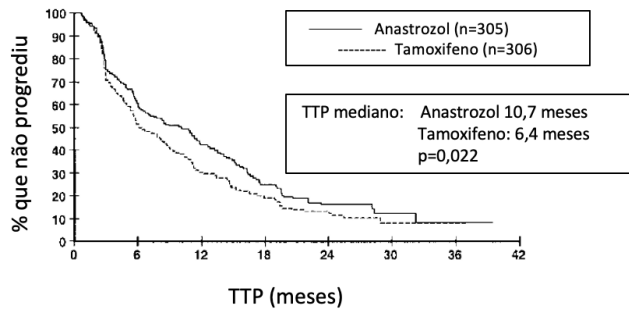


Figura 4 – Estimativa de *Kaplan-Meier* para o TTP em mulheres com cancro da mama avançado RH+ sob terapêutica com anastrozol 1 mg/dia ou tamoxifeno 20 mg/dia (Adaptado de Gluck et al., 2002).

O exemestano foi aprovado para o cancro da mama avançado com base num ensaio clínico randomizado duplamente cego de fase III. Este estudo multicêntrico integrou 769 mulheres com cancro da mama avançado que progrediu sob tamoxifeno e estas foram submetidas a 25 mg/dia de exemestano ou a 40 mg quatro vezes por dia de acetato de megestrol (pertence ao grupo dos progestagénios e foi aprovado para o cancro da mama avançado, mas atualmente a sua utilização é limitada). O exemestano, comparativamente ao megestrol, demonstrou ter uma taxa global de sucesso superior (60,1 semanas vs. 49,1 semanas, respetivamente, $p = 0,025$), prolongar o TTP (20,3 semanas vs. 16,6 semanas, respetivamente, $p = 0,037$) e o tempo até à falha terapêutica (TTF) (16,3 semanas vs. 15,7 semanas, respetivamente, $p = 0,042$). A mediana de sobrevivência não foi atingida para o exemestano, porém a diferença entre os fármacos foi estatisticamente significativa (não atingido vs. 123,4 semanas) (**Figura 5**) (Kaufmann et al., 2000).

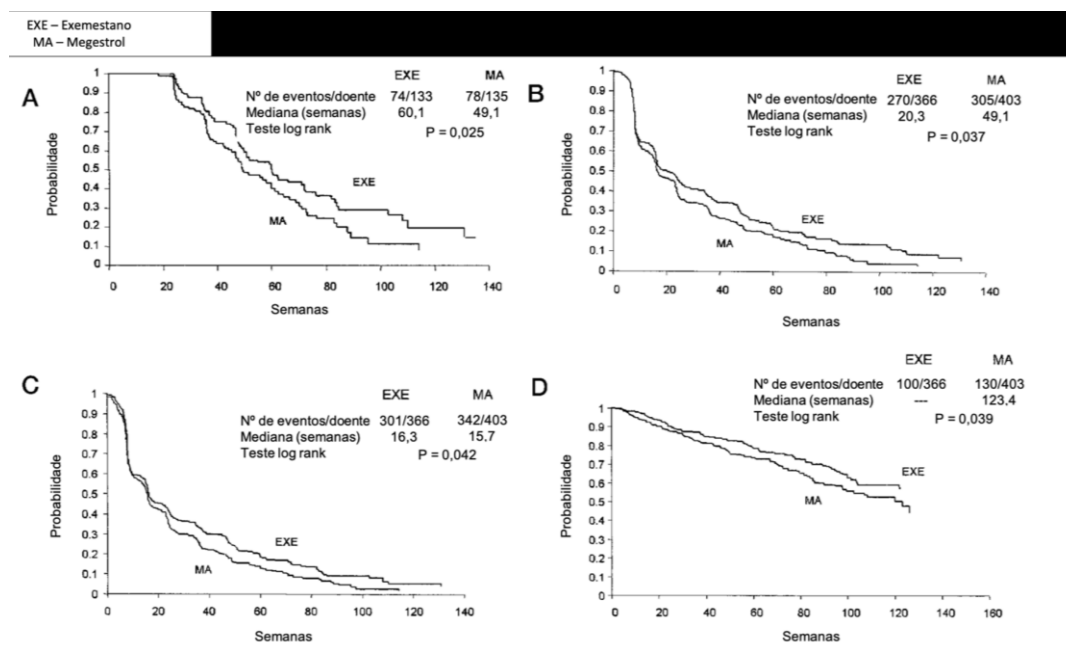


Figura 5 – Estimativas de *Kaplan-Meier* para (A) taxa global de sucesso, (B) TTP, (C) TTF e (D) sobrevivência em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado após terapêutica com tamoxifeno e, posteriormente, com exemestano ou acetato de megestrol (Adaptado de Kaufmann et al., 2000).

Um ensaio clínico randomizado duplamente cego de fase III comparou o letrozol com o tamoxifeno, como terapêutica de 1ª linha no cancro da mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. No estudo foram incluídas 916 doentes com *status* RH positivo ou desconhecido e as doentes foram submetidas a 2,5 mg/dia de letrozol ou 20 mg/dia de tamoxifeno, até progressão da doença. Verificou-se a superioridade do letrozol em comparação com o tamoxifeno como 1ª linha do cancro da mama avançado, uma vez que o TTP mediano (9,4 meses vs. 6 meses, respetivamente; $p < 0,001$) e o TTF mediano (9 v 5,7 meses, respetivamente; $p < 0,001$) foram significativamente superiores com o letrozol (**Figura 6**). A sobrevivência global (OS) mediana também foi superior para a coorte exposta a letrozol, porém com uma diferença não estatisticamente significativa (34 meses vs. 30 meses, respetivamente). Assim sendo, os resultados deste estudo evidenciam que o letrozol, como terapêutica de 1ª linha em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado, apresenta benefício comparativamente com o tamoxifeno (Mouridsen et al., 2003).

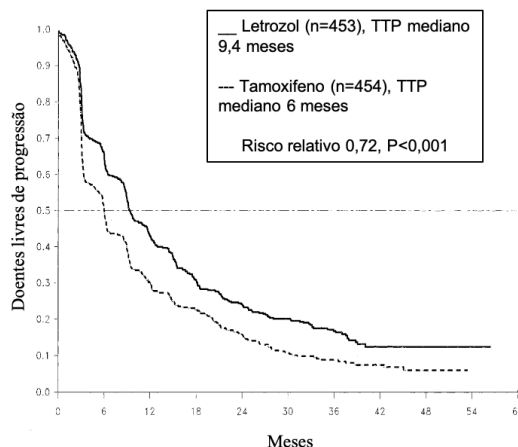


Figura 6 – TTP mediano em doentes a realizar terapêutica de 1ª linha com letrozol vs. tamoxifeno (Adaptado de Mouridsen et al., 2003).

O fulvestrant é um antagonista competitivo do recetor de estrogénio (*selective oestrogen receptor degrader*, SERD) e o seu mecanismo de ação consiste na degradação dos recetores de estrogénio e consequente diminuição dos seus níveis. Este fármaco é específico para os recetores de estrogénio da glândula mamária, tendo por isso melhor perfil de efeitos adversos (Carson & Dear, 2019). Este fármaco está indicado em monoterapia para o tratamento de cancro da mama, localmente avançado ou metastático, RH+, recidivado durante ou após hormonoterapia adjuvante, ou em progressão sob hormonoterapia (Osborne et al., 2002).

Para aprovação desta indicação do fulvestrant realizou-se um ensaio clínico randomizado duplamente cego com o objetivo de comparar a eficácia e a tolerabilidade de 250 mg/mês de fulvestrant com 1 mg/dia de anastrozol que incluiu 400 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado que progrediu sob terapêutica hormonal anterior. O fulvestrant demonstrou um aumento no TTP comparativamente com o anastrozol (5,4 meses vs. 3,4 meses, respetivamente) (**Figura 7**), porém esta diferença não foi significativa, podendo assim constatar-se a não inferioridade do fulvestrant relativamente ao anastrozol, constituindo assim uma opção terapêutica adicional para mulheres com cancro da mama avançado que progrediu sob terapêutica endócrina prévia (Osborne et al., 2002).

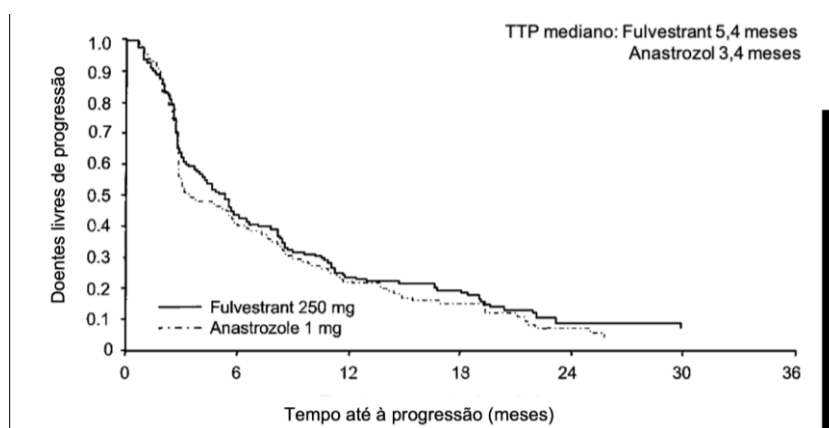


Figura 7 – TTP mediano em doentes com cancro da mama avançado que progrediu sob terapêutica endócrina a realizar terapêutica com fulvestrant vs. anastrozol (Adaptado de Osborne et al., 2002).

Atualmente, a posologia do fulvestrant é uma injeção mensal de 500 mg, uma vez que o ensaio de fase III CONFIRM, que comparou duas doses de fulvestrant – 250 mg e 500 mg – demonstrou que o incremento da dose aumentou a PFS, sem aumentar a toxicidade (Leo et al., 2010).

Os estudos existentes de efetividade e de mundo real dos IA e do fulvestrant para as indicações supramencionadas são estudos antigos e/ou com algumas limitações metodológicas (**Tabela 3**), demonstrando assim a necessidade de realizar um estudo robusto.

Tabela 3 – Estudos de efetividade e de mundo real dos fármacos de interesse - resumo da evidência disponível.

| Autor | Desenho do Estudo | Tempo de Seguimento Mediano | Fármacos | N | Resultados |
|-------------------------------|--|-----------------------------|------------------------|-----|--|
| (Steger et al., 2005) | Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico | 13 meses | Fulvestrant | 126 | Taxa de resposta: 9,5% Taxa BC: 43,6% (IC _{95%} não disponível) |
| (Martínez Marín et al., 2009) | Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico | 8,9 meses | Fulvestrant | 36 | TTP: 4,2 meses (IC _{95%} 2,6-5,8) DE: 22,9% > 24 semanas BC: 31,4% |
| (Yoo et al., 2011) | Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico | 7,4 meses | Fulvestrant | 19 | TTP mediano: 5,5 meses (IC _{95%} 0,4-10,7 meses) OS mediana: 17,9 meses (IC _{95%} 2,7-33,1 meses) DE: 52,6% Taxa BC: 26,3% |
| (Liu et al., 2013) | Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico | 44 meses | Letrozol + Goserrelina | 35 | Taxa de resposta: 25,7% Taxa BC: 65,7% Duração mediana da resposta: 21 meses OS mediana: 33 meses SLP mediana: 9,6 meses (IC _{95%} não disponível) |

BC: benefício clínico; **DE:** doença estável; **OS:** sobrevivência global; **SLP:** sobrevivência livre de progressão; **TTP:** tempo até à progressão

Recentemente, surgiram os inibidores das cinases dependentes das ciclinas 4 e 6 (CDK 4/6) – palbociclib, ribociclib e abemaciclib – que constituem o novo *standard of care* do cancro da mama avançado RH+ HER2-. Estes fármacos estão indicados em combinação com os IA ou com o fulvestrant em mulheres com ABC que progrediram sob hormonoterapia prévia (Cardoso et al., 2020; Ding et al., 2018; N. Battisti, N. De Glas, M. Sedrak, K. Loh, G. Liposits, E. Soto-Perez-de-Celis, J. Krok-Schoen, 2018). Os ensaios clínicos que levaram à aprovação dos inibidores da CDK 4/6 demonstraram que a combinação destes fármacos com hormonoterapia aumenta a PFS e a taxa de resposta objetiva, em comparação com a terapêutica endócrina em monoterapia (Cristofanilli et al., 2016; Goetz et al., 2017; Tripathy et al., 2018). Para além disto, este fármacos têm ação direta na proliferação celular, reduzindo assim o desenvolvimento de resistência à hormonoterapia (Hanker et al., 2020). No entanto, há ainda muitos doentes que, devido

às suas comorbilidades ou para evitar toxicidades inerentes a estes fármacos (por exemplo, neutropenia), realizam monoterapia com um IA ou com o fulvestrant (McAndrew & Finn, 2020).

1.4. Registo Oncológico

O aumento da incidência de cancro que se tem verificado ao longo dos anos e que se perspectiva que continue a aumentar, bem como o aparecimento de novas terapêuticas requerem uma investigação epidemiológica detalhada e célere, na qual os registos oncológicos deverão desempenhar um papel relevante (Lunet & Pimentel, 2012). Deste modo, o objetivo principal de um registo oncológico é a recolha sistemática de dados epidemiológicos e clínicos de todos os casos de cancro, produzindo dados estatísticos, de modo a quantificar o impacto do cancro na comunidade.

Os registos oncológicos podem ser registos de base hospitalar ou registos de base populacional. Os registos de base hospitalar registam casos diagnosticados ou tratados na própria instituição, independentemente do local de residência dos doentes. Assim sendo, este modelo de registo tem limitações para fins epidemiológicos, uma vez que pode não ser possível definir com exatidão a população de origem dos dados. Os registos de base populacional recolhem sistematicamente e tratam toda a informação referente a novos casos de tumores malignos que ocorrem numa população bem definida, permitindo obter dados de incidência, prevalência e mortalidade por cancro. Neste tipo de registo, os dados são usados principalmente para fins epidemiológicos e farmacoepidemiológicos (Donnelly et al., 2017; International Agency for Research on Cancer, 1991; Lunet & Pimentel, 2012). Desta forma, é ainda objetivo de um registo de cancro de base populacional com cobertura nacional, usar os dados epidemiológicos para inferir sobre o planeamento de recursos na área da oncologia e sobre o impacto das políticas em saúde. Desde a criação do Registo Oncológico Nacional (RON), tornou-se igualmente um objetivo importante a utilização dos dados do registo para apoio à decisão regulamentar no que concerne ao financiamento de terapêutica oncológica (“Lei nº 53/2017 de 14 de julho,” 2017).

Nos registos de cancro são habitualmente incluídos dados epidemiológicos, clínicos, histológicos, de estadiamento, tratamento e respetiva resposta, bem como o *follow-up* do caso. Assim, é possível documentar as características individuais de cada caso de cancro e fazer o seu acompanhamento ao longo do tempo. A unidade de registo

de cancro é o caso, sendo que para o mesmo indivíduo pode haver mais do que um caso, uma vez que cada pessoa pode ter mais de um tumor (International Agency for Research on Cancer, 1991; World Health Organization, 2002).

Desde 1988 que Portugal dispõe de cobertura nacional, no que se refere ao registo oncológico. Desde essa data e até 2017, a informação encontrava-se em 4 registos oncológicos regionais, que funcionavam de forma independente – Registo Oncológico do Norte, Registo Oncológico do Centro, Registo Oncológico do Sul e Registo Oncológico dos Açores, sendo que a Região Autónoma da Madeira reportava à região Sul (“Portaria nº 35/88 de 16 de janeiro”, 1988). Considerou-se que seria relevante que toda a informação estivesse centralizada num único registo nacional, obedecendo à mesma metodologia de recolha de dados e de tratamento da informação. Assim sendo, o RON é um registo de base populacional e foi criado pela Lei nº 53/2017 de 14 de Julho - “*O RON é um registo centralizado assente numa plataforma única eletrónica, que tem por finalidade a recolha e a análise de dados de todos os doentes oncológicos diagnosticados e/ou tratados em Portugal Continental e nas regiões autónomas, permitindo a monitorização da atividade realizada pelas instituições, da efetividade dos rastreios organizados e da efetividade terapêutica, a vigilância epidemiológica, a investigação e, em articulação com o INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.), a monitorização da efetividade de medicamentos e dispositivos médicos.*” (“Lei nº 53/2017 de 14 de julho”, 2017).

A falta de qualidade dos dados registados pode levar a taxas de incidência, prevalência, sobrevivência e mortalidade subestimadas e, conseqüentemente, pode haver uma interpretação incorreta das tendências. Para além disso, quando é necessário identificar doentes para integrarem estudos observacionais e/ou de intervenção, a existência de dados incompletos pode constituir um viés de pesquisa (Donnelly et al., 2017).

