

Daniel D’Almeida Preto

**NOMOGRAMA PROGNÓSTICO DE BARRETOS: APRIMORAMENTO DA VERSÃO ORIGINAL E
DESENVOLVIMENTO DE UM APLICATIVO PROGNÓSTICO PARA USO NA ROTINA
ONCOLÓGICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva

Barretos, SP

2022

Daniel D'Almeida Preto

**NOMOGRAMA PROGNÓSTICO DE BARRETOS: APRIMORAMENTO DA VERSÃO ORIGINAL E
DESENVOLVIMENTO DE UM APLICATIVO PROGNÓSTICO PARA USO NA ROTINA
ONCOLÓGICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva

Barretos, SP

2022

SUPORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) da Fundação Pio XII através de Auxílio à pesquisa, pelo EDITAL N.07/2019-IEP/HCB de 27 de agosto de 2019.

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Esta tese foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

Dedico este trabalho

À Deus,

força maior e amor incondicional

À minha família,

porto-seguro, sustentáculo e acalento nas adversidades

Aos pacientes oncológicos,

que esta produção possa coadjuvar no desenlace de suas histórias

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva**, pela oportunidade ímpar de aperfeiçoamento profissional e pessoal. Agradeço a confiança e apoio para a concretização deste sonho.

Ao grupo de pesquisa **GPQUAL**, na figura da **Dra. Bianca Sakamoto Ribeiro Paiva**, pela troca de vivências e aprendizado mútuo.

Aos assessores das bancas de acompanhamento e qualificação, **Dr. Flávio Mavignier Cárcano** e **Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal**, por toda a contribuição na condução e aprimoramento do projeto.

Aos pesquisadores do MD Anderson Cancer Center, **Dr. David Hui** e **Dr. Eduardo Bruera**, pelo suporte nas discussões e entusiasmo compartilhado.

Ao **Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP)** e **Pós-graduação do Hospital de Amor – Barretos**, pelo acolhimento, pronto auxílio e oportunidade de evolução.

Ao **Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística (NEB)** do Hospital de Amor – Barretos e à **PROESTAT** por auxiliar a desvendar o significado dos números.

À empresa **JERA**, por viabilizar o desenvolvimento do aplicativo HAprog.

Aos estimados colegas da **Oncologia Clínica**, em especial a equipe **OncoGU** pelo constante estímulo e parceria durante o transcorrer desta jornada.

Aos queridos mestres da **Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Hospital Guilherme Álvaro** (Santos-SP) e **Iniciação Científica do INCOR (FMUSP)**, base de minha formação e porta de entrada para a ciência, os quais acompanharam minha jornada até a realização deste feito.

À minha **família**, em especial aos meus pais **Luís** e **Wania**, pelo apoio incondicional e compreensão nos momentos de ausência. O esmero no plantio trouxe uma colheita frutífera.

“A medicina é a arte da incerteza e a ciência da probabilidade”

Sir. Willian Osler

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do câncer	1
1.2	Cuidados paliativos	1
1.3	Estimativas de Sobrevida em Pacientes Oncológicos	4
1.3.1	Estimativas clínicas de sobrevivência	4
1.3.2	Escalas de funcionalidade	5
1.3.3	Sintomas de doença avançada e parâmetros laboratoriais	6
1.4	Modelos Prognósticos	7
1.5	Informática e Tecnologias Remotas na Área Médica	10
2.	JUSTIFICATIVA	13
3.	OBJETIVOS	14
3.1	Geral	14
3.2	Específicos	14
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1	Delineamento do estudo	15
4.2	Casuística	15
4.2.1	Casuística da Etapa I	15
4.2.2	Casuística da Etapa II	16
4.3	Revisão dos casos (Etapa I)	16
4.3.1	Variável metástase	17

4.3.2	ECOG-PS	17
4.4	Análise estatística da Etapa I	18
4.4.1	Definição do modelo estatístico para regressão paramétrica	18
4.4.2	Identificação das melhores variáveis	19
4.4.3	Ajuste paramétrico	19
4.4.4	Validação das novas versões dos modelos prognósticos	20
4.5	Construção do aplicativo (Etapa I)	21
4.6	Desfechos obtidos do aplicativo	22
4.7	Validação do HAprog (Etapa II)	23
4.8	Análise estatística da Etapa II	23
5.	ASPECTOS ÉTICOS	25
6.	RESULTADOS	26
6.1	Etapa I: Caracterização da casuística	26
6.2	Etapa I: Definição do modelo estatístico para regressão paramétrica	27
6.3	Etapa I: Análises de regressão (desenvolvimento)	29
6.4	Etapa I: Análises de discriminação e calibração (validação)	34
6.5	Curvas de sobrevida global dos possíveis modelos prognósticos	38
6.6	Etapa I: Aplicativo para smartphone: HAprog	41
6.7	Etapa II: Caracterização da casuística	43
6.8	Etapa II: Curvas de sobrevida global para o HAprog versões completa e clínica	45
6.9	Etapa II: Análises de calibração e discriminação (validação)	46
6.10	Etapa II: Concordância entre as estimativas prognósticas do HAprog e a sobrevida real	49

7	DISCUSSÃO	50
7.1	HAProg e os modelos prognósticos	50
7.2	Potenciais aplicações práticas do HAProg	55
7.3	Limitações do estudo e necessidades de novas análises	59
8	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXOS	70
	Anexo A – Patente: Inscrição do programa de computador no INPI	70
	Anexo B – Cópia do Artigo publicado	71
	Anexo C – Demais publicações científicas durante o período de doutorado	83
	Anexo D – Parecer Consubstanciado do CEP (Etapa I)	87
	Anexo E – Parecer Consubstanciado do CEP (Etapa II)	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Nomograma Prognóstico de Barretos (<i>Barretos Prognostic Nomogram</i>). Composto de 5 variáveis cujos pontos devem ser somados gerando um total de pontos. Os desfechos são mostrados em termos de probabilidade de sobrevida em 30, 90 e 180 dias.	9
Figura 2 -	Fluxograma sintetiza o processo de metodologia e análise estatística da Etapa I.	21
Figura 3 -	Gráficos TTTplot (<i>total time on test - plotting</i>).	28
Figura 4 -	Curvas de Sobrevida Global para o Modelo A de acordo com percentis: 4A- Modelo A por regressão de Cox; 4B- Modelo A por regressão Log-Logística.	39
Figura 5 -	Curvas de Sobrevida Global para o Modelo B de acordo com percentis: 5A- Modelo B por regressão de Cox; 5B- Modelo B por regressão Log-Logística.	39
Figura 6 -	Curvas de Sobrevida Global para o Modelo C de acordo com percentis: 6A- Modelo C por regressão de Cox; 6B- Modelo C por regressão Log-Logística.	40
Figura 7 -	Curvas de Sobrevida Global para o Modelo D de acordo com percentis: 7A- Modelo D por regressão de Cox; 7B- Modelo D por regressão Log-Logística.	40
Figura 8 -	Interfaces do HAprog: 8A- variáveis clínicas e laboratoriais; 8B- sítios de metástases; 8C- resultados prognósticos.	43
Figura 9 -	Curvas de Sobrevida Global para o HAprog de acordo com percentis: 9A- versão completa; 9B- versão clínica.	46
Figura 10 -	Área sobre a curva ROC para o HAprog versão completa: 10A- 30 dias; 10B- 90 dias; 10C- 180 dias.	48
Figura 11 -	Área sobre a curva ROC para o HAprog versão clínica: 11A- 30 dias; 11B- 90	48

dias; 11C- 180 dias.

Figura 12 - Comparações das curvas AUC sobre a curva ROC entre as versões completa e clínica do HApog: 12A- 30 dias; 12B- 90 dias; 12C- 180 dias.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Modelos de tempo de falha e o comportamento das funções de risco.	18
Tabela 2 -	Características dos pacientes das coortes de desenvolvimento e validação.	26
Tabela 3 -	Modelos de tempo de falha com os critérios <i>Akaike Information Criterion</i> (AIC) e <i>Bayesian Information Criterion</i> (BIC).	28
Tabela 4 -	Modelo A: Variáveis laboratoriais com a variável 'metástase' discriminada por sítios, avaliadas pela regressão de Cox.	30
Tabela 5 -	Modelo A: Variáveis laboratoriais com a variável 'metástase' discriminada por sítios, avaliadas pela regressão de Log-Logística (IC 95%).	31
Tabela 6 -	Modelo B: Variáveis laboratoriais sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Cox.	31
Tabela 7 -	Modelo B: Variáveis laboratoriais sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Log-Logística (IC 95%).	32
Tabela 8 -	Modelo C: Variável 'metástases' discriminadas por sítios e sem variáveis laboratoriais, avaliadas pela regressão de Cox.	32
Tabela 9 -	Modelo C: Variável 'metástases' discriminadas por sítios e sem variáveis laboratoriais, avaliadas pela regressão de Log-Logístico (IC 95%).	33
Tabela 10 -	Modelo D: Sem variáveis laboratoriais e sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Cox.	33
Tabela 11 -	Modelo D: Sem variáveis laboratoriais e sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Log-Logística (IC 95%).	34

Tabela 12 -	Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos A (IC 95%).	35
Tabela 13 -	Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos B (IC 95%).	36
Tabela 14 -	Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos C (IC 95%).	37
Tabela 15 -	Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos D (IC 95%).	38
Tabela 16 -	Características dos pacientes avaliados pelo HAprog nas versões completa e clínica.	44
Tabela 17 -	Análises de validação (calibração e discriminação) do HAprog nas versões completa e clínica (95% IC).	47
Tabela 18 -	Ferramentas prognósticas em função de suas variáveis preditoras.	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC	Akaike Information Criterion
ASCO	American Society of Clinical Oncology
App	Aplicativo
AUC	Área sob a curva
BIC	Bayesian Information Criterion
Ca	Câncer
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CPs	Cuidados paliativos
DIC	Deviance Information Criterion
DHL	Desidrogenase láctica
D-PAP	Delirium Palliative Prognostic Score
E	Exponencial
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ECS	Estimativa clínica de sobrevivência
EL	Exponencial longa
FGV	Fundação Getúlio Vargas
GPS	Glasgow Prognostic Score
g/dL	Grama por decilitro
g/L	Grama por litro
H-L	Hosmer-Lemeshow

HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial)
KPS	Karnofsky Performance Status
K-S	Kolmogorov-Smirnov
LL	Log-Logística
mg/dl	Miligrama por decilitro
mGPS	Modified Glasgow Prognostic Score
mm ³	Milímetros cúbicos
n=	Número
NFRCHOW	Número de Fatores de Risco de Chow
NPB	Nomograma Prognóstico de Barretos
NPE	Nomograma Prognóstico Espanhol
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPS	Objective Prognostic Score
PaP	Palliative Prognostic Score
PCR	Proteína C reativa
PECP	Protocolo de Encaminhamento aos Cuidados Paliativos
PGC	Pontuação Global de Saúde
PiPS	Prognosis in Palliative Care Study Predictor
PPI	Palliative Prognostic Index

PPS	Palliative Performance Scale
PPT	PRONOPALL Prognostic Tool
Reg-Cox	Regressão de Cox
Reg-LLog	Regressão de Log-Logística
ROC	Receiver operating characteristic
SGm	Sobrevida global mediana
SUS	Sistema Único de Saúde
SNC	Sistema nervosa central
S(t)	Mediana de sobrevida
TCLE	Termo de Consentimento Livre e esclarecido
TGI	Trato gastro intestinal
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TI	Tecnologia de Informação
Tto	Tratamento
TTTplot	Total time on test - plotting
UI	Unidade internacional
W	Weibull
WL	Weibull longa
WM	Weibull modificada
WMLD	Weibull modificada de longa duração

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	Menor
$>$	Maior
$=$	Igual
\leq	Menor ou igual
\geq	Maior ou igual
$-$	Negativo
\pm	Mais ou menos

RESUMO

Preto DP. *Nomograma Prognóstico de Barretos: Aprimoramento da versão original e desenvolvimento de um aplicativo prognóstico para uso na rotina oncológica. Tese (Doutorado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2022.

JUSTIFICATIVA: O Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB) é uma ferramenta prognóstica composta por 5 variáveis: sexo, metástase, leucócitos, KPS e albumina. Embora acurado, apresenta algumas limitações: subjetividade da variável 'metástase' (dicotômica) e KPS como avaliação de funcionalidade (menos rotineiro na prática). **OBJETIVOS:** Aprimorar o NPB, refinando as variáveis 'metástase' e 'funcionalidade', elaborar uma versão alternativa apenas com variáveis clínicas, desenvolver um aplicativo (App) para uso em smartphones e validar a ferramenta desenvolvida em uma coorte secundária de pacientes. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se da reanálise das duas coortes de criação do NPB (desenvolvimento, n=221 e validação, n=276) de pacientes com câncer avançado. A variável 'metástase' foi revisada (combinações volume-sítio) e 'KPS' substituído por 'ECOG-PS'. As variáveis potencialmente prognósticas ($p < 0,2$) foram selecionadas para análise multivariada por regressão de Cox. Propriedades de calibração e discriminação foram avaliadas na amostra de validação para ambos os modelos obtidos (versões completa e clínica). Um App foi desenvolvido com linguagem de programação Kotlin (Android) / Swift (IOS) e metodologia Scrum+Kanban. A ferramenta digital (contendo as versões completa e clínica), apresenta resultados em forma de 'probabilidade de sobrevivência' e estimativa de tempo (dias) em cenários (pior, esperado, melhor); foi avaliada quanto à sua calibração e discriminação em uma coorte retrospectiva (n=255) de pacientes com câncer avançado, assim como a correlação entre a sobrevida real e predita. **RESULTADOS:** O modelo 'versão completa' compõem-se por 6 parâmetros: sexo, doença locoregional, locais de metástase (fígado; osso; SNC; peritônio; adrenal/baço/rim; músculo/subcutâneo), ECOG-PS, leucócitos e albumina. No modelo 'versão clínica' (5 variáveis), houve inclusão da variável 'tratamento antineoplásico' e exclusão das variáveis laboratoriais. Na validação, o maior valor da área sob a curva (AUC) da curva ROC foi obtido aos 30 dias para ambos os modelos (0,79-0,77). O C-index foi $> 0,7$ em ambos os modelos, com ligeira superioridade para a versão completa (0,78). Ambas as versões apresentaram bons resultados de calibração de acordo com o teste Hosmer-Lemeshow. O App (HAprog) encontra-se disponível, sem custo, nas plataformas Google Play e App store (Apple). Em sua nova validação, o HAprog versão completa apresentou valores de AUC da curva ROC de 0,76, 0,78 e 0,77 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. O HAprog versão clínica apresentou valores de AUC da curva ROC 0,76, 0,75 e 0,78 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. A comparação do valor de acurácia entre as versões não mostrou diferença estatística. As versões completa e clínica apresentaram um C-index muito próximo de 0,7 (0,69 e 0,68, respectivamente). Ambas as versões mostraram bons resultados de calibração. **CONCLUSÃO:** O HAprog é uma ferramenta prognóstica refinada com propriedades adequadas de calibração, discriminação e com uma boa correlação com a sobrevida real. Pode ser utilizado para auxiliar na estimativa da sobrevida de pacientes ambulatoriais com câncer avançado, inclusive sem informações laboratoriais e através de um dispositivo eletrônico.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia; Análises de Sobrevida; Prognóstico; Cuidados Paliativos; Aplicativos Móveis; Tomada de Decisões.

ABSTRACT

Preto DP. Barretos *Prognostic Nomogram: Improvement of the original version and development of a prognostic application for use in oncology routine*. Thesis (Doctorate's degree). Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2022.

BACKGROUND: The Barretos Prognostic Nomogram (BPN) is a prognostic tool composed of 5 variables: sex, metastasis, leukocytes, KPS and albumin. Although accurate, it has some limitations: subjectivity of the 'metastasis' variable (dichotomous) and KPS as an assessment of functionality (less used in daily practice). **AIM:** Improve the BPN, refining the variables 'metastasis' and 'functionality', develop an alternative version with only clinical variables, develop an application (App) for use on smartphones and validate the tool in a secondary cohort of patients. **MATERIAL AND METHODS:** This is a reanalysis of the two original BPN cohorts (development, n=221 and validation, n=276) of advanced cancer patients. The variable 'metastasis' was revised (volume-site combinations) and 'KPS' replaced by 'ECOG-PS'. Potentially prognostic variables ($p < 0.2$) were selected for multivariate analysis by Cox regression. Calibration and discrimination properties were tested in the validation sample for both models (complete and clinical versions). An app was developed using Kotlin (Android) / Swift (IOS) programming language and Scrum+Kanban methodology. The digital tool present results in the form of 'probability of survival' and time estimation (days) in scenarios (worse, expected, better); Calibration and discrimination were evaluated in a retrospective cohort (n=255) of advanced cancer patients, as well its correlation between actual and predicted survival. **RESULTS:** The 'full version' model comprises 6 parameters: sex, locoregional disease, metastasis sites (liver; bone; CNS; peritoneum; adrenal/spleen/kidney; muscle/subcutaneous), ECOG-PS, leukocytes and albumin. In the 'clinical version' model (5 variables), the variable 'antineoplastic treatment' was included and laboratory variables were excluded. In the validation, the highest value of the area under the curve (AUC) of the ROC curve was obtained at 30 days for both models (0.79-0.77). The C-index was > 0.7 in both models, with a slight superiority for the full version (0.78). Both versions showed good calibration results according to the Hosmer-Lemeshow test. The App (HAprog) is available, free of charge, on the Google Play and App store (Apple) platforms. The HAprog full version showed ROC curve AUC values of 0.76, 0.78 and 0.77 at 30, 90 and 180 days, respectively. The HAprog clinical version presented ROC curve AUC values of 0.76, 0.75 and 0.78 at 30, 90 and 180 days, respectively. The comparison of the accuracy value between the versions showed no statistical difference. The full and clinical versions had a C-index very close to 0.7 (0.69 and 0.68, respectively). Both versions showed good calibration results. **CONCLUSION:** The HAprog is a prognostic tool with adequate calibration and discrimination properties and a good correlation with actual survival. It can be used to help estimate the survival of outpatients with advanced cancer, even without laboratory information and through an electronic device.

KEYWORDS: Neoplasms; Survival Analysis; Prognosis; Palliative Care; Mobile Applications; Decision Making.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer

O câncer enquadra-se como a segunda causa de morte no mundo, com estimativas mundiais, segundo o *Global Cancer Statistics* em 2020, de 19,3 milhões de casos novos e 10 milhões de óbitos anualmente.^{1,2}

Devido ao crescimento demográfico e ao envelhecimento das populações, especialmente nas regiões menos desenvolvidas do globo, as projeções para o ano de 2030 indicam a ocorrência de 26 milhões de novos casos, cerca de 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivendo com a doença.³⁻⁵ De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 57% dos casos e 70% dos óbitos por câncer ocorrem em países subdesenvolvidos.^{6,7}

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para cada ano do triênio 2020-2022 no Brasil a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer. Excetuando-se os cânceres de pele não melanoma, os cânceres mais incidentes na população brasileira para ambos os sexos serão mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil).⁸

Dentre os tipos mais incidentes citados, cerca de 6% (mama) a 60% (pulmão) dos casos já apresentam doença metastática ao diagnóstico, quando o tratamento curativo não é mais factível, o que significa uma sobrevida estimada em 5 anos variando de aproximadamente 29% (próstata) a 1% (pulmão).⁷

1.2 Cuidados paliativos

O conceito moderno, difundido nos dias atuais, acerca dos cuidados paliativos, iniciou-se no final da década de 1950, com o pioneirismo de *Cicely Saunders*, em suas cuidadosas observações de pacientes em seu leito de morte com grande sofrimento físico e emocional.⁹ Na ocasião, havia escassa literatura sobre pacientes em fase final de vida, controle de sintomas e o termo 'cuidados paliativos' não era de uso comum, tendo sido cunhado anos mais tarde.^{9,10}

Dando início ao então nomeado Movimento *Hospice* Moderno, Cicely fundou em Londres o St Christofer Hospice no ano de 1967. Alinhando-se a essa filosofia, no mesmo

período nos EUA, a médica psiquiatra Elisabeth Kubler-Ross desenvolvia estudos sobre a comunicação com pacientes terminais e seu processo de morte, o que contribuiu de modo ímpar para fundamentar o racional de cuidados psicossociais e emocionais, além do plano físico.¹¹

Por volta de 1975, este conceito passou a ser denominado de 'cuidados paliativos' (CPs) pelo cirurgião oncológico Dr Baulfor Mount, e adaptando o modelo oferecido pelos *Hospices*, incorporou essa prática em uma ala hospitalar no Royal Victoria em Montreal (Canadá).¹²

A Organização mundial da Saúde (OMS) definiu o conceito de cuidados paliativos pela primeira vez apenas em 1989,¹³ sendo atualizado pela última vez em 2002: "cuidado paliativo é uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias que enfrentam os problemas associados a doenças potencialmente fatais, através da prevenção e alívio do sofrimento por meio de identificação e avaliação e tratamento impecáveis de dor e outros problemas, físicos, psicossociais e espirituais".¹⁴

Apesar do progresso e constante evolução da terapêutica oncológica, os pacientes enfrentam muitos desafios ao longo da trajetória da doença, desde as consequências físicas e efeitos colaterais do tratamento até as questões psicológicas, sociais e espirituais associadas à convivência com a doença.¹⁵ Dessa forma, planejar o cuidado multidimensional integrado à rotina dos pacientes oncológicos em todas as fases da doença é de extrema importância para preservar a qualidade de vida, diminuir sintomas, melhorar o bem-estar dos cuidadores, impactando positivamente na sobrevida e reduzindo custos.¹⁶

Um ensaio clínico randomizado controlado conduzido por Temel et al. mostrou que a integração precoce de cuidados paliativos, juntamente com o tratamento oncológico padrão, em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células com estadiamento avançado, resulta em melhora clínica significativa na qualidade de vida e sintomas de depressão, além de um aumento em sobrevida e menor exposição a terapias agressivas e procedimentos fúteis em fase final de vida.¹⁷

Bakitas et al. desenharam um ensaio clínico randomizado (projeto ENABLE II) a fim de avaliar se uma intervenção psicossocial e educacional com enfermeiras treinadas era capaz de interferir na qualidade de vida e sintomas de pacientes com câncer avançado. Os

pacientes receberam acompanhamento semanal durante quatro semanas e depois foram seguidos mensalmente. Os resultados foram positivos no grupo da intervenção, com maiores escores em qualidade de vida e menores escores de depressão, porém não houve redução na intensidade de sintomas e na procura por serviços de saúde.¹⁸

Alguns anos depois, foi realizado o estudo ENABLE III, com o propósito de avaliar o impacto do momento de encaminhamento (precoce ou tardio) aos cuidados paliativos na qualidade de vida e sobrevida de paciente com câncer avançado. Nesse ensaio clínico randomizado não houve diferença estatística entre os grupos para qualidade de vida, sintomas ou humor, porém uma redução de 15% na sobrevida global em 1 ano foi observada no grupo exposto ao cuidado paliativo precocemente.¹⁹

No contexto de cuidados paliativos precoce, Maltoni et al. conduziram um ensaio clínico randomizado em pacientes com câncer de pâncreas avançado, o qual foi capaz de evidenciar a eficácia na abordagem sistemática de cuidados paliativos precoce somado ao tratamento oncológico padrão em comparação com uma abordagem de cuidados sob demanda, com significativa redução na agressividade do tratamento em fase final de vida.²⁰

Outro estudo, liderado por Zimmermman et al., avaliou a introdução dos cuidados paliativos precocemente em pacientes com câncer avançado, sob diversos aspectos de qualidade de vida. Embora o estudo tenha sido negativo para o objetivo primário (qualidade de vida existencial após 3 meses do *baseline*), houve melhora da qualidade de vida existencial e global após 4 meses e satisfação com os cuidados já após 3 meses em favorecimento do grupo experimental em relação ao controle.²¹

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda desde 2012 que pacientes diagnosticados com câncer avançado devem receber cuidados paliativos interdisciplinares no curso da doença e em conjunto com o tratamento oncológico específico, desde o diagnóstico, principalmente quando medidas modificadoras de doença não são possíveis.²² Apesar da evidência referenciada na literatura médica, o cenário apresentado atualmente ainda é o de encaminhamento tardio aos CPs. Na prática clínica, muitas questões são levantadas sobre momento ideal para o encaminhamento.

Médicos e outros profissionais de saúde apresentam muitas vezes incapacidade em predizer a sobrevida, cercam-se de estimativas com excesso de otimismo e aguardam o

momento oportuno para indicar o encaminhamento aos CPs, muitas vezes quando há a deterioração clínica do paciente e nenhum recurso terapêutico está mais disponível.²³ Há dificuldade na abordagem sobre o tema 'cuidados de fim de vida' e aceitação da morte como processo natural de doença, visto que poucas instituições normatizam o tema 'cuidados paliativos' como uma pauta obrigatória durante a formação acadêmica dos profissionais da saúde. O desconhecimento sobre o tema acarreta em um estigma e inflexibilidade para discussão, tanto por parte de alguns profissionais como pacientes e familiares.^{24, 25} Outra barreira que vale a pena ressaltar é a indisponibilidade de serviços especializados e organizados para lidar com esse perfil de pacientes, sendo que poucos locais se assemelham ao ideal de um *Hospice*.²⁵⁻²⁷

1.3 Estimativas de Sobrevida em Pacientes Oncológicos

O prognóstico de um paciente oncológico é de suma importância para se estabelecer o manejo clínico adequado,²⁸ além de ser importante para os pacientes e familiares no que diz respeito às questões sobre o final de vida e planejamento social do tempo restante.²⁹ Os indicadores prognósticos padrões em oncologia, como tamanho, grau e estágio do tumor, ou biologia molecular, acabam por ser menos relevantes em pacientes com câncer avançado.³⁰

1.3.1 Estimativas clínicas de sobrevivência

Dentre as formas de se estimar o prognóstico de um paciente com câncer avançado, uma das mais clássicas e instituídas até os dias de hoje é a estimativa clínica de sobrevivência (ECS), em que se leva em consideração a opinião do profissional de saúde, principalmente o médico. É na maior parte das vezes superestimada, devido ao otimismo excessivo em prever a sobrevida de pacientes com uma doença avançada, particularmente aqueles que morrem no início da fase terminal e poderiam se beneficiar dos cuidados paliativos mais precocemente.^{29, 31}

Glare et al., procuraram avaliar em uma revisão sistemática a acurácia da ECS realizadas por médicos em pacientes com câncer avançado. Foram analisados 8 estudos, contemplando um total de 1563 pacientes, onde a mediana de sobrevida estimada pelos médicos foi de 42 dias e a mediana do desfecho real foi de 29 dias. A estimativa de

sobrevivência foi superestimada em pelo menos 4 semanas em 27% dos casos.³² A baixa concordância entre as previsões clínicas e os tempos reais de sobrevida (observada) também é evidenciada em outra revisão sistemática da mesma temática, com 83% de erros de previsão sendo superestimados pelos médicos.³³

Em uma coorte prospectiva Gripp et al. procuraram avaliar a precisão dos médicos em estimar a sobrevida de 216 pacientes com câncer avançado que seriam submetidos à radioterapia em caráter paliativo, dividindo-os em grupos de sobrevida (< 1 mês, 1 a 6 meses e > 6 meses). A acurácia em prognosticar foi de aproximadamente 60% e o tempo de experiência do médico não interferiu na predição de sobrevida nesse estudo.³⁴ Por outro lado, alguns estudos evidenciaram que a experiência em cuidados paliativos e a familiaridade com pacientes gravemente enfermos influenciaram de alguma forma na estimativa clínica de sobrevida. Médicos não especialistas em oncologia tendem a ser três vezes mais otimistas e apresentam menor acurácia em suas predições.³⁵ Porém, em um estudo de Bruera et al., até mesmo médicos especialistas em cuidados paliativos não são capazes de prever em 32% dos casos se um paciente estaria vivo ou não em 4 semanas.³⁶

1.3.2 Escalas de funcionalidade

Outra forma de prever o prognóstico é por meio da avaliação da funcionalidade, com a utilização de escalas de desempenho funcional, como o *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS), o *Karnofsky Performance Status* (KPS) e o *Palliative Performance Scale* (PPS). Têm sido amplamente utilizadas como ferramentas prognósticas, com um papel importante no cenário das estimativas de sobrevida, através da interpretação da relação de dependência de um paciente no meio em que vive.

Desenvolvido em 1948, por Karnofsky e Burchenal, em um estudo desenhado para pacientes com câncer de pulmão, o KPS visa quantificar o estado funcional dos pacientes avaliando a habilidade em realizar atividades da vida diária, sem auxílio assistencial.³⁷ Desde sua criação, é extensivamente utilizado na prática clínica e apresenta consistente associação com o tempo de sobrevida,³⁸ porém, apresenta algumas desvantagens no que tange a pacientes com baixo nível funcional que estão em cuidados paliativos conduzido por equipe

multidisciplinar.³⁹ Em 1982, foi desenvolvido o ECOG-PS como uma escala mais simplificada se comparada ao KPS, porém pautada nos mesmos princípios.⁴⁰

O PPS foi desenvolvido em 1996, com base no KPS, com a finalidade de ser uma ferramenta para mensuração do desempenho funcional de pacientes em cuidados paliativos, principalmente aqueles com piores condições clínicas. Avalia além da capacidade de autocuidado, o estado de consciência, alimentação e aspectos de progressão de doença.^{39, 41}

1.3.3 Sintomas de doença avançada e parâmetros laboratoriais

Tendo em vista potenciais limitações das escalas de desempenho funcional (como por exemplo, a baixa reprodutibilidade inter-observadores), a avaliação de sintomas clínicos em combinação com o KPS e estimativas clínicas dos médicos, é capaz de aumentar a predição de sobrevida. Em uma revisão sistemática de 44 estudos que avaliaram o papel dos sintomas como fatores prognósticos em pacientes com câncer avançado, foi possível observar que anorexia, caquexia, perda ponderal, disfagia e dor estavam associados de forma independente com pior prognóstico. O mesmo estudo ainda mostra que em pacientes sob cuidados paliativos exclusivos os sintomas que independentemente impactaram em um pior prognóstico foram: confusão mental, fadiga, caquexia, perda de peso, dispneia, disfagia e náusea.⁴² É importante salientar que a avaliação clínica de sintomas também é subjetiva e muitas vezes influenciada por fatores psicossociais, o que traz certa imprecisão em sua aferição, mesmo com a utilização de escalas visuais.⁴³

Alguns parâmetros laboratoriais também são relatados na literatura como fatores prognósticos em pacientes oncológicos. A presença de leucocitose, assim como de linfopenia, estão associadas com pior prognóstico em pacientes com câncer avançado.⁴⁴ A desidrogenase lática (DHL), um marcador sérico que se eleva em casos com alto volume de doença quando ocorre lise celular, também tem associação com pior sobrevida.⁴⁵ Outro marcador sérico cuja elevação também se associa a uma pior evolução é a proteína C reativa (PCR).⁴⁶ A hipoalbuminemia, além de refletir o estado nutricional dos pacientes, também exerce influência negativa sobre o prognóstico de pacientes gravemente enfermos.⁴⁴

1.4 Modelos Prognósticos

Visto as limitações de predição de sobrevida baseada em estimativas clínicas por médicos, avaliação de sintomas e parâmetros bioquímicos, há evidências de que o uso combinado das variáveis clínico-laboratoriais na avaliação do prognóstico dos pacientes com câncer avançado aumenta a acurácia.²⁹ Nesse racional, vários modelos prognósticos foram desenvolvidos e testados. A maioria dos estudos abordou a discriminação e a calibração de ferramentas prognósticas em pacientes durante suas últimas semanas a meses de vida. Uma revisão sistemática de ferramentas prognósticas em pacientes com câncer avançado identificou 49 estudos elegíveis, abrangendo 9 ferramentas diferentes, que diferiam entre si em termos de subjetividade e usabilidade. As ferramentas mais testadas foram a *Palliative Performance Scale* (PPS; n = 18), o *Glasgow Prognostic Score* (GPS, n = 10), o *Palliative Prognostic Score* (PaP, n = 8) e o Índice Prognóstico Paliativo (PPI, n = 8).⁴⁷

O *Palliative Prognostic Score* (PaP) foi desenvolvido com base em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos exclusivos e com expectativa de vida inferior a 6 meses. É um modelo capaz de prever a sobrevida em 30 dias e combina dados clínicos e laboratoriais para avaliação: presença de anorexia, dispneia, escore do KPS, leucócitos totais, linfopenia e a ECS.⁴⁸ Foi validado em outras populações e mostrou-se acurado, apesar de não ser tão eficaz para avaliar pacientes com sobrevida estimada maior do que 30 dias.^{49, 50} Posteriormente, alguns estudos revisaram a aplicação do PAP e incorporaram o delirium como variável (D-PAP), o que melhorou de forma discreta a acurácia prognóstica da ferramenta de avaliação.^{51, 52}

O *Palliative Prognostic Index* (PPI) foi desenvolvido por meio da avaliação prospectiva de 150 pacientes com câncer avançado com expectativa de vida menor de 6 meses. As variáveis PPS, ingestão oral, edema, dispneia em repouso e delirium impactaram na predição de sobrevida e foram incluídas no modelo final. A soma das variáveis presentes resulta em um escore capaz de classificar o paciente entre três grupos relacionados à sobrevida em 3 a 6 semanas.⁵³ O PPI foi avaliado e validado em outras populações e se mostrou acurado, podendo contribuir na predição de sobrevida de pacientes em cuidados paliativos.^{54, 55}

Em 2008, Chow et al., através de uma avaliação retrospectiva de 395 pacientes do setor de radioterapia, desenvolveram o escore Número de Fatores de Risco de Chow (NFRCHOW), validado externamente em uma outra população com 467 pacientes. Avalia o

sítio da neoplasia primária (mama versus não mama), local de metástases (óssea versus não óssea) e o KPS ($\leq 60\%$ versus $>60\%$). É possível classificar os pacientes em três grupos de sobrevida mediana (60, 26 ou 9 semanas), de acordo com os fatores de risco encontrados.⁵⁶ É um modelo simples e de fácil aplicação, porém desenvolvido em um grupo específico de pacientes sob regime de radioterapia.⁵⁷

Barbot et al realizou um estudo prospectivo com 177 pacientes com câncer avançado em 2 centros franceses, e em análise multivariada encontrou significância em 4 variáveis para pior prognóstico: KPS (em 3 grupos: $\leq 30\%$, 40-60% ou $\geq 70\%$), número de sítio de metástases (≥ 2 ou < 2), hipoalbuminemia (em 3 grupos: ≤ 24 , 24-33 e ≥ 33 g/L) e concentração de DHL (≥ 600 ou < 600 UI). A combinação desses critérios mostrou melhor acurácia em prever a sobrevida do que o KPS isolado, com 3 grupos de sobrevida possíveis em dois meses: grupo C, 92%; grupo B, 66%; e grupo A, 24%.⁵⁸ Foi validado e nomeado como PRONOPALL em um estudo multicêntrico com 262 pacientes oncológicos.⁵⁹

O Nomograma Prognóstico Espanhol (NPE) é uma ferramenta capaz de prever a sobrevida em 15, 30 e 60 dias. Foi desenvolvido em um estudo com 406 pacientes com câncer avançado e em cuidados paliativos exclusivos. Em uma análise de regressão de Cox, o ECOG-PS, tempo do diagnóstico à palição, nível sérico de albumina, dosagem de DHL e número de linfócitos, se mostraram como variáveis estatisticamente significantes para predição de sobrevida. A ferramenta foi validada e calibrada em uma coorte de 474 pacientes, obtendo-se uma acurácia preditiva de 68%. Sua maior limitação é a avaliação de pacientes com sobrevida superior a 60 dias.⁶⁰

O *modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS) é uma ferramenta composta apenas por variáveis bioquímicas (PCR e valor sérico de albumina) e define três grupos de risco de óbito por combinações: albumina $< 3,5$ mg/dl e PCR < 10 mg/dl; PCR > 10 mg/dl e albumina $< 3,5$ mg/dl e PCR > 10 mg/dl. É um escore que pode ser aplicado em pacientes com expectativa de vida maior, porém sugere-se a utilização em conjunto do ECOG-PS para obter uma acurácia maior.⁶¹

A maioria dos modelos prognósticos foi desenvolvida e validada em pacientes oncológicos em fase final de vida. O escore que avalia os pacientes com maiores tempos de sobrevida é o NFRCHOW, porém em um grupo muito específico de pacientes em tratamento radioterápico. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa desenvolveu e validou uma

ferramenta com adequadas calibração e discriminação, capaz de prognosticar pacientes com câncer avançado quando avaliados em contexto ambulatorial, o Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB).⁶² A **Figura 1** mostra o NPB em sua versão em inglês:

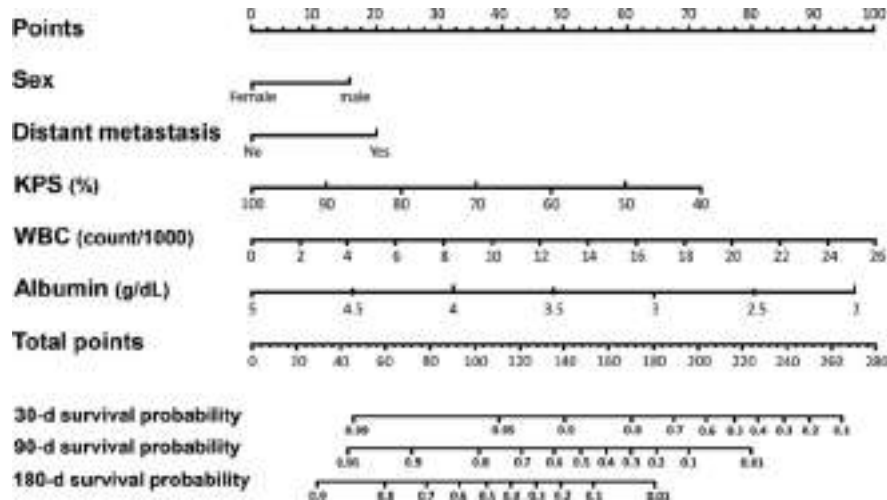


Figura 1 - Nomograma Prognóstico de Barretos (*Barretos Prognostic Nomogram*). Composto de 5 variáveis cujos pontos devem ser somados gerando um total de pontos. Os desfechos são mostrados em termos de probabilidade de sobrevivência em 30, 90 e 180 dias.

Em um estudo com 221 pacientes com câncer avançado ambulatoriais (amostra de desenvolvimento), 35 variáveis possivelmente relacionadas com o prognóstico foram avaliadas no momento em que o paciente tivesse o primeiro contato com a equipe de cuidados paliativos. Após uma análise multivariada, as variáveis sexo, KPS, albumina sérica, contagem de leucócitos séricos e presença de metástase à distância foram incluídas no modelo final. Uma amostra de 276 pacientes foi utilizada para validação, e a ferramenta apresentou um C-index de 0,71 adequados valores (em 30, 90 e 180 dias, respectivamente) para sensibilidade (78,4%; 66,3%; 66,7%), especificidade (74,9%; 65,2%; 69,4%) e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC (0,84, 0,74 e 0,74).⁶²

O NPB, apesar de acurado, apresenta algumas limitações. Na amostra de desenvolvimento da ferramenta, pacientes com neoplasias hematológicas foram incluídos, o que não aconteceu na amostra de validação, dessa forma, pode ser aplicado apenas em pacientes com neoplasias sólidas. Além disso, é racional se pensar que o sítio de metástase

e o volume de doença à distância possam impactar no prognóstico dos pacientes com neoplasia avançada; no entanto, a variável ‘metástase à distância’ foi incluída como dicotômica (presente ou ausente) no modelo final do NPB, o que torna questionável sua significância para a prática diária.⁶² Outra limitação é a utilização do KPS como variável de avaliação da funcionalidade física. Na rotina diária, o KPS têm sido menos utilizado pelos oncologistas, que preferem o uso do ECOG-PS, por ser mais simples e com ampla referência em estudos clínicos terapêuticos.

No entanto, a principal limitação quanto ao uso do NPB na rotina diária tem sido sua forma de nomograma. Embora seja de fácil interpretação, os clínicos, mesmo recebendo orientações quanto ao uso, consideram dispendioso ter que usar régua para identificação das pontuações e posterior somatório das mesmas, normalmente usando calculadoras.

1.5 Informática e Tecnologias Remotas na Área Médica

Durante as últimas décadas, a tecnologia de informação tem sido amplamente incorporada ao processo de atenção à saúde, desde gestão de processos até a prática clínica.⁶³

A comunicação móvel era realizada principalmente por meio de *paggers* pelos profissionais da área da saúde até os anos 1990, quando os telefones celulares começaram a ser amplamente difundidos.^{64, 65} O advento dos assistentes digitais pessoais móveis a partir dessa mesma época, permitiu o armazenamento e gestão de dados remotamente como contatos e calendários, porém adicionando outro dispositivo eletrônico aos itens pessoais.^{64,}
66

O *smartphone* emergiu como uma importante ferramenta tecnológica, integrando telecomunicações móveis com acessibilidade à Internet (através de um navegador HTML: uma linguagem de marcação utilizada na construção de páginas na internet) e um sistema operacional com capacidade de processamento de dados, viabilizando a portabilidade de informações e a sincronização com outros dispositivos por Bluetooth, Wi-Fi ou conexão USB.^{64, 65, 67}

Segundo a 32ª pesquisa anual realizada pela Fundação Getúlio Vargas (FGV) em 2021, o Brasil tem oficialmente um número superior de *smartphones* ativos do que habitantes

(115% por habitante), sendo esses responsáveis por mais de 70% dos aparelhos utilizados para conexão com a Internet. Nessas análises evidencia-se que desde junho de 2021 existem 2,1 dispositivos digitais (computador, *notebook*, *tablet* e *smartphone*) por habitante no Brasil, sendo 53% representados por *smartphones*.⁶⁸

Na área médica, os assistentes digitais pessoais são capazes de auxiliar na eficiência de tomada de decisões clínicas e na melhoria da saúde e segurança dos pacientes. Facilitam a aplicação do conhecimento baseado em evidências na prática clínica diária, são úteis no gerenciamento rápido de informações e acesso a recursos médicos como informações farmacêuticas e calculadoras, além de recursos adicionais, como aplicativos pertinentes à área médica.^{67, 69, 70} Um aplicativo é um programa ou *software* desenvolvido para ser executado em um dispositivo, como *smartphone*, que suportam uma ampla gama de funções.⁷¹

A maior parte dos aplicativos está disponível em plataformas *on-line* para *download*, porém nem todos apresentam com transparência seus embasamentos técnicos e científicos de desenvolvimento, dando margem para questionar sua confiabilidade. As informações contidas nos *softwares* devem ser acuradas e sua aplicação na prática clínica é de inteira responsabilidade do usuário, após a concordância com os termos e condições de uso propostos por cada desenvolvedor.⁶⁴

Em uma revisão sistemática publicada por Mosa et al. em 2012, dos 55 estudos incluídos, foram analisados 57 aplicativos para profissionais da saúde, com foco em diagnóstico de doença (21), referência a medicamentos (6), calculadoras médicas (8), pesquisa bibliográfica (6), comunicação clínica (3), Sistema de Informações Hospitalares (4), educação médica (2) e aplicações gerais de saúde (7). Sendo os três primeiros reportados como mais úteis pelos usuários.⁶⁴

Um estudo inglês, publicado em 2011, após uma busca sistemática nas principais plataformas, encontrou seis aplicativos sobre cuidados paliativos, em duas delas (Android e IOS). Dois deles relacionados à dor e conversão de doses entre fármacos opioides, os demais de caráter informativo educacional e fórum de discussões.⁷¹

Em uma revisão sistemática publicada em 2017, Meghani et al. evidenciaram 46 aplicativos sobre cuidados paliativos focados para clínicos, abrangendo manuais de conduta

(17), planejamento antecipado de cuidados (9), material educacional (7), ferramentas farmacêuticas (7) e plataformas de notícias, artigos e discussões (6). A maioria deles gratuitos e disponíveis principalmente nas plataformas Android e IOS.⁷²

Com o passar dos anos, o número de aplicativos voltados para cuidados paliativos destinados a auxiliar profissionais da saúde vem aumentando,^{71, 72} porém, não há, na literatura médica avaliada, evidência de aplicativos relacionados ao prognóstico de pacientes com câncer avançado (tumores sólidos) sem perspectiva curativa para utilização na prática clínica.

2. JUSTIFICATIVA

Em virtude das limitações do Nomograma Prognóstico de Barretos apresentadas, da grande importância de se estabelecer o prognóstico de pacientes com câncer avançado para gestão adequada de cuidados, além do advento das transformações tecnológicas trazendo maior usabilidade de ferramentas por profissionais da saúde na prática clínica, este estudo se justifica em aprimorar o Nomograma Prognóstico de Barretos, revendo suas variáveis de criação e desenvolver um instrumento virtual para uso na rotina do profissional da saúde, estimulando a usabilidade da ferramenta prognóstica na prática clínica.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

- Aprimoramento do NPB e subsequente desenvolvimento de um aplicativo contendo a ferramenta prognóstica refinada para uso em *smartphones*.

3.2 Específicos

- Comparar a acurácia do NPB utilizando-se diferentes formas de avaliação da variável “metástase”;
- Comparar a acurácia do NPB com a variável desempenho funcional mensurada pelo ECOG-PS em comparação ao KPS (conforme originalmente descrito);
- Desenvolver uma versão de modelo prognóstico baseada no NPB contendo apenas variáveis clínicas (sem variáveis laboratoriais) visando maior aplicabilidade prática;
- Comparar a acurácia das duas versões a serem desenvolvidas: versão com variáveis clínicas + laboratoriais (versão completa) e versão apenas com variáveis clínicas (versão clínica);
- Estimar tempos de sobrevivência medianos, intervalos de confiança, melhores e piores cenários de evolução, com base nos preditores lineares das novas versões do NPB;
- Desenvolver um aplicativo (HAprog) para uso em *smartphones*, com base nas novas versões de modelo prognóstico, baseadas no NPB, com resultados em probabilidade de sobrevida e estimativas de tempo;
- Avaliar a discriminação e calibração da ferramenta prognóstica HAprog em uma amostra retrospectiva de pacientes oncológicos com tumores sólidos incuráveis;
- Avaliar a taxa de acertos entre a estimativa de sobrevida prevista pelo HAprog e o tempo de sobrevivência real em uma amostra retrospectiva de pacientes oncológicos com tumores sólidos incuráveis.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

O presente estudo foi composto de 2 etapas. A Etapa I consistiu em uma reanálise de um banco de dados de duas coortes (estudos observacionais longitudinais prospectivos) prévias, que embasaram a criação do Nomograma Prognóstico de Barretos na sua versão original, desenvolvimento de novos modelos prognósticos (versão completa e versão clínica) refinados e a criação de um aplicativo para uso em *smartphones*. A amostra de desenvolvimento foi incluída entre março de 2011 e abril de 2012 (n=221) e a amostra de validação entre abril de 2014 e outubro de 2014 (n=276). A Etapa II foi um novo estudo de validação do HAprog (em suas versões completa e clínica) em uma coorte retrospectiva (selecionada aleatoriamente de um banco de dados) de pacientes com diagnóstico de câncer avançado quando encaminhado à equipe de cuidados paliativos.

4.2 Casuística

4.2.1 Casuística da Etapa I

Na fase de desenvolvimento, os pacientes foram incluídos caso tivessem diagnóstico de câncer avançado incurável e estivessem no Ambulatório de Cuidados Paliativos para sua primeira consulta, independentemente de estarem ou não em tratamento antineoplásico paliativo. Na fase de validação, os pacientes foram incluídos se tivessem diagnóstico de qualquer tumor sólido avançado (isto é, doença incurável metastática ou localmente avançada) e fossem encaminhados pela equipe de oncologia clínica pela primeira vez ao Ambulatório de Cuidados Paliativos. Em ambas as fases, os pacientes foram excluídos se tivessem idade inferior a 18 anos, apresentassem alguma doença cognitiva ou psiquiátrica que os tornasse incapazes de responder aos itens do questionário, ou se recusassem a participar. Todos os pacientes foram incluídos por conveniência.

No departamento de oncologia do Hospital de Câncer de Barretos os pacientes com diagnóstico de câncer avançado (seja localmente avançado e irresssecável, metastático e/ou fora de possibilidade de cura) são encaminhados oportunamente (estratificados por um protocolo de encaminhamento institucional) à equipe de cuidados paliativos para

acompanhamento em conjunto, seja para auxílio no controle de sintomas físicos ou acompanhamento psicossocial. Para o encaminhamento adequado, existe um protocolo institucional que auxilia nesse processo, sendo as consultas de avaliação agendadas mais brevemente ou tardiamente de acordo com as características e necessidades de cada paciente, principalmente baseadas no ECOG-PS.

4.2.2 Casuística da Etapa II

Uma amostra de pacientes ambulatoriais com câncer avançado foi selecionada aleatoriamente de um banco de dados retrospectivo, obedecendo os seguintes critérios:

Critérios de inclusão

- Pacientes adultos;
- Tumor sólido avançado, considerado como aquele metastático ou localmente avançado e sem possibilidades de ressecção cirúrgica, considerado incurável;
- Tumor de qualquer um dos subgrupos a seguir: cabeça e pescoço, digestivo, ginecológico, mama, primário desconhecido, pulmão, urológico;
- Pacientes tratados entre 2015 e 2019 no Hospital de Amor de Barretos;
- Pacientes que tiveram ao menos uma coleta de sangue contendo albumina e hemograma completo.

Critérios de exclusão

- Pacientes com tumores hematológicos;
- Pacientes que não foram acompanhados no Hospital de Amor ou que perderam seguimento durante a evolução;
- Óbito de causa não relacionada ao câncer.

4.3 Revisão dos casos (Etapa I)

Foram revisados os casos das amostras de desenvolvimento e validação do nomograma com a finalidade de detalhar a variável “metástase”. Durante a elaboração da ferramenta original, a variável metástase foi considerada como dicotômica (presente ou

ausente); planejou-se reclassificá-la, com mais detalhamento, de acordo com os sítios acometidos por neoplasia e mensurar o volume de doença (conforme descrito a seguir neste projeto). A variável KPS (originalmente incluída no NPB) foi atualizada e modificada para ECOG-PS (escala de performance status já presente nos bancos de dados das etapas de desenvolvimento e validação). Além disso, todos os casos foram atualizados em relação ao status (vivo ou óbito, com as datas mais atuais) por meio da verificação dos prontuários e registro médico hospitalar.