Desta forma, é necessário assegurar a qualidade da informação registada em cada caso e, para tal, é de extrema importância garantir (Bray & Parkin, 2009):

- ◇ A exaustividade da identificação dos casos, isto é o registo de todos os casos de cancro que ocorreram numa determinada população;
- ◇ A qualidade e a acuidade dos dados registados, que se relaciona com a exatidão das variáveis registadas de acordo com as fontes de informação;

- ◇ A atualidade do registo de cancro, que traduz em que medida é que os casos recentes são registados e os já registados são atualizados. A título de exemplo, no RON o registo inicial de um caso de cancro deve ser feito até nove meses após o seu diagnóstico e a atualização dos casos deverá ser feita anualmente até ao óbito (“Lei no 53/2017 de 14 de julho”, 2017).

Nos últimos anos, a base de dados do RON tem vindo a incluir dados cada vez mais detalhados sobre a terapêutica, sendo assim uma ferramenta bastante útil para monitorizar estudos de efetividade da terapêutica. Uma vez que o uso de um fármaco no âmbito de ensaio clínico é diferente da utilização do mesmo em prática clínica, estes estudos são de extrema relevância.

1.5. Racional do Estudo

A introdução de um medicamento no mercado requer aprovação prévia por parte da autoridade regulamentar (a nível nacional ou europeu, de acordo com a classe farmacoterapêutica em causa) na sequência da submissão de um pedido por parte do titular de AIM (Autorização de Introdução no Mercado), devidamente fundamentado com evidência de eficácia e segurança demonstrada através de ensaios clínicos. No entanto, os ensaios clínicos, mesmo quando metodologicamente bem delineados têm diversas limitações, nomeadamente o reduzido tempo de seguimento dos doentes, a eventual restrição de determinados grupos populacionais, bem como a sua realização num ambiente artificialmente controlado que não corresponde à realidade em que os doentes vão tomar o medicamento depois de aprovado. Deste modo, os estudos de mundo real são imprescindíveis para demonstrar a reprodutibilidade dos ensaios clínicos randomizados e para inferir sobre a extrapolação dos resultados obtidos (Varella et al., 2019).

Atualmente, os inibidores CDK4/6 constituem o novo *standard of care* do cancro da mama avançado RH+ HER2-. Anteriormente, os IA e o fulvestrant eram os fármacos considerados *standard of care* para estas indicações, porém existem ainda muitos doentes sob monoterapia com IA ou fulvestrant (N. Battisti, N. De Glas, M. Sedrak, K. Loh, G. Liposits, E. Soto-Perez-de-Celis, J. Krok-Schoen, 2018).

De acordo com o referido, é importante compreender de que forma a efetividade dos IA e do fulvestrant se comparam com a eficácia descrita, para depois poder gerar expectativas sobre o *gap* eficácia-efetividade, de modo a compreender os fármacos atuais.

Capítulo 2 – Objetivos e Questões para Investigação

2.1. Objetivos

Os objetivos deste estudo foram:

- a) **Caracterizar a amostra** dos doentes incluídos, no que se refere às variáveis **demográficas, clínicas e terapêuticas;**
- b) **Avaliar**, de forma retrospectiva e com dados de vida real, **a efetividade terapêutica dos IA e do fulvestrant** no tratamento do ABC no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), comparando com a informação reportada nos ensaios clínicos.

2.2. Questões para Investigação

1. A efetividade do letrozol é diferente da eficácia?
2. A efetividade do exemestano é diferente da eficácia?
3. A efetividade do anastrozol é diferente da eficácia?
4. A efetividade do fulvestrant é diferente da eficácia?

Capítulo 3 – Materiais e Métodos

3.1. Desenho do Estudo

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo onde foram incluídas todas as mulheres com ABC, que iniciaram terapêutica com IA e/ou fulvestrant no IPOLFG entre 31/05/2017 e 31/03/2019 e que cumpriam todos os critérios de elegibilidade (descritos no ponto 3.3.). Os casos foram sinalizados através da base de dados da Farmácia Hospitalar do IPOLFG e, com recurso à informação contida no processo clínico dos doentes elegíveis, procedeu-se à sua atualização na plataforma do RON.

Após atualização dos casos elegíveis, foi efetuada uma extração da base de dados do RON, considerando os critérios de inclusão e exclusão, e a análise efetuada sob o ficheiro resultante.

Inicialmente, os casos foram caracterizados de acordo com quatro coortes. Deste modo, definiu-se letrozol para a **coorte 1**, exemestano para a **coorte 2**, anastrozol para a **coorte 3** e fulvestrant para a **coorte 4**. Relativamente aos casos em que houve administração de mais de um IA, o doente foi incluído na coorte referente ao IA administrado primeiro. Todos os doentes que realizaram terapêutica com fulvestrant foram incluídos na **coorte 4**, independentemente de terem ou não realizado terapêutica com IA.

Os doentes foram seguidos desde a data da primeira administração do fármaco de interesse até à data de morte ou data de *cut-off* (31/03/2021). A representação gráfica do período do estudo encontra-se na **Figura 8**.

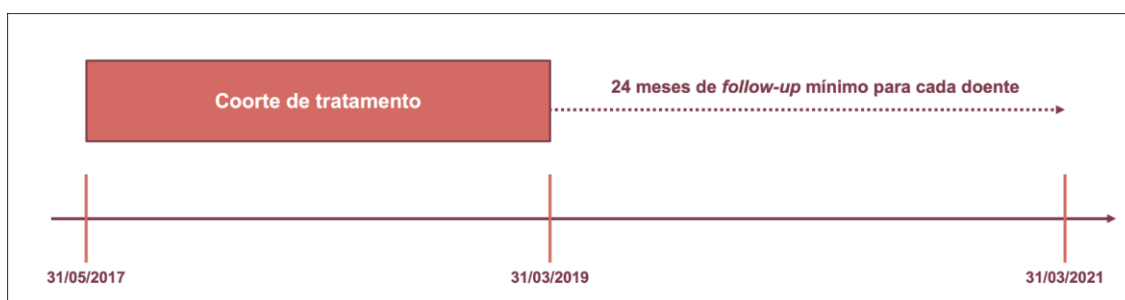


Figura 8 – Representação gráfica do período do estudo.

Os resultados obtidos foram comparados com os resultados reportados nos ensaios clínicos.

3.2. Fontes de Informação

3.2.1. Farmácia Hospitalar do IPOLFG

A Farmácia Hospitalar do IPOLFG disponibilizou uma base de dados (**Figura 9**), que continha a identificação dos doentes para os quais foi dispensado/administrado IA e/ou fulvestrant entre 01/01/2017 e 31/12/2019.

De modo a selecionar os doentes potencialmente elegíveis para o estudo excluíram-se da base de dados os doentes que iniciaram estas terapêuticas antes de 31/05/2017 e depois de 31/03/2019. Posteriormente, pesquisaram-se os doentes no SClínico® e, através da análise dos registos clínicos, foi possível aplicar os critérios de elegibilidade.

| | A | B | C | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P | Q | R | S |
|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 38183 | NP: _____ Nome: _____ Telef: _____ / Telem: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38184 | Est.Civil W Sexo: F 2 Data Nasc: _____ € | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38185 | IPOL | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38186 | Sub-Região: _____ Local: _____ Ref.Ext: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38187 | 935601 SNS - SERVIÇO NACIONAL SAUDE 381404826 40 Foro Oncológico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38188 | IPOL CON ##### 26/01/2018 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38189 | 1#20222 OM - MAMA 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38190 | OMI2 ONCOLOGIA MÉDICA II - CONSULTAS F1 26/01/2018 26/01/2018 RA 3722-[0] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38191 | 1170202025 FULVESTRANT 50 MG/ML INJ IM - SML 17 0,000 -2,000 AMPOLAS 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38192 | Posologia: Dose: 500 mg freq: 24/24h | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38193 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38194 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38195 | 935601 SNS - SERVIÇO NACIONAL SAUDE 381404826 40 Foro Oncológico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38196 | IPOL CON ##### 09/02/2018 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38197 | 1#20222 OM - MAMA 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38198 | OMI2 ONCOLOGIA MÉDICA II - CONSULTAS F1 09/02/2018 09/02/2018 RA 5875-[0] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38199 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38201 | 1170202025 FULVESTRANT 50 MG/ML INJ IM - SML 17 0,000 -2,000 AMPOLAS 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38202 | Posologia: Dose: 500 mg freq: 24/24h | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38203 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38204 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38205 | 935601 SNS - SERVIÇO NACIONAL SAUDE 381404826 40 Foro Oncológico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38206 | IPOL CON ##### 23/02/2018 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38207 | 1#20222 OM - MAMA 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38208 | OMI2 ONCOLOGIA MÉDICA II - CONSULTAS F1 23/02/2018 23/02/2018 RA 8139-[0] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38209 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38210 | 1170202025 FULVESTRANT 50 MG/ML INJ IM - SML 17 0,000 -2,000 AMPOLAS | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38211 | Posologia: Dose: 500 mg freq: 24/24h | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38212 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38213 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38214 | NP: _____ Nome: _____ Telef: _____ / Telem: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38215 | Est.Civil U Sexo: F 2 Data Nasc: _____ € | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38216 | IPOL | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38217 | Sub-Região: LISBOA Local: _____ Ref.Ext: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38218 | 935601 SNS - SERVIÇO NACIONAL SAUDE 930670488 40 Foro Oncológico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38219 | IPOL CON ##### 21/08/2018 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38220 | 1#20204 CG - MAMA | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38221 | CG2 CIRURGIA GERAL - CONSULTAS F1 21/08/2018 21/08/2018 RA 26169-[0] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38222 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38223 | 1170202100 LETROZOL 2,5MG CP 17 0,000 -180,000 COMPRIMIDO 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38224 | Posologia: Dose: 2.5 mg freq: 24/24h | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38225 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38226 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38227 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38228 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38229 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38230 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38231 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38232 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38233 | NP: _____ Nome: _____ Telef: _____ / Telem: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38234 | Est.Civil W Sexo: F 2 Data Nasc: _____ € | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38235 | IPOL | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38236 | Sub-Região: _____ Local: _____ Ref.Ext: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38237 | 935601 SNS - SERVIÇO NACIONAL SAUDE 936613351 40 Foro Oncológico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38238 | IPOL CON ##### 04/04/2018 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38239 | 1#20204 CG - MAMA | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38240 | OMI2 ONCOLOGIA MÉDICA I - CONSULTAS F1 04/04/2018 04/04/2018 RA 14127-[0] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38241 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38242 | 1170202100 LETROZOL 2,5MG CP 17 0,000 -60,000 COMPRIMIDO 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38243 | Posologia: Dose: 2.5 mg freq: 24/24h | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38244 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38245 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38246 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38247 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38248 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38249 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38251 | 935601 SNS - SERVIÇO NACIONAL SAUDE 936613351 40 Foro Oncológico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38252 | IPOL CON ##### 08/06/2018 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38253 | 1#OM_C ONCOLOGIA MÉDICA | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38254 | OMI2 ONCOLOGIA MÉDICA I - CONSULTAS F1 08/06/2018 08/06/2018 RA 24258-[0] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38255 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38256 | 1170202130 EXEMESTANO 25MG COMP 17 0,000 -180,000 COMPRIMIDO 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38257 | Posologia: Dose: 25 mg freq: 24/24h | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38258 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Figura 9 – Base de dados com o registo dos doentes que realizaram terapêutica com IA e/ou fulvestrant entre 2017 e 2019, no IPOLFG.

3.2.2. SClínico®

O SClínico® é uma plataforma informática que contém o processo clínico eletrónico de cada doente no IPOLFG. O desenvolvimento deste *software*, a cargo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), teve como principal objetivo a uniformização do registo clínico eletrónico (SPMS, 2013). Deste modo, na mesma

plataforma é possível aceder aos registos das consultas, diários de internamento, registos de anatomia patológica e outros exames complementares de diagnóstico (**Figura 10**).

Através dos números de processo cedidos pela Farmácia Hospitalar, utilizou-se o SClínico® para pesquisar os dados demográficos e clínicos, de forma a aferir os critérios de elegibilidade. Posteriormente procedeu-se à atualização, na base de dados do RON, dos casos considerados elegíveis, utilizando a informação do SClínico®.

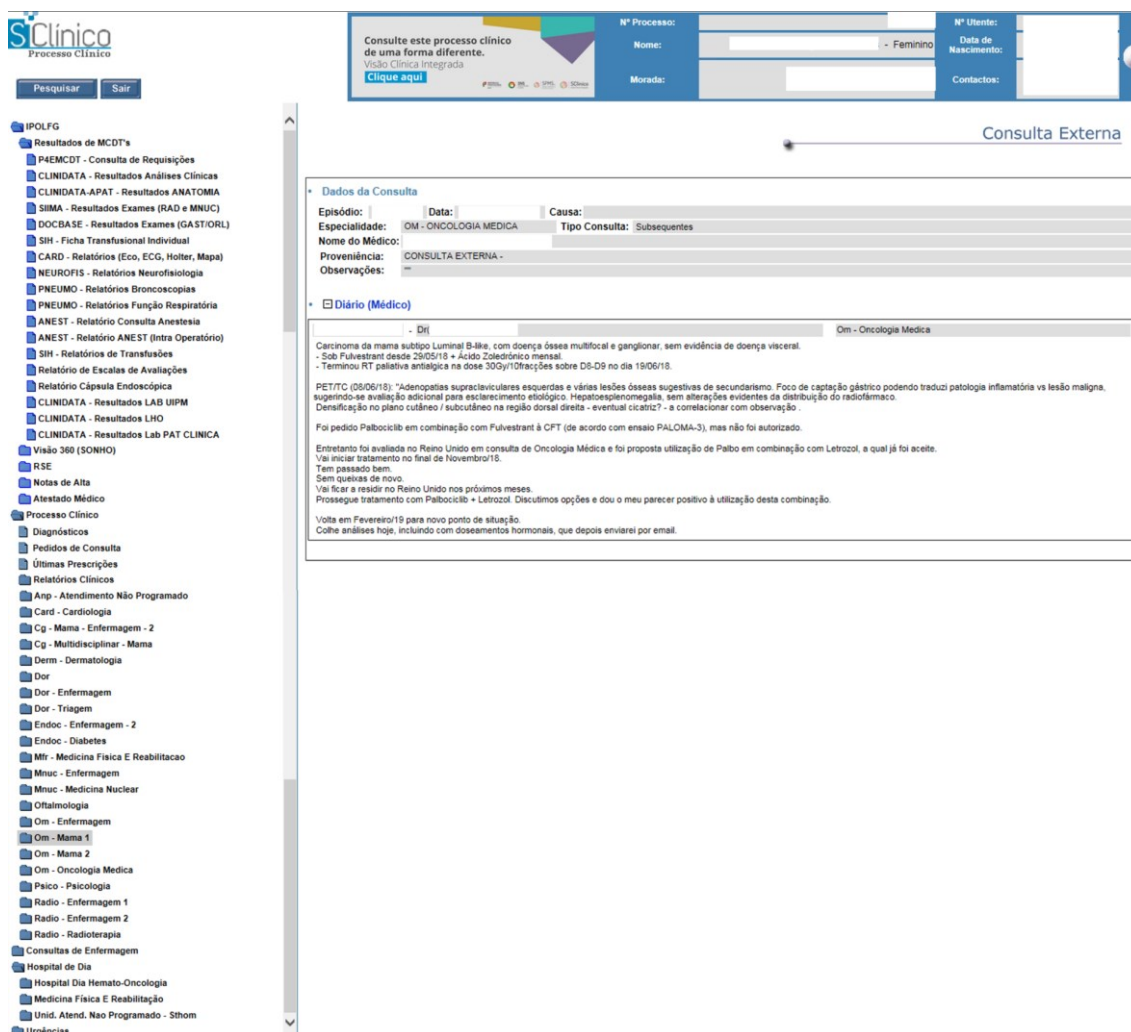


Figura 10 – *Software SClínico®.*

3.2.3. Registo Oncológico Nacional

A base de dados do RON é um registo dinâmico, que acompanha cada caso de cancro desde o diagnóstico até à morte. Esta base de dados funciona através da integração de várias bases de dados hospitalares, nomeadamente registos de anatomia patológica, de consultas e de terapêutica (bloco operatório, radioterapia e hospital de dia de oncologia) e extra-hospitalares, tais como o Registo Nacional de Utentes (RNU).

3.2.3.1. Registo dos Casos

Para o registo dos casos, a informação demográfica e clínica recolhida é preenchida em cinco separadores, que compreendem campos de identificação, de diagnóstico, de caracterização do tumor, de tratamento e de seguimento.

O separador de identificação inclui o nome, sexo, data de nascimento, idade no momento do diagnóstico, profissão, freguesia, concelho e distrito de naturalidade e residência, sendo estes dados maioritariamente obtidos do RNU.

O separador do diagnóstico inclui todos os exames de diagnóstico e estadiamento, que geram uma data de diagnóstico.

No separador de caracterização do tumor é preenchida a topografia, a morfologia, o estadio ao diagnóstico, o ECOG PS e, nos casos de cancro da mama, preenche-se também o TNM clínico e/ou patológico e *status* dos recetores.