4.3.1 Variável metástase

Conforme referido anteriormente, o NPB contém originalmente a variável “metástase”, com resposta do tipo dicotômica sim (20 pontos) e não (0 pontos). No entanto, na prática diária, a maioria dos casos em processo de transição para os cuidados paliativos apresentam metástase, sendo a variável pouco discriminativa. Assim, nesta reanálise, detalhamos esta variável considerando o local de metástase (por exemplo, fígado, pulmão, ossos, etc.) e a carga das mesmas (isolada e pequena até alto volume de metástase). Para detalhar as metástases, utilizamos os exames de imagem (Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética e Cintilografia óssea) realizados pelos pacientes no momento em que foram encaminhados pela primeira vez à equipe de cuidados paliativos. Diversas variações foram testadas em relação ao original (sim *versus* não), por exemplo: <2 locais de metástase *versus* 2 ou mais locais; número de sítios metastáticos (variável contínua); metástase hepática (sim *versus* não), metástase pulmonar (sim *versus* não); metástase para sistema nervoso central (SNC) (sim *versus* não); metástase para fígado, pulmão ou SNC (sim *versus* não); dentre outras, a fim de encontrar o melhor método discriminativo.

4.3.2 ECOG-PS

Em relação ao desempenho funcional, todos os casos da amostra de validação e desenvolvimento foram avaliados tanto pelo KPS (variável original do NPB) quanto pelo ECOG-PS. Considerando o ECOG-PS como mais usado em ensaios clínicos e na rotina do oncologista, pretendeu-se testar a inclusão do mesmo em comparação ao KPS, objetivando manter no mínimo a mesma acurácia prognóstica.

4.4 Análise estatística da Etapa I

Para realizar a revisão estatística do banco de dados com as variáveis ‘metástases’, ‘*performance status*’ e ‘*follow-up*’ atualizadas, optamos por proceder com análises semi-paramétricas (regressão de Cox) e paramétricas (regressão baseada no modelo estatístico definido pelo TTTplot).

4.4.1 Definição do modelo estatístico para regressão paramétrica

Para definir qual o melhor modelo estatístico para realizar a regressão paramétrica, primeiro foi necessário identificar qual o comportamento da função de risco. Para isso, foi utilizado o gráfico TTTplot (*total time on test - plotting*), uma técnica de verificação gráfica para ajuste do modelo estatístico, que conforme o formato da curva, indica se a função de risco é constante, decrescente, crescente, unimodal ou em forma de U.

Sabendo-se o comportamento da função de risco, foi possível verificar quais modelos poderiam ser ajustados. Na **Tabela 1** são apresentados os modelos considerados e suas respectivas funções de riscos. Versões desses modelos com o componente de longa duração também foram consideradas.

Tabela 1 - Modelos de tempo de falha e o comportamento das funções de risco.

Modelo	Função de Risco
Exponencial	Constante;
Weibull	Constante; Decrescente; Crescente.
Log-normal	Unimodal.
Log-logística	Decrescente; Crescente; Unimodal.
Gama	Constante; Decrescente convergindo para uma constante; Crescente convergindo para uma constante.
Weibull Modificada	Constante; Decrescente; Crescente; Forma de U.

Assim, foram ajustados todos os modelos que correspondem a curva de risco indicado pelo TTTPlot. Para definir o melhor modelo ajustado foram calculados os critérios

Akaike Information Criterion (AIC), *Bayesian Information Criterion* (BIC), *Deviance Information Criterion* (DIC) em um contexto bayesiano e a distância Euclidiana (cada modelo comparado com a curva empírica). O modelo com ajuste mais adequado foi considerado aquele com menores critérios.

4.4.2 Identificação das melhores variáveis

Para identificação das melhores variáveis (“metástases” e “EGOG-PS”), foram conduzidas comparações dos valores de AUCs (*area under the curve*) de curvas ROC (*receiver operating characteristic*) e de valores de *hazard ratio* (HR) em análises univariadas de regressão de Cox e paramétrica (com base no modelo definido pela metodologia descrita anteriormente). Tanto os AUCs quanto os HRs foram apresentados com intervalos de confiança de 95%. Caso as variáveis não fossem distintas entre si, seriam escolhidas para confecção da nova versão do modelo prognóstico aquela que for mais fácil de ser obtida na prática clínica (após discussão entre os autores).

4.4.3 Ajuste paramétrico

Após a obtenção das novas variáveis (“metástases” e “EGOG-PS”), foram realizadas análises de regressão de Cox e paramétricas (com base no modelo definido anteriormente), de forma univariada, partindo de 21 variáveis potencialmente prognósticas, cujas informações constam nas planilhas de desenvolvimento e de validação do NPB. Variáveis relacionadas ao paciente (idade, sexo, desempenho funcional), variáveis relacionadas ao tumor (tipo de câncer, tipo de tratamento, local da metástase), variáveis nutricionais (índice de massa corporal, sonda de alimentação, ascite, edema periférico) e exames laboratoriais (PCR, albumina, LDH, cálcio, hemoglobina, leucócitos, linfócitos, monócitos, plaquetas) foram incluídos nas análises. Sintomas relacionados ao câncer, assim como índices de qualidade de vida (inicialmente coletados), não foram utilizados por serem considerados como pouco factíveis na prática diária.

Todas as variáveis com valores de $p < 0,2$ foram inseridas em modelos multivariados. O método de seleção tipo *stepwise backward* foi utilizado para a identificação das variáveis.

Foram obtidos modelos prognósticos pela regressão de Cox e pela regressão paramétrica contendo variáveis clínicas e laboratoriais. Buscou-se também um modelo “alternativo” (versão clínica), sem a presença de variáveis laboratoriais.

4.4.4 Validação das novas versões dos modelos prognósticos

Na amostra de validação (n=276), foram conduzidas as análises de calibração e discriminação dos novos modelos prognósticos obtidos. A discriminação é a capacidade da ferramenta prognóstica em diferenciar os pacientes com desfechos diferentes, enquanto a calibração mensura a correlação entre o resultado previsto e o resultado observado.⁷⁰

Para a avaliação da discriminação, foram utilizadas a análise de sobrevivência, cálculo da curva ROC, Kolmogorov-Smirnov D e medida de acurácia C-index. Na avaliação da calibragem dos modelos utilizou-se o teste de Hosmer-Lemeshow.

Inicialmente, as curvas de sobrevivência foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier. As diferenças entre as curvas foram comparadas pelo teste de Log-Rank.

Foram calculadas a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e a acurácia global para prever o risco de óbito em 1, 3 e 6 meses.

O teste C-Index foi utilizado com o objetivo de medir a habilidade preditiva da ferramenta em estudo. Este teste avalia a probabilidade dos resultados avaliados de um possível paciente, definido ao acaso, concordarem com os resultados observados. Valores de 0,5 indicam que não há discriminação; valor 1,0 indica perfeita discriminação entre o esperado e o observado.⁷¹

O teste de Hosmer-Lemeshow *-goodness of fit-* foi utilizado para avaliar a calibragem dos modelos prognósticos. Este teste avalia a qualidade do ajuste do modelo. Resultados adequados devem ser não estatisticamente significativos ($p > 0,05$).

O nível de significância estatístico considerado foi de 0,05. As comparações entre as diferentes curvas ROC foram realizadas pelo *MedCalc Statistical Software* versão 14.8.1 (*MedCalc Software bvba*, Ostend, Belgium). Os modelos paramétricos foram construídos por meio do *R statistical software version 3.5.3*. As demais análises foram realizadas utilizando o *SPSS* versão 27.0 (*SPSS*; Chicago, IL).

Após a validação dos modelos obtidos (versão completa e versão clínica, obtidos pela regressão de Cox e regressão paramétrica) foram escolhidos aqueles com melhor acurácia e poder de discriminação entre os autores do estudo, resultando em apenas dois modelos finais (versão completa e versão clínica). A **Figura 2** mostra resumidamente o fluxograma da metodologia e processo de análise estatística da Etapa I.

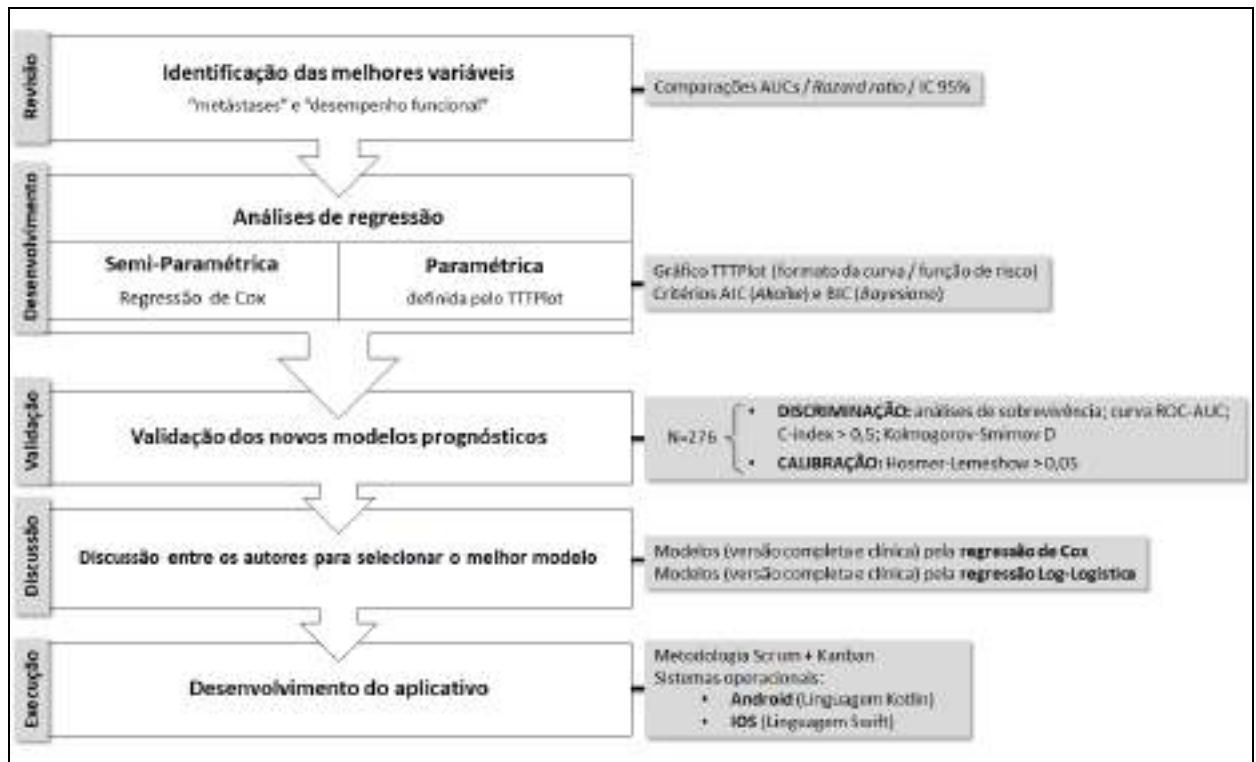


Figura 2 - Fluxograma sintetiza o processo de metodologia e análise estatística da Etapa I.

4.5 Construção do aplicativo (Etapa I)

O aplicativo foi desenvolvido para uso em *Smartphones*, com sistemas operacionais Android e IOS. Objetivou-se um *front-end* (interface do usuário) intuitivo e de fácil entendimento, constituído por uma tela inicial com um 'texto de abertura', contendo informações em linhas gerais sobre o aplicativo que irá ser executado e um botão de 'aceite' em continuar. Sendo assim, em seguinte uma tela com as variáveis para o cálculo do prognóstico e um botão 'calcular prognóstico' e a tela final com os resultados obtidos. Em todas as telas há um ícone 'i' que quando selecionado, direciona o usuário a uma tela de

sobreposição constando informações técnicas sobre o estudo que possibilitou a criação do produto, seus autores e explicações sobre como obter as variáveis de forma adequada.

O *Back-end* (interface do servidor e banco de dados) foi desenvolvido para ser executado em sistemas operacionais Android e IOS, utilizando a linguagem de programação nativa de cada sistema operacional do aparelho em questão, sendo Android (Linguagem Kotlin) e IOS (Linguagem Swift). A equipe de Tecnologia de Informação (TI) utilizou a metodologia Scrum + Kanban, que é um método ágil de desenvolvimento. A fórmula para cálculo do prognóstico foi integrada ao próprio aplicativo, sem a necessidade de consulta em um banco de dados mantido em servidor, possibilitando o cálculo em modo off-line.

Não há armazenamento de informações para confecção de banco de dados, cumprindo com princípios éticos. A proposta foi o desenvolvimento de um aplicativo ágil, conciso e fácil de ser usado na rotina do oncologista, com *design* intuitivo e simples. O desenvolvimento do aplicativo foi conduzido por profissionais de TI com experiência em desenvolvimento de projetos semelhantes na área de saúde.

4.6 Desfechos obtidos do aplicativo

No aplicativo, os clínicos devem inserir os dados das variáveis referentes ao modelo prognóstico desenvolvido para obtenção das seguintes informações:

- Probabilidade de sobrevivência em 30, 90 e 180 dias (exatamente conforme extraído dos modelos prognósticos);
- Tempos de sobrevivência (em dias) em três cenários clínicos possíveis: Pior cenário (*worst-case*, “na pior das hipóteses”); cenário esperado; e melhor cenário (*best-case*, “na melhor das hipóteses”). Para o cálculo das estimativas de sobrevida em cenários, foram utilizados os coeficientes do modelo ajustado na amostra de desenvolvimento. Calculando-se o tempo de sobrevida mediana de cada novo paciente e a partir deste, os cenários foram definidos como em Kiely BE et al.⁷³ Desta forma, cada paciente tem seu cenário personalizado de acordo com suas variáveis: (a) pior cenário: obtido por $0,25 \times (\text{tempo de } S(t)=0,50)$; (b) cenário esperado: intervalo estimado pelo limite inferior sendo $0,50 \times (\text{tempo de } S(t)=0,50)$ e pelo limite superior sendo $2 \times (\text{tempo de } S(t)=0,50)$; (c) melhor cenário: obtido por $3 \times (\text{tempo de } S(t)=0,50)$.

4.7 Validação do HAprog (Etapa II)

O aplicativo HAprog, contendo os modelos refinados nas versões completa e clínica, foi avaliado em uma coorte secundária retrospectiva e heterogênea de pacientes com diagnóstico de câncer avançado.

A avaliação do prognóstico foi realizada no momento em que o paciente em questão foi encaminhado pelo oncologista, em uma consulta ambulatorial, para acompanhamento em conjunto ou exclusivo com a equipe de cuidados paliativos. Caso essa data de encaminhamento não tivesse sido identificada, foi utilizada a data da primeira consulta com a equipe de cuidados paliativos ou o momento que deveria ter sido encaminhado de acordo com o Protocolo de Encaminhamento aos Cuidados Paliativos (PECP) utilizado no Hospital de Câncer de Barretos.

Os valores de albumina sérica e leucócitos totais a serem utilizados para compor o cálculo do HAprog (versão completa) foram de até 15 dias antes ou após a data determinada para avaliação das demais variáveis, priorizando-se sempre o valor mais próximo e anterior a data de avaliação. Caso um ou ambos os valores não estivessem disponíveis nessas ocasiões, realizou-se a avaliação por meio do HAprog na versão clínica. Além disso, todos os pacientes avaliados pela versão completa, também o foram pela versão clínica, para possíveis comparações entre as acurácias das ferramentas.

4.8 Análise estatística da Etapa II

Nesta etapa, foram conduzidas análises de calibração e discriminação do HAprog da mesma forma como procedido na Etapa I.

Para a avaliação da discriminação, foram utilizadas a análise de sobrevivência, cálculo da curva ROC e a medida de acurácia C-Index. Na avaliação da calibragem dos modelos foi utilizado o teste de Hosmer-Lemeshow.

Inicialmente, as curvas de sobrevivência foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier. As diferenças entre as curvas foram comparadas pelo teste de Log-Rank.

Foram calculadas a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e a acurácia global para predizer o risco de óbito em 30, 90 e 180 dias.

O teste de Hosmer-Lemeshow *-goodness of fit-* foi utilizado para avaliar a calibragem dos modelos prognósticos. Resultados adequados devem ser não estatisticamente significativos ($p > 0,05$).

Foram calculadas as taxas de concordância absoluta (% , com intervalos de confiança de 95%) entre o tempo real de sobrevida e os intervalos de sobrevivência preditos pelo HApog (cenários “esperados” e “melhor-pior” cenários) .

O nível de significância estatístico considerado foi de 0,05. As comparações entre as diferentes curvas ROC foram realizadas pelo *MedCalc Statistical Software* versão 14.8.1 (*MedCalc Software bvba*, Ostend, Belgium). As demais análises foram realizadas utilizando o SPSS versão 20.0 (SPSS; Chicago, IL).

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi elaborado de acordo com as normas da Resolução CNS 466/12, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Câncer de Barretos, via Plataforma Brasil, em 2 etapas: Etapa I (n° 3.135.721) e Etapa II (n° 4.666.038). Há o compromisso pelos pesquisadores em garantir a confidencialidade dos dados acerca dos participantes envolvidos na pesquisa. Para coleta de informações e confecção do banco de dados para criação do NPB, os participantes incluídos foram convidados a participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de forma voluntária. Os autores solicitaram a dispensa de assinatura do TCLE, visto que quase todos os pacientes incluídos na Etapa I e II do estudo já tinham evoluído a óbito.

6. RESULTADOS

6.1 Etapa I: Caracterização da casuística

Todos os 497 pacientes (221 da amostra de desenvolvimento e 276 da amostra de validação) foram reanalisados. Havia mais pacientes com ECOG-PS 0-1 na amostra de desenvolvimento que na de validação (51,1% vs. 26,1%) e, além disso, não havia pacientes ECOG-PS 4 na coorte de desenvolvimento. Na coorte de validação, mais pacientes estavam em terapia anticâncer sistêmica em comparação com a coorte de desenvolvimento (67,8% vs. 47,5%). A maioria dos pacientes apresentava 1 ou 2 sítios de doença metastática; os principais sítios foram linfonodos, osso, fígado e pulmão, em ambas as amostras. Demais características estão detalhadas na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Características dos pacientes das coortes de desenvolvimento e validação.

Características	Amostra de Desenvolvimento (n = 221)		Amostra de Validação (n = 276)	
	N	%	N	%
Idade				
Mediana	61,0	52-70,5	60,2	52,6-69,4
Sexo				
Feminino	109	49,3	164	59,4
Masculino	112	50,7	112	40,6
Tratamento Anti-neoplásico				
Sim	105	47,5	187	67,8
Não	116	52,5	89	32,2
ECOG-PS				
0	16	7,2	3	1,1
1	97	43,9	69	25
2	79	35,7	110	39,8
3	22	10	70	25,4
4	0	0	21	7,6
*	7	3,2	3	1,1

(continua na próxima página)

Tabela 2 (continuação) - Características dos pacientes das coortes de desenvolvimento e validação.

Características	Amostra de Desenvolvimento (n = 221)		Amostra de Validação (n = 276)	
	N	%	N	%
Sítio primário tumoral				
Mama	37	16,7	65	23,6
TGI alto	39	17,6	40	14,5
Cabeça e Pescoço	18	8,1	23	8,3
TGI baixo	24	10,9	36	13,0
Pulmão	29	13,1	39	14,1
Urológico	30	13,6	25	9,1
Ginecológico	22	10,0	27	9,8
Hematológico	6	2,7	0	0
Pele e partes moles	11	5	10	3,6
Sítio primário oculto	5	2,3	8	2,9
SNC	0	0	3	1,1
Doença locoregional presente				
Sim	131	59,3	59	21,4
Número de sítios com metástases				
0	18	8,2	3	1,1
1 - 2	115	52	189	68,5
3 - 4	66	29,9	75	27,2
> 5	22	9,9	9	3,2
Sítios com metástases				
Pulmão	63	28,5	92	33,3
Fígado	60	27,1	93	37,7
Osso	67	30,3	102	36,9
SNC	15	6,8	26	9,4
Linfonodos	76	34,4	115	41,6
Peritôneo	20	9	35	12,7
Baço e/ou Adrenal e/ou Rim	18	8,1	12	4,3
Músculo e/ou Pele e/ou Subcutâneo	28	16,6	4	1,4
Pleura	21	9,5	27	9,8

ECOG-PS, índice de desempenho funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group*; (*), dados não disponíveis; TGI, trato gastro intestinal; SNC, Sistema nervosa central

6.2 Etapa I: Definição do modelo estatístico para regressão paramétrica

O modelo estatístico Log-Logístico (LL), definido pelo gráfico TTTPlot (**Tabela 3** e **Figura 3**), apresentou os menores valores para AIC e BIC, sendo assim apresentou melhor

modelagem de acordo com a curva de sobrevivência global real da amostra de pacientes, sendo definido para realizar a regressão paramétrica.

Tabela 3 - Modelos de tempo de falha com os critérios *Akaike Information Criterion* (AIC) e *Bayesian Information Criterion* (BIC).

Modelo	AIC	BIC
WM	401,9	412,1
W	399,9	406,7
E	435,0	438,3
LL	348,0	354,7
WMLD	355,7	369,2
WL	353,7	363,8
EL	352,3	359,0

WM, Weibull modificada; W, Weibull; E, Exponencial; LL, Log-logística; WMLD, Weibull modificada de longa duração; WL, Weibull longa; EL, Exponencial longa

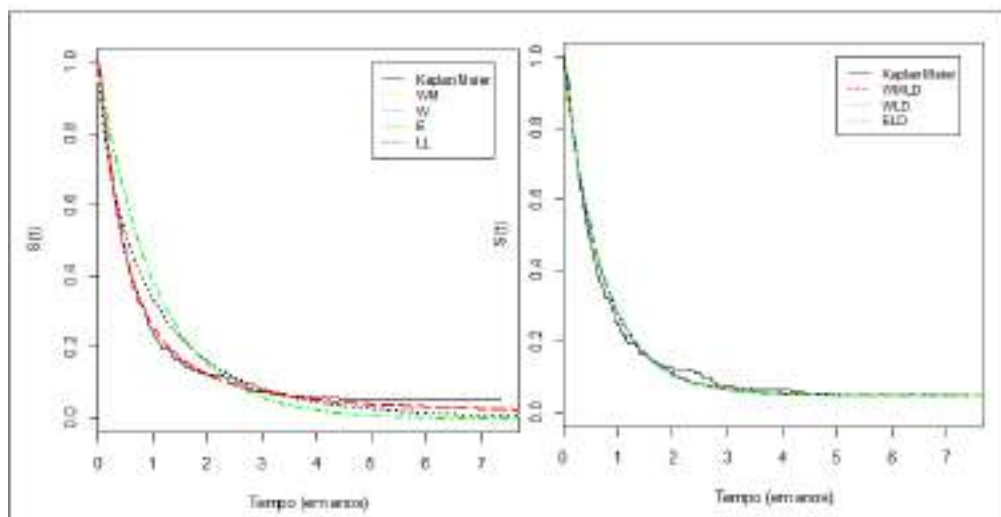


Figura 3 - Gráficos TTTplot (*total time on test - plotting*)

6.3 Etapa I: Análises de regressão (desenvolvimento)

Após as análises de regressão (paramétrica e semi-paramétrica) foram obtidos 8 potenciais modelos prognósticos refinados (sendo 4 por regressão de Cox [reg-Cox] e 4 por regressão de Log-Logística [reg-LLog]), baseados na versão original do NPB. Sendo eles, Modelo A: Variáveis laboratoriais com a variável 'metástase' discriminada por sítios (**Tabelas 4 e 5**); Modelo B: Variáveis laboratoriais sem a discriminação dos sítios de metástases (**Tabelas 6 e 7**); Modelo C: Variável 'metástases' discriminadas por sítios e sem variáveis laboratoriais (**Tabelas 8 e 9**); Modelo D: Sem variáveis laboratoriais e sem a discriminação dos sítios de metástases (**Tabelas 10 e 11**).

O Modelo A incluiu como variáveis: sexo masculino; doença loco regional; metástase para fígado; metástase para osso; metástase para sistema nervoso central (SNC); metástase para peritônio; metástase para adrenal e/ou baço e/ou rim; metástase para músculo e/ou subcutâneo; ECOG; contagem de leucócitos e albumina para ambas as regressões, acrescentando-se a variável 'idade' para o modelo obtido por regressão Log-Logística.

O Modelo B incluiu como variáveis: sexo masculino; número de sítios com metástase; ECOG; contagem de leucócitos e albumina para ambas as regressões, acrescentando-se a variável 'idade' para o modelo obtido por regressão Log-Logística.

O Modelo C incluiu como variáveis, para ambas as regressões: sexo masculino; doença loco regional; metástase para fígado; metástase para osso; metástase para SNC; metástase para peritônio; metástase para adrenal e/ou baço e/ou rim; metástase para músculo e/ou subcutâneo; tratamento antineoplásico e ECOG.

O Modelo D incluiu como variáveis, para ambas as regressões: sexo masculino; doença loco regional; número de sítios com metástases; tratamento antineoplásico e ECOG.

Tabela 4 - Modelo A: Variáveis laboratoriais com a variável 'metástase' discriminada por sítios, avaliadas pela regressão de Cox.

Variável	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor
Sexo Masculino	2,13 (1,50 – 3,03)	0,000024
Doença loco regional	1,50 (1,05 – 2,16)	0,0279
Metástase para Fígado	1,39 (0,93 – 2,09)	0,108
Metástase para Osso	1,91 (1,30 – 2,82)	0,00098
Metástase para SNC	3,05 (1,64 – 5,68)	0,000431
Metástase para Peritônio	2,14 (1,23 – 3,71)	0,00716
Metástase para Adrenal e/ou Baço e/ou Rim	1,96 (1,06 – 3,62)	0,0318
Metástase para Músculo e/ou Subcutâneo	2,26 (1,40 – 3,65)	0,000825
ECOG 1	1,86 (0,95 – 3,66)	0,0703
ECOG 2	3,44 (1,71 – 6,92)	0,000532
ECOG 3	8,10 (3,54 – 18,5)	7,01E-07
Contagem de Leucócitos (/mm ³)	1,04 (0,99 – 1,09)	0,108
Albumina (g/dL)	0,36 (0,26 – 0,49)	1,34E-10

IC, intervalo de confiança; SNC, sistema nervoso central.

Tabela 5 - Modelo A: Variáveis laboratoriais com a variável ‘metástase’ discriminada por sítios, avaliadas pela regressão de Log-Logística (IC 95%).

Variável	Valor	Erro Padrão	p-valor
<i>(Intercept)</i>	1,22	0,681	0,0734
Sexo Masculino	-0,406	0,14	0,00376
Doença loco regional	-0,284	0,148	0,0554
Metástase para Fígado	-0,304	0,152	0,046
Metástase para Osso	-0,425	0,159	0,00767
Metástase para SNC	-0,829	0,25	0,00092
Metástase para Peritônio	-0,33	0,21	0,117
Metástase para Adrenal e/ou Baço e/ou Rim	-0,417	0,242	0,0845
Metástase para Músculo e/ou Subcutâneo	-0,521	0,184	0,00452
ECOG 1	-0,51	0,282	0,0701
ECOG 2	-0,947	0,288	0,00102
ECOG 3	-1,29	0,337	0,000129
Contagem de Leucócitos (/mm ³)	-0,044	0,019	0,0196
Albumina (g/dL)	0,725	0,110	4,47e-11
Idade (anos)	-0,009	0,006	0,0855
Log(<i>scale</i>)	-0,716	0,063	6,61e-30

IC, intervalo de confiança; SNC, sistema nervoso central.

Tabela 6 - Modelo B: Variáveis laboratoriais sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Cox.

Variável	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor
Sexo Masculino	1,95 (1,41 – 2,69)	4,76e-05
Número de sítios com metástase	1,34 (1,21 – 1,49)	2,72e-08
ECOG 1	1,62 (0,827 – 3,16)	0,16
ECOG 2	2,7 (1,36 – 5,39)	0,00466
ECOG 3	6,68 (3 – 14,9)	3,4e-06
Contagem de Leucócitos (/mm ³)	1,06 (1,02 – 1,11)	0,00303
Albumina (g/dL)	0,394 (0,295 – 0,525)	2,36e-10

IC, intervalo de confiança.

Tabela 7 - Modelo B: Variáveis laboratoriais sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Log-Logística (IC 95%).

Variável	Valor	Erro Padrão	p-valor
(Intercept)	0,923	0,669	0,168
Sexo Masculino	-0,4	0,139	0,00398
Número de sítios com metástase	-0,236	0,0464	0,000000361
ECOG 1	-0,45	0,29	0,121
ECOG 2	-0,885	0,296	0,00274
ECOG 3	-1,34	0,346	0,000102
Contagem de Leucócitos (/mm ³)	-0,0492	0,018	0,0063
Albumina (g/dL)	0,761	0,111	6,23e-12
Idade (anos)	-0,00839	0,00591	0,155
Log(scale)	-0,67	0,0628	1,44e-26

IC, intervalo de confiança.

Tabela 8 - Modelo C: Variável 'metástases' discriminadas por sítios e sem variáveis laboratoriais, avaliadas pela regressão de Cox.

Variável	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor
Sexo Masculino	1,72 (1,25 – 2,35)	0,000792
Doença loco regional	1,78 (1,29 – 2,46)	0,000414
Metástase para Fígado	2,35 (1,65 – 3,35)	2,29e-06
Metástase para Osso	1,59 (1,14 – 2,21)	0,0063
Metástase para SNC	2,26 (1,26 – 4,04)	0,00626
Metástase para Peritônio	2,61 (1,59 – 4,27)	0,000136
Metástase para Adrenal e/ou Baço e/ou Rim	2,21 (1,26 – 3,86)	0,00558
Metástase para Músculo e/ou Subcutâneo	2,52 (1,62 – 3,93)	4,14e-05
Tratamento antineoplásico	1,51 (1,13 – 2,02)	0,00534
ECOG 1	1,46 (0,805 – 2,65)	0,213
ECOG 2	3,02 (1,62 – 5,61)	0,000482
ECOG 3	6 (2,91 – 12,4)	1,21e-06

IC, intervalo de confiança; SNC, sistema nervoso central.

Tabela 9 - Modelo C: Variável 'metástases' discriminadas por sítios e sem variáveis laboratoriais, avaliadas pela regressão de Log-Logístico (IC 95%).

Variável	Valor	Erro Padrão	p-valor
<i>(Intercept)</i>	3,56	0,298	5,33e-33
Sexo Masculino	-0,418	0,142	0,00321
Doença loco regional	-0,457	0,152	0,0027
Metástase para Fígado	-0,658	0,152	0,0000157
Metástase para Osso	-0,297	0,166	0,0748
Metástase para SNC	-0,781	0,268	0,00352
Metástase para Peritônio	-0,57	0,223	0,0108
Metástase para Adrenal e/ou Baço e/ou Rim	-0,719	0,249	0,00384
Metástase para Músculo e/ou Subcutâneo	-0,613	0,194	0,00155
Tratamento antineoplásico	-0,377	0,141	0,00761
ECOG 1	-0,274	0,275	0,319
ECOG 2	-0,923	0,284	0,00115
ECOG 3	-1,44	0,341	0,0000242
Log(<i>scale</i>)	-0,567	0,0591	9,25e-22

IC, intervalo de confiança; SNC, sistema nervoso central.

Tabela 10 - Modelo D: Sem variáveis laboratoriais e sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Cox.

Variável	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor
Sexo Masculino	1,55 (1,15 – 2,08)	0,00381
Doença loco regional	1,26 (0,934 – 1,7)	0,13
Número de sítios com metástases	1,48 (1,33 – 1,63)	3,11e-14
Tratamento antineoplásico	1,66 (1,24 – 2,23)	0,000623
ECOG 1	1,25 (0,696 – 2,25)	0,453
ECOG 2	2,39 (1,31 – 4,38)	0,00453
ECOG 3	5,2 (2,55 – 10,6)	5,46e-06

IC, intervalo de confiança.

Tabela 11 - Modelo D: Sem variáveis laboratoriais e sem a discriminação dos sítios de metástases, avaliadas pela regressão de Log-Logística (IC 95%).

Variável	Valor	Erro Padrão	P valor
(Intercept)	3,56	0,316	2,15e-29
Sexo Masculino	-0,436	0,148	0,0033
Número de sítios com metástases	-0,321	0,0476	1,56e-11
Tratamento antineoplásico	-0,466	0,148	0,00166
ECOG 1	-0,23	0,29	0,429
ECOG 2	-0,895	0,297	0,00257
ECOG 3	-1,67	0,357	0,00000295
Log(scale)	-0,502	0,0586	9,86e-18

IC, intervalo de confiança.

6.4 Etapa I: Análises de discriminação e calibração (validação)

As análises de validação para os modelos A (**Tabela 12**) e B (**Tabela 13**), propostos para ‘versão completa’ (contendo variáveis clínicas e laboratoriais) apresentaram resultados satisfatórios e semelhantes para discriminação e calibração. O modelo A (reg-Cox) apresentou um C-index (habilidade preditiva da ferramenta) de 0,778 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,79, 0,74 e 0,73 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. O modelo A (reg-LLog) apresentou um C-index de 0,779 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,79, 0,73 e 0,72 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. Ambos mostraram bom resultado de calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow ($p=0,208$ e $0,999$, respectivamente). O modelo B (reg-Cox) apresentou um C-index de 0,765 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,80, 0,74 e 0,74 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. O modelo B (reg-LLog) apresentou um C-index de 0,764 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,79, 0,74 e 0,74 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. Ambos mostraram bom resultado de calibração ($p=0,479$ e $0,999$, respectivamente).

As análises de validação para os modelos C (**Tabela 14**) e D (**Tabela 15**), propostos para ‘versão clínica’ (contendo apenas variáveis clínicas, sem contemplar as laboratoriais) apresentaram resultados satisfatórios e semelhantes para discriminação e calibração, sem

perder habilidade preditiva quando comparados com as ‘versões completas’. O modelo C (reg-Cox) apresentou um C-index de 0,739 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,77, 0,74 e 0,71 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. O modelo C (reg-LLog) apresentou um C-index de 0,741 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,79, 0,75 e 0,72 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. Ambos mostraram bom resultado de calibração ($p=0,274$ e $0,999$, respectivamente). O modelo D (reg-Cox) apresentou um C-index de 0,709 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,77, 0,74 e 0,73 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. O modelo D (reg-LLog) apresentou um C-index de 0,711 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,79, 0,75 e 0,74 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. Ambos mostraram bom resultado de calibração ($p=0,069$ e $0,999$, respectivamente).

Tabela 12 - Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos A (IC 95%).

	Características	Global	30 dias	90 dias	180 dias
Modelo A - Cox	Área sob a curva ROC	0,800	0,795	0,742	0,732
	AIC	1.417,820	1.417,820	1.417,820	1.417,820
	K-S (D)	0,474	0,551	0,405	0,420
	K-S (p-valor)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	0,778 ^a	0,778 ^a	0,778 ^a	0,778 ^a
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	0,208	0,208	0,208	0,208
Modelo A - LLog	Área sob a curva ROC	-	0,793	0,734	0,722
	AIC	-	1.039,331	1.039,331	1.039,331
	K-S (D)	-	0,536	0,388	0,381
	K-S (p-valor)	-	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	-	0,779 ^a	0,779 ^a	0,779 ^a
	Hosmer-Lemeshow (x-squared)	-	-135,418	-135,418	-135,418
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	-	0,999	0,999	0,999

IC, intervalo de confiança; ROC, *receiver operating characteristic*; AIC, *Akaike Information Criterion*; K-S, Kolmogorov-Smirnov; ^aC-index é uma medida de valor geral que independe do momento de avaliação.

Tabela 13 - Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos B (IC 95%).

	Características	Global	30 dias	90 dias	180 dias
Modelo B - Cox	Área sob a curva ROC	0,781	0,801	0,747	0,747
	AIC	1.427,695	1.427,695	1.427,695	1.427,695
	K-S (D)	0,455	0,528	0,386	0,401
	K-S (p-valor)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	0,765 ^a	0,765 ^a	0,765 ^a	0,765 ^a
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	0,479	0,479	0,479	0,479
Modelo B - LLog	Área sob a curva ROC	-	0,790	0,739	0,739
	AIC	-	1.042,204	1.042,204	1.042,204
	K-S (D)	-	0,502	0,371	0,385
	K-S (p-valor)	-	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	-	0,764 ^a	0,764 ^a	0,764 ^a
	Hosmer-Lemeshow (x-squared)	-	-135,424	-135,424	-135,424
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	-	0,999	0,999	0,999

IC, intervalo de confiança; ROC, *receiver operating characteristic*; AIC, *Akaike Information Criterion*; K-S, Kolmogorov-Smirnov; ^aC-index é uma medida de valor geral que independe do momento de avaliação.

Tabela 14 - Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos C (IC 95%).

	Características	Global	30 dias	90 dias	180 dias
Modelo C - Cox	Área sob a curva ROC	0,860	0,776	0,739	0,708
	AIC	1.733,668	1.733,668	1.733,668	1.733,668
	K-S (D)	0,596	0,478	0,394	0,349
	K-S (p-valor)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	0,739 ^a	0,739 ^a	0,739 ^a	0,739 ^a
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	0,274	0,274	0,274	0,274
Modelo C - LLog	Área sob a curva ROC	-	0,789	0,748	0,719
	AIC	-	1.267,577	1.267,577	1.267,577
	K-S (D)	-	0,498	0,399	0,360
	K-S (p-valor)	-	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	-	0,741 ^a	0,741 ^a	0,741 ^a
	Hosmer-Lemeshow (x-squared)	-	-164,352	-164,352	-164,352
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	-	0,999	0,999	0,999

IC, intervalo de confiança; ROC, *receiver operating characteristic*; AIC, *Akaike Information Criterion*; K-S, Kolmogorov-Smirnov; ^aC-index é uma medida de valor geral que independe do momento de avaliação.

Tabela 15 - Análises de validação (calibração e discriminação) dos Modelos D (IC 95%).

	Características	Global	30 dias	90 dias	180 dias
Modelo D - Cox	Área sob a curva ROC	0,820	0,775	0,742	0,731
	AIC	1.749,239	1.749,239	1.749,239	1.749,239
	K-S (D)	0,517	0,473	0,387	0,375
	K-S (p-valor)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	0,709 ^a	0,709 ^a	0,709 ^a	0,709 ^a
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	0,069	0,069	0,069	0,069
Modelo D - LLog	Área sob a curva ROC	-	0,792	0,749	0,739
	AIC	-	1.277,897	1.277,897	1.277,897
	K-S (D)	-	0,484	0,400	0,374
	K-S (p-valor)	-	<0,001	<0,001	<0,001
	C-index	-	0,711 ^a	0,711 ^a	0,711 ^a
	Hosmer-Lemeshow (x-squared)	-	-165,804	-165,804	-165,804
	Hosmer-Lemeshow (p-valor)	-	0,999	0,999	0,999

IC, intervalo de confiança; ROC, *receiver operating characteristic*; AIC, *Akaike Information Criterion*; K-S, Kolmogorov-Smirnov; ^aC-index é uma medida de valor geral que independe do momento de avaliação.

6.5 Curvas de sobrevida global dos possíveis modelos prognósticos

A análise de sobrevida global, apresentada nas curvas Kaplan-Meier, foi realizada em relação aos percentis da pontuação total apresentada pelos participantes na amostra de validação. Ou seja, o percentil 25 (p25) representa uma pontuação total de 125 para o modelo e o percentil 75 (p75) uma pontuação total de 175. Todas apresentam poder discriminativo e significância estatística ($P < 0,01$).

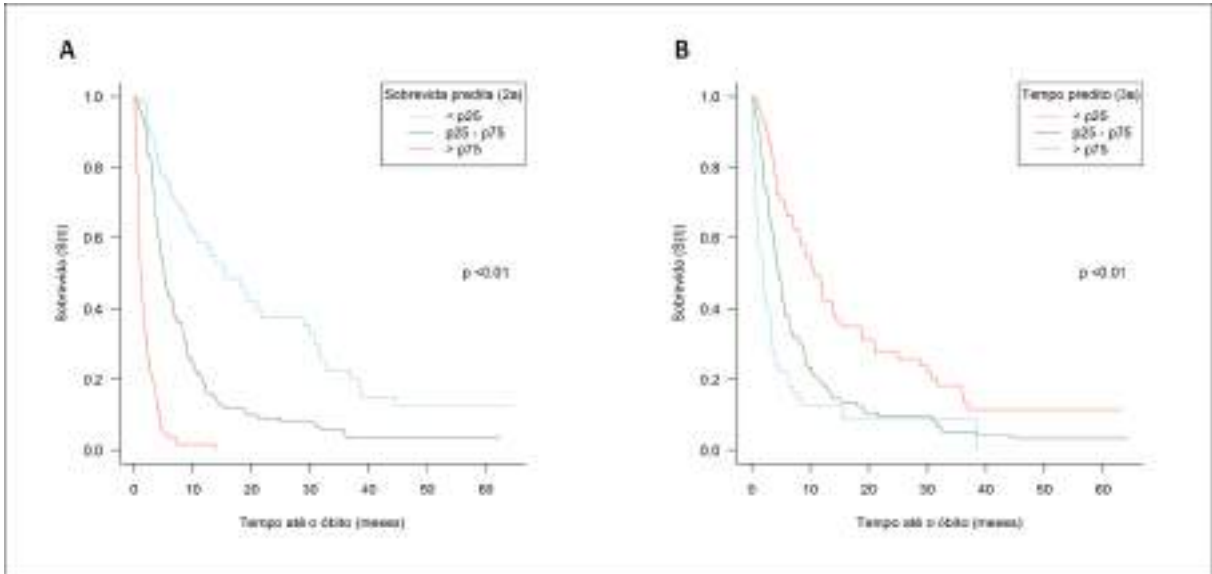


Figura 4 - Curvas de Sobrevida Global para o Modelo A de acordo com percentis: 4A- Modelo A por regressão de Cox; 4B- Modelo A por regressão Log-Logística.

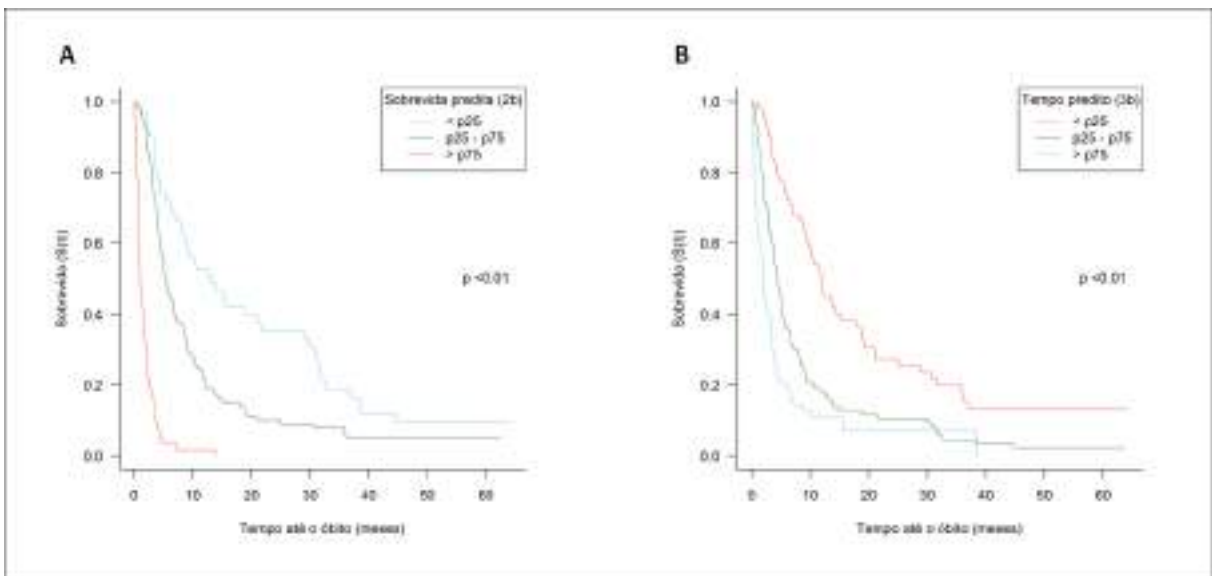


Figura 5 - Curvas de Sobrevida Global para o Modelo B de acordo com percentis: 5A- Modelo B por regressão de Cox; 5B- Modelo B por regressão Log-Logística.

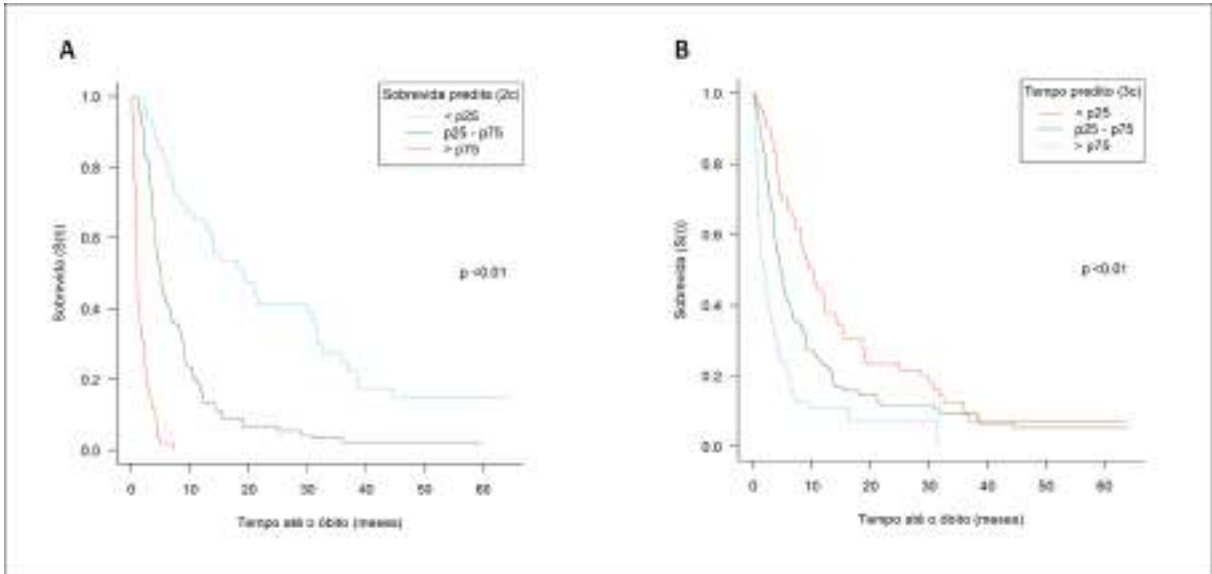


Figura 6 - Curvas de Sobrevida Global para o Modelo C de acordo com percentis: 6A- Modelo C por regressão de Cox; 6B- Modelo C por regressão Log-Logística.

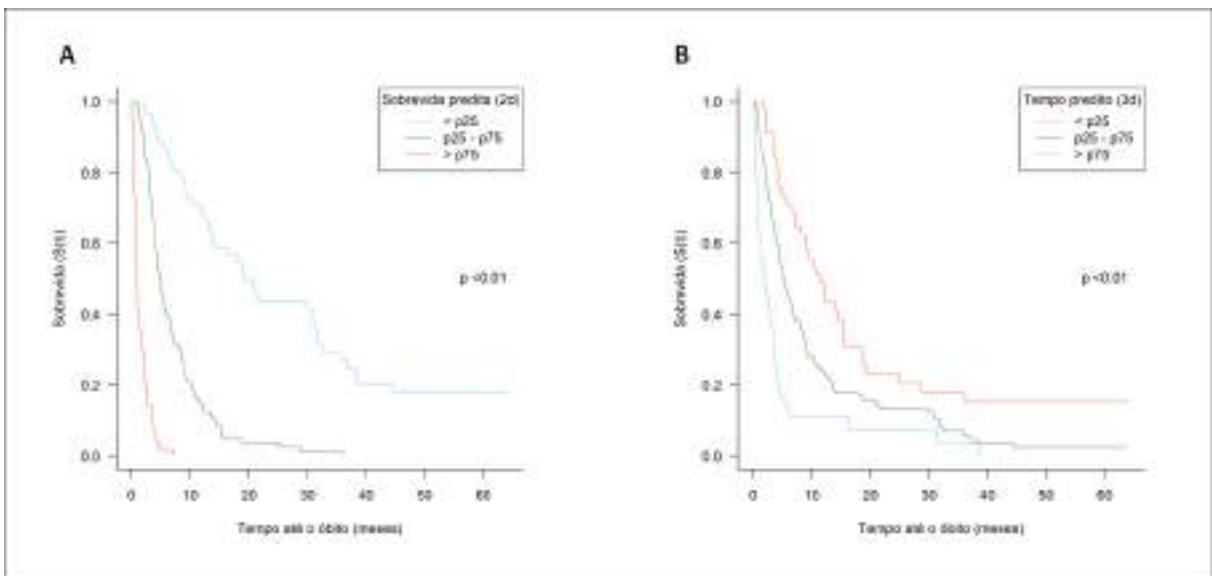


Figura 7 - Curvas de Sobrevida Global para o Modelo D de acordo com percentis: 7A- Modelo D por regressão de Cox; 7B- Modelo D por regressão Log-Logística.

6.6 Etapa I: Aplicativo para smartphone: HAplog

Após a obtenção dos possíveis novos modelos prognósticos, devido à similaridade entre os resultados de calibração e discriminação entre os pares (reg-Cox e reg-LLog), optou-se por utilizar os modelos obtidos pela regressão de Cox, por esta apresentar maior facilidade e rapidez no cálculo transcrito em linguagem computacional.

Dentre os modelos obtidos, aqueles com a discriminação de sítios de metástases apresentaram melhores valores de C-index. Dessa forma selecionados os modelos A (como versão completa) e C (como versão clínica). Sendo assim, o modelo 'versão completa' compõem-se de 6 parâmetros: sexo, presença de doença loco regional, locais de metástase (fígado; osso; SNC; peritônio; adrenal e/ou baço e/ou rim; músculo e/ou subcutâneo), ECOG-PS, contagem de leucócitos e concentração sérica de albumina. O modelo 'versão clínica' compõem-se de 5 parâmetros: comparado com a 'versão completa', houve inclusão da variável 'tratamento antineoplásico' e exclusão de 'contagem de glóbulos brancos' e 'concentração sérica de albumina'.

O aplicativo foi elaborado contemplando todas as variáveis, porém, caso ocorra ausência de uma das duas variáveis laboratoriais, o software procede com o cálculo baseado na 'versão clínica'; por outro lado, caso haja disponibilidade de dados clínicos e laboratoriais, o resultado a ser obtido é baseado no cálculo da 'versão completa'.

O HAplog foi desenvolvido por uma empresa terceirizada, especializada em Design e desenvolvimento sob medida de aplicativos mobile, chamada JERA (<https://jera.com.br/>). O dispositivo já está disponível para download nas plataformas Android e IOS, sem custo. Atualmente, duas versões estão disponíveis, em língua portuguesa e inglesa; a versão em inglês é automaticamente baixada em smartphones configurados em qualquer língua que não seja a portuguesa.