O separador do tratamento inclui as várias terapêuticas realizadas com as respetivas datas de início e de fim, bem como a resposta à terapêutica e, no caso de tratamento sistémico, motivo de descontinuação (se aplicável).

O separador de seguimento inclui o estado vital do doente, a data do último contacto com o RON e a data e causa de óbito (se aplicável).

No momento da criação de um novo caso de cancro são registados todos os dados conhecidos até àquela data, nomeadamente variáveis referentes ao tratamento efetuado até então. Posteriormente, são feitas atualizações periódicas dos casos (*follow-up*) que contemplam a revisão do processo clínico e a atualização de informações relevantes, como a ocorrência de eventos de progressão da doença, recidiva e metastização, tratamentos realizados, bem como a data do último contato com o RON e o estado vital do doente nessa data.

3.2.3.2. Atualização dos Casos

Como se trata de um estudo retrospectivo, não foi necessária a criação de um novo caso, mas sim a atualização dos casos elegíveis, completando também a informação eventualmente omissa no registo inicial.

A atualização dos casos selecionados para a amostra foi feita através da consulta dos processos clínicos, de modo a recolher e atualizar toda a informação necessária. Conforme referido no ponto anterior, os *follow-ups* dos casos elegíveis foram atualizados

até, pelo menos, março de 2021, registando os dados relativos às variáveis de interesse a este estudo. A **Figura 11** exemplifica a atualização de um caso na base de dados do RON.

The image displays a complex web-based form for updating a patient case in the RON database. The interface is divided into several sections:

- Top Navigation:** Tabs for 'Identificação', 'Diagnóstico', 'Tumor', 'Tratamento', and 'Estado'.
- Left Panel:** Personal and demographic data including 'Número Beneficiário', 'Data Nascimento', 'Sexo', 'Naturalidade', and 'Residência'.
- Top Center Panel:** 'Progressão da doença' section with a calendar for 'Data Consulta' and 'Data Pat. Morf.'.
- Center Panel:** A table listing 'Tipo Exame' (e.g., Mamografia, Ecografia, Cintigrafia) with columns for 'Data', 'Instituição', and 'Tipo Registo'.
- Right Panel:** 'Topografia' section with dropdowns for 'Morfologia' (e.g., C50.8) and 'Estado no evento' (e.g., Doença metastática). It includes checkboxes for metastatic sites like 'Gang. Linf.', 'Medula Óssea', etc.
- Bottom Left Panel:** 'Tratamento' section with a table of treatments, including 'Tipo Tratamento', 'Data', and 'Instituição'.
- Bottom Right Panel:** 'Situação do Caso' section with 'Data Último Contacto' and a table for 'Tipo Evento' (e.g., Recidiva, Metástases).

Figura 11 – Atualização de um caso na base de dados do RON.

3.3. Critérios de Elegibilidade

Critérios de Inclusão

- ◇ Adultos (idade igual ou superior a 18 anos)
- ◇ Sexo feminino
- ◇ Cancro da mama diagnosticado em qualquer estadio (I– IV) e de qualquer subtipo histológico (C50.0 – C50.9 (World Health Organization, 2013))
- ◇ Cancro da mama avançado ao início de tratamento com os fármacos de interesse (estadios IIIC e IV)
- ◇ Tratamento com IA e/ou fulvestrant (em monoterapia ou em associação com agonistas LHRH e/ou bifosfonatos) iniciado no IPOLFG entre 31/05/2017 e 31/03/2019
- ◇ *Status* RH+ (RE+ e/ou RP+)
- ◇ *Status* HER2–

Critérios de Exclusão

- ◇ Doentes cujo tratamento com os fármacos de interesse tenha decorrido no âmbito de um ensaio clínico

3.4. População/Amostra

A população utilizada neste estudo foi constituída por doentes com diagnóstico de neoplasia maligna registados na base de dados do RON.

A amostra foi constituída por mulheres com cancro da mama avançado que realizaram terapêutica com IA e/ou fulvestrant no período de interesse e que cumprem todos os critérios de elegibilidade referidos no ponto anterior.

3.5. Variáveis de Interesse

As variáveis de interesse incluem o número de registo oncológico (NRO), idade e distrito de residência no momento do diagnóstico, data de diagnóstico, localização do tumor e tipo histológico, estadio no diagnóstico, *status* RE, *status* RP, *status* HER2, idade no início de tratamento com o fármaco em estudo, extensão da doença no início do tratamento, ECOG PS no início do tratamento, data de início e descontinuação do tratamento com o fármaco de interesse e motivo da mesma (se aplicável), ocorrência de

progressão da doença (se aplicável), data do último contacto com o RON, estado vital e data de óbito (quando aplicável). A correlação entre as variáveis de interesse e os objetivos globais do estudo encontra-se na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Correlação entre as variáveis de interesse e os objetivos globais do estudo.

| Objetivos | Indicador | Variáveis |
|--|--|---|
| Avaliar a efetividade terapêutica dos IA e do fulvestrant no tratamento do cancro da mama avançado | Caracterização demográfica e clínica dos doentes incluídos | Idade no momento do diagnóstico e ao início do tratamento, data de diagnóstico, localização do tumor e histologia, estadió no diagnóstico e no início do tratamento, <i>status</i> RE, <i>status</i> RP, <i>status</i> HER2, extensão de doença no início de tratamento com o fármaco de interesse, ECOG PS no início de tratamento |
| | Tempo até à falha da terapêutica | Data de início de tratamento; data da descontinuação do tratamento |
| | Sobrevivência global | Data de início do tratamento com o fármaco de interesse, data do último contacto, estado vital, data de óbito (quando aplicável) |

ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; **HER2:** recetor-2 para o fator de crescimento epidérmico humano; **IA:** inibidores da aromatase; **RE:** recetores de estrogénio; **RP:** recetores de progesterona

A **Tabela 5** descreve cada variável de interesse para o estudo.

Tabela 5 – Descrição e codificação das variáveis.

| Variável | Descrição |
|---|---|
| Identificação do doente | NRO |
| Data de nascimento | Dia, mês, ano |
| Data do diagnóstico | Dia, mês, ano |
| Topografia e Morfologia | Código e descritivo |
| Estadio | IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV, desconhecido |
| Status RE | Positivo; negativo; desconhecido; não avaliado |
| Status RP | Positivo; negativo; desconhecido; não avaliado |
| Status HER2 | Positivo; negativo; desconhecido; não avaliado |
| Extensão da doença no início de tratamento com o fármaco de interesse | M0; M1; desconhecido |
| | 0- Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição. |
| | 1- Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de executar trabalhos ligeiros ou ter uma ocupação sedentária. |
| | 2- Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho, acamado menos de 50% do tempo que passa acordado. |
| | 3- Incapaz de cuidar sozinho de si, acamado mais de 50% das horas em que está acordado. |
| | 4- Sempre acamado, necessitando de terceiros para a realização de todas as tarefas. |
| | 5- Desconhecido. |
| ECOG PS no início do tratamento | |
| Esquemas terapêuticos prévios efetuados | Descritivo |
| Data de início do tratamento | Dia, mês, ano |
| Data de descontinuação do tratamento | Dia, mês, ano |

| | |
|--|---|
| Motivo da descontinuação do tratamento (se aplicável) | Descritivo (progressão da doença, morte, toxicidade; recusa; outra) |
| Ocorrência de progressão da doença e data (quando aplicável) | Sim; não; desconhecido; dia, mês e ano |
| Esquemas terapêuticos posteriores efetuados | Descritivo |
| Estado vital | Vivo; falecido |
| Data de óbito/do último contacto com o RON | Dia, mês, ano |

ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; **HER2:** recetor-2 para o fator de crescimento epidérmico humano; **RE:** recetores de estrogénio; **NRO:** número de registo oncológico; **RON:** Registo Oncológico Nacional; **RP:** recetores de progesterona

3.6. Indicadores de Resultados

O indicador de resultados primário foi o TTF, definido como o tempo desde o início do tratamento até à sua interrupção por qualquer causa. Os casos que não descontinuaram o tratamento serão censurados na data do último contacto/data de *cut-off*.

O indicador de resultados secundário foi a OS, definida como o tempo entre o início do tratamento e a data da morte por qualquer causa.

3.7. Análise de Dados

3.7.1. Validação dos Dados

Previamente à realização da análise estatística foi feita uma validação dos dados, de forma a garantir a sua qualidade no que se refere à exaustividade, a qual se centrou na proporção de dados omissos para cada variável. Verificou-se igualmente a ocorrência de dados impossíveis e dados incongruentes.

A plataforma do RON já efetua automaticamente algumas validações no ato do registo que detetam incongruências entre variáveis (exemplo: não é permitido registar datas de tratamento anteriores à data de diagnóstico ou posteriores à data do óbito) e não permite a gravação do caso até a correção dos dados ser efetuada. No entanto, também é necessária a validação de múltiplas variáveis com recurso à análise dos dados inseridos nos processos clínicos.

Relativamente aos dados omissos e aos dados impossíveis, foi feita uma revisão para os identificar. Consideram-se dados omissos os valores que estão em falta para determinada variável (ou seja, os dados registados como “desconhecido” ou que não estão preenchidos). Note-se que poderão existir dados registados como “desconhecido” devido ao atraso na atualização dos processos, situação esta que ocorre, por exemplo, quando o caso foi atualizado num momento em que o resultado da pesquisa de mutações ainda não

se encontrava disponível, carecendo posteriormente de ser atualizado aquando do resultado, dado que esse processo não é automático. Referimo-nos a dados impossíveis quando é atribuído um valor impossível a uma determinada variável (por exemplo: idade – 150 anos) ou quando há inconsistências entre variáveis (por exemplo: doença metastática e não ter nenhuma localização de metástase assinalada).

A validação cruzada de variáveis permitiu a deteção de combinações de variáveis incorretas, impossíveis ou improváveis (isto é, dados incongruentes) e correção das mesmas na plataforma do RON, garantindo uma maior qualidade dos dados. Definiram-se regras para validação dos dados omissos e impossíveis, descritas na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Regras para validação dos dados omissos e/ou impossíveis.

| Descrição da variável | Valores permitidos | Observações |
|--|--|--|
| ECOG PS ao início do tratamento | 0; 1; 2; 3; 4; 5* *A correspondência de cada valor está representada na Tabela 5 | Foram verificados os casos com essa informação omissa (no caso desta variável, não estar preenchida) |
| RE | Positivo Negativo Desconhecido Não Avaliado | Foram verificados os casos com as opções “Desconhecido” |
| RP | Positivo Negativo Desconhecido Não Avaliado | Foram verificados os casos com as opções “Desconhecido” |
| HER2 | Positivo Negativo Desconhecido Não Avaliado | Foram verificados os casos com as opções “Desconhecido” |
| Tratamento – Anastrozol ou Exemestano ou Letrozol e/ou Fulvestrant | Data de Fim do tratamento | Data posterior ou igual à data de início de tratamento. Casos falecidos e casos com tratamentos posteriores devem obrigatoriamente ter a data de fim de tratamento preenchida |
| | Motivo da descontinuação | Progressão da doença Morte Recusa RAM Outra Esta variável só pode estar omissa se o doente ainda estiver sob tratamento |
| | Dose | Anastrozol – 1 mg Exemestano – 25 mg Letrozol – 2,5 mg Fulvestrant – 500 mg Preencheu-se a dose nos casos em que esta estava omissa |
| Estadio ao diagnóstico | IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV | Identificaram-se os omissos e preencheu-se o estadio |
| Estadio ao início do tratamento | IIIC, IV | Identificaram-se os omissos e preencheu-se o estadio |
| Estado do Doente | Vivo Falecido | - |
| Idade ao início do tratamento | $18 \leq \text{Idade} < 121$ | Valores fora deste intervalo são impossíveis. |

ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; **HER2:** recetor-2 para o fator de crescimento epidérmico humano; **RAM:** reação adversa ao medicamento; **RE:** recetores de estrogénio; **RP:** recetores de progesterona

A **Tabela 7** descreve as regras para a validação cruzada.

Tabela 7 – Regras para a validação cruzada.

| Variáveis consideradas | Condição | Descrição | Observações |
|--|---|---|--|
| - Estado vital - Data de último contacto | Doente vivo | O tempo entre a data de último contacto deve ser superior a 30/03/2021 | |
| - Estado vital - Data de fim de tratamento | Doente falecido | A data de fim de tratamento deve estar preenchida | |
| - Estado vital - Descontinuação | Se descontinuou o tratamento com um dos fármacos de interesse por morte | Data de fim de tratamento tem de ser anterior ou igual à data da morte | |
| - Descontinuação - Motivo | Se descontinuou o tratamento com um dos fármacos de interesse | A informação do motivo deve estar preenchida. | |
| - Descontinuação - Progressão | Descontinuação por progressão | Data de fim de tratamento deve ser igual ou posterior à data de progressão | A data de progressão tem de ser posterior à data de início de tratamento |
| - Descontinuação - Data de fim de tratamento com um dos fármacos de interesse | Descontinuou o tratamento | Data de fim de tratamento deve estar preenchida | |
| - Estadio ao início de tratamento - Localização das metástases | | Estadio ao início de tratamento tem de ser concordante com as metástases (caso seja metastático). Da mesma forma, se for locorreional não pode ter registo de metástases | |
| - Estadio - Terapêutica com fulvestrant* | | O fulvestrant está indicado para o cancro da mama localmente avançado ou metastático (estádios IIIC e IV), não sendo possível ter outro estadio | *os inibidores da aromatase podem ser utilizados em qualquer estadio, por isso a terapêutica com os mesmos não é alvo de validação cruzada com o estadio |

3.7.2. Análise Estatística

Após validação, os dados foram exportados da plataforma RON na forma pseudonimizada para o *software Microsoft Excel*, versão 16.45. Toda a análise estatística foi realizada com recurso ao *software IBM SPSS*, versão 27.0.

A caracterização das doentes, no que respeita a variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas, foi realizada com recurso a estatística descritiva que inclui medidas de tendência central (mediana) e de dispersão (amplitude e quartis) para as variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas.

Os indicadores TTF e OS foram estimados recorrendo a uma análise de sobrevivência, através do método *Kaplan-Meier*. O tempo mediano para os eventos e a taxa de sobrevivência a dois anos foram reportados utilizando um intervalo de confiança (IC) de 95%. Este método estatístico é utilizado para analisar o tempo até ocorrência de um determinado evento (neste caso, interrupção da terapêutica de interesse para o TTF e morte para a OS). A principal característica deste tipo de análise é a presença de dados censurados, isto é, os doentes que nunca atingem o evento no período do estudo ou que se perde o seu seguimento (Clark, Bradburn, Love, & Altman, 2003). Doentes sem o evento de interesse foram censurados na data de *cut-off* e doentes perdidos para *follow-up* foram censurados na data do último contacto. Desta forma, para o estimar o TTF foram censurados os doentes que não descontinuaram o fármaco e para estimar a OS foram censurados os doentes vivos.

3.8. Ética e Confidencialidade dos Dados

Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Investigação (**Anexo I**) e pela Comissão de Ética do IPOLFG (**Anexo II**), tendo a referência UIC/1423.

Solicitou-se à Comissão de Ética do IPOLFG a isenção da obtenção do Consentimento Informado, de acordo com a alínea 2), do Artigo 6º, Capítulo II, Lei nº 21/2014 por se tratar de um estudo observacional, retrospectivo e sem intervenção. Adicionalmente, as variáveis utilizadas são parte integrante da base de dados do RON, cuja criação e regulamentação da atividade estão descritas na Lei Portuguesa (Diário da República n.º 135/2017, Série I de 2017-07-14).

Capítulo 4 – Resultados

4.1. Caracterização da Amostra

Através da base de dados da Farmácia Hospitalar do IPOLFG, foram sinalizados 1860 doentes com cancro da mama potencialmente elegíveis para este estudo. Posteriormente, aplicaram-se os critérios de elegibilidade supramencionados e atualizaram-se os casos elegíveis na plataforma do RON. Da extração, obteve-se uma coorte com 192 doentes e estas foram distribuídas por 4 coortes, de acordo com o fármaco a que foram expostas (**Figura 12**). No caso de a doente ter realizado terapêutica com mais do que um IA, esta entrou na coorte do fármaco que fez em primeiro lugar. Todas as doentes expostas a fulvestrant foram incluídas na **coorte 4**, independentemente de terem ou não realizado terapêutica com IA.