Foi realizado, como forma de proteção intelectual, o depósito da marca 'HAplog' e a inscrição do programa de computador no INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), sob o número de processo BR512020001581-6, no dia 14/07/2020 (ANEXO).

O aplicativo possui um *front-end* (interface do usuário) intuitivo e de fácil entendimento, constituído por uma tela inicial com um 'texto de abertura', contendo

informações em linhas gerais sobre o aplicativo que irá ser executado e um botão de ‘aceite’ para poder prosseguir.

Texto de abertura: “O HAprog é um aplicativo médico para o uso de profissionais da saúde, capaz de estimar a sobrevida de pacientes com câncer avançado e auxiliar no prognóstico oncológico. Foi desenvolvido com base em uma população de pacientes ambulatoriais com tumores sólidos em uma instituição terciária especializada na assistência oncológica. Os resultados obtidos são estimativas estatísticas e estão sujeitos a uma margem de erro, podendo não representar a realidade. Deve assim, ser utilizado com cautela e de forma complementar a outras métricas clínico-laboratoriais para interpretação e tomada de decisão. Idealizado e desenvolvido por especialistas na área.”

Sendo assim, em seguinte uma tela com as variáveis para o cálculo do prognóstico e um botão ‘calcular prognóstico’ e a tela final com os resultados obtidos (em forma numérica e gráfica). Em todas as telas há um ícone ‘i’ (informações) que quando selecionado, direcionará o usuário a uma tela de sobreposição constando informações técnicas sobre o estudo que possibilitou a criação do produto, seus autores e explicações sobre como obter as variáveis de forma adequada. O texto também é disponível em web pelo endereço <https://hospitaldeamor.com.br/site/artigos/sobre-o-haprog/>. Além disso, um link sobre ‘termos de uso’ (<https://hospitaldeamor.com.br/site/artigos/termos-de-uso-de-aplicativo-haprog/>) e ‘políticas de privacidade’ (<https://hospitaldeamor.com.br/site/artigos/politica-de-privacidade-app-haprog/>), está disponível na porção inferior da tela de ‘informações’.

A ferramenta de cálculo foi desenvolvida para ser executada em modo *off-line* (sem a necessidade de acesso à internet após sua instalação no dispositivo móvel). Não há a retenção de informações para confecção de banco de dados. Está disponível apenas em língua portuguesa até o presente momento, no entanto, encontra-se em andamento revisão do aplicativo para disponibilização de versões também na língua inglesa. A **Figura 8** mostra algumas interfaces do aplicativo.

The image displays three sequential screenshots of the HAprog web application interface, labeled A, B, and C.

- Screenshot A:** Shows the input form for clinical and laboratory variables. Fields include:
 - Sexo: Masculino
 - Presença de tumor primário: Sim
 - Performance Status (ECOG-PS): 0
 - Tratamento anti-neoplástico em curso: Sim
 - Contagem absoluta de leucócitos (mm³): Quantidade em (/mm³)
 - Albumina (g/dL): Quantidade em (g/dL)
 A "Próximo" button is at the bottom.
- Screenshot B:** Shows the selection of metastasis sites. The "Sítios de metástases" section includes checkboxes for:
 - Sistema Nervoso Central (SNC)
 - Pulmão
 - Fígado
 - Baço, Adrenal e/ou rim
 - Peritônio
 - Osso
 - Músculo, pele e/ou subcutâneo
 A "Calcular Prognóstico" button is at the bottom.
- Screenshot C:** Shows the prognostic results. A bar chart displays survival probabilities:
 - 30 dias: 90%
 - 90 dias: 54%
 - 180 dias: 17%
 Below the chart, "Cenários Possíveis" are listed:
 - Pior: 23 dias
 - Esperado: 47 a 188 dias
 - Melhor: 282 dias
 A "Novo cálculo" button with a refresh icon is at the bottom.

Figura 8 - Interfaces do HAprog: 8A- variáveis clínicas e laboratoriais; 8B- sítios de metástases; 8C- resultados prognósticos.

6.7 Etapa II: Caracterização da casuística

Todos os 255 pacientes foram avaliados pelo HAprog versão clínica e aqueles com disponibilidade das variáveis laboratoriais, também foram avaliados pela versão completa (N=133). Eram pacientes em sua maioria do sexo feminino, a maior parte apresentou ECOG-PS entre 1-2 e cerca de metade deles encontrava-se em tratamento antineoplásico sistêmico. A maioria dos pacientes apresentava evidência de doença locoregional e os principais sítios com metástases evidenciados foram pulmão, osso e fígado. As demais características estão detalhadas na **Tabela 16**.

Tabela 16 – Características dos pacientes avaliados pelo HAprog nas versões completa e clínica.

Características	HAprog versão completa (n = 133)		HAprog versão clínica (n = 255)	
	N	%	N	%
Idade				
Mediana	57,9	(22,5 – 85,2)	59,2	(22,4 – 86,4)
Sexo				
Feminino	83	62,4	147	57,6
Masculino	50	37,6	108	42,4
Tratamento Antineoplásico				
Sim	63	47,4	134	52,5
Não	70	52,6	121	47,5
Contagem de Leucócitos (/mm ³)				
Mediana (min-max)	8850	(1800 – 34890)	-	-
Albumina sérica (g/dL)				
Mediana (min-max)	3,3	(2 – 4,9)	-	-
ECOG-PS				
0	11	8,3	12	4,7
1	32	24,1	75	29,4
2	49	36,8	91	35,7
3	41	30,8	77	30,2
Sítio primário tumoral				
Mama	35	26,3	47	18,4
TGI alto	14	10,5	43	16,9
Cabeça e Pescoço	19	14,3	32	12,5
TGI baixo	10	7,5	20	7,8
Pulmão	17	12,8	37	14,5
Urológico	17	12,8	22	8,6
Ginecológico	21	15,8	54	21,3
Doença locoregional presente				
Sim	91	68,4	192	75,3

(continua na próxima página)

Tabela 16 (Continuação) - Características dos pacientes avaliados pelo HAprog nas versões completa e clínica.

Características	HAprog versão completa (n = 133)		HAprog versão clínica (n = 255)	
	N	%	N	%
Sítios com metástases				
Pulmão	47	35,3	94	36,8
Fígado	42	31,6	82	32,1
Osso	73	54,9	89	34,9
SNC	18	13,5	33	12,9
Outros	70	52,6	119	46,6
Peritônio	18	13,5	43	16,8
Baço e/ou Adrenal e/ou Rim	10	7,6	20	7,8
Músculo e/ou Pele e/ou Subcutâneo	12	9	21	8,2

ECOG-PS, índice de desempenho funcional do Eastern Cooperative Oncology Group; (-), dados não aplicáveis; TGI, trato gastro intestinal; SNC, sistema nervosa central.

6.8 Etapa II: Curvas de sobrevida global para o HAprog versões completa e clínica

A análise dos tempos de sobrevivência global, apresentada nas curvas Kaplan-Meier, foi realizada em relação aos percentis da pontuação total apresentada pelos participantes na amostra de validação. Todas apresentam poder discriminativo e significância estatística ($p < 0,01$).

A sobrevida global mediana (SGm) dos pacientes avaliados pelo HAprog na versão completa (N=133) foi de 63 (IC 95%: 53-80) dias. Em relação aos percentis $<p_{25}$, p_{25-75} e $>p_{75}$, as SGm foram em dias (IC 95%), respectivamente, 124 (81-198), 70 (55-104) e 29 (18-42), com $p < 0,001$.

Todos os 255 pacientes puderam ser avaliados pelo HAprog na versão clínica. A sobrevida global mediana (SGm) foi de 82 (72-105) dias. Em relação aos percentis $<p_{25}$, p_{25-75} e $>p_{75}$, as SGm foram em dias (IC 95%), respectivamente, 180 (144-206), 79 (62-108), e 42 (31-63), com $p < 0,001$.

As curvas de sobrevida global, de acordo com os percentis para as versões completa e clínica do HAprog, estão apresentadas na **Figura 9**.

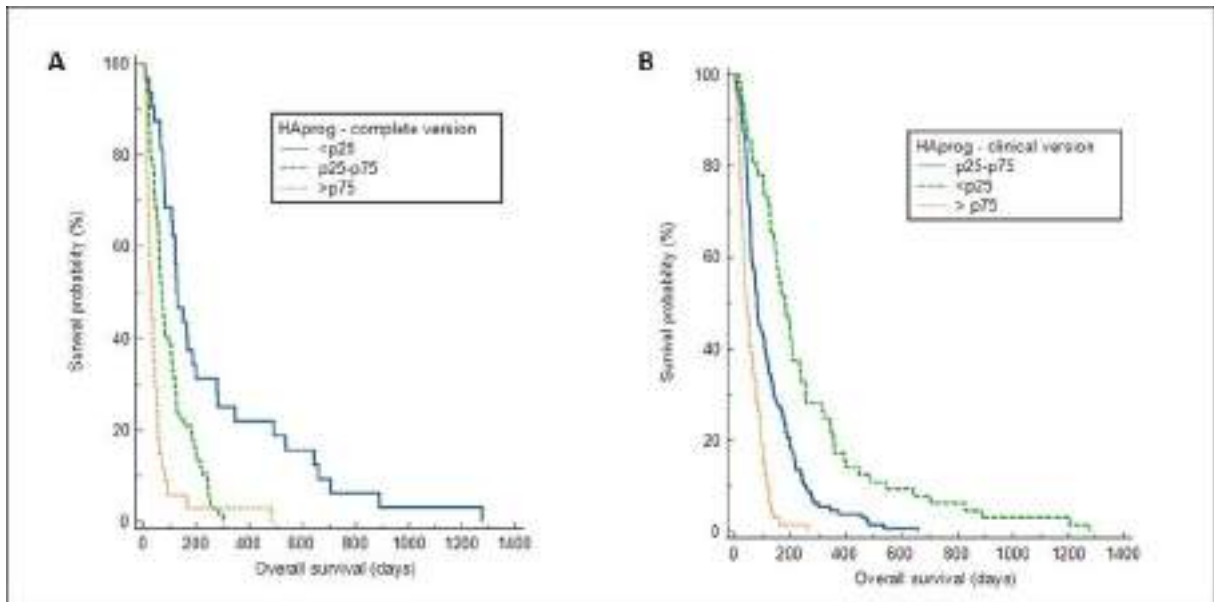


Figura 9 - Curvas de Sobrevida Global para o HAprog de acordo com percentis: 9A- versão completa; 9B- versão clínica.

6.9 Etapa II: Análises de calibração e discriminação (validação)

As análises de validação para o HAprog versões completa e clínica (**Tabela 17**) apresentaram resultados satisfatórios e semelhantes para discriminação e calibração.

O HAprog versão completa apresentou um C-index (habilidade preditiva da ferramenta) de 0,698 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,76, 0,78 e 0,77 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. O HAprog versão clínica apresentou um C-index de 0,684 e valores da área sob a curva (AUC) da curva ROC 0,76, 0,75 e 0,78 nos 30, 90 e 180 dias, respectivamente. Ambas as versões mostraram bons resultados de calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow nos 30, 90 e 180 dias.

Os valores de AUC da curva ROC em 30, 90 e 180 dias para o HAprog, nas versões completa e clínica, estão apresentados nas **Figuras 10 e 11**, respectivamente.

Os casos com disponibilidade de valores de Albumina sérica e Leucócitos totais (N=133) que puderam ser avaliados pelo HAprog versão completa, também foram avaliados pela versão clínica (omitindo-se as variáveis laboratoriais). A comparação do valor de

acurácia entre as versões não mostrou diferença estatística para nenhum dos estratos de dias (30, 90 ou 180). Essas análises estão demonstradas na **Figura 12**.

Tabela 17 - Análises de validação (calibração e discriminação) do HAprog nas versões completa e clínica (95% IC).

Características	30 dias	90 dias	180 dias
HAprog versão Completa			
Área sobre a curva ROC	0,764	0,781	0,766
Sensibilidade	70,59%	74,07%	64,49%
Especificidade	78,79%	76,92%	84,62%
C-index	0,698 ^a	0,698 ^a	0,698 ^a
Hosmer-Lemeshow	p= 0,292	p= 0,164	p= 0,079
HAprog versão Clínica			
Área sobre a curva ROC	0,758	0,752	0,789
Sensibilidade	48,84%	78,79%	69,95%
Especificidade	92,02%	62,90%	82,54%
C-index	0,684 ^a	0,684 ^a	0,684 ^a
Hosmer-Lemeshow	p= 0,540	p= 0,461	p= 0,583

IC, (intervalo de confiança); ROC, receiver operating characteristic; ^aC-index é uma medida geral independente do momento avaliado.

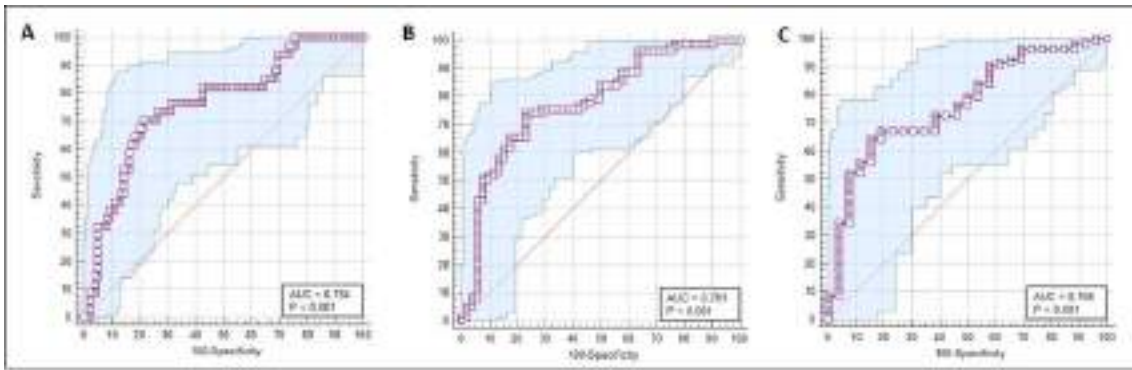


Figura 10 - Área sobre a curva ROC para o HAprog versão completa: 10A- 30 dias; 10B- 90 dias; 10C- 180 dias.

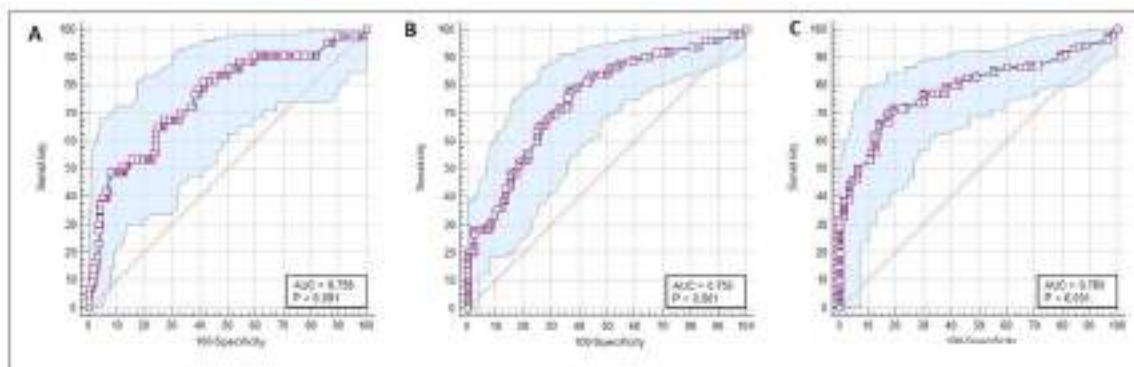


Figura 11 - Área sobre a curva ROC para o HAprog versão clínica: 11A- 30 dias; 11B- 90 dias; 11C- 180 dias.

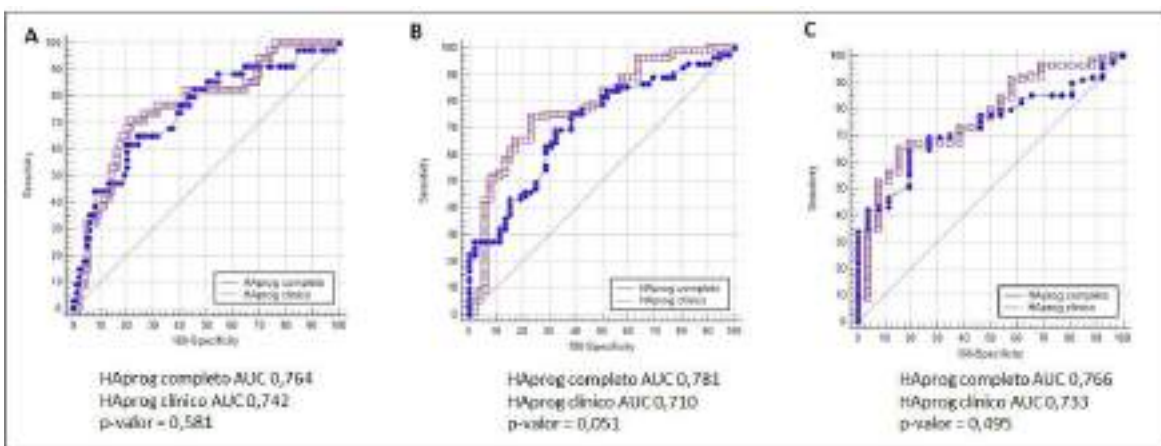


Figura 12 - Comparações das curvas AUC sobre a curva ROC entre as versões completa e clínica do HAprog: 12A- 30 dias; 12B- 90 dias; 12C- 180 dias.

6.10 Etapa II: Concordância entre as estimativas prognósticas do HAprog e a sobrevida real

A concordância absoluta entre o tempo real de sobrevivência e o intervalo entre os cenários esperados (inferior e superior) resultou em uma taxa de concordância de 65,9% (IC 95%: 60,1% - 71,9%). Já a concordância entre o tempo real de sobrevivência e o intervalo entre o pior e o melhor cenários, resultou em uma taxa de concordância de 92,2% (IC 95%: 88,5% - 95,4%).

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, com base no Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB), foram desenvolvidos modelos prognósticos capazes de prognosticar com adequadas calibração e discriminação os tempos de sobrevivência de pacientes com tumores sólidos avançados. Estes modelos prognósticos foram incluídos em um aplicativo, denominado HAprog, de fácil manejo, gratuito, utilizável em formato *offline* e disponível em Inglês e Português. O HAprog pode ser utilizado para auxiliar os médicos a estimar a sobrevida de pacientes ambulatoriais com câncer avançado, particularmente aqueles no último ano de sobrevivência.

7.1 HAprog e os modelos prognósticos

Modelos prognósticos foram desenvolvidos e validados no cenário de cuidados paliativos, melhorando a precisão de previsão e auxiliando os profissionais da saúde a planejar a jornada dos pacientes. O *Palliative Performance Scale* (PPS),⁴¹ *Palliative Prognostic Score* (PaP),⁴⁸ *Palliative Prognostic Index* (PPI),⁵³ *Objective Prognostic Score* (OPS)⁷⁴ e *Prognosis in Palliative Care Study Predictor* (PiPS)⁷⁵ foram desenvolvidos e validados para pacientes com poucos meses de expectativa de vida. Em contraste, o *Glasgow Prognostic Score*,⁷⁶ o Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB)⁶² e a ferramenta prognóstica PRONOPALL⁵⁹ foram desenvolvidas em pacientes com câncer avançado com expectativa de vários meses de sobrevida. Interessante notar que as acurácias de predição aumentam quanto mais próximo o paciente estiver do final de vida.

Os modelos prognósticos citados anteriormente, variam em função das variáveis incluídas; algumas são objetivas (como exames laboratoriais) e outras subjetivas (como sintomas, expectativas clínicas de sobrevivência, etc.). Idealmente, uma ferramenta prognóstica deve ser de simples obtenção, acurada e objetiva. Ferramentas subjetivas provavelmente apresentarão menor calibração dos modelos. A **Tabela 18** detalha as principais ferramentas prognósticas em função de suas variáveis preditoras. É possível observar que a maioria das ferramentas utiliza uma escala de funcionalidade, sintomas e alguma variável relacionada com inflamação sistêmica (PCR, albumina, leucócitos).

Tabela 18 - Ferramentas prognósticas em função de suas variáveis preditoras

Características	PPS	PaP	D- PaP	PPI	PPI ECOG	OPS	PiPS A 14	PiPS A 56	PiPS B 14	PiPS B 56	GPS	NFRCHOW	PPT	NPE	NPB	HAprog Completo	HAprog Clínico
	Semanas a Dias de expectativa de vida										Meses de expectativa de vida						
Número de variáveis	1	6	7	5	5	7	10	10	12	12	2	3	4	4	5	6	5
Variáveis Clínicas																	
Sexo															•	•	•
Performance status	•	•	•	•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•
	PPS	KPS	KPS	PPS	ECOG	ECOG	ECOG	ECOG	ECOG			KPS	KPS	ECOG	KPS	ECOG	ECOG
Delirium			•	•	•		•	•	•								
Dispneia		•	•	•	•	•	•	•	•								
Anorexia		•	•	•	•	•	•	•	•								
Perda ponderal								•									
Disfagia							•										
Edema				•	•												
Cansaço										•							
PGC							•	•	•	•							
Pulso							•	•	•	•							
ECS		•	•														
Variáveis de doença																	
Ca de mama								•				•					
Ca genital masculino								•		•							
MTX a distância							•	•	•			•		•	•	•	•
MTX hepáticas							•	•									
MTX óssea							•		•			•					
Doença locoregional															•	•	•
Tto antineoplásico																	•

(continua na próxima página)

Tabela 18 (continuação) - Ferramentas prognósticas em função de suas variáveis preditoras

Características	PPS	PaP	D- PaP	PPI	PPI ECOG	OPS	PiPS A 14	PiPS A 56	PiPS B 14	PiPS B 56	GPS	NFRCHOW	PPT	NPE	NPB	HAprog Completo	HAprog Clínico
	Semanas de expectativa de vida										Meses de expectativa de vida						
Variáveis laboratoriais																	
Leucócitos		•	•			•			•	•					•		•
Neutrófilos										•							
Linfócitos		•	•							•				•			
Plaquetas									•	•							
Proteína C reativa									•	•	•						
Albumina										•	•						•
Creatinina						•							•		•		•
Ureia									•	•							
Bilirrubina						•											
TGP									•								
Fosfatase alcalina										•							
Desidrogenase láctica						•							•		•		

PPS, *Palliative Performance Scale*; PaP, *Palliative Prognostic Score*; D-PaP, *Palliative Prognostic Score with Delirium*; PPI, *Palliative Prognostic Index*; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; OPS, *Objective Prognostic Score*; PiPS, *Prognosis in Palliative Care Study Predictor*; GPS, *Glasgow Prognostic Score*; NFRCHOW, Número de Fatores de Risco de Chow; PPT, *PRONOPALL Prognostic Tool*; NPE, *Nomograma Prognóstico espanhol*; NPB, *Nomograma Prognóstico de Barretos*; PGC, *Pontuação Global de Saúde*; ECS, *Estimativa Clínica de Sobrevivência*; Ca, *Câncer*; MTX, *metástase*; Tto, *Tratamento*; TGO, *Transaminase Glutâmica Oxalacética*.

Fonte: Traduzido e adaptado de Hui D, et al. (2019).⁷⁷

Quase todos os modelos avaliados, independentemente da expectativa de vida, contemplaram a performance status como uma variável clínica, sendo o ECOG a forma mais prevalente. Apenas modelos relacionados a uma menor expectativa de vida (dias a semanas) incluíram variáveis clínicas relacionadas a sintomas e sinais clínicos como prognósticos, sendo 'delirium', 'dispnéia' e 'anorexia' as mais frequentes. A variável clínica 'sexo' apresentou-se como fator prognóstico apenas no NPB e em seu modelo refinado, HAprog; alguns estudos tem evidenciado esta variável como prognóstica em pacientes oncológicos e não oncológicos.⁷⁸ No entanto, acreditamos que o impacto prognóstico do sexo feminino em nossa análise represente mais provavelmente o agrupamento de tumores com prognóstico melhor entre as mulheres, como os casos de câncer de mama, e prognóstico pior, entre os homens, como os casos de câncer de pulmão e digestivo não colorretais.

Em relação as variáveis associadas a doença, 'metástase à distância' apresenta-se com maior frequência como fator prognóstico dentre os modelos listados. Demonstra algumas variações na forma de avaliação: forma dicotômica (sim ou não), número de sítios metastáticos e sítios específicos (por exemplo, fígado e osso). Os modelos A 14 e A 56 de PIPS consideram como fator prognóstico a presença de metástases hepáticas. Os modelos PIPS A14, PIPS B14 e NFRCHOW contemplam como variável a presença de metástase óssea. O NPB avaliava metástase de modo dicotômico (presente ou ausente), já o HAprog (em ambas as versões) considera alguns sítios específicos de metástase como fatores prognósticos: fígado, osso, SNC, peritônio, adrenal/baço/rim, musculo/pele/subcutâneo. No curso do refinamento do NPB, foram testadas possíveis formas de avaliar a variável 'metástase' (volume-sítio): número de sítios acometidos, número de nódulos por sítio, tamanho do maior diâmetro dos nódulos, sítios metastáticos acometidos, metástases viscerais versus não viscerais, até obtivermos a configuração atual como a forma de maior significância e melhor reprodutibilidade.

Importante ressaltar que a ocorrência de qualquer metástase à distância piora o prognóstico de pacientes com doença não metastática, independente do sítio da ocorrência. No entanto, em uma população de pacientes com doença metastática e incurável, como no caso dos pacientes onde o HAprog é utilizado, alguns sítios de metástase acarretam um prognóstico ainda pior, como parece ser o caso das lesões hepáticas e em SNC.