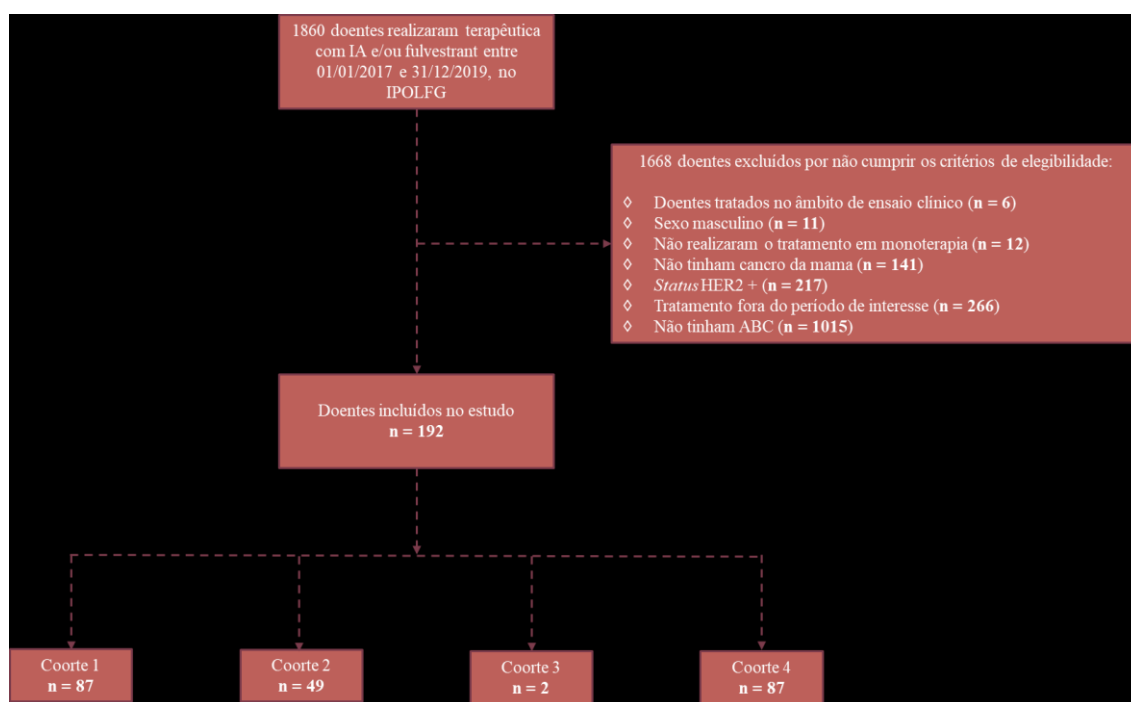


Figura 12 – Fluxograma da seleção dos doentes.

Não foi possível realizar a análise para a coorte de doentes expostos a anastrozol (definida anteriormente como **coorte 3**), uma vez que este fármaco foi administrado apenas a duas doentes com ABC no período de interesse.

4.1.1. Variáveis de Caracterização Demográfica e Clínica

A amostra foi constituída por doentes do sexo feminino com ABC RH+ HER2 –.

A idade mediana das doentes que realizaram terapêutica com letrozol (**coorte 1**) era de 53 anos (amplitude interquartil (AIQ) 47 –74) no momento do diagnóstico e de 64 anos (AIQ 53 – 79) no início do tratamento com este fármaco. Quanto à morfologia do tumor, o mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE) (77,0%). A maioria das doentes apresentava doença locorregional ao diagnóstico (estádios I – IIIC). Verificou-se que 73,5% das doentes da **coorte 1** tinha um ECOG PS de 0 ou 1 quando iniciaram terapêutica com letrozol e que a quase totalidade (96,6%) das doentes tinham doença metastática nesta altura.

No grupo de doentes expostas ao exemestano (**coorte 2**), a idade mediana ao diagnóstico foi de 51 anos (AIQ 41,5 – 61) e no início da terapêutica foi de 61 anos (AIQ 51 – 75,5). Tal como se verificou para a **coorte 1**, o carcinoma ductal invasivo SOE foi a morfologia mais comum (71,4%) e a maioria das doentes tinha doença locorregional no momento do diagnóstico. Os ECOG PS 0 e 1 voltaram a ser os mais prevalentes nestas doentes e 98% tinha metástases à distância aquando do início da terapêutica com exemestano.

As doentes que realizaram terapêutica com fulvestrant (**coorte 4**) tinham uma idade mediana de 53 anos (AIQ 45 – 63) no momento do diagnóstico e de 63 anos (AIQ 54 – 75) no início da terapêutica. A morfologia mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo SOE (77,0%). Cerca de 75% das doentes foram diagnosticadas com cancro da mama em estadio locorregional e 96,6% tinham metástases à distância no momento em que iniciaram terapêutica com fulvestrant. Aproximadamente 70% das doentes tinham ECOG PS de 0 ou 1, ao início do tratamento.

Os restantes detalhes da caracterização demográfica e clínica dos doentes de cada coorte estão representados na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Caracterização demográfica e clínica das doentes incluídas.

| Variáveis | | Coorte 1 n = 87 | Coorte 2 n = 49 | Coorte 4 n = 87 |
|--|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Idade no momento do diagnóstico, anos | Mediana (AIQ 25 – 75) | 56 (47 – 74) | 51 (41,5 – 61) | 53 (45 – 63) |
| | [Mín.; Máx.] | [29; 98] | [30; 82] | [28; 86] |
| Topografia, n (%) | C50.1 – quadrante central da mama | 6 (6,9) | 4 (8,2) | 5 (5,7) |
| | C50.2 – quadrante supero-interno da mama | 1 (1,1) | 2 (4,1) | 5 (5,7) |
| | C50.3 – quadrante infero-interno da mama | 4 (4,6) | 1 (2,0) | 4 (4,6) |
| | C50.4 – quadrante supero-externo da mama | 22 (25,3) | 8 (16,3) | 15 (17,2) |
| | C50.5 – quadrante infero-externo da mama | 1 (1,1) | 3 (6,1) | 4 (4,6) |
| | C50.8 – múltiplas subcategorias da mama | 47 (54,0) | 24 (49,0) | 40 (46,0) |
| | C50.9 – mama SOE | 6 (6,9) | 7 (14,3) | 14 (16,1) |
| Morfologia, n (%) | M8520/3 – carcinoma lobular SOE | 5 (5,7) | 6 (12,2) | 5 (5,7) |
| | M8500/3 – carcinoma ductal invasivo SOE | 67 (77,0) | 35 (71,4) | 67 (77,0) |
| | M8523/3 – carcinoma ductal invasivo misto com outros tipos de carcinoma | 4 (4,6) | 2 (4,1) | 2 (2,3) |
| | M8522/3 – carcinoma lobular e ductal invasivo | 2 (2,3) | 1 (2,0) | 5 (5,7) |
| | M8507/3 – carcinoma invasivo micropapilar da mama | 1 (1,1) | 1 (2,0) | 0 (0,0) |
| | M8010/3 – carcinoma SOE | 3 (3,4) | 3 (6,1) | 3 (3,4) |
| | M8524/3 – carcinoma lobular invasivo misto com outros tipos de carcinoma | 1 (1,1) | 1 (2,0) | 1 (1,1) |
| | Outros | 4 (4,4) | 0 (0,0) | 4 (4,4) |
| Estadio no momento do diagnóstico, n (%) | IA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,1) |
| | IB | 10 (11,5) | 4 (8,2) | 10 (11,5) |
| | IIA | 13 (14,9) | 14 (28,6) | 15 (17,2) |
| | IIB | 6 (6,9) | 10 (20,4) | 18 (20,7) |
| | IIIA | 4 (4,6) | 1 (2,0) | 5 (5,7) |
| | IIIB | 6 (6,9) | 2 (4,1) | 5 (5,7) |
| | IIIC | 5 (5,7) | 1 (2,0) | 8 (9,2) |
| | IV | 41 (47,1) | 15 (30,6) | 22 (25,3) |
| | Desconhecido | 2 (2,3) | 2 (4,1) | 3 (3,4) |

| | | | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Idade no início do tratamento, anos | Mediana (AIQ 25 – 75) [Mín.; Máx.] | 64 (53 – 79) [29; 98] | 61 (51 – 75,5) [37; 88] | 63 (54 – 75) [38; 88] |
| Extensão da doença no início do tratamento, n (%) | M0 | 3 (3,4) | 1 (2,0) | 3 (3,4) |
| | M1 | 84 (96,6) | 48 (98,0) | 84 (96,6) |
| ECOG PS no início do tratamento, n (%) | 0 | 33 (37,9) | 21 (42,9) | 35 (40,2) |
| | 1 | 31 (35,6) | 19 (38,8) | 25 (28,7) |
| | 2 | 11 (12,6) | 4 (8,2) | 8 (9,2) |
| | 3 | 5 (5,7) | 0 (0,0) | 2 (2,3) |
| | 4 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| | Desconhecido | 7 (8,0) | 5 (10,2) | 17 (19,5) |

AIQ: amplitude interquartil; **ECOG PS:** *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; **M0:** presença de metástases à distância; **M1:** ausência de metástases à distância; **Máx:** máximo; **Mín:** mínimo; **SOE:** sem outra especificação

4.1.2. Variáveis de Caracterização Terapêutica

Na **coorte 1**, o tempo mediano entre o diagnóstico de cancro da mama e o início da terapêutica com letrozol foi de 2 anos. Nas **coortes 2 e 4**, o tempo mediano entre o diagnóstico e o início da terapêutica com exemestano ou com fulvestrant foi de 7 anos.

No que se refere às terapêuticas previamente efetuadas ao fármaco de interesse, em todas as coortes o esquema terapêutico mais frequente foi a realização de cirurgia, tratamento sistémico e radioterapia (37,9% para a **coorte 1**, 53,1% para a **coorte 2** e 58,6% para a **coorte 4**). Salienta-se que em nenhum dos grupos se verificou a existência de doentes que foram apenas submetidas a cirurgia.

Quanto às terapêuticas posteriores efetuadas, a maioria das doentes em todas as coortes realizaram apenas tratamento sistémico (44,8% para a **coorte 1**, 69,4% para a **coorte 2** e 49,4% para a **coorte 4**). Verificou-se ainda o número de doentes que foram submetidas a esquemas terapêuticos com cirurgia foi residual.

Os restantes detalhes relativos às variáveis de caracterização terapêutica para cada coorte estão representados na **Tabela 9**.

Tabela 9 – Caracterização terapêutica das doentes incluídas.

| Variáveis | | Coorte 1 n = 87 | Coorte 2 n = 49 | Coorte 4 n = 87 |
|--|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| Tempo entre o diagnóstico e o início do fármaco, anos | Mediana (AIQ 25 – 75) | 2 (0 – 9) | 7 (3 – 15) | 7 (3 – 7) |
| | [Mín.; Máx.] | [0; 33] | [0; 34] | [0; 30] |
| Esquemas terapêuticos prévios efetuados (desde o diagnóstico): | Cirurgia, n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| | Radioterapia, n (%) | 1 (1,1) | 1 (2,0) | 0 (0,0) |
| | Tratamento sistémico, n (%) | 13 (14,9) | 7 (14,3) | 12 (13,8) |
| | Tratamento sistémico + radioterapia, n (%) | 5 (5,7) | 5 (10,2) | 6 (6,9) |
| | Cirurgia + radioterapia, n (%) | 2 (2,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| | Cirurgia + tratamento sistémico, n (%) | 12 (13,8) | 10 (20,4) | 16 (18,4) |
| | Cirurgia + tratamento sistémico + radioterapia, n (%) | 33 (37,9) | 26 (53,1) | 51 (58,6) |
| | Sem tratamento prévio | 21 (24,1) | 0 (0,0) | 2 (2,3) |
| Esquemas terapêuticos posteriores efetuados: | Cirurgia, n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,1) |
| | Radioterapia, n (%) | 4 (4,6) | 0 (0,0) | 2 (2,3) |
| | Tratamento sistémico, n (%) | 39 (44,8) | 34 (69,4) | 43 (49,4) |
| | Tratamento sistémico + radioterapia, n (%) | 23 (26,4) | 7 (14,3) | 15 (17,2) |
| | Cirurgia + radioterapia, n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| | Cirurgia + tratamento sistémico, n (%) | 2 (2,3) | 3 (6,1) | 3 (3,4) |
| | Cirurgia + tratamento sistémico + radioterapia, n (%) | 1 (1,1) | 1 (2,0) | 2 (2,3) |
| | Sem tratamento posterior | 17 (19,5) | 4 (8,2) | 21 (24,1) |

AIQ: amplitude interquartil; Máx: máximo; Mín: mínimo

4.2. Caracterização da Efetividade

Para o presente estudo, a mediana do tempo de seguimento foi 25,36 meses (AIQ 12,30 – 34,61 meses) para a **coorte 1**, 22,14 meses (AIQ 12,73 – 36,84 meses) para a **coorte 2** e 21,61 meses (AIQ 8,42 – 32,40 meses) para a **coorte 4**. No total, 4 doentes

(2,1%) foram perdidos para *follow-up* (3 doentes na **coorte 1** (3,4%) e 2 doentes na **coorte 4** (2,3%)).

Verificou-se que, em todos as coortes, a totalidade das doentes realizou terapêutica com a dose recomendada no Resumo das Características do Medicamento (RCM) (2,5 mg para o letrozol, 25 mg para o exemestano e 500 mg para o fulvestrant). A duração mediana do tratamento foi de 11,18 meses (AIQ 4,77 – 24,24 meses) para a **coorte 1**, 5,95 meses (AIQ 2,07 – 10,39 meses) para a **coorte 2** e 5,56 meses (3,45 – 11,12 meses) para a **coorte 4**.

Relativamente à descontinuação do fármaco de interesse, 85,1% das doentes da **coorte 1** descontinuaram o letrozol, 95,9% das doentes da **coorte 2** descontinuaram o exemestano e 94,3% das doentes da **coorte 4** descontinuaram o fulvestrant. Os dados evidenciam ainda que a progressão da doença constituiu o principal motivo para descontinuação do fármaco em todas as coortes (71,6% para a **coorte 1**, 78,7% para a **coorte 2** e 79,3% para a **coorte 4**) (**Tabela 10**).

Tabela 10 – Frequência da descontinuação da terapêutica de interesse e respetivos motivos.

| | | Coorte 1 (n = 87) | Coorte 2 (n = 49) | Coorte 4 (n = 87) |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Descontinuação do fármaco, n (%) | Não | 13 (14,9) | 2 (4,1) | 5 (5,6) |
| | Sim | 74 (85,1) | 47 (95,9) | 82 (94,3) |
| Motivo de descontinuação, n (%) | Progressão da doença | 53 (71,6) | 37 (78,7) | 65 (79,3) |
| | RAM | 5 (6,8) | 6 (12,8) | 1 (1,2) |
| | Recusa | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,2) |
| | Morte | 14 (18,9) | 3 (6,4) | 4 (4,9) |
| | Outro | 2 (2,7) | 1 (2,1) | 11 (13,4) |

RAM: reação adversa ao medicamento

No que diz respeito à segurança, uma minoria dos doentes descontinuou o tratamento devido a efeitos adversos (6,8% para a **coorte 1**, 12,8% para a **coorte 2** e 1,2% para a **coorte 4**). A principal reação adversa ao medicamento (RAM) que levou à interrupção da terapêutica com IA foi o aparecimento de artralgias (60% para a **coorte 1** e 50% para a **coorte 2**). Relativamente às doentes que foram expostas ao fulvestrant, apenas uma descontinuou a terapêutica devido a um efeito adverso (palpitações). As RAMs conducentes à descontinuação da terapêutica com cada um dos fármacos e a respetiva frequência estão descritas na **Tabela 11**.

Tabela 11 – RAMs conducentes à descontinuação da terapêutica.

| RAMs conducentes à descontinuação da terapêutica | Coorte 1 (n = 5) | Coorte 2 (n = 6) | Coorte 4 (n = 1) |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Artralgias, n (%) | 3 (60,0) | 3 (50,0) | 0 (0,0) |
| Diarreia, n (%) | 0 (0,0) | 2 (33,3) | 0 (0,0) |
| Tosse, n (%) | 1 (20,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Hepatotoxicidade, n (%) | 1 (20,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Palpitações, n (%) | 0 (0,0) | 1 (16,6) | 0 (0,0) |
| Hipersensibilidade, n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (100,0) |

RAM: reação adversa ao medicamento

Relativamente à análise de sobrevivência, para a **coorte 1** estimou-se um TTF mediano de 11,18 meses (IC_{95%} 8,65 – 13,72 meses) (**Figura 13**). Para esta coorte, a OS mediana estimada foi de 30,82 meses (IC_{95%} 20,25 – 41,39 meses) e as taxa de OS a um e a dois anos foram de 75,9% (IC_{95%} 65,4 – 83,5%) e 55,2% (IC_{95%} 44,1 – 64,9%), respetivamente (**Figura 14**).

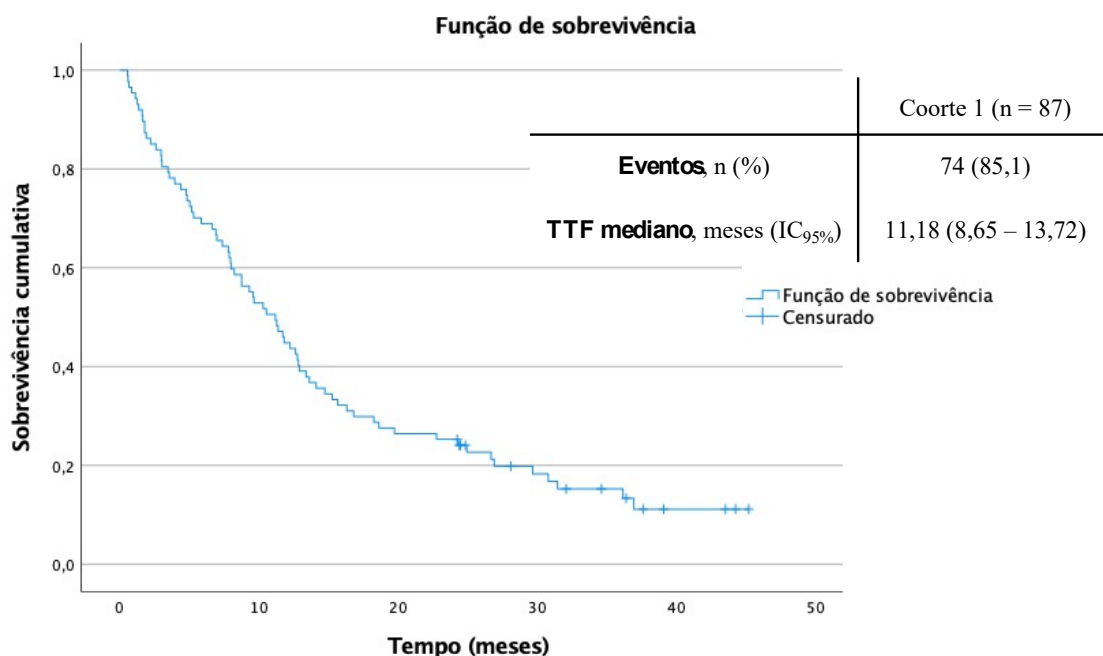


Figura 13 – Estimativa de Kaplan-Meier para o TTF – Coorte 1.

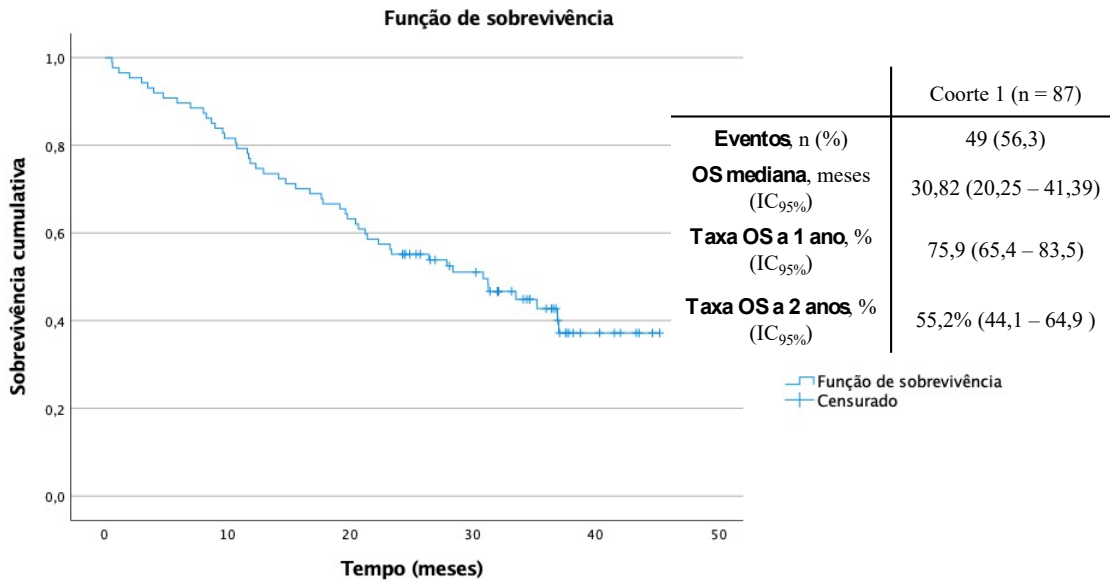


Figura 14 – Estimativa de *Kaplan-Meier* para a OS – Coorte 1.

Na **coorte 2**, o TTF mediano estimado foi de 5,99 meses (IC_{95%} 4,14 – 7,83 meses). (**Figura 15**). Estimou-se ainda uma OS mediana de 22,14 meses (IC_{95%} 9,70 – 34,58 meses) e taxas de OS a um e a dois anos de 79,6% (IC_{95%} 65,4 – 88,5%) e 46,9% (IC_{95%} 32,6 – 60,0%), respetivamente (**Figura 16**).

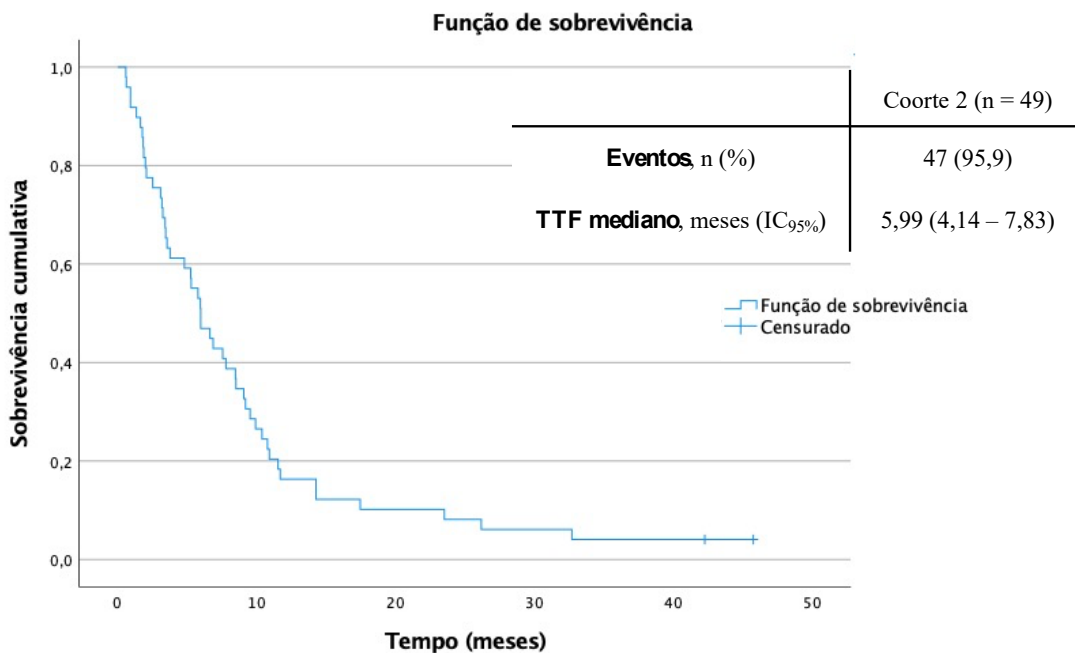


Figura 15 – Estimativa de *Kaplan-Meier* para o TTF – Coorte 2.

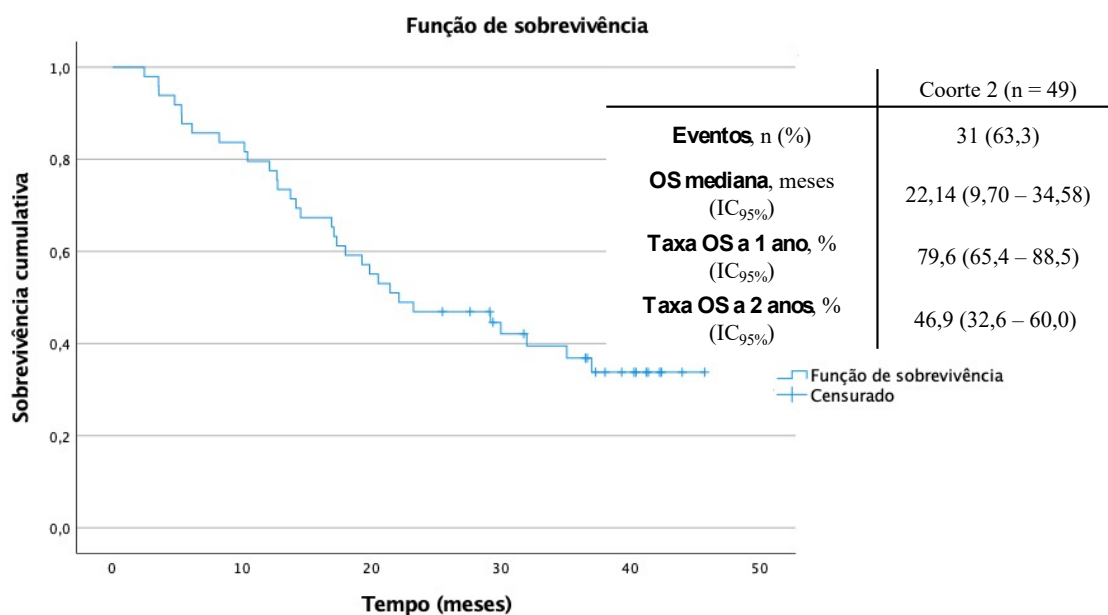


Figura 16 – Estimativa de *Kaplan-Meier* para a OS – **Coorte 2**.

Para a **coorte 4**, estimou-se um TTF mediano de 5,60 meses (IC_{95%} 4,51 – 6,61 meses) (**Figura 17**) e uma OS mediana de 21,61 meses (IC_{95%} 16,53 – 26,69 meses). A taxa de OS a um ano para o fulvestrant foi de 69,9% (IC_{95%} 59,2 – 78,5%) e a dois anos foi de 46,7% (IC_{95%} 35,9 – 56,7%) (**Figura 18**).

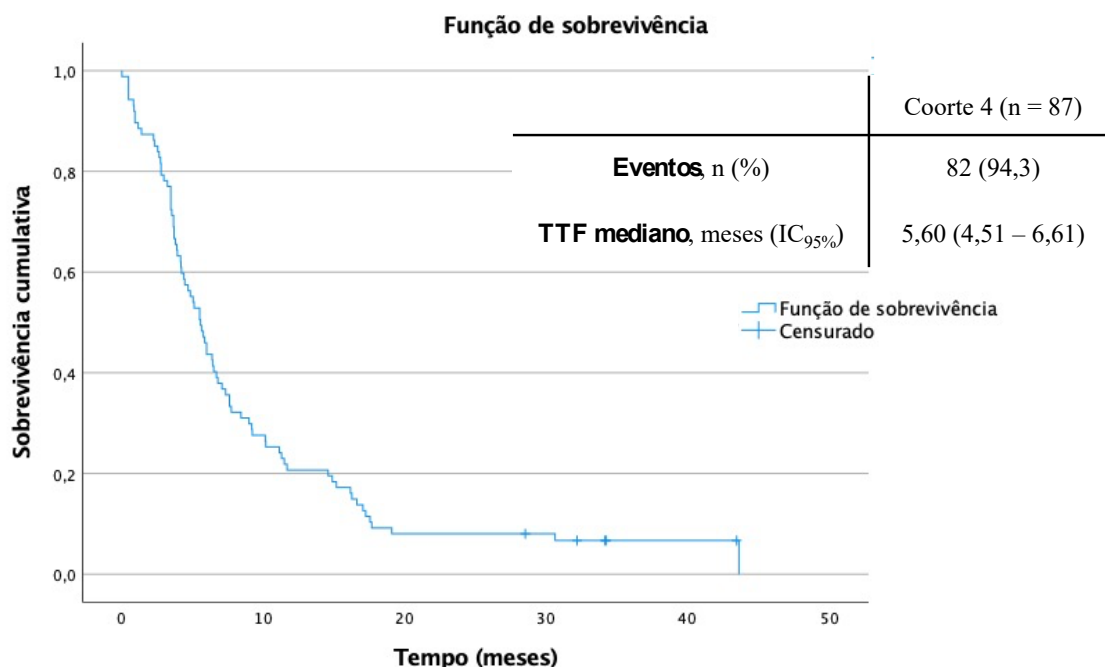


Figura 17 – Estimativa de *Kaplan-Meier* para o TTF – **Coorte 4**.

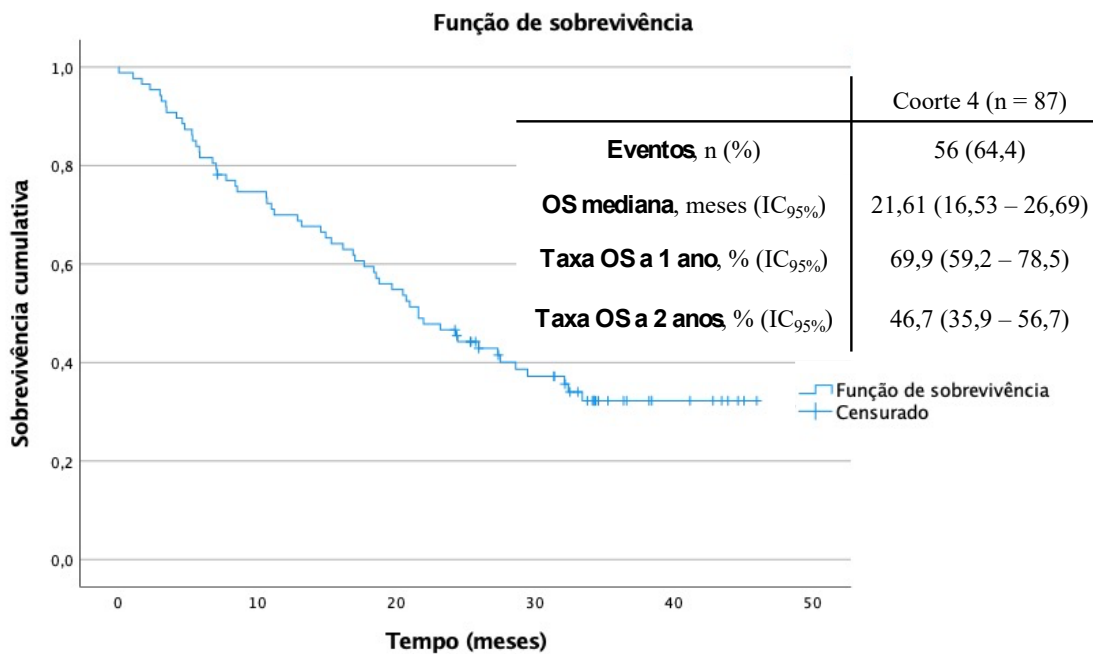


Figura 18 – Estimativa de *Kaplan-Meier* para a OS – Coorte 4.

4.3. Comparação da Efetividade com a Eficácia

Neste subcapítulo apresenta-se a comparação da análise de efetividade de cada coorte com os respectivos ensaios clínicos.

A **Tabela 12** demonstra as características *baseline* da **coorte 1** e do ensaio clínico de aprovação do letrozol.

Tabela 12 – Características *baseline* da **coorte 1** e da amostra do ensaio clínico de referência.

| | | Coorte 1 (n = 87) | (Mouridsen et al., 2003) (n = 453) |
|---|--------------------------|------------------------------|---|
| Idade no início do tratamento, anos | Mediana (AIQ 25 – 75) | 64 (53 – 79) | 65 (31 – 96) |
| Extensão da doença no início do tratamento, n (%) | M0 | 3 (3,4) | 29 (6,4) |
| | M1 | 84 (96,6) | 422 (93,6) |
| ECOG PS no início do tratamento, n (%) | 0 | 33 (37,9) | 253 (55,9) |
| | 1 | 31 (35,6) | 170 (37,5) |
| | 2 | 11 (12,6) | 30 (6,6) |
| | 3 | 5 (5,7) | – |
| | 4 | 0 (0,0) | – |
| | Desconhecido | 7 (8,0) | – |

AIQ: amplitude interquartil; **ECOG PS:** *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; **M0:** ausência de metástases à distância; **M1:** presença de metástases à distância

Na **coorte 1**, 5,8% da amostra total descontinuou a terapêutica por RAM e o principal efeito adverso que levou à interrupção da terapêutica com letrozol foi o aparecimento de artralguas. No entanto, não é possível comparar este valor com o do ensaio clínico que originou a aprovação do letrozol, uma vez este ensaio não quantifica os doentes que descontinuaram a terapêutica por RAM, nem estão descritas quais as RAMs conducentes à sua descontinuação.

Relativamente aos indicadores, na **coorte 1**, o valor estimado para o TTF foi superior e o valor estimado para a OS foi inferior ao reportado nos ensaios clínicos de referência. A **Tabela 13** apresenta os resultados estimados para a **coorte 1** e os respetivos resultados do ensaio clínico.