Apenas o HAprog (nas versões completa e clínica) apresentou a variável ‘doença locoregional’ (independente do sitio primário de neoplasia) como fator prognóstico. E dentre os modelos avaliados, apenas a versão clínica do HAprog contempla ‘tratamento antineoplásico’ em curso como um fator prognóstico; a ausência de tratamento sistêmico vigente pode traduzir um estado de ‘cuidado paliativo exclusivo’, o que de fato poderia corroborar com um tempo inferior de sobrevida. Vale ressaltar que a coorte avaliada fez acompanhamento oncológico em um hospital subsidiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), onde há uma limitação na disponibilidade de tratamentos sistêmicos atualmente vigentes; este fato pode ser um ponto de discussão em relação a aplicabilidade dessa variável no que tange pacientes em acompanhamento em serviços conveniados e particulares.

Algumas variáveis laboratoriais correlacionam-se com o estado inflamatório ocasionado por uma doença oncológica avançada e em atividade.⁴⁴⁻⁴⁶ Dentre os modelos citados podemos ressaltar ‘leucócitos totais’, ‘albumina sérica’ e ‘DHL’ como as mais frequentemente relacionadas ao prognóstico. A dosagem de leucócitos apresentou-se com maior prevalência nos modelos relacionados a uma menor expectativa de vida (dias a semanas). Dentre os modelos com maior expectativa de vida, ‘leucócitos’ apresentou-se como fator prognóstico apenas no NPB e HAprog versão completa; além disso, dentre esses modelos com maior expectativa de vida, apenas os modelos NFRCHOW e HAprog versão clínica não avaliaram variáveis laboratoriais.

Dentre as variáveis de nossos modelos (clínico e completo), algumas apresentaram HRs de maiores magnitudes que outras quando do desenvolvimento dos modelos. Assim, questionamentos a respeito da possibilidade da retirada de algumas variáveis sem modificação da acurácia global dos modelos são pertinentes. Em estudo prévio, foi testada a acurácia do PaP com e sem a variável “expectativa clínica de sobrevivência” por meio do índice de reclassificação (*net reclassification index* [NRI]) e da melhora de discriminação integrada (*integrated discrimination improvement* [IDI]).⁷⁹ Assim, estudo subsequente em amostra maior de pacientes deverá avaliar os modelos prognósticos do HAprog com e sem a inclusão de variáveis de menor magnitude prognóstica, como por exemplo, sexo e presença de doença locoregional.

Nossos novos modelos são ferramentas precisas que, como a versão original do NPB, apresentam melhor desempenho quanto menor for a expectativa de vida real. A reanálise das variáveis foi capaz de aumentar potencialmente a confiabilidade interobservador (com ECOG-PS em substituição ao KPS)⁸⁰ e estratificar melhor a presença de metástases. Esse refinamento representou um melhor poder de discriminação traduzido por um valor de C-index mais alto do que na versão original (modelo versão clínica, C-index = 0,78; NPB original, C-index = 0,75). Nas análises finais de regressão, é possível notar os diferentes pesos (*Hazard ratios*) que cada sítio metastático adiciona ao modelo prognóstico. Por exemplo, a presença de metástase em SNC confere um pior prognóstico (de acordo com o modelo na versão completa) em comparação com apenas 'sim' para metástase (de acordo com a versão original do NPB).

Em comparação com a literatura, outros modelos prognósticos apresentam valores de C-index similares, como: PPS (0,63), PaP (0,72 a 0,89), PPI (0,62 a 0,85), PiPS-A (0,69) e PiPS-B (0,67). Acreditamos que modelos prognósticos clinicamente úteis devam produzir resultados de acurácia com valores de C-index entre 0,65 a 0,85. Nesse sentido, a maior parte das ferramentas prognósticas consideradas válidas obtiveram resultados similares. O uso de algoritmos de aprendizagem de máquinas (*machine learning*) tem grande potencial para atingir desempenhos superiores aos modelos de predição mais tradicionais, com valores de C-index acima de 0,80-0,90.⁸¹ Dentre os modelos de aprendizagem de máquina, o uso de modelos de redes neurais profundas (*deep neural network models*) mostraram-se bastante promissores.^{82, 83}

7.2 Potenciais aplicações práticas do HAprog

Embora existam outras ferramentas prognósticas tão ou mais acuradas que o HAprog em termos de discriminação, acreditamos que a principal aplicabilidade do HAprog é seu formato em App e seu padrão de respostas. As outras ferramentas prognósticas, em geral, apresentam resultados em escores e/ou probabilidades de sobrevivência. Quando a ferramenta calcula um índice ou escore, estes são, na maioria das vezes, de fácil interpretação, porém de difícil tradução prática. O escore precisa sempre ser interpretado à luz do paciente em avaliação; um paciente internado em uma unidade de cuidados paliativos

com PaP classificação B, por exemplo, terá um tempo de sobrevivência diferente de um paciente com câncer avançado ambulatorial com a mesma classificação do PaP. O HAprog tenta evoluir na tradução do resultado para a prática do oncologista, ao estimar intervalos prováveis de sobrevivência, em cenários esperados e também em melhores e piores cenários. Em nossa coorte de validação externa, mostramos que o HAprog acerta em 65% das vezes os intervalos do cenário esperado e, em 92% das vezes, os intervalos entre os cenários pior e melhor. Quando o médico toma uma conduta com base na estimativa prognóstica, acreditamos ser mais importante uma estimativa aproximada “prática”, passível de ser interpretada e utilizada na rotina, que uma estimativa muito acertiva e objetiva. No entanto, tal afirmação carece de confirmação em estudos clínicos futuros.

Encontra-se em andamento, em nosso grupo de pesquisa, um estudo observacional longitudinal, que avalia o impacto da estimativa prognóstica na tomada de conduta do clínico ao avaliar pacientes com câncer avançado. Quanto da tomada de conduta é feita com base na estimativa prognóstica? Quanto da tomada de conduta seria diferente se o paciente tivesse outro prognóstico (pior ou melhor)? Estas perguntas estão sendo investigadas e trarão resultados importantes para a interpretação dos resultados das ferramentas prognósticas utilizadas em pacientes com câncer avançado.

Em pacientes ambulatoriais, a estimativa prognóstica tem potencial utilidade clínica na decisão de iniciar, manter ou suspender o tratamento sistêmico antineoplásico. Um dos critérios de qualidade de um serviço de oncologia clínica é a taxa de realização de quimioterapia nos últimos 14 e 28 dias de vida. Com base em análises do SEER-Medicare, um tratamento muito agressivo é associado com mais de 10% de pacientes recebendo quimioterapia nos últimos 14 dias de vida.⁸⁴ De acordo com a literatura, a taxa de quimioterapia nos últimos 28 dias varia entre 7,3% e 18,8%.⁸⁵⁻⁸⁷ Em análise prévia de nosso grupo, a taxa de quimioterapia nos últimos 14 e 28 dias de vida no Hospital de Câncer de Barretos foi de 5 e 13%,⁸⁸ no entanto, bastante variável em função do tipo de neoplasia. Com a disponibilidade de novas terapias contra o câncer, muitas com grande potencial de benefício clínico mesmo em cenários de doença avançada e politratada (como tumores HER2 positivos e o uso de trastuzumabe deruxtecano, por exemplo), é provável que uma tendência maior a “supertratamentos” esteja de fato em curso na oncologia. Assim, novas

ferramentas que auxiliem o oncologista a definir a indicação de um tratamento sistêmico são esperadas. O HAprog tem potencial utilidade clínica nesse contexto.

O HAprog em sua versão atual, assim como futuras variações em função de tipos de neoplasia (HAprog Mama, HAprog Pulmão, etc.), pode ser útil por seguradoras de saúde que possam regular de forma criteriosa a indicação de tratamentos dispendiosos em pacientes em final de vida, assim como também regular a inclusão de cuidados paliativos. Nesse sentido, estudos prévios sugerem que a inclusão de cuidados paliativos esteja associada com menores gastos em saúde.⁸⁹ Importante ressaltar que, em relação à indicação de tratamento oncológico, a mesma não se baseia apenas na estimativa prognóstica, mas também em função do potencial benefício de um tratamento (“princípio bioético da beneficência”), potenciais eventos adversos e toxicidade (“princípio bioético da não maleficência”), desejos e valores do paciente (“princípio bioético da autonomia”), dentre outros fatores. Assim, o uso do HAprog como ferramenta auxiliar no processo de decisão terapêutica, deve ser utilizado com cautela e associado a outros critérios clínicos, funcionais e psicossociais, preferencialmente em modelos de decisão compartilhada.

A necessidade de coleta de sangue para estimativas prognósticas pode ser uma limitação, principalmente quando os pacientes estão sob vigência de cuidados paliativos exclusivos. O modelo ‘versão clínica’ conseguiu manter uma boa precisão mesmo na ausência de variáveis laboratoriais, porém ligeiramente inferior do que a versão completa (C-index versão completa = 0,78; C-index versão clínica = 0,74). É uma alternativa para prever a sobrevida de pacientes ambulatoriais a qualquer momento, independentemente de resultados de testes laboratoriais.

Apesar dos benefícios comprovados, já reportados em literatura, da integração precoce dos cuidados paliativos em oncologia,¹⁷⁻²¹ o encaminhamento dos pacientes aos serviços de cuidados paliativos ainda é tardia. De acordo com a ASCO, recomenda-se a inclusão nas primeiras 8 semanas do diagnóstico de uma doença avançada. Idealmente, um paciente deveria receber os cuidados paliativos pelo menos 3 a 6 meses antes de morrer,²² para que haja tempo suficiente para obtenção de benefícios no controle de sintomas, qualidade de vida e adequada coordenação e planejamento de cuidados. No entanto, várias barreiras interferem no encaminhamento dos pacientes aos serviços de cuidados paliativos,

desde relacionadas ao paciente/família, médico e ao próprio sistema de saúde. Dentre as barreiras relacionadas ao médico, uma das mais relevantes é a capacidade de prognosticar de forma adequada. Estudos prévios mostraram que o médico, particularmente o oncologista, é otimista e acredita que seus pacientes viverão mais tempo que a realidade.^{29, 31-35} Assim, o uso do HAprog poderá auxiliar o médico a identificar o momento mais oportuno de incluir seu paciente em cuidados paliativos, idealmente de forma precoce.

Outra potencial aplicabilidade prática do HAprog é em pesquisa clínica. A maior parte dos estudos utiliza critérios baseados na estimativa do médico para inclusão de pacientes com expectativas de vida maiores que um determinado tempo estipulado. No entanto, considerando a estimativa otimista do médico em prever a sobrevida, uma ferramenta pautada em variáveis objetivas e com maior acurácia poderia auxiliar na identificação mais apropriada de potenciais candidatos para recrutamento em ensaios clínicos.

A fim de incentivar a usabilidade da ferramenta prognóstica, desenvolvemos um aplicativo para uso em *smartphones*, sem reter informações e preservando a anonimidade dos pacientes. O HAprog é um dispositivo virtual de execução offline capaz de calcular o prognóstico de um paciente com câncer avançado utilizando as fórmulas dos modelos refinados (versão completa e clínica) transcritas em linguagem computacional. Está disponível gratuitamente nas plataformas IOS e Google Play. Além da 'probabilidade de estar vivo' em 30, 90 e 180 dias, aplicativo expressa as estimativas de sobrevivência em cenários (melhor, pior e esperado) de sobrevida (dias). Essas possibilidades podem melhorar a interpretação dos resultados e auxiliar na comunicação aos pacientes e familiares.

Embora não saibamos de outra ferramenta prognóstica disponível em formato App, o *PredictSurvival.com* é uma plataforma online, de utilização grátis, que contempla ferramentas prognósticas clássicas agrupadas, sendo particularmente útil para casos de pacientes nos últimos seis meses de vida.⁷⁷ A sua utilização por profissionais da saúde aumentou a confiança prognóstica e acessibilidade para discutir o prognóstico com os pacientes.⁹⁰ Em contrapartida, o impacto do HAprog na prática clínica ainda precisa ser melhor avaliado.

7.3 Limitações do estudo e necessidades de novas análises

Apesar da disponibilidade de ferramentas preditivas validadas na literatura atual, ainda há barreiras ao seu uso na prática clínica diária. Conhecer a importância de estimar um prognóstico preciso, escolher qual ferramenta utilizar para cada perfil de paciente, saber interpretar o valor estimado de sobrevida obtido em cada modelo e gerenciar o tempo durante a assistência dos pacientes para calcular as variáveis são questões que devem ser colocados em pauta.^{77, 91}

O presente estudo cerca-se de algumas limitações, a iniciar pelo fato de que as análises de refinamento do NPB prosseguiram nas coortes de pacientes do estudo original (reanálise do banco de dados), circunstância que não invalida os resultados. Além disso, a segunda validação externa (validação do HAprog) procedeu em uma coorte retrospectiva (amostragem heterogênea de um banco de dados), com número de pacientes inferior a primeira validação dos modelos. Além disso, nenhuma das amostras foram devidamente estratificadas por subtipos tumorais (inclusão aleatória independente deste critério), o que não possibilitou um grupo homogêneo de pacientes. Outro ponto em relação a análise retrospectiva, é que na amostra da etapa II (segunda validação) houve a dissociação de dias (± 15 dias) entre a obtenção das variáveis clínicas e as laboratoriais. Nesse sentido um novo estudo está em andamento para avaliar a real precisão em uma amostra diferente de pacientes, balanceada por sítios tumorais, e além disso investigar se alguma variável específica (clínica, relacionada à doença ou laboratorial) é capaz de melhorar a acurácia do modelo para cada sítio tumoral.

Outro ponto de discussão é a inclusão de locais de metástase no modelo prognóstico, em substituição à avaliação dicotômica presente no NPB. Embora incrementalmente a precisão prognóstica, a avaliação de metástases por exames de imagem não foi realizada de forma padronizada pelos pacientes. Por exemplo, metástases para o sistema nervoso central provavelmente foram diagnosticados apenas quando os sintomas neurológicos estavam presentes. Além disso, ao reconhecer que o paciente tem um prognóstico ruim, os oncologistas podem solicitar menos exames de imagem. No entanto, HAprog reflete a prática clínica diária (“mundo real”) e o status de cada paciente no momento do encaminhamento ou avaliação pela equipe de cuidados paliativos.

As medidas de calibração visam avaliar a capacidade de concordância entre o predito e o observado, em desfechos binários esta concordância é observada em grupos. Para a avaliação da calibração dos modelos refinados (HAprog versões completa e clínica) utilizou-se o teste de Hosmer-Lemeshow (H-L), sendo que sua hipótese nula é que a calibração seja adequada. Como os resultados de p foram acima de 0,05, pode-se aceitar os modelos como calibrados. É o teste mais utilizado para desfechos binários, realizado pelo agrupamento dos pacientes em grupos de decis de probabilidade predita. Apresenta algumas limitações, como qual a melhor estratégia para separar os grupos e a pequena capacidade de detectar superajuste ou diferenças sistemáticas.⁹² Além disso, a apresentação gráfica do teste de H-L (plotagem de indivíduos com probabilidades semelhantes comparado com a média da probabilidade predita e a média observada) não foi realizada, embora essa representação seja comumente apresentada em análises, é considerada arbitrária e imprecisa.

É importante ressaltar que o desenvolvimento de uma ferramenta prognóstica não possui a intenção de padronizar ou “mecanizar” o processo da avaliação de sobrevida dos pacientes, mas incrementa a avaliação clínica do médico com menor subjetividade e maior acurácia. Talvez o maior desafio seja selecionar a ferramenta prognóstica mais adequada para cada momento e situação clínica do paciente. O HAprog, por exemplo, deve ser usado em pacientes ambulatoriais com câncer avançado em seus últimos meses de sobrevivência. Antecipamos a sua grande utilidade para oncologistas ao decidir manter ou interromper os tratamentos antineoplásicos. Seus resultados podem ser tomados juntamente com riscos e benefícios de uma nova terapia antineoplásica e crenças, desejos e objetivos de tratamento dos pacientes. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto real de ferramentas preditivas precisas na mudança de prática diária e comunicação médico-paciente.

8 CONCLUSÕES

- Como base no Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB) foram desenvolvidos dois modelos prognósticos (“clínico” e “completo”), com refinamento das variáveis “metástase” e “KPS”, com adequadas propriedades de calibração e discriminação.
- A partir dos dois modelos prognósticos, foi desenvolvido o aplicativo prognóstico HAprog, passível de uso offline, disponível em Inglês e Português, podendo ser baixado sem custo nas plataformas Google Play e App store (Apple).
- Foi realizado o depósito da marca ‘HAprog’ e a inscrição do programa de computador no INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial).
- As propriedades de calibração e discriminação do HAprog foram confirmadas em amostra adicional de pacientes tratados no Hospital de Amor (coorte retrospectiva).
- O HAprog pode ser usado para auxiliar os clínicos no processo de tomada de decisão com a estimativa de sobrevida de pacientes ambulatoriais com câncer avançado em seu último ano de vida, mesmo sem informações laboratoriais.

Mais estudos são necessários para testar o HAprog em diferentes coortes com subpopulações específicas e avaliar sua utilidade prática na tomada de decisões e no processo de comunicação médico-paciente-família.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. **CA Cancer J Clin**. 2021;71(3):209-49.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. **CA Cancer J Clin**. 2018.
3. Barbosa IR, de Souza DL, Bernal MM, do CCCI. *Cancer mortality in Brazil: Temporal Trends and Predictions for the Year 2030*. **Medicine (Baltimore)**. 2015;94(16):e746.
4. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. *The global burden of cancer: priorities for prevention*. **Carcinogenesis**. 2010;31(1):100-10.
5. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. *Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update*. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2016;25(1):16-27.
6. Ellis L, Woods LM, Esteve J, Eloranta S, Coleman MP, Rachet B. *Cancer incidence, survival and mortality: explaining the concepts*. **Int J Cancer**. 2014;135(8):1774-82.
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global cancer statistics, 2012*. **CA Cancer J Clin**. 2015;65(2):87-108.
8. (INCA) MDSINdCJAGdS. *Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil*. [Internet] Rio de Janeiro, RJ2019 [cited 16/05/2022];Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
9. Clark D. *From margins to centre: a review of the history of palliative care in cancer*. **Lancet Oncol**. 2007;8(5):430-8.
10. Bornat J. *Book Review*
A little bit of heaven for the few? An oral history of the modern hospice movement in the United Kingdom. **Medical History**. 2006;50(2):260-1.
11. Kubler-Ross E, Wessler S, Avioli LV. *On death and dying*. **JAMA**. 1972;221(2):174-9.
12. Loscalzo MJ. *Palliative care: an historical perspective*. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. 2008:465.

13. *Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser.* 1990;804:1-75.
14. (WHO) WHO. *WHO Definition of Palliative Care.* [Internet] 2014;Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
15. Glare PA. *Early implementation of palliative care can improve patient outcomes. J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11 Suppl 1:S3-9.
16. Swami M, Case AA. *Effective Palliative Care: What Is Involved? Oncology (Williston Park).* 2018;32(4):180-4.
17. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
18. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, Seville J, et al. *Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. JAMA.* 2009;302(7):741-9.
19. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. *Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol.* 2015;33(13):1438-45.
20. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, Zagonel V, Berte R, Ferrari D, et al. *Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. Eur J Cancer.* 2016;65:61-8.
21. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. *Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet.* 2014;383(9930):1721-30.
22. Osman H, Shrestha S, Temin S, Ali ZV, Cleary JF. *Palliative Care in the Global Setting: ASCO Resource-Stratified Practice Guideline Summary. J Oncol Pract.* 2018;14(7):431-6.
23. Krishnan M, Temel JS, Wright AA, Bernacki R, Selvaggi K, Balboni T. *Predicting life expectancy in patients with advanced incurable cancer: a review. J Support Oncol.* 2013;11(2):68-74.
24. Ferrell BR. *Late referrals to palliative care. J Clin Oncol.* 2005;23(12):2588-9.
25. McGorty EK, Bornstein BH. *Barriers to physicians' decisions to discuss hospice: insights gained from the United States hospice model. J Eval Clin Pract.* 2003;9(3):363-72.

26. Casarett DJ, Marenberg ME, Karlawish JH. *Predictors of withdrawal from hospice*. **J Palliat Med**. 2001;4(4):491-7.
27. Friedman BT, Harwood MK, Shields M. *Barriers and enablers to hospice referrals: an expert overview*. **J Palliat Med**. 2002;5(1):73-84.
28. Triplett DP, LeBrett WG, Bryant AK, Bruggeman AR, Matsuno RK, Hwang L, et al. *Effect of Palliative Care on Aggressiveness of End-of-Life Care Among Patients With Advanced Cancer*. **J Oncol Pract**. 2017;13(9):e760-e9.
29. Chow E, Harth T, Hruba G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. *How accurate are physicians' clinical predictions of survival and the available prognostic tools in estimating survival times in terminally ill cancer patients? A systematic review*. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2001;13(3):209-18.
30. Mackillop WJ. *The importance of prognosis in cancer medicine*. **TNM Online**. 2003.
31. Vigano A, Dorgan M, Bruera E, Suarez-Almazor ME. *The relative accuracy of the clinical estimation of the duration of life for patients with end of life cancer*. **Cancer**. 1999;86(1):170-6.
32. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. *A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients*. **BMJ**. 2003;327(7408):195-8.
33. Cheon S, Agarwal A, Popovic M, Milakovic M, Lam M, Fu W, et al. *The accuracy of clinicians' predictions of survival in advanced cancer: a review*. **Ann Palliat Med**. 2016;5(1):22-9.
34. Gripp S, Moeller S, Bolke E, Schmitt G, Matuschek C, Asgari S, et al. *Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression*. **J Clin Oncol**. 2007;25(22):3313-20.
35. Christakis NA, Lamont EB. *Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study*. **BMJ**. 2000;320(7233):469-72.
36. Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. *Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study*. **J Pain Symptom Manage**. 1992;7(2):82-6.
37. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. *The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma*. **Cancer**. 1948;1(4):634-56.
38. Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone P, Maltoni M, Vigano A. *Predicting survival in patients with advanced disease*. **Eur J Cancer**. 2008;44(8):1146-56.

39. Paiva CE, Paiva BS. *Does the Palliative Performance Scale have added value over the Karnofsky Performance Status in ambulatory cancer patients receiving palliative care?* **J Palliat Med.** 2014;17(3):264-5.
40. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* **Am J Clin Oncol.** 1982;5(6):649-55.
41. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. *Palliative performance scale (PPS): a new tool.* **J Palliat Care.** 1996;12(1):5-11.
42. Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE, Teunissen SC. *Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients.* **Crit Rev Oncol Hematol.** 2012;84(1):130-48.
43. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. *The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients.* **J Palliat Care.** 1991;7(2):6-9.
44. Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Gramazio A, et al. *Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care.* **J Pain Symptom Manage.** 1997;13(1):1-9.
45. Suh SY, Ahn HY. *Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study.* **Eur J Cancer.** 2007;43(6):1051-9.
46. Suh SY, Ahn HY. *A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients.* **Support Care Cancer.** 2007;15(6):613.
47. Casarett DJ, Farrington S, Craig T, Slattery J, Harrold J, Oldanie B, et al. *The art versus science of predicting prognosis: can a prognostic index predict short-term mortality better than experienced nurses do?* **J Palliat Med.** 2012;15(6):703-8.
48. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. *A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care.* **J Pain Symptom Manage.** 1999;17(4):231-9.
49. Glare PA, Eychmueller S, McMahon P. *Diagnostic accuracy of the palliative prognostic score in hospitalized patients with advanced cancer.* **J Clin Oncol.** 2004;22(23):4823-8.

50. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al. *Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care.* **J Pain Symptom Manage.** 1999;17(4):240-7.
51. Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, Mariani L, Caraceni A, Amadori D, et al. *Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium.* **Oncologist.** 2011;16(12):1793-9.
52. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. *Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care.* **Cancer.** 2000;89(5):1145-9.
53. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. *The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients.* **Support Care Cancer.** 1999;7(3):128-33.
54. Cheng WH, Kao CY, Hung YS, Su PJ, Hsieh CH, Chen JS, et al. *Validation of a palliative prognostic index to predict life expectancy for terminally ill cancer patients in a hospice consultation setting in Taiwan.* **Asian Pac J Cancer Prev.** 2012;13(6):2861-6.
55. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. *Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognostic Index.* **Palliat Med.** 2001;15(5):419-24.
56. Chow E, Abdolell M, Panzarella T, Harris K, Bezjak A, Warde P, et al. *Predictive model for survival in patients with advanced cancer.* **J Clin Oncol.** 2008;26(36):5863-9.
57. Chow E, Abdolell M, Panzarella T, Harris K, Bezjak A, Warde P, et al. *Validation of a predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic.* **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2009;73(1):280-7.
58. Barbot AC, Mussault P, Ingrand P, Tourani JM. *Assessing 2-month clinical prognosis in hospitalized patients with advanced solid tumors.* **J Clin Oncol.** 2008;26(15):2538-43.
59. Bourgeois H, Grude F, Solal-Celigny P, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. *Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for incurable cancer undergoing anticancer therapy: PRONOPALL study.* **Ann Oncol.** 2017;28(7):1612-7.
60. Feliu J, Jimenez-Gordo AM, Madero R, Rodriguez-Aizcorbe JR, Espinosa E, Castro J, et al. *Development and validation of a prognostic nomogram for terminally ill cancer patients.* **J Natl Cancer Inst.** 2011;103(21):1613-20.

61. Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjermsstad MJ, Fayers P, et al. *Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system*. **Clin Cancer Res**. 2013;19(19):5456-64.
62. Paiva CE, Paiva BSR, de Paula Pantano N, Preto DD, de Oliveira CZ, Yennurajalingam S, et al. *Development and validation of a prognostic nomogram for ambulatory patients with advanced cancer*. **Cancer Med**. 2018.
63. Bates DW, Cohen M, Leape LL, Overhage JM, Shabot MM, Sheridan T. *Reducing the frequency of errors in medicine using information technology*. **J Am Med Inform Assoc**. 2001;8(4):299-308.
64. Mosa AS, Yoo I, Sheets L. *A systematic review of healthcare applications for smartphones*. **BMC Med Inform Decis Mak**. 2012;12:67.
65. Burdette SD, Herchline TE, Oehler R. *Surfing the web: practicing medicine in a technological age: using smartphones in clinical practice*. **Clin Infect Dis**. 2008;47(1):117-22.
66. Wu RC, Morra D, Quan S, Lai S, Zanjani S, Abrams H, et al. *The use of smartphones for clinical communication on internal medicine wards*. **J Hosp Med**. 2010;5(9):553-9.
67. Putzer GJ, Park Y. *Are physicians likely to adopt emerging mobile technologies? Attitudes and innovation factors affecting smartphone use in the Southeastern United States*. **Perspect Health Inf Manag**. 2012;9:1b.
68. Meirelles F. *Uso da Tecnologia de Informação (TI) nas Empresas / Pesquisa Anual da Escola de Administração de Empresas de São Paulo da Fundação Getulio Vargas (FGVcia)*. [Internet] 2021 [cited 16/05/2022]; Available from: <https://eaesp.fgv.br/sites/eaesp.fgv.br/files/u68/fgvcia2021pesti-relatorio.pdf>.
69. Stroud SD, Erkel EA, Smith CA. *The use of personal digital assistants by nurse practitioner students and faculty*. **J Am Acad Nurse Pract**. 2005;17(2):67-75.
70. Phua J, Lim TK. *How residents and interns utilise and perceive the personal digital assistant and UpToDate*. **BMC Med Educ**. 2008;8:39.
71. Nwosu AC, Mason S. *Palliative medicine and smartphones: an opportunity for innovation?* **BMJ Support Palliat Care**. 2012;2(1):75-7.
72. Meghani SH, MacKenzie MA, Morgan B, Kang Y, Wasim A, Sayani S. *Clinician-Targeted Mobile Apps in Palliative Care: A Systematic Review*. **J Palliat Med**. 2017;20(10):1139-47.

73. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. *How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials.* **J Clin Oncol.** 2011;29(4):456-63.
74. Suh SY, Choi YS, Shim JY, Kim YS, Yeom CH, Kim D, et al. *Construction of a new, objective prognostic score for terminally ill cancer patients: a multicenter study.* **Support Care Cancer.** 2010;18(2):151-7.
75. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, et al. *Development of Prognosis in Palliative care Study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study.* **BMJ Support Palliat Care.** 2015;5(4):390-8.
76. McMillan DC. *An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer.* **Proc Nutr Soc.** 2008;67(3):257-62.
77. Hui D, Maxwell JP, Paiva CE. *Dealing with prognostic uncertainty: the role of prognostic models and websites for patients with advanced cancer.* **Curr Opin Support Palliat Care.** 2019;13(4):360-8.
78. Stallings E, Antequera A, Lopez-Alcalde J, Garcia-Martin M, Urrutia G, Zamora J. *Sex as a Prognostic Factor in Systematic Reviews: Challenges and Lessons Learned.* **J Pers Med.** 2021;11(6).
79. Hui D, Park M, Liu D, Paiva CE, Suh SY, Morita T, et al. *Clinician prediction of survival versus the Palliative Prognostic Score: Which approach is more accurate?* **Eur J Cancer.** 2016;64:89-95.
80. Paiva CE, Siquelli FA, Santos HA, Costa MM, Massaro DR, Lacerda DC, et al. *The Functionality Assessment Flowchart (FAF): a new simple and reliable method to measure performance status with a high percentage of agreement between observers.* **BMC Cancer.** 2015;15:501.
81. Agarwal R, Domenico HJ, Balla SR, Byrne DW, Whisenant JG, Woods MC, et al. *Palliative Care Exposure Relative to Predicted Risk of Six-Month Mortality in Hospitalized Adults.* **J Pain Symptom Manage.** 2022;63(5):645-53.
82. Rajkomar A, Oren E, Chen K, Dai AM, Hajaj N, Hardt M, et al. *Scalable and accurate deep learning with electronic health records.* **NPJ Digit Med.** 2018;1:18.
83. Avati A, Jung K, Harman S, Downing L, Ng A, Shah NH. *Improving palliative care with deep learning.* **BMC Med Inform Decis Mak.** 2018;18(Suppl 4):122.
84. Enewold L, Parsons H, Zhao L, Bott D, Rivera DR, Barrett MJ, et al. *Updated Overview of the SEER-Medicare Data: Enhanced Content and Applications.* **J Natl Cancer Inst Monogr.** 2020;2020(55):3-13.

85. Nappa U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. *Palliative chemotherapy during the last month of life*. **Ann Oncol**. 2011;22(11):2375-80.
86. Barbera L, Paszat L, Chartier C. *Indicators of poor quality end-of-life cancer care in Ontario*. **J Palliat Care**. 2006;22(1):12-7.
87. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. *Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life*. **J Clin Oncol**. 2004;22(2):315-21.
88. de Oliveira Valentino TC, Paiva CE, Hui D, de Oliveira MA, Ribeiro Paiva BS. *Impact of Palliative Care on Quality of End-of-Life Care Among Brazilian Patients With Advanced Cancers*. **J Pain Symptom Manage**. 2020;59(1):39-48.
89. Seow H, Barbera LC, McGrail K, Burge F, Guthrie DM, Lawson B, et al. *Effect of Early Palliative Care on End-of-Life Health Care Costs: A Population-Based, Propensity Score-Matched Cohort Study*. **JCO Oncol Pract**. 2022;18(1):e183-e92.
90. Hui D, Rosa ADL, Shelal Z, Maxwell JP, Hosain M, Cruz MGJDL, et al. *The impact of a web-based prognostic intervention on physicians' prognostic confidence*. 2021;39(15_suppl):12106-.
91. Gill TM. *The central role of prognosis in clinical decision making*. **JAMA**. 2012;307(2):199-200.
92. Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. *The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study*. **Am J Public Health**. 1991;81(12):1630-5.

ANEXOS

Anexo A – Patente: Inscrição do programa de computador no INPI







REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512020001581-6**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expedir o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 14/07/2020, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: H4prog

Data de publicação: 14/07/2020

Data de criação: 14/07/2020

Titular(es): FUNDAÇÃO PIO XII

Autor(es): CARLOS EDUARDO PAIVA; DANIEL D ALMEIDA PRETO; WILLIAN DA LUZ MAGALHÃES

Linguagem: IOS; SWIFT

Campo de aplicação: SD-08

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: OUTROS

Resumo digital hash: D18F2B40E3F68264D27B527B9BF4725A4A0876EB

Expedido em: 18/08/2020



Aprovado por:
Nilmar Alvares
Chefe da DIPTO - Portaria/INPI/DIRPA Nº 05, de 01 de julho de 2019.

Anexo B – Cópia do Artigo publicado

ARTICLE IN PRESS

Vol. 00 No. 00 xxx 2022

Journal of Pain and Symptom Management J

Original Article

HAprog: A New Prognostic Application to Assist Oncologists in Routine Care

Daniel D'Almeida Preto, MD, Bianca Sakamoto Ribeiro Paiva, RN, PhD, David Hui, MD, MSc, Eduardo Bruera, MD, and Carlos Eduardo Paiva, MD, PhD

Palliative Care and Quality of Life Research Group, Post-Graduate Program, Barretos Cancer Hospital (D.A.P., B.S.R.P., C.E.P.), Barretos, São Paulo, Brazil; Department of Clinical Oncology, Barretos Cancer Hospital (D.A.P., C.E.P.), Barretos, São Paulo, Brazil; Researcher Support Center, Learning and Research Institute, Barretos Cancer Hospital (B.S.R.P., C.E.P.), Barretos, São Paulo, Brazil; Department of Palliative Care and Rehabilitation Medicine, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center (D.H., E.B.), Houston, Texas, USA.

Abstract

Context. More patients are seeing palliative care (PC) earlier in the disease trajectory. The Barretos Prognostic Nomogram (BPN) was designed to fill the gap of survival prognostication for patients with advanced cancer and months of life expectancy. However, its routine use is limited by the common need for a ruler and calculator. Additionally, the BPN requires blood tests.

Objectives. The aim is to refine the BPN and to create a prognostic application (App) for use on smartphones.

Methods. This is a reanalysis of the two cohorts of advanced cancer patients (development, $n=215$ and validation, $n=276$). The variable 'metastasis' was revised (volume-site combinations) and 'KPS' replaced by 'ECOG-PS'. Prognostic variables were selected for multivariable Cox and Log-logistic parametric regression analyses; the most accurate final models were identified by backward variable elimination. Calibration and discrimination properties were evaluated in the validation sample.

Results. The 'full version' model is composed of 6 parameters: sex, locoregional disease, sites of metastasis, ECOG-PS, WBC, and albumin. In the 'clinical version' model (5 variables), the variable 'antitumor treatment' was included and the laboratory variables were excluded. At validation, both models were well calibrated and presented adequate c-index values (0.778 and 0.759). HAprog is a freely downloadable offline App that is used by clinicians to calculate prognosis in less than 1 minute.

Conclusion. The new models that integrate HAprog are refined prognostic tools with adequate calibration and discrimination properties. It has potential practical impact for the oncologist dealing with outpatients with advanced cancer during the decision-making process. *J Pain Symptom Manage* 2022;00(0):1–12. © 2022 American Academy of Hospice and Palliative Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words

Cancer, prognostic markers, palliative care, clinical prediction of survival, application

Background

In the advanced cancer setting prognostication is a challenge of paramount importance for clinical decision-making.¹ Prognosis is not just an event but a complex process that involves factors beyond the course of the disease and may vary according to the evaluated population and the time frames of prediction.²

Besides Clinician Prediction of Survival (CPS), functional performance scales, laboratory inflammatory

markers and several prognostic models are available to assist clinicians in the complex process of survival prediction of advanced cancer patients. Among the limitations of the available prognostic tools are the use of subjective variables (such as symptoms and observer-dependent assessments) and feasibility (tools with complex calculations, data that require completing other questionnaires, and laboratory variables that are difficult to obtain). In order to facilitate knowledge translation

Address correspondence to: Carlos Eduardo Paiva, MD, PhD, Departamento de Oncologia Clínica, Hospital de Câncer de Barretos, Rua Antenor Duarte Viçela, 1331, Bairro Dr Paulo

Prata, Barretos, SP, Brazil. CEP: 14784-800. E-mail: careduipa@gmail.com

Accepted for publication: 2 February 2022.

with the potential to improve clinical decision making, some online calculators have been created, for example, the PredictSurvival.com.² Prognostic tools available as free accessible applications are invited.

Most of the prognostic tools were developed and tested in patients with low functional performance status and short life expectancy (days to weeks of survival).² There is still a lack of tools assessing the outpatients with advanced cancer ongoing systemic anticancer therapy. In this context, the Barretos Prognostic Nomogram (BPN) is a calibrated and validated tool able to prognosticate advanced cancer patients when evaluated in an outpatient setting. The model that supports this nomogram is composed of five variables: sex, metastasis, white blood count (WBC), Karnofsky Performance Status (KPS) and serum albumin.¹ Although accurate, it also has some limitations. First, the 'metastasis' variable is assessed dichotomously (yes or no) and this may be a factor that potentially decreases the accuracy of the model, since the vast majority of patients had distant metastasis. Second, the functionality evaluation was assessed by KPS, however, ECOG-performance status (ECOG-PS) is considered shorter and easier to integrate in the oncologist's clinical routine. Furthermore, interobserver reliability is probably higher using the ECOG-PS compared to the KPS. Third, the BPN allows prognostic calculation only when WBC and albumin values are available, and this is certainly a limitation for routine use. Finally, the result of the nomogram is shown in survival probabilities at 30, 90 and 180 days, however clinicians may also want complementary predictions at time intervals.

Thus, we aimed at refining the BPN by reclassifying the variable 'metastasis' and assessing functional performance by ECOG-PS (BPN v2.0 model) and developing an alternative version without laboratorial variables (BPN vClin model). In addition, final models will be included in a new application for use in Smartphones.

Methods

Study Design and Population

This is a reanalysis of two previous cohorts (longitudinal prospective observational studies), which supported the development ($n=215$) and validation ($n=270$) of the Barretos Prognostic Nomogram in its original version.

In both cohorts, the patients (included for convenience sampling) were adults and had a diagnosis of an advanced incurable cancer; in the training set, patients were included (data collected) at the time of their first visit to the palliative care outpatient clinic and in the validation set, at the time of their initial referral to palliative care by the oncologists.³ Survival data, calculated from study enrollment to death, were updated.⁴

The imaging exams performed by the patients at the time of inclusion in the pivotal study were reviewed. In brief, metastasis sites volume ('tumor burden') were classified as 'absent', 'isolated', 'few' (two to five lesions), and 'numerous' lesions by two independent oncologists; doubtful cases were further discussed with an oncology radiologist. In addition, the largest metastatic lesion had its largest diameter measured (in cm). Metastasis volume, size of the largest lesion, and the combination of size and volume for each metastasis organ underwent exploratory analyses. The best combination obtained replaced the dichotomy in the original model.

In the development cohort, the KPS variable was converted to ECOG-PS for functionality evaluation as follows: KPS 100 (ECOG-PS 0); KPS 80-90 (ECOG-PS 1); KPS 60-70 (ECOG-PS 2); KPS 40-50 (ECOG-PS 3); KPS 10-30 (ECOG-PS 4).⁵

The sample size of the development cohort was estimated by considering a ratio of at least 1:10 (number of deaths vs. number of predictors in the multivariate model). Therefore, a model with 15 predictors would require a minimum sample size of 150 events. Thus, statistical analyses were originally planned to occur after the death of 70% of the sample ($N=221$ patients). The sample size of the validation cohort was estimated considering a proportion of correct answers of 80% (true positives and true negatives), an absolute error = 5%, and $\alpha = 5\%$ ($n=245$). Considering a 10% loss to follow-up, we estimated a sample size of 270 patients.⁶

Ethical Aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Barretos Cancer Hospital (n° 3.135.721). Informed consent form was not applicable due to the project's design (database reanalysis).

Development Phase

In order to develop a more accurate tool, we sought to perform regression analyzes using models that best fit the patient cohort.

To define the best statistical model to perform the parametric regression, the behavior of the risk function was identified using the TTTPlot (total time on test - plotting) graph, a graphical verification technique to adjust the statistical model, which conforms to the format of the curve, indicating whether the risk function is constant, decreasing, increasing, unimodal, or U-shaped. Exponential, Weibull, Modified-Weibull, Log-normal, Log-logistic and Gamma models were tested. TTTPlot graphs are shown in Supplementary Material.

The log-logistic model best adjusted to the real overall survival curves, using the Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC), Deviance Information Criterion (DIC) criteria in a Bayesian context and the Euclidean distance (each model compared to the empirical curve).

In the development sample, univariate and multivariate regression analyses were performed using Cox and Loglogistic parametric methods. Variables with *P*-values < 0.2 were included in multivariate models and proceeded to stepwise backward selection method. The aim was to obtain different models, with and without laboratory parameters, and to compare them in order to choose the most accurate in the validation phase.

Validation Phase

The most important measurements of prognostic model performance are discrimination and calibration. Survival analysis, receiver operating characteristic (ROC) curve calculation to predict the risk of death at 30, 90, and 180 days, concordance index (*c*-index) and Kolmogorov-Smirnov (K-S) goodness of fit were performed to assess the discrimination properties.

Survival Analysis Were Conducted by Kaplan-Meier Method and Compared by Log-rank Test

To be considered adequate, the K-S goodness-of-fit test value should be higher than 0.081; i.e., $\alpha = 5\%$, $n = 276$, $1.36/\sqrt{n}$.⁷ Regarding the *c*-index, results vary between 0.5 (no discrimination) and 1.0 (perfect discrimination); the higher the value, the more accurate the model.⁸

For calibration, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was used to evaluate how the observed results fit into the predicted models; adequate results should be nonstatistically significant ($P > 0.05$).

The statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software (version 27.0) and R statistical software version 3.5.3.

Development of the Application (App)

Of 8 models tested, the two most accurate were used for the development of HAprog. The back-end (server interface and database) was developed to run on Android and IOS operating systems, using the native programming language of each operating system, the Kotlin and Swift respectively. Scrum + Kanban was the methodology (an agile development method) used by the Information Technology team. The formula for calculating the prognosis was integrated into the application itself, without the need to consult a database maintained on a server, enabling the calculation in offline mode.

The results are presented in two formats: (A) Probability (%) of being alive in 30, 90 and 180 days; (B) Survival times (days) in case scenario: worst-case scenario, typical scenario and best-case scenario.

To calculate the survival estimates in scenarios, the coefficients of the adjusted model in the development sample was used. The median overall survival time of each patient was determined and, based on this, the scenarios were defined as following: worst-case = 0.25 x

(time of S (t)=0,50); typical scenario = interval between lower limit 0,50 x (time of S (t)=0,50) and upper limit 2 x (time of S (t)=0,50); best-case = 3 x (time of S (t)=0,50).⁹

Results

All 491 patients (215 in training and 276 in the validation sets) were re-analyzed. In training set more patients were ECOG-PS 0-1 than in the validation sample (52.2% vs. 26.1%) and beyond that there was no ECOG-PS 4 patients in the development cohort. In validation cohort, more patients were undergoing systemic anticancer therapy as compared with development cohort (67.8% vs. 49.3%). Most patients had 1 or 2 sites of metastatic disease and the main sites were lymph nodes, bone, liver and lung in both samples. Further characteristics are detailed in Table 1. Median overall survival (95% CI) for training set and validation set were 165 days (132.5–197.5) and 124 days (104.2–143.7), respectively.

Development Phase

Instead of 'yes' or 'no' for the metastasis variable (as described in the original BPN), the number of metastasis sites, type of site with metastasis, number of metastatic nodules per site, larger diameter of nodules were included as variables for the univariate regression analyses. Together with 35 other potential prognostic variables, the 'type of metastasis site' and 'number of metastatic sites' showed greater prognostic power in the models.

After the regression analyzes (parametric and non-parametric) 8 potential refined prognostic models were obtained (4 by Cox regression [reg-Cox] and 4 by Log-Logistics regression [reg-LLog]). Model A: Laboratory variables with site-discriminated metastasis. Model B: Laboratory variables with number of metastasis sites. Model C: Site-discriminated metastasis without laboratory variables. Model D: Number of metastasis sites without laboratory variables. All model tables are shown in supplementary material.

Validation Phase

Log-logistic and Cox regression showed similar variables with close prognostic risk values and survival curves (Supplementary material). In the validation setting, 'type of metastasis site' with or without laboratory variables showed better discrimination and calibration properties in the Cox-reg models. Besides that, in order to develop a computational language formula translating the calculation of the predictive model, the models obtained by Cox-reg was more advantageous.

The refined model including laboratory variables (BPN v2.0 model) was composed of 6 parameters: sex, presence of locoregional disease, metastasis sites (liver;

Table 1
Characteristics of Patients in the Training and Validation Cohorts

Characteristic	Training Set (n = 213)		Validation Set (n = 276)	
	N	%	N	%
Age				
Median, years (p25-p75)	62.0	58-70.0	60.2	52.0-69.4
Sex				
Female	102	49.9	104	39.4
Male	109	50.2	112	40.0
Treatment				
Anti-neoplastic	100	49.3	187	67.9
PC, only	115	55.5	80	32.2
ECOG-PS				
0	16	7.4	8	1.1
1	97	45.1	69	25
2	79	36.7	110	39.9
3	22	10.2	70	25.4
4	0	0	21	7.6
Missing	1	0.5	3	1.1
Primary tumor site				
Breast	37	17.2	65	23.0
UGI	30	18.1	40	14.3
HN	18	8.4	23	8.3
LGI	24	11.2	36	15.0
Lung	29	13.5	39	14.1
Urological	30	14.0	25	9.1
Gynecological	22	10.2	27	9.8
Skin and soft tissue	11	5.1	10	3.6
Unknown primary	5	2.3	8	2.9
CNS	0	0	3	1.1
Locoregional disease				
Yes	125	49.3	70	21.4
Number of metastatic sites				
0	16	8.1	3	1.1
1-2	113	52.6	189	68.5
3-4	64	29.8	75	27.2
>5	20	9.3	9	3.2
Site of metastasis				
Lung	63	28.3	92	33.3
Liver	60	27.9	93	37.7
Bone	67	31.2	102	37.0
CNS	15	7.0	20	9.4
Lymph nodes	76	35.3	115	41.7
Peritoneum	20	9.3	35	12.7
Spleen and/or Adrenal and/or Kidney	18	8.4	12	4.3
Muscle and/or Skin and/or Subcutaneous	29	13.0	8	2.9
Plasma	21	9.8	27	9.8

PC = Palliative care; CNS = central nervous system; HN = head and neck; LGI = lower gastrointestinal; UGI = upper gastrointestinal

bone; CNS; peritoneum; adrenal and/or spleen and/or kidney; muscle and/or subcutaneous), ECOG-PS, white blood cell (WBC) and serum albumin (Table 2). The BPN vClin model (site-discriminated metastases without laboratory variables) was composed of 5 parameters: as compared with the v2.0 model there was the inclusion of 'anti-neoplastic treatment' (systemic therapies, such as chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy and hormonal therapy) and exclusion of laboratory variables (Table 3).

In the validation setting, the highest value of the area under the curve (AUC) for the ROC curve was

Table 2
Final Cox Proportional Hazards Regression Model for Multi-variate Analysis for BPN Model v2.0 Laboratory Variables With Site-discriminated Metastases

Variables	HR (95% CI)	P-value
Male	2.13 (1.20 - 3.03)	<.01
Locoregional disease	1.50 (1.05 - 2.16)	.03
Liver metastasis	1.20 (0.95 - 2.09)	.09
Bone metastasis	1.31 (1.20 - 2.82)	<.01
CNS metastasis	3.05 (1.64 - 5.68)	<.01
Peritoneum metastasis	2.14 (1.25 - 3.71)	<.01
Adrenal, Spleen, Kidney metastasis	1.90 (1.00 - 3.62)	.03
Muscle, Subcutaneous metastasis	2.26 (1.40 - 3.63)	<.01
ECOG-0	1.00 (ref)	-
ECOG-1	1.80 (0.95 - 3.66)	.07
ECOG-2	3.48 (1.71 - 6.92)	<.01
ECOG-3	8.10 (3.54 - 18.5)	<.01
WBC count (/mm ³ , continuous)	1.01 (0.99 - 1.09)	0.10
Serum albumin (g/dL, continuous)	0.79 (0.20 - 0.89)	<.01

HR = Hazard Ratio; CI = confidence interval; CNS = Central Nervous System; WBC = white blood cell.

obtained at 30 days for both models (v2.0 and vClin (0.79 and 0.77, respectively). The c-index was greater than 0.7 in both models, with a slight superiority for the full version (BPN v2.0 model G-index=0.78). Both versions presented good calibration results according to the Hosmer-Lemeshow test (Table 4).

The Kaplan-Meier survival analysis was performed regarding the percentiles of the total score presented by the participants for both models. In BPN v2.0 model, the 25th (p25) and 75th (p75) percentiles of the total score were 0.6989 and 0.7745, respectively; with regards to BPN vClin model, the p25 and p75 of the total scores were 0.5126 and 0.8685, respectively (Fig. 1).

Development of the Application (App)

The HAproq is an application available in Google Play and App store (Apple) platforms, in Portuguese and English languages, free of charge.

Table 3
Final Cox Proportional Hazards Regression Model for Multi-variate Analysis for BPN Model vClin: Site-discriminated Metastases Without Laboratory Variables

Variables	HR (95% CI)	P-value
Male	1.72 (1.25 - 2.35)	<.01
Locoregional disease	1.70 (1.29 - 2.40)	<.01
Liver metastasis	2.35 (1.45 - 3.73)	<.01
Bone metastasis	1.20 (1.14 - 2.21)	<.01
CNS metastasis	2.26 (1.26 - 4.04)	<.01
Peritoneum metastasis	2.01 (1.29 - 4.27)	<.01
Adrenal, Spleen, Kidney metastasis	2.21 (1.26 - 3.86)	<.01
Muscle, Subcutaneous metastasis	2.32 (1.02 - 5.03)	<.01
Anti-neoplastic treatment	1.51 (1.13 - 2.02)	<.01
ECOG-0	1.00 (ref)	-
ECOG-1	1.40 (0.985 - 2.65)	.21
ECOG-2	3.02 (1.62 - 5.61)	<.01
ECOG-3	6 (2.91 - 12.4)	<.01

HR = Hazard Ratio; CI = confidence interval; CNS = Central Nervous System.