Tabela 13 – Resultados estimados para a **coorte 1** e respetivos resultados do ensaio clínico de referência.

| Variáveis | Coorte 1 (n = 87) | (Mouridsen et al., 2003) (n = 453) |
|--|--------------------------|--|
| Tempo mediano de seguimento, meses (AIQ) | 25,36 (12,30 – 34,61) | 32 (AIQ e IC _{95%} não disponíveis) |
| Duração mediana do tratamento, meses | 11,18 (AIQ 4,77 – 24,24) | 16,3 (IC _{95%} 14,8 – 18,3) |
| TTF mediano, meses (IC _{95%}) | 11,18 (8,65 – 13,72) | 9 (IC _{95%} não disponível) |
| OS mediana, meses (IC _{95%}) | 30,82 (20,25 – 41,39) | 34 (IC _{95%} não disponível) |
| Taxa OS a 1 ano, % (IC _{95%}) | 79,59 (65,42 – 83,54) | Não disponível |
| Taxa OS a 2 anos, % (IC _{95%}) | 55,2 (44,1 – 64,9) | Não disponível |

AIQ: amplitude interquartil; **IC:** intervalo de confiança; **OS:** sobrevivência global; **TTF:** tempo até à falha terapêutica

As características *baseline* da **coorte 2** e do ensaio clínico de aprovação do letrozol encontram-se na **Tabela 14**. É importante referir que é apresentado o ECOG PS mediano no início do tratamento ao invés das frequências relativas para cada ECOG PS, de forma a estar coincidente com a informação relatada no ensaio clínico.

Tabela 14 – Características *baseline* da **coorte 2** e da amostra do ensaio clínico de referência.

| | | Coorte 2 (n = 49) | (Kaufmann et al., 2000) (n = 366) |
|---|-----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Idade no início do tratamento, anos | Mediana (AIQ 25 – 75) | 61 (51 – 75,5) | 65 (35 – 89) |
| Extensão da doença no início do tratamento, n (%) | M0 | 1 (2,0) | 0 (0,0) |
| | M1 | 48 (98,0) | 366 (100,0) |
| ECOG PS mediano no início do tratamento | | 1 | 1 |

AIQ: amplitude interquartil; **ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **M0:** ausência de metástases à distância; **M1:** presença de metástases à distância

Na **coorte 2**, 12,8% das doentes descontinuaram o exemestano por RAM, sendo que o aparecimento de artralguas constituiu o principal efeito adverso que motivou a interrupção da terapêutica. Relativamente ao ensaio clínico de aprovação do exemestano,

verificou-se que 1,7% da amostra descontinuou a terapêutica por efeitos adversos, no entanto, não foram descritas quais as RAMs que motivaram a sua descontinuação.

Quanto aos indicadores de resultados, o valor estimado para o TTF, na **coorte 2**, foi superior ao reportado no ensaio clínico de referência. Não foi possível comparar a OS estimada para esta coorte, dado que a OS mediana não foi atingida no ensaio clínico. A **Tabela 15** apresenta os resultados estimados para a **coorte 2** e os respetivos resultados do ensaio clínico.

Tabela 15 – Resultados estimados para a **coorte 2** e respetivos resultados do ensaio clínico de referência.

| Variáveis | Coorte 2 (n = 49) | (Kaufmann et al., 2000) (n = 366) |
|--|-----------------------|---|
| Tempo mediano de seguimento, meses (AIQ) | 22,14 (12,73 – 36,84) | 11,25 (AIQ e IC _{95%} não disponíveis) |
| Duração mediana do tratamento, meses (AIQ) | 5,95 (2,07 – 10,39) | 3,91 (AIQ e IC _{95%} não disponíveis) |
| TTF mediano, meses (IC _{95%}) | 5,99 (4,14 – 7,83) | 3,75 (3,54 – 4,85) |
| OS mediana, meses (IC _{95%}) | 22,14 (9,70 – 34,58) | Não atingida |
| Taxa OS a 1 ano, % (IC _{95%}) | 79,6 (65,4 – 88,5) | Não disponível |
| Taxa OS a 2 anos, % (IC _{95%}) | 46,9 (32,6 – 60,0) | Não disponível |

AIQ: amplitude interquartil; **IC:** intervalo de confiança; **OS:** sobrevivência global; **TTF:** tempo até à falha terapêutica

As características *baseline* da **coorte 4** e dos ensaios clínicos de referência para o fulvestrant encontram-se na **Tabela 16**.

Tabela 16 – Características *baseline* da **coorte 4** e das amostras dos ensaios clínicos de referência.

| | | Coorte 4 (n = 87) | CONFIRM (Leo et al., 2010) (n = 362) |
|---|--------------------------|-----------------------------|---|
| Idade no início do tratamento, anos | Mediana (AIQ 25 – 75) | 63 (54 – 75) | 61 (AIQ não disponível) |
| Extensão da doença no início do tratamento, n (%) | M0 | 3 (3,4) | 4 (1,1) |
| | M1 | 84 (96,6) | 358 (98,9) |
| ECOG PS no início do tratamento, n (%) | 0 | 35 (40,2) | Não descrito. |
| | 1 | 25 (28,7) | |
| | 2 | 8 (9,2) | |
| | 3 | 2 (2,3) | |
| | 4 | 0 (0,0) | |
| | Desconhecido | 17 (19,5) | |

AIQ: amplitude interquartil; **ECOG PS:** *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; **M0:** ausência de metastases à distância; **M1:** presença de metástases à distância

Na **coorte 4**, 1,2% das doentes descontinuaram o fulvestrant por RAM, sendo que a hipersensibilidade foi o único efeito adverso que motivou a interrupção da terapêutica. No ensaio clínico de aprovação do fulvestrant 2,2% dos doentes descontinuaram o fármaco por RAM, porém este estudo não descreve quais foram os efeitos adversos conducentes à descontinuação do fármaco.

No que se refere aos indicadores de resultados, na **coorte 4**, o valor estimado para a OS foi inferior ao reportado no ensaio clínico de referência. No estudo CONFIRM não está descrito o TTF, não sendo por isso possível comparar com o TTF estimado para esta coorte. A **Tabela 17** apresenta os resultados estimados para a **coorte 4** e os respetivos resultados do ensaio clínico.

Tabela 17 – Resultados estimados para a **coorte 4** e respectivos resultados do ensaio clínico de referência.

| Variáveis | Coorte 4 (n = 87) | CONFIRM (Leo et al., 2010) (n = 362) |
|---|-----------------------|---|
| Tempo mediano de seguimento, meses (AIQ) | 21,61 (8,42 – 32,40) | Não disponível |
| Duração mediana do tratamento, meses (AIQ) | 5,56 (3,45 – 11,12) | 5,72 (IC _{95%} não disponível) |
| TTF mediano, meses (IC _{95%}) | 5,60 (4,51 – 6,61) | Não disponível |
| OS mediana, meses (IC _{95%}) | 21,61 (16,53 – 26,69) | 25,1 meses (IC _{95%} não disponível) |
| Taxa de OS a 1 ano, % (IC _{95%}) | 69,9 (59,15 – 78,48) | Não disponível |
| Taxa de OS a 2 anos, % (IC _{95%}) | 46,7 (35,9 – 56,7) | Não disponível |

AIQ: amplitude interquartil; **IC:** intervalo de confiança; **OS:** sobrevivência global; **TTF:** tempo até à falha terapêutica

Capítulo 5 – Discussão

5.1. Principais resultados e comparação com outros estudos

5.1.1. Caracterização da amostra

O primeiro objetivo deste estudo consistiu na caracterização da amostra, no que diz respeito a variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas.

De um modo geral, as características das doentes incluídas em cada coorte são semelhantes entre si, principalmente no que concerne à mediana de idades ao diagnóstico e ao início de tratamento, subtipo histológico, estadió no momento do diagnóstico, ECOG PS e extensão da doença ao início do tratamento.

A mediana obtida para a idade das doentes no momento do diagnóstico está de acordo com dados publicados que apontam para um aumento significativo da incidência de cancro da mama a partir dos quarenta anos (Chalasaní, 2020).

No que se refere à morfologia do tumor, a mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo SOE. Este resultado está de acordo com o descrito na literatura, a qual refere que este é o subtipo histológico presente em 50 a 80% dos cancros da mama (Gomes do Nascimento & Otoni, 2020; Weigelt et al., 2010). Adicionalmente, mais de metade das doentes tinham cancro da mama em estadió locorregional no momento do diagnóstico (isto é, estadios I – IIIC), sendo que, ao início da terapêutica com o fármaco de interesse, as metástases à distância estavam presentes na quase totalidade das doentes. Estes dados estão de acordo com o expectável, dado que a evidência científica refere que 90 a 95% dos casos de cancro da mama são diagnosticados em estadios precoces (Walters et al., 2013). É importante referir que os casos em que esta variável foi registada como “desconhecido” tinham data de diagnóstico anterior a maio de 1997 e não foi possível a consulta das informações contidas no processo clínico em papel no tempo útil em que decorreu o estágio no IPOLFG. Destaca-se ainda que a maioria das doentes apresentava um bom estado funcional (ECOG PS 0 e 1) no início da terapêutica. No entanto, dado que a quase totalidade das doentes tinha doença metastática, seria expectável que o seu estado funcional estivesse mais gravemente comprometido (isto é, ECOG PS mais elevado). Um estudo avaliou as diferenças existentes entre a atribuição do ECOG PS a doentes com cancro avançado ser feita por enfermeiros e médicos especialistas em cuidados paliativos ou por médicos oncologistas. Os resultados demonstraram que estes últimos tendem a sobrestimar a capacidade funcional dos doentes, o que pode explicar os

dados obtidos (Kim et al., 2015). Num número residual de casos, a variável ECOG PS ao início do tratamento foi registada como “desconhecido”, pelo facto desta informação estar omissa nos processos clínicos destas doentes.

O tempo mediano entre o diagnóstico e o início da terapêutica foi inferior para a **coorte 1** (2 anos), comparativamente com as **coortes 2 e 4** (7 anos). Uma possível explicação para o tempo inferior na **coorte 1** poderá relacionar-se com a maior tendência para a prescrição de letrozol como primeira linha na doença metastática, que se verificou aquando da consulta dos processos clínicos. O tempo superior que se verificou na **coorte 4** era expectável, uma vez que o fulvestrant está indicado em doentes previamente tratadas com hormonoterapia, no âmbito da doença avançada.

Quanto às terapêuticas prévias ao fármaco de interesse, o esquema terapêutico mais frequente foi a realização de cirurgia, tratamento sistémico e radioterapia, verificando-se que nenhuma doente foi submetida apenas a cirurgia. Estes resultados seriam expectáveis, uma vez que no cancro da mama local-regional RH+ preconiza-se a remoção cirúrgica do tumor, seguida de radioterapia e/ou hormonoterapia adjuvante, para erradicar as células neoplásicas remanescentes e diminuir a probabilidade de progressão da doença (Cardoso et al., 2019).

Relativamente às linhas terapêuticas posteriores, constatou-se que a maioria das doentes realizou somente terapêutica sistémica. Na doença avançada está recomendado a utilização de terapêutica sistémica, com a finalidade de controlar a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida e atrasar a progressão. Neste estadio, a realização de cirurgia ou de radioterapia é pouco usual e tem apenas intuito paliativo (por exemplo, radioterapia em metástases ósseas para alívio sintomático da dor ou remoção de metástases cerebrais, uma vez que a maioria dos citotóxicos não tem capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica), o que pode explicar que apenas uma minoria das doentes da amostra tenham sido submetidas a estes procedimentos no âmbito da doença avançada (Cardoso et al., 2020).

5.1.2. Análise de efetividade terapêutica

A realização deste estudo observacional teve como principal objetivo avaliar a efetividade dos inibidores da aromatase e do fulvestrant no tratamento do ABC, comparando os valores obtidos para os indicadores de resultados com a informação reportada em contexto de ensaio clínico.

Tal como foi referido anteriormente, o uso de um fármaco no âmbito de ensaio clínico difere bastante da utilização do mesmo na prática clínica habitual. Isto deve-se ao facto de, nos ensaios clínicos, os fármacos serem administrados a doentes que cumprem critérios de elegibilidade rigorosos, o tempo de seguimento dos doentes ser reduzido e o ambiente em que o ensaio é realizado ser estritamente controlado. O uso de fármacos na prática clínica habitual não obedece a esses critérios, podendo assim despoletar diferentes perfis de resposta e segurança. Assim sendo, os dados fornecidos pelos ensaios clínicos são de extrema importância, mas é imprescindível avaliar a eficácia e segurança do fármaco em mundo real.

Relativamente à descontinuação da terapêutica com o fármaco de interesse, o principal motivo, em todas as coortes, foi a progressão da doença. Sabe-se que, apesar da hormonoterapia se demonstrar eficaz nos tumores hormonodependentes, a longo prazo a maioria dos doentes desenvolve resistência hormonal, que conduz à progressão da doença (Hanker et al., 2020). De acordo com as recomendações internacionais, os doentes com cancro da mama avançado RH + devem ir alternando entre as várias linhas de terapêutica hormonal, à medida que ocorre resistência. Deste modo, reserva-se a quimioterapia para quando já se utilizaram todas as linhas de hormonoterapia ou em caso de rápida progressão da doença (Cardoso et al., 2020).

Quanto à segurança, na **coorte 1** verificou-se que 5,8% das doentes descontinuaram a terapêutica devido a efeitos adversos. No entanto, o ensaio clínico que originou a aprovação do letrozol não quantificou os doentes que descontinuaram o fármaco por RAM e, deste modo, não foi possível comparar com o valor que se verificou na **coorte 1** (Mouridsen et al., 2003). Na **coorte 2**, em comparação com o ensaio clínico de aprovação do exemestano, verificou-se uma percentagem bastante superior de doentes que descontinuaram o fármaco por RAM (12,8% e 1,7%, respetivamente) (Kaufmann et al., 2000). Este resultado não era expectável e, futuramente, seria desejável explorar os motivos para esta diferença considerável. Comparativamente ao ensaio clínicos de referência, a **coorte 4** apresentou uma percentagem inferior de doentes que descontinuaram o fármaco por RAM, porém os valores não foram muito discrepantes nos dois grupos (2,2% e 1,1%, respetivamente) (Di Leo et al., 2010; Osborne et al., 2002). Nas **coortes 1** e **2**, a principal RAM conducente à interrupção da terapêutica foi o aparecimento de artralguas. Na **coorte 4**, apenas uma doente descontinuou a terapêutica devido a um efeito adverso (palpitações). Uma vez que em nenhum dos ensaios clínicos está descrito quais os efeitos adversos que motivaram a descontinuação do fármaco, não

foi possível comparar com os efeitos adversos conducentes à descontinuação em contexto real. Os resultados de mundo real relativos ao perfil de segurança da hormonoterapia estão de acordo com o descrito na literatura, que refere que são fármacos bem tolerados. Adicionalmente, a percentagem inferior de descontinuação por RAM que se verificou na **coorte 4**, comparativamente com as restantes coortes, pode dever-se, presumivelmente, ao facto de o fulvestrant ter um mecanismo de ação específico para os recetores de estrogénio da glândula mamária, não conduzindo assim a efeitos a nível sistémico por bloqueio destes recetores noutras locais (Carson & Dear, 2019). Note-se que a base de dados do RON apenas permite registar RAMs que levam à descontinuação da terapêutica, não tendo sido possível monitorizar efeitos adversos não conducentes à descontinuação.

No que se refere às características *baseline* das doentes da **coorte 1** e do respetivo ensaio clínico, a idade mediana das doentes e a extensão da doença no início do tratamento são semelhantes. Contudo, na **coorte 1** verifica-se um estado funcional mais deteriorado (ECOG PS superior ao do ensaio clínico). A **coorte 1** teve um tempo mediano de seguimento e uma duração mediana do tratamento inferiores aos do ensaio clínico. Nesta coorte, a comparação direta do resultado estimado para o indicador primário, TTF, sugere um desempenho superior ao relatado no ensaio clínico (11,18 vs. 9 meses). No entanto, as diferenças identificadas para o indicador de resultados secundário, OS, demonstram um desempenho inferior do fármaco em contexto real (30,82 vs. 34 meses).

Embora a diferença seja marginal, para a **coorte 2**, verificou-se que a idade mediana das doentes ao início do tratamento foi inferior à idade mediana reportada no ensaio clínico. Quanto à extensão da doença, todas as doentes do ensaio clínico tinham metástases à distância e apenas uma doente desta coorte tinha doença localmente avançada, verificando-se assim uma semelhança, entre os dois estudos, nesta característica. O ECOG PS mediano foi 1 em ambos os estudos. Esta comparação é limitada, no entanto não foi possível efetuar a comparação da escala de ECOG PS, dado que o ensaio clínico apenas faz referência ao ECOG PS mediano. Na **coorte 2**, em comparação com o braço exposto a exemestano no ensaio clínico, o tempo mediano de seguimento e a duração mediana do tratamento foram superiores. Relativamente ao TTF, o valor estimado para a **coorte 2** foi superior ao reportado no ensaio clínico, sugerindo um melhor desempenho do exemestano em contexto real (5,99 vs. 3,75 meses). A OS mediana não foi atingida no ensaio clínico, não sendo assim possível comparar com os resultados obtidos para esta coorte (22,14 meses vs. não atingida).

Tal como foi referido anteriormente, existem dois marcos na aprovação do fulvestrant. Inicialmente, o fulvestrant foi aprovado na dose de 250 mg (Osborne et al., 2002). Posteriormente, o ensaio clínico de fase III CONFIRM demonstrou que o incremento da dose para 500 mg era benéfico, sendo assim, esta a dose preconizada atualmente. Deste modo, para que a dose do fulvestrant seja concordante, os resultados estimados para a **coorte 4** foram comparados com os dados reportados no ensaio CONFIRM. Relativamente às características *baseline*, a idade mediana das doentes no início do tratamento é semelhante e, em ambos os estudos, mais de 95% das doentes apresentavam doença metastática. Não foi possível comparar o ECOG PS, uma vez que os dados para esta variável não estão descritos no ensaio clínico. A duração mediana do tratamento foi semelhante nos dois grupos e o tempo mediano de seguimento das doentes não foi referido no ensaio. As diferenças identificadas entre a OS mediana estimada para a **coorte 4** e a reportada no ensaio CONFIRM, são sugestivas de uma eficácia superior à efetividade (21,61 vs. 25,1 meses). Destaca-se ainda que os resultados do estudo CONFIRM são preliminares e o estudo ainda se encontra a decorrer, tendo a sua conclusão prevista para 31 de dezembro de 2021. O ensaio CONFIRM não contém os resultados para o TTF e, por isso, não foi possível comparar com o TTF estimado para a **coorte 4** (5,60 meses vs. não disponível). A título de curiosidade, o estudo de aprovação do fulvestrant 250 mg reporta um TTF de 4,6 meses (IC_{95%} não disponível).

As taxas de OS a 1 e 2 anos não estão descritas em nenhum dos ensaios clínicos de referência, e, desta forma, não foi possível realizar a comparação com as taxas de OS estimadas neste estudo.

Verificou-se que, no mundo real, o valor estimado para o TTF foi superior ao reportado nos ensaios clínicos, sugerindo um desempenho superior dos fármacos em contexto real. No entanto, as diferenças são reduzidas (cerca de 2 meses), pelo que a valorização clínica das mesmas é questionável. Possivelmente, a superioridade do TTF em contexto real deve-se à deteção mais precoce da progressão da doença nos ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos, os exames imagiológicos para avaliação da resposta tumoral são realizados com mais frequência e em intervalos de tempo inferiores, em comparação com a prática clínica habitual. Presumivelmente, no ensaio clínico, a progressão da doença é detetada mais precocemente e, conseqüentemente, o tempo até descontinuar a terapêutica é inferior. Adicionalmente, em mundo real, a descontinuação do fármaco pode ocorrer mais tardiamente, por exemplo, em casos de progressão

indolente ou ausência de alternativas terapêuticas. Assim sendo, poderá presumir-se que os resultados do presente estudo poderão estar sobrestimados no que respeita ao TTF.

Por outro lado, observou-se uma tendência diferente para o indicador secundário, OS, que foi ligeiramente superior nos ensaios clínicos, sugerindo um desempenho inferior dos fármacos em contexto real. Seria expectável que a OS estimada neste estudo fosse inferior à reportada, uma vez que os critérios de elegibilidade dos ensaios clínicos são mais restritos, e, conseqüentemente, os doentes incluídos poderão ter características de melhor prognóstico. É assim de salientar que, uma vez que se verifica a sobrestimação do indicador primário, TTF, considerou-se como indicador mais relevante para esta avaliação o indicador secundário, OS.

Adicionalmente, é de extrema relevância realçar que os ensaios clínicos de referência são antigos e têm bastante informação em falta, o que limitou esta análise comparativa.

5.2. Pontos Fortes

A realização deste estudo foi de extrema relevância, uma vez que permitiu avaliar a efetividade dos IA e do fulvestrant em mulheres com cancro da mama avançado, em contexto de vida real. Adicionalmente, foi possível caracterizar a amostra, no que respeita a variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas. Os resultados obtidos neste estudo são importantes na medida em que uma grande parte dos doentes com ABC realizam monoterapia com IA ou fulvestrant, apesar da inovação terapêutica nesta área.

A revisão e a atualização dos casos de interesse a este estudo, na plataforma do RON, garantiu a extração da base de dados com qualidade adequada e maior exaustividade, contribuindo assim para a validade interna dos resultados obtidos.

Destaca-se ainda como ponto forte deste estudo o tempo de seguimento, que se verificou superior nas **coortes 2 e 4**, comparativamente aos ensaios clínicos de referência, tendo ainda sido possível estimar a OS mediana para a **coorte 2**, que não tinha sido atingida no ensaio clínico e as taxas de OS a 1 e a 2 anos para todas as coortes, que não tinham sido apresentadas em nenhum dos ensaios. Adicionalmente, de acordo com a literatura, sabe-se que o ABC, tem uma taxa de OS a 3 e a 5 anos de 35 – 55% e de 25%, respetivamente (Cardoso et al., 2018), o que sustenta o adequado tempo de seguimento deste estudo.

Deve ainda ser destacado como relevante a exaustividade de seguimento obtida, pois a existência de um número residual de doentes perdidos para *follow-up* (2,1%) contribuiu para a validade dos resultados obtidos.

Este estudo permitiu ainda gerar informação para realizar um estudo de efetividade comparativa com as novas moléculas entretanto desenvolvidas, que estabeleceram o novo *standard of care* do ABC.

5.3. Limitações do Estudo

O presente estudo apresentou algumas limitações que devem ser consideradas.

O facto ser um estudo retrospectivo constitui uma limitação, uma vez que se torna mais difícil garantir a exaustividade todas as variáveis relevantes. Adicionalmente, não foi possível recolher informação que também seria pertinente, tal como o estado menopáusico das doentes ou as RAMs que ocorreram, mas que não conduziram à descontinuação da terapêutica.

É, ainda, necessário considerar que este trabalho consistiu num estudo de base institucional e, desta forma, os doentes do IPOLFG podem não ser representativos da prática clínica habitual no ABC. A dimensão da amostra é também uma limitação, podendo não permitir a generalização dos resultados estimados.

5.4. Perspetivas Futuras

A realização deste estudo a nível populacional seria essencial para gerar dados mais robustos e representativos dos doentes com ABC.

Futuramente, de modo a compreender os fármacos atuais, será também importante a realização do estudo comparativo com os inibidores da CDK 4/6, que constituem o atual *standard of care* para o ABC RH+ HER2–.

Adicionalmente, seria interessante realizar a análise de efetividade em subgrupos, a título de exemplo determinar se existem diferenças nos indicadores de resultados para diferentes localizações de metástases à distância.

Capítulo 6 – Conclusão

Verificou-se uma adequada exaustividade para as variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas, o que permitiu uma caracterização completa e pormenorizada da amostra. Adicionalmente, verificou-se ainda uma maior proporção de características de pior prognóstico nas doentes tratadas em mundo real, comparativamente às doentes tratadas em ambiente de ensaio clínico.

Relativamente à efetividade terapêutica, e tendo em conta as limitações referidas anteriormente para o TTF, considerou-se a OS como o indicador mais relevante para este estudo. Assim sendo, os dados obtidos sugerem que a efetividade dos IA e do fulvestrant é inferior à eficácia. Estes dados de vida real são clinicamente relevantes e continuam a sustentar o benefício destes fármacos no ABC RH+ HER2-.

Referências Bibliográficas

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- American Joint Committee On Cancer. (2010). AJCC CANCER STAGING MANUAL. In *Questions [d'internat]* (Vol. 86).
- Bray, F., & Parkin, D. M. (2009). Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness. *European Journal of Cancer*, 45(5), 747–755. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.032>
- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., ... Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)†. *Annals of Oncology*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- Cardoso, Fátima, Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Cardoso, Fátima, Spence, D., Mertz, S., Corneliusen-James, D., Sabelko, K., Gralow, J., ... Mayer, M. (2018). Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *Breast*, 39, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.002>
- Carson, E., & Dear, R. (2019). Advanced breast cancer: An update to systemic therapy. *Australian Journal of General Practice*, 48(5), 278–283. <https://doi.org/10.31128/AJGP-10-18-4729>
- Chalasan, P. (2020). Breast Cancer: Practice Essentials, Background, Anatomy. Retrieved September 22, 2020, from MedScape website: <https://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview>
- Cheung, K. L. (2007). Endocrine therapy for breast cancer: an overview. *The Breast*, 16(4), 327–343. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.03.004>
- Choong, G. M., Cullen, G. D., & O'Sullivan, C. C. (2020). Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(5), 355–374. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21634>
- Clark, T. G., Bradburn, M. J., Love, S. B., & Altman, D. G. (2003). Survival Analysis

- Part I: Basic concepts and first analyses. *British Journal of Cancer*, 89(2), 232–238.
<https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6601118>
- Cristofanilli, M., Turner, N. C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S. A., Masuda, N., ... Slamon, D. (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *The Lancet Oncology*, 17(4), 425–439.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
- Di Leo, A., Jerusalem, G., Petruzella, L., Torres, R., Bondarenko, I. N., Khasanov, R., ... Martin, M. (2010). Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(30), 4594–4600.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>
- Ding, W., Li, Z., Wang, C., Ruan, G. D., Chen, L. P., & Tu, C. (2018). The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer. *Medicine (United States)*, 97(20).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010746>
- Donnelly, C., Cairnduff, V., Chen, J. J., Kearney, T., Fitzpatrick, D., Fox, C., & Gavin, A. (2017). The completeness and timeliness of cancer registration and the implications for measuring cancer burden. *Cancer Epidemiology*, 49, 101–107.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.05.007>
- Ewelina, B., Fengfeng, C., & Marcus, V. (2017). Bone targeted therapies in advanced breast cancer. *Swiss Medical Weekly*, 147(June), 1–11.
<https://doi.org/10.4414/smw.2017.14440>
- Fitzmaurice, C., Akinyemiju, T. F., Al Lami, F. H., Alam, T., Alizadeh-Navaei, R., Allen, C., ... Naghavi, M. (2018). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016 a systematic analysis for the global burden of disease study global burden of disease cancer collaboration. *JAMA Oncology*, 4(11), 1553–1568. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2706>
- Gluck, S., Bonnetterre, J., Buzdar, A., Nabholz, J. M., Robertson, J., Thrlimann, B., ... Webster, A. (2002). Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast carcinoma (multiple letters). *Cancer*, 95(11), 2442–2443. <https://doi.org/10.1002/cncr.10962>
- Gobbini, E., Ezzalfani, M., Dieras, V., Bachelot, T., Brain, E., Debled, M., ... Delalogue,

- S. (2018). Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European Journal of Cancer*, 96, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.015>
- Goetz, M. P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J., ... Leo, A. Di. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(32), 3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
- Gomes do Nascimento, R., & Otoni, K. M. (2020). Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*, 30, 20200024. <https://doi.org/10.29289/25945394202020200024>
- Hammond, M. E. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., ... Wolff, A. C. (2010). American Society of Clinical oncology/college of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 134(6), 907–922. Retrieved from [/pmc/articles/PMC3073033/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20711111/)
- Hanker, A. B., Sudhan, D. R., & Arteaga, C. L. (2020). Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell*, 37(4), 496–513. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2020.03.009>
- Harbeck, N., & Gnant, M. (2017). Breast cancer. *The Lancet*, 389(10074), 1134–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
- Howlader N, Noone AM, K. M. (2016). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Retrieved October 6, 2020, from National Cancer Institute website: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/results_merged/sect_04_breast.pdf
- Instituto Nacional de Estatística. (2019). *Causas de Morte 2017*. Retrieved from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUE_Sdest_boui=399595079&DESTAQUESmodo=2
- International Agency for Research on Cancer. (1991). Cancer Registration: Principles and Methods. In *IARC scientific publications*. <https://doi.org/10.2307/1533655>
- Jafari, S. H., Saadatpour, Z., Salmaninejad, A., Momeni, F., Mokhtari, M., Nahand, J. S., ... Kianmehr, M. (2018). Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of Cellular Physiology*, 233(7), 5200–5213. <https://doi.org/10.1002/jcp.26379>
- Kaufmann, M., Bajetta, E., Dirix, L. Y., Fein, L. E., Jones, S. E., Zilembo, N., ...

- Massimini, G. (2000). Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. *Journal of Clinical Oncology*, *18*(7), 1399–1411. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.7.1399>
- Kim, Y. J., Hui, D., Zhang, Y., Park, J. C., Chisholm, G., Williams, J., & Bruera, E. (2015). *Differences in Performance Status Assessment Among Palliative Care Specialists, Nurses, and Medical Oncologists*. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.10.015>
- Lei nº 53/2017 de 14 de julho. (2017). Retrieved February 12, 2021, from <https://dre.pt/application/conteudo/107692693>
- Leo, A. Di, Jerusalem, G., Petruzelka, L., Torres, R., Bondarenko, I. N., Khasanov, R., ... Martin, M. (2010). Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415*, *28*(30), 4594–4600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>
- Liu, X., Qu, H., Cao, W., Wang, Y., Ma, Z., Li, F., & Wang, H. (2013). Efficacy of combined therapy of goserelin and letrozole on very young women with advanced breast cancer as first-line endocrine therapy. *Endocrine Journal*, *60*(6), 819–828. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0434>
- Lobbezoo, D. J. A., Kampen, R. J. W. van, Voogd, A. C., Dercksen, M. W., Berkmortel, F. van den, Smilde, T. J., ... Tjan-Heijnen, V. C. G. (2016). In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Annals of Oncology*, *27*(2), 256–262. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDV544>
- Lunet, N., & Pimentel, P. (2012). Registo oncológico de base populacional em Portugal: Reflexão sobre a situação atual e perspectivas futuras. *Arquivos de Medicina*, *26*(3), 124–128.
- Martínez Marín, V., Muñoz Martín, A. J., Viñuela Benítez, M. C., García Alfonso, P., Alonso Muñoz, A., & Pérez Manga, G. (2009). Tratamiento con fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado tras tratamiento hormonal previo. *Medicina Clinica*, *133*(10), 371–374. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.11.029>


- Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 9(4), 217–222. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>
- McAndrew, N. P., & Finn, R. S. (2020). Management of ER positive metastatic breast cancer. *Seminars in Oncology*, 47(5), 270–277. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.07.005>
- Milosevic, M., Jankovic, D., Milenkovic, A., & Stojanov, D. (2018). Early diagnosis and detection of breast cancer. *Technology and Health Care*, 26(4), 729–759. <https://doi.org/10.3233/THC-181277>
- Miranda, N. (2016). *Relatório De Monitorização E Avaliação Dos Rastreios Oncológicos*. 32–33.
- Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Pérez-Carrión, R., Boni, C., Monnier, A., ... Bhatnagar, A. (2003). Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21(11), 2101–2109. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.194>
- N. Battisti, N. De Glas, M. Sedrak, K. Loh, G. Liposits, E. Soto-Perez-de-Celis, J. Krok-Schoen, I. M. and A. R. (2018). Use of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors in older patients with ER-positive HER2-negative breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *Ther Adv Med Oncol*, 10, 1–26. <https://doi.org/10.1177/1758835918809610>
- Osborne, C. K., Pippin, J., Jones, S. E., Parker, L. M., Ellis, M., Come, S., ... Buzdar, A. (2002). Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20(16), 3386–3395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058>
- Park, Y. H., Kim, T. Y., Kim, G. M., Jung, K. H., Kang, S. Y., Park, I. H., ... Im, S.-A. (2019). A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GNRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10 NCT02592746). *American Society of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), 1007–1007. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_SUPPL.1007

- Portaria nº 35/88 de 16 de janeiro. (1988). Retrieved February 12, 2021, from <https://dre.pt/application/conteudo/283528>
- Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. (2017). *Programa Nacional para as Doenças Oncológicas 2017*. Retrieved from www.dgs.pt
- Registo Oncológico Nacional. (2021). *Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal*.
- Shien, T., & Iwata, H. (2019). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, (3), 225–229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- SPMS. (2013). SClínico | Cuidados de Saúde Hospitalares (CSH) – SPMS. Retrieved October 11, 2021, from <https://www.spms.min-saude.pt/2020/07/sclinico-hospitalar/>
- Steger, G. G., Bartsch, R., Wenzel, C., Pluschnig, U., Hussian, D., Sevelde, U., ... Zielinski, C. C. (2005). Fulvestrant ('Faslodex') in pre-treated patients with advanced breast cancer: A single-centre experience. *European Journal of Cancer*, 41(17), 2655–2661. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.016>
- Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., ... Zhu, H.-P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int. J. Biol. Sci*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Tripathy, D., Im, S.-A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Harbeck, N., ... Lu, Y.-S. (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 19(7), 904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
- Varella, L., Eziokwu, A. S., Jia, X., Kruse, M., Moore, H. C. F., Budd, G. T., ... Montero, A. J. (2019, March 20). Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, Vol. 176, pp. 429–434. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05176-1>
- Walters, S., Maringe, C., Butler, J., Rachet, B., Barrett-Lee, P., Bergh, J., ... Group20, T. I. M. 1 W. (2013). Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *British Journal of Cancer*, 108(5), 1195. <https://doi.org/10.1038/BJC.2013.6>
- Weigelt, B., Geyer, F. C., & Reis-Filho, J. S. (2010). Histological types of breast cancer:

- How special are they? *Molecular Oncology*, 4(3), 192.
<https://doi.org/10.1016/J.MOLONC.2010.04.004>
- World Health Organization. (2002). *National Cancer Control Programmes, Policies and Managerial Guidelines*. Retrieved from <http://www.hdnnet.org>
- World Health Organization. (2013). *ICD-O International Classification of Diseases for Oncology First Revision*. Retrieved from www.who.int
- World Health Organization. (2018). Cancer. Retrieved September 21, 2020, from https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
- World Health Organization. (2020). *Globocan 2020*. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- Yoo, C., Kim, S. B., Ahn, J. H., Jung, K. H., Ahn, Y., Gong, G., ... Ahn, S. H. (2011). Efficacy of fulvestrant in heavily pretreated postmenopausal women with advanced breast cancer: A preliminary report. *Journal of Breast Cancer*, 14(2), 135–139.
<https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.2.135>
- Zhang, J., Huang, Y., Wang, C., He, Y., Zheng, S., & Wu, K. (2017). Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (United States)*, 96(33), 1–6.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007846>

Anexos

Anexo I – Parecer do Conselho de Investigação do IPOLFG

| | | |
|---|---|------------|
|  | Parecer do Conselho de Investigação | UIC |
| | INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL, EPE Unidade de Investigação Clínica | |

Tipo de Projecto: Ensaio Clínico Estudo Observacional Estudo académico
 Investigação Básica Estudo Laboratorial

Título: AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA AROMATASE E DO FULVESTRANT NO CANCRO DA MAMA AVANÇADO: ESTUDO DE MUNDO REAL – UIC/1423

Promotor/ Entidade financiadora: INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

Investigador Responsável: António Lourenço

Serviços participantes: ROR

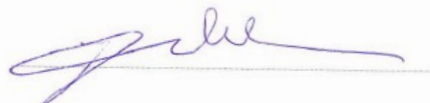
PARECER DO CONSELHO DE INVESTIGAÇÃO:

O estudo visa avaliar os resultados da utilização de dois grupos farmacológicos numa base epidemiológica do RON e do IPO de Lisboa.

Enquadra-se na missão do RON pelo que se propõe a sua aprovação.


Data: 13/08/2021

Assinatura:



Pelo Conselho de Investigação

Anexo II – Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do IPOLFG

| | | |
|---|---|-----------|
|  | Apreciação e Votação de Parecer | CE |
| | INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL, EPE Comissão de Ética | |

Apreciação do Parecer

Projeto de Investigação intitulado "Avaliação da efetividade dos inibidores da aromatase e do fulvestrant no cancro de mama avançado: Estudo de mundo real" - UIC/1423

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, apreciou os esclarecimentos apresentados sobre o pedido de realização do projeto acima identificado.

Anexo III – Abstract apresentado em formato de poster no 5th Congress of CiiEM

Abstract

Assessing the completeness and exhaustiveness of the national cancer registry in a cohort of advanced breast cancer women[†]

M. Inês Teodoro ¹, Fábio C. Borges ², Ana C. Miranda ², and Filipa A. Costa ^{1,2}

¹ Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM); Almada, Portugal; inesgloria87@gmail.com

² Registo Oncológico Nacional (RON), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Lisboa, Portugal; alvesdacosta.f@gmail.com

[†] Presented at the 5th Congress of CiiEM, Caparica, 16-18 June 2021.

Advanced breast cancer (ABC) is the leading cause of mortality by cancer among women, therefore it is important to understand the outcome of the approved therapies in real-world. The National Cancer Registry database (NCRDB) is a relevant source for carrying out these studies, however, it is necessary to ensure the quality and exhaustiveness of the recorded information. This retrospective cohort study, submitted and approved to the ethic commission of Portuguese Oncology Institute of Lisbon (IPOL), aimed to explore the exhaustiveness of demographic and clinical variables in a cohort of females >18 years, with histologically confirmed diagnosis of ABC (stages IIIC and IV) that underwent therapy with fulvestrant between May 2017 and March 2019, at the IPOL. Using patients, included in hospital pharmacy database, who started therapy with fulvestrant in this period, anonymized data were exported from NCRDB, taking all other criteria into account, and subsequently analysed using *Microsoft Excel*, version 16.45. In a sample including 109 cases, a descriptive analysis of the exhaustiveness of demographic and clinical variables was performed, considering three levels for exhaustiveness: high (missing values < 1%), medium (missing values 1-15%) and reduced (missing values >15%). A high level of exhaustiveness was observed in age, residence, date of diagnosis, topography, morphology and treatment. With a medium level there were cancer differentiation and oestrogen receptors, and reduced levels were observed in progesterone receptors, HER2, Ki67 and focality. This analysis allowed the identification of variables with lower levels of exhaustiveness, which will require more rigorous update at IPOL. The same analysis, in a similar cohort (aromatase inhibitors instead of fulvestrant) will be performed and data updated until exhaustiveness in both cohorts is ensured. The final goal is to compare the effectiveness of these therapies in real world with trial efficacy outcomes, for example in overall and progression free survival.

Keywords: Advanced Breast Cancer; Cancer Registry; Exhaustiveness; Fulvestrant.

Acknowledgments: The authors would like to thank to Dra. Alexandra Mayer for data extraction.

Anexo IV – Poster apresentado no 5th Congress of CiiEM

POSTER 51



ACCESSING THE COMPLETENESS AND EXHAUSTIVENESS OF THE NATIONAL CANCER REGISTRY IN A COHORT OF ADVANCED BREAST CANCER WOMEN

M. Inês Teodoro¹, Fábio C. Borges², Ana C. Miranda² and Filipa Alves da Costa^{1,2}

1. Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM); Almada, Portugal
2. Registo Oncológico Nacional (RON), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Lisboa, Portugal

INTRODUCTION

- Advanced breast cancer (ABC) is the leading cause of mortality by cancer among women (1).
- It is important to understand the outcome of the approved therapies in real-world (1).
- The National Cancer Registry database (NCRDB) is a relevant source for conducting studies on the effectiveness of treatments. However, it is necessary to ensure the quality and completeness of the recorded information (2).

PURPOSE

- This retrospective cohort study aimed to access the exhaustiveness of demographic and clinical variables in a cohort of females with ABC that underwent therapy with fulvestrant at the Portuguese Oncology Institute of Lisbon Francisco Gentil (IPOLFG).

MATERIALS AND METHODS

- Eligibility criteria:** females ≥ 18 years, with histologically confirmed diagnosis of ABC (stages IIIC and IV) that underwent therapy with fulvestrant between May 2017 and March 2019, at IPOLFG.
- We used the hospital pharmacy database to identify patients who had initiated therapy with fulvestrant during the study period. Unique patient identifiers were used to check eligibility criteria resorting to the NCRDB. A single anonymized database was then extracted for data analysis.
- The exhaustiveness of demographic and clinical variables considered **three levels for exhaustiveness** (3).



| | |
|-----------------------|----------------------|
| High exhaustiveness | Missing values < 1% |
| Medium exhaustiveness | Missing values 1-15% |
| Low exhaustiveness | Missing values > 15% |

- Statistical Analysis:** Data were analyzed using Microsoft Excel, version 16.45, comprising descriptive analysis of missing data.

RESULTS



*The unit of analysis for variables is the case as one patient may have multiple tumours.

Table 1. Variables with a high level of exhaustiveness

| Variable | Missing Values (%) |
|-------------------|--------------------|
| Age | 0.0 |
| Residence | 0.0 |
| Date of Diagnosis | 0.0 |
| Topography | 0.0 |
| Morphology | 0.0 |

Table 2. Variables with a medium level of exhaustiveness

| Variable | Missing Values (%) |
|-------------------------------|--------------------|
| Stage of Disease at Diagnosis | 5.50 |
| Cancer Differentiation | 13.76 |
| Oestrogen Receptors | 10.06 |

Table 3. Variables with a low level of exhaustiveness

| Variable | Missing Values (%) |
|------------------------|--------------------|
| Progesterone Receptors | 16.51 |
| HER2 | 19.27 |
| Ki67 | 32.11 |
| Focality | 16.51 |

DISCUSSION AND CONCLUSION

- As expected, there were high levels of exhaustiveness for the mandatory completion variables and medium or low levels for the remaining variables.
- This analysis allowed the identification of variables with lower levels of exhaustiveness, which will require more rigorous and timelier update at IPOLFG.
- The same analysis, in a similar cohort (aromatase inhibitors instead of fulvestrant) will be performed and data updated until exhaustiveness in both cohorts will be ensured.
- The final goal is to evaluate the effectiveness of these therapies in real world and compare it with trial efficacy outcomes (e.g. overall survival).

REFERENCES

- (1) Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., ... Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)[†]. *Annals of Oncology*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- (2) Donnelly, C., Cairnduff, V., Chen, J. J., Kearney, T., Fitzpatrick, D., Fox, C., & Gavin, A. (2017). The completeness and timeliness of cancer registration and the implications for measuring cancer burden. *Cancer Epidemiology*, 49, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.05.007>
- (3) Vardasca, J., Costa, F. A., Ramos, C., Murteira, R., & Miranda, A. (2019). The South Region Cancer Registry: an evaluation of its exhaustiveness in a cohort of lung cancer patients. *Thoracic Cancer*, 10(2), 330–334. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12915>

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to Dra. Alexandra Mayer for data extraction.



Anexo V – Abstract apresentado em formato de poster no *ESCP 2021 Symposium*

Abstract Submission for ESCP 2021 Symposium

Research development

ESCP21SY-1204

ASSESSING THE COMPLETENESS AND EXHAUSTIVENESS OF THE NATIONAL CANCER REGISTRY IN A COHORT OF ADVANCED BREAST CANCER WOMEN

Inês Teodoro¹, Fábio C. Borges², Ana C. Miranda², Filipa A. Costa^{1,2}

¹Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiIEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Almada, ²Registo Oncológico Nacional (RON), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Lisboa, Portugal

Background and Objective: Advanced breast cancer (ABC) is the leading cause of mortality by cancer among women, therefore it is important to understand the outcome of the approved therapies in real-world. The National Cancer Registry database (NCRDB) is a relevant source for carrying out these studies, however, it is necessary to ensure the quality and exhaustiveness of the recorded information. This retrospective cohort study, submitted and approved to the ethic commission of Portuguese Oncology Institute of Lisbon (IPOL), aimed to explore the exhaustiveness of demographic and clinical variables in a cohort of females >18 years, with histologically confirmed diagnosis of ABC (stages IIIC and IV) that underwent therapy with fulvestrant between May 2017 and March 2019, at the IPOL.

Method: Using patients, included in hospital pharmacy database, who started therapy with fulvestrant in this period, anonymized data were exported from NCRDB, taking all other criteria into account, and subsequently analysed using *Microsoft Excel*, version 16.45. In a sample including 109 cases, a descriptive analysis of the exhaustiveness of demographic and clinical variables was performed, considering three levels for exhaustiveness: high (missing values < 1%), medium (missing values 1-15%) and reduced (missing values >15%).

Main outcome measures: Data will be updated until the exhaustiveness of every variable is ensured.

Results: A high level of exhaustiveness was observed in age, residence, date of diagnosis, topography, morphology and treatment. With a medium level there were cancer differentiation and oestrogen receptors, and reduced levels were observed in progesterone receptors, HER2, Ki67 and focality.

Conclusion: This analysis allowed the identification of variables with lower levels of exhaustiveness, which will require more rigorous update at IPOL. The same analysis, in a similar cohort (aromatase inhibitors instead of fulvestrant) will be performed and data updated until exhaustiveness in both cohorts is ensured. The final goal is to compare the effectiveness of these therapies in real world with trial efficacy outcomes, for example in overall and progression free survival.

References: (1) Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., Andre, F., ... Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)†. *Annals of Oncology*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>

(2) Donnelly, C., Cairnduff, V., Chen, J. J., Kearney, T., Fitzpatrick, D., Fox, C., & Gavin, A. (2017). The completeness and timeliness of cancer registration and the implications for measuring cancer burden. *Cancer Epidemiology*, 49, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.05.007>

(3) Verdasca, J., Costa, F. A., Ramos, C., Murteira, R., & Miranda, A. (2019). The South Region Cancer Registry: an evaluation of its exhaustiveness in a cohort of lung cancer patients. *Thoracic Cancer*, 10(2), 330–334. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12915>

Disclosure of Interest: None Declared

Anexo VI – Poster apresentado no *ESCP 2021 Symposium*



ACCESSING THE COMPLETENESS AND EXHAUSTIVENESS OF THE NATIONAL CANCER REGISTRY IN A COHORT OF ADVANCED BREAST CANCER WOMEN

M. Inês Teodoro¹, Fábio C. Borges², Ana C. Miranda² and Filipa Alves da Costa^{1,2}

1. Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CIEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM); Almada, Portugal
2. Registo Oncológico Nacional (RON), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG); Lisboa, Portugal

INTRODUCTION

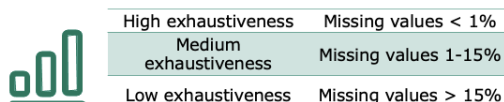
- Advanced breast cancer (ABC) was the leading cause of mortality by cancer among women worldwide in 2020 (1).
- Although ABC is not curable, treatments can prolong life, control symptoms and improve quality of life (1).
- It is important to understand the outcome of the approved treatments in a real-world environment (1).
- The National Cancer Registry database (NCRDB) is a relevant source for conducting treatment effectiveness studies. However, it is necessary to ensure the quality and completeness of the recorded information (2).

PURPOSE

- This study aimed to access the exhaustiveness of demographic and clinical variables in a cohort of females with ABC that underwent therapy with fulvestrant at the Portuguese Oncology Institute of Lisbon Francisco Gentil (IPOLFG).

MATERIALS AND METHODS

- Retrospective cohort study**
 - Eligibility criteria:** females ≥ 18 years, with histologically confirmed diagnosis of ABC (stages IIIC and IV) that underwent therapy with fulvestrant between May 2017 and March 2019, at IPOLFG.
 - We used the hospital pharmacy database to identify patients who had initiated therapy with fulvestrant during the study period. Unique patient identifiers were used to check eligibility criteria resorting to the NCRDB. A single anonymized database was then extracted for data analysis.
 - The exhaustiveness of demographic and clinical variables considered **three levels for exhaustiveness** (3).



- Statistical Analysis:** Data were analyzed using *Microsoft Excel*, version 16.45, comprising descriptive analysis of missing data.

RESULTS



*The unit of analysis for variables is the case as one patient may have multiple tumours.

Table 1. Level of exhaustiveness of demographic variables

| Variable | Missing Values (%) | Level of exhaustiveness |
|-------------------|--------------------|-------------------------|
| Age | 0.0 | High |
| Residence | 0.0 | |
| Date of Diagnosis | 0.0 | |

Table 2. Level of exhaustiveness of clinical variables

| Variable | Missing Values (%) | Level of exhaustiveness |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Topography | 0.0 | High |
| Morphology | 0.0 | |
| Stage of Disease at Diagnosis | 5.50 | Medium |
| Cancer Differentiation | 13.76 | |
| Oestrogen Receptors | 10.06 | |
| Progesterone Receptors | 16.51 | Low |
| Focality | 16.51 | |
| HER2 | 19.27 | |
| Ki67 | 32.11 | |

DISCUSSION AND CONCLUSION

- As expected, there were high levels of exhaustiveness for the mandatory completion variables and medium or low levels for the remaining variables.
- This analysis allowed the identification of variables with lower levels of exhaustiveness. When updating the cases, these were the variables that required a more rigorous update.
- The same analysis, in a similar cohort (aromatase inhibitors instead of fulvestrant) was performed and data were updated until exhaustiveness in both cohorts was ensured.
- The update of the cases allowed the extraction of the database with higher quality and greater exhaustiveness, to ensure that the final goal is achieved.
- The final goal is to evaluate the effectiveness of these therapies in real world and compare it with trial efficacy outcomes (e.g. overall survival).

REFERENCES

- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., ... Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)[†]. *Annals of Oncology*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- Donnelly, C., Cairnduff, V., Chen, J. J., Kearney, T., Fitzpatrick, D., Fox, C., & Gavin, A. (2017). The completeness and timeliness of cancer registration and the implications for measuring cancer burden. *Cancer Epidemiology*, 49, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.05.007>
- Verdasca, J., Costa, F. A., Ramos, C., Murteira, R., & Miranda, A. (2019). The South Region Cancer Registry: an evaluation of its exhaustiveness in a cohort of lung cancer patients. *Thoracic Cancer*, 10(2), 330-334. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12915>

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to Dra. Alexandra Mayer for data extraction.