Table 1
Calibration and Discrimination Results of the Prognostic Models

Characteristics	Global	30 Days	90 Days	180 Days
<i>BPN model v2.0</i>				
AUROC curve (95% CI)	0.808 (0.719-0.898)	0.725 (0.715-0.874)	0.742 (0.072-0.807)	0.732 (0.608-0.793)
AIC	1417.820	1417.820	1417.820	1417.820
K-S (D)	0.474*	0.551*	0.305*	0.420*
C-index (95% CI)		0.738 (0.744-0.811)*		
Brier-Lorenz curve		P=208		
<i>BPN model vClin</i>				
AUROC curve (95% CI)	0.868 (0.794-0.925)	0.776 (0.692-0.860)	0.739 (0.680-0.800)	0.708 (0.632-0.773)
AIC	1733.668	1733.668	1733.668	1733.668
K-S (D)	0.796*	0.478*	0.394*	0.540*
C-index (95% CI)		0.730 (0.705-0.772)*		
Brier-Lorenz curve		P=274		

AUROC = area under the receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; AIC = Akaike Information Criterion; K-S = Kolmogorov-Smirnov

*K-S (P-value) < 0.001.

*C-index is a general measure that is independent of the evaluated measure.

It consists of an initial screen with an 'opening text', containing general information about the application then a screen with the variables for calculating the prognosis and a button 'calculate prognosis' in the end. A final screen shows the results in probability and in time intervals (Fig. 2). On all screens there is an icon 'i' (information) that may direct the user to a technical information page and a guidance on how to obtain the variables.

When the clinician does not enter both laboratory information (serum albumin and WBC), the App automatically runs the clinical model (BPN vClin model). However, when the user enters all the information, the App runs the complete model (BPN v2.0 model). In general, the prognostic calculation is performed in less than 1 minute and without need for internet access.

Discussion

The new models for BPN are refined prognostic tools with adequate calibration and discrimination properties. The HAprog is a freely and user-friendly App that could be used to assist clinicians in estimating the survival of advanced cancer outpatients, particularly those in the last year of survival.

Prognostic models have been developed and validated in the palliative care setting, improving the accuracy of prediction and helping the health care professional to plan the patients' journey. Palliative Performance Scale (PPS),¹¹ Palliative Prognostic Score (PaP),¹¹ Palliative Prognostic Index (PPI),¹² Objective Prognostic Score (OPS)¹³ and Prognosis in Palliative Care Study Predictive (PiPS)¹⁴ were developed and validated for patients with few months of life expectancy.

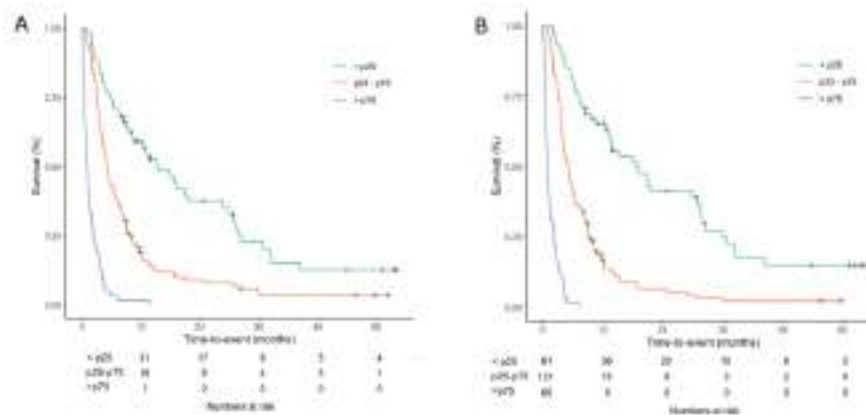


Fig. 1. Overall survival curves according to the new prognostic models scores in validation sample. 1A, BPN v2.0 model; 1B, BPN vClin model. BPN v2.0 model: 25th percentile (p25) = 0.0989; 75th percentile (p75) = 0.7745; BPN vClin model: p25=0.3128; p75 = 0.8685 (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

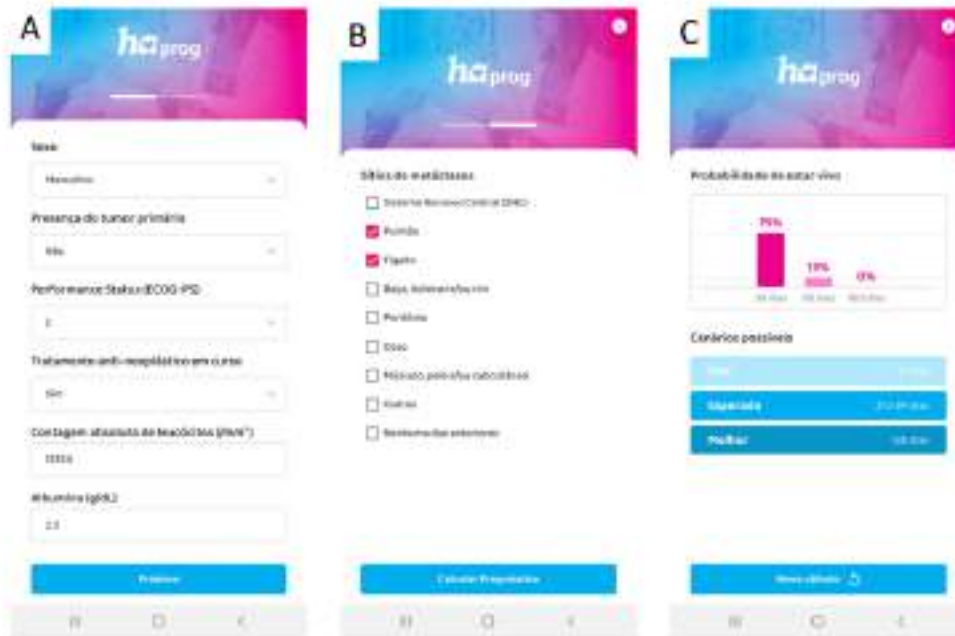


Fig. 2. HAprog interfaces in Portuguese: A- clinical and laboratory variables; B- sites of metastasis; C- prognostic results. Case example: A- sex= male; presence of primary tumor = no; ECOG-PS = 2; ongoing antineoplastic treatment = yes; WBC = 12,350 /mm³; albumin = 2.5 g/dL. B- Lung and liver metastasis. C- probability of being alive at 30 days (75%), 60 days (15%) and 180 (0%) days. Survival predictions in worst, expected and best-case scenarios: 10 days, 21 to 84 days, and 126 days, respectively (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

In contrast, The Glasgow Prognostic Score,¹⁵ Barrois Prognostic Nomogram (BPN)⁵ and PRONOPALL Prognostic Tool¹⁶ were calibrated for advanced cancer patients and multiple months of survival, but their accuracy increases the closer the patient is to the end of life.^{1,3} Interestingly, PredictSurvival.com is an online tool that groups together some of the classic prognostic tools mentioned above and is particularly useful for patients in the last six months of life.⁷ Its use by clinicians has increased their prognostic confidence and willingness to discuss prognosis with patients.¹⁷ The impact of the HAprog in clinical practice needs to be further evaluated.

Our new models are accurate tools that, like the original BPN version, presents better performance as the lower is real life expectancy. The reanalysis of the variables was able to potentially increase the interobserver reliability (with ECOG-PS in place of KPS)¹⁸ and better stratify the presence of metastasis. This refinement represented a better discrimination power translated by a higher c-Index value than in the original version (BPN vClin model, c-index=0.78; original BPN, c-index=0.75). In the final Cox proportional hazards regression, it is possible to note the different weight

(Hazard Ratio) that each metastatic site adds to the prognostic model (e.g., it is worse if you have a CNS metastasis in the BPN model v2.0 than just 'yes' for metastasis in the original BPN model).

The need for blood collection for prognostic estimations is a limitation, particularly when patients are receiving palliative care only. The BPN model vClin was able to maintain a good accuracy even in the absence of laboratory variables, however slightly inferior to the full version. It is an alternative to predict outpatients' survival at any time independently of laboratorial tests.

Despite the availability of structured and validated predictive tools in the current literature, there are still barriers to their use in daily clinical practice. Knowing the importance of estimating an accurate prognosis, choosing which tool to use for each patient profile, knowing how to interpret the life estimative value found in each model and managing the time during the patients' assistance to calculate the variables are issues that must be taken into account.^{5,19}

In order to encourage the usability of the prognostic tool, we developed an application for use on smartphones, without retaining information or identifying

patients. The HAprog is an offline running virtual device that calculates the prognostic of an advanced cancer patient using the refined model's formula transcribed into computer language. Is now freely available in IOS and Google Play platforms. The App calculates survival estimates in best, worst and expected-case scenarios. These possibilities may enhance translation into practice while communicating with patients and families.

Limitations and Future Perspectives

One limitation was that the model refinement proceeded on the same sample patients, database reanalysis. It does not invalidate our results but a large prospective study is ongoing to assess the real accuracy in a different sample balanced by tumor sites. Another potential limitation is the inclusion of metastasis sites in the prognostic model. Although it improves prognostic accuracy, the evaluation of metastases by imaging has not been performed in a standardized manner. For example, metastases to the central nervous system were probably diagnosed only when neurological symptoms were present. Additionally, by recognizing that the patient has a poor prognosis, oncologists may order fewer imaging tests. However, HAprog reflects daily clinical practice ("real world") and the status of each patient at the time of referral or evaluation by the palliative care team.

Perhaps the biggest challenge is selecting which tool to use at the right time to estimate survival. HAprog, for instance, should be used in advanced cancer outpatients in their last months of survival. We anticipate its great utility for oncologists while deciding to maintain or stop anticancer treatments. Its results can be taken together with risks and benefits of a new anticancer therapy and beliefs, desires and treatment goals from the patients. Further studies are needed to assess the real impact of accurate predictive tools on daily practice-changing and physician-patient communication.

Conclusion

The new models that integrate HAprog are refined prognostic tools with adequate calibration and discrimination properties. They can be used by clinicians to help them in the prognostication of outpatients with advanced cancer in their last year of life, even without laboratory information. Further studies are needed to test HAprog in different cohorts and to evaluate its clinical utility.

Ethical Aspects

The study protocol was approved by the institute's human research committee. Informed consent was not

applicable due to the project's design (database reanalysis).

Disclosures

Research grant resource supported by Learning and Research Institute of Barretos Cancer Hospital. Bid notice N.07/2019/IEP/HCR, August 27, 2019. The authors have no conflicts of interest to disclose.

Acknowledgments

We kindly thank ProEstat and the statistician Cleyton Zanardo de Oliveira for their indispensable assistance in statistical analysis. We also highlight the work of the Jera's company for the design and development of the app.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1010/j.jpsims.2022.02.004.

References

- Hui D, Mo L, Pains CE. The importance of prognostication: impact of prognostic predictions, disclosures, awareness, and acceptance on patient outcomes. *Curr Treat Options Oncol* 2021;22. <https://doi.org/10.1007/S11864-020-00810-5>.
- Hui D. Prognostication of survival in patients with advanced cancer: predicting the unpredictable? *Cancer Control* 2015;22:489-497. <https://doi.org/10.1177/107327481502200415>.
- Hui D, Maxwell J, Pains C. Dealing with prognostic uncertainty: the role of prognostic models and websites for patients with advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019;13:300-308. <https://doi.org/10.1007/S2PC.000000000000125>.
- Simmons CPL, McMillan DC, McWilliams K, et al. Prognostic tools in patients with advanced cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2017;53:962-970. <https://doi.org/10.1010/j.jpsims.2016.12.530>. e10.
- Paiva CE, Paiva BSR, de Paula Pantano N, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for ambulatory patients with advanced cancer. *Cancer Med* 2018. <https://doi.org/10.1002/cam4.1582>.
- Ma C, Bandakula S, Burman D, et al. Interconversion of three measures of performance status: An empirical analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:3173-3183.
- Siegel Jr S, NJL. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. 2nd Ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Company; 1988.
- Harrell F, Frank E. *Regression modeling strategies*. New York: Springer; 2004.
- Kiely BE, Sorn WY, Tattersall MHN, Stockler MR. How long how I go? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for

- metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *J Clin Oncol* 2011;29:456–463. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2174>.
10. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casoro L, Lorch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care* 1996;12:5–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8857241>. Accessed October 2, 2014.
11. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian multicenter and study group on palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:231–239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10201875>. Accessed February 21, 2015.
12. Morita T, Tamura J, Inoue S, Chihara S. The palliative prognostic index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:128–135.
13. Suh S, Choi Y, Shin J, et al. Construction of a new, objective prognostic score for terminally ill cancer patients: a multicenter study. *Support Care Cancer* 2010;18:151–157. <https://doi.org/10.1007/s00207-009-0839-X>.
14. Gøtzman B, Keeley V, Todd C, et al. Development of prognosis in palliative care study (PSP) predictive models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d020.
15. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67:257–262. <https://doi.org/10.1017/S0029665109997131>.
16. Bourgeois H, Gaudé F, Solal-Celigny P, et al. Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for locoregional cancer undergoing anticancer therapy: PRONOPALL study. *Ann Oncol* 2017;28:1612–1617. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx172>.
17. Hsu B, Lu Rou AB, Sheld Z, et al. The impact of a web-based prognostic intervention on physicians' prognostic confidence. *J Clin Oncol* 2021;39(15):suppl:12106.
18. Pava CE, Siquelli EM, Sanson HA, et al. The functionality assessment toolchart (FAT): a new simple and reliable method to measure performance status with a high percentage of agreement between observers. *BMC Cancer* 2013;13.
19. Gill TM. The central role of prognosis in clinical decision making. *JAMA* 2012;307:199–209. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2011.1992>.

ARTICLE IN PRESS

Vol. 00 No. 00 xxx 2022

HApog: A New Progressive Application

x of y

Table 28

Final Log Logistic proportional hazards regression model for multivariate analysis for Model A: Laboratory variables with site discriminated metastasis.

Variables	Value	Standard Error	p-value
(Intercept)	1.220	0.681	0.0731
Male	0.300	0.140	0.00376
Locoregional disease	0.284	0.148	0.0551
Liver metastasis	0.394	0.152	0.010
Bone metastasis	0.425	0.150	0.00767
CNS metastasis	0.629	0.250	0.00092
Peritoneum metastasis	0.530	0.210	0.117
Adrenal, Spleen, Kidney metastasis	0.417	0.242	0.0847
Muscle, Subcutaneous metastasis	0.521	0.184	0.00472
ECOG 0	Ref.		
ECOG 1	0.510	0.282	0.0701
ECOG 2	0.947	0.288	0.00192
ECOG 3	-1.200	0.157	0.000128
WBC count (/mm ³ , continuous)	-0.044	0.019	0.0186
Serum albumin (g/dL, continuous)	0.723	0.110	4.47e-11
Age (years)	0.009	0.006	0.0835
Log (scale)	-0.710	0.063	0.01e-38

CNS, Central Nervous System; WBC, white blood cell.

Table 29

Final Cox proportional hazards regression model for multivariate analysis Model B: Laboratory variables with number of metastasis sites.

Variables	HR (95% CI)	p-value
Male	1.05 (1.11 - 2.00)	0.76e-03
Number of metastasis sites	1.74 (1.21 - 1.40)	2.72e-08
ECOG 0	Ref.	
ECOG 1	1.02 (0.927 - 3.16)	0.16
ECOG 2	2.7 (1.26 - 5.29)	0.00109
ECOG 3	0.08 (3 - 14.9)	3.4e-06
WBC count (/mm ³ , continuous)	1.06 (1.02 - 1.11)	0.00393
Serum albumin (g/dL, continuous)	0.394 (0.295 - 0.525)	2.36e-10

HR, Hazard Ratio; CI, confidence interval; CNS, Central Nervous System; WBC, white blood cell.

Table 30

Final Log-Logistic proportional hazards regression model for multivariate analysis for Model B: Laboratory variables with number of metastasis sites.

Variables	Value	Standard Error	p-value
(Intercept)	0.923	0.009	0.368
Male	-0.4	0.139	0.00398
Number of metastasis sites (continuous)	-0.236	0.0404	0.00000301
ECOG 0	Ref.		
ECOG 1	-0.45	0.29	0.121
ECOG 2	-0.385	0.236	0.00274
ECOG 3	-3.34	0.345	0.000102
WBC count (/mm ³ , continuous)	-0.0492	0.018	0.0005
Serum albumin (g/dL, continuous)	0.701	0.111	6.25e-12
Age (years)	-0.00839	0.00191	0.035
Log (scale)	-0.67	0.0328	1.14e-26

WBC, white blood cell.

ARTICLE IN PRESS

Ke2

Pinto et al.

Vol. 00 No. 00 MAY 2022

Table 4S
Final Log-Logistic proportional hazards regression model for multivariate analysis for Model C: Site-discriminated metastasis without laboratory variables

Variables	Value	Standard Error	p-value
(Intercept)	3.36	0.298	5.23e-35
Male	-0.418	0.142	0.00321
Locoregional disease	-0.457	0.152	0.0027
Liver metastasis	-0.058	0.150	0.0000157
Bone metastasis	-0.297	0.106	0.0138
CNS metastasis	-0.781	0.208	0.00032
Peritoneum metastasis	-0.57	0.223	0.0108
Adrenal, Spleen, Kidney metastasis	-0.719	0.249	0.00384
Muscle, Subcutaneous metastasis	-0.613	0.191	0.00135
Antineoplastic treatment	-0.377	0.141	0.00761
ECOG-0	Ref.		
ECOG-1	-0.274	0.275	0.319
ECOG-2	-0.023	0.284	0.00115
ECOG-3	-1.44	0.541	0.0000242
Log (scale)	-0.267	0.0501	0.25e-22

CNS, Central Nervous System.

Table 5S
Final Cox proportional hazards regression model for multivariate analysis Model D: Number of metastasis sites without laboratory variables

Variables	HR (95% CI)	p-value
Male	1.55 (1.15 - 2.08)	0.00381
Locoregional disease	1.26 (0.934 - 1.7)	0.11
Number of metastasis sites (continuous)	1.48 (1.35 - 1.65)	3.11e-14
Antineoplastic treatment	1.06 (1.24 - 2.25)	0.000025
ECOG-0	Ref.	
ECOG-1	1.25 (0.696 - 2.25)	0.433
ECOG-2	2.39 (1.31 - 4.38)	0.00455
ECOG-3	5.2 (2.55 - 10.6)	3.46e-06

HR, Hazard Ratio; CI, confidence interval; CNS, Central Nervous System; WBC, white blood cell.

Table 6S
Final Log-Logistic proportional hazards regression model for multivariate analysis for Model D: Number of metastasis sites without laboratory variables

Variables	Value	Standard Error	p-value
(Intercept)	3.91	0.316	2.15e-29
Male	-0.426	0.148	0.0033
Number of metastasis sites (continuous)	-0.321	0.0476	1.26e-11
Antineoplastic treatment	-0.166	0.145	0.00166
ECOG-0	Ref.		
ECOG-1	-0.25	0.29	0.421
ECOG-2	-0.865	0.297	0.00257
ECOG-3	-1.87	0.357	0.00000205
Log (scale)	-0.502	0.0585	0.86e-18

CNS, Central Nervous System.

Table 78
Calibration and discrimination results for Clinical and Laboratory variables models (Models A and B)

	Characteristics	Global	30 days	90 days	180 days
Model A ₁ reg Cox	Area under the ROC curve	0.800	0.795	0.742	0.732
	AIC	1417.820	-	-	-
	K-S (D)	0.474	0.531	0.405	0.420
	K-S (p-value)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.778	-	-	-
	H-L (p-value)	0.208	-	-	-
Model A ₂ reg LLog	Area under the ROC curve	-	0.795	0.734	0.722
	AIC	1030.351	-	-	-
	K-S (D)	-	0.516	0.388	0.381
	K-S (p-value)	-	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.779	-	-	-
	H-L (squared)	135.488	-	-	-
Model B ₁ reg Cox	Area under the ROC curve	0.791	0.801	0.747	0.747
	AIC	1417.000	-	-	-
	K-S (D)	0.455	0.528	0.396	0.401
	K-S (p-value)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.760	-	-	-
	H-L (p-value)	0.479	-	-	-
Model B ₂ reg LLog	Area under the ROC curve	-	0.790	0.730	0.730
	AIC	1042.204	-	-	-
	K-S (D)	-	0.502	0.371	0.385
	K-S (p-value)	-	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.764	-	-	-
	H-L (squared)	-135.424	-	-	-
	H-L (p-value)	0.009	-	-	-

Legend: regCox, Cox regression; regLLog, LogLogistic regression; ROC, receiver operating characteristic; AIC, Akaike Information Criterion; K-S, Kolmogorov-Smirnov; H-L, Hosmer-Lemeshow.

*C-index is a general measure that is independent of the evaluated outcome.

Table 85
Calibration and discrimination results for Clinical and without laboratory variables models (Models C and D)

	Characteristics	Global	30 days	90 days	180 days
Model C ₁ reg Cox	Area under the ROC curve	0.800	0.770	0.720	0.708
	AIC	1733.608	-	-	-
	K-S (D)	0.596	-	-	-
	K-S (p-value)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.730	-	-	-
	H-L (p-value)	0.274	-	-	-
Model C ₂ reg LLog	Area under the ROC curve	-	0.770	0.718	0.710
	AIC	1207.277	-	-	-
	K-S (D)	-	0.498	0.390	0.390
	K-S (p-value)	-	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.741	-	-	-
	H-L (squared)	-164.332	-	-	-
Model D ₁ reg Cox	Area under the ROC curve	0.820	0.775	0.742	0.731
	AIC	1749.220	-	-	-
	K-S (D)	0.517	0.475	0.387	0.375
	K-S (p-value)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.700	-	-	-
	H-L (p-value)	0.660	-	-	-
Model D ₂ reg LLog	Area under the ROC curve	-	0.782	0.718	0.730
	AIC	1277.807	-	-	-
	K-S (D)	-	0.484	0.400	0.274
	K-S (p-value)	-	<0.001	<0.001	<0.001
	C-index*	0.731	-	-	-
	H-L (squared)	-165.804	-	-	-
	H-L (p-value)	0.050	-	-	-

Legend: regCox, Cox regression; regLLog, LogLogistic regression; ROC, receiver operating characteristic; AIC, Akaike Information Criterion; K-S, Kolmogorov-Smirnov; H-L, Hosmer-Lemeshow.

*C-index is a general measure that is independent of the evaluated outcome.

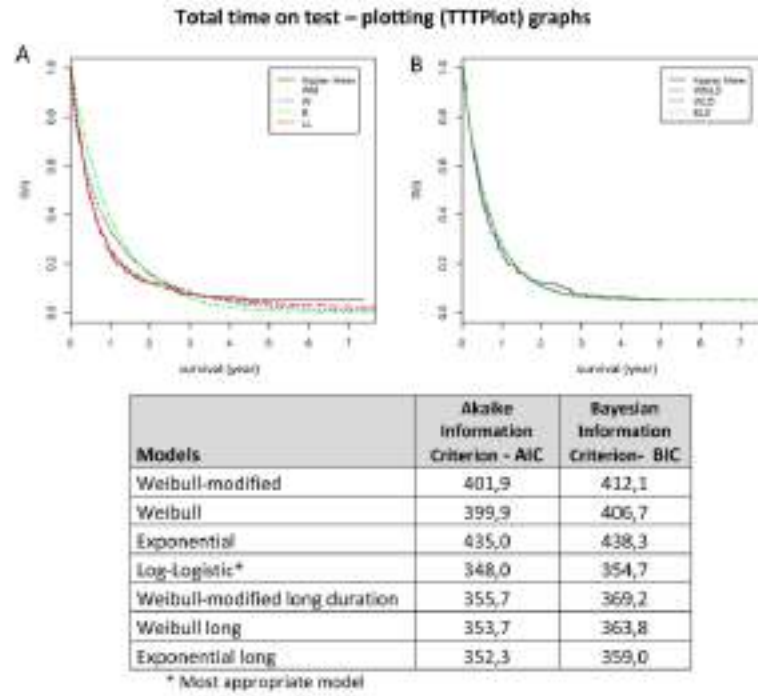


Fig. 15.

Anexo C – Demais publicações científicas durante o período de doutorado

Received: 4 March 2018 | Revised: 1 May 2018 | Accepted: 4 May 2018
 DOI: 10.1002/cam4.1982

ORIGINAL RESEARCH

WILEY *Cancer Medicine*

Development and validation of a prognostic nomogram for ambulatory patients with advanced cancer

Carlos Eduardo Paiva^{1,2,3} | Bianca Sakamoto Ribeiro Paiva^{2,3} |
 Natíelle de Paula Pântano⁷ | Daniel D'Almeida Preto¹ | Cleyton Zanardo de Oliveira^{2,3,4} |
 Sriram Yennurajalingam⁵ | David Hui⁵ | Eduardo Bruera⁵

¹Department of Clinical Oncology, Barretos Cancer Hospital, Barretos, SP, Brazil

²Palliative Care and Quality of Life Research Group, Post-Graduate Program, Barretos Cancer Hospital, Barretos, SP, Brazil

³Researcher Support Center, Learning and Research Institute, Barretos Cancer Hospital, Barretos, SP, Brazil

⁴Education and Research, BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

⁵Department of Palliative Care and Rehabilitation Medicine, M.D. Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, TX, USA

Correspondence

Carlos E. Paiva, Departamento de Oncologia Clínica, Barretos Cancer Hospital, Barretos, São Paulo, Brazil.
 Email: carolpaiv@gmail.com

Funding information

The project received funding from the "Programa de Auxílio e Incentivo ao Pesquisador" (grant recipient: Dr Carlos E. Paiva, PMP/2018).

Abstract

Predicting survival of advanced cancer patients (ACPs) is a difficult task. We aimed at developing and testing a new prognostic tool in ACPs when they were first referred to palliative care (PC). A total of 497 patients were analyzed in this study (development sample, $n = 221$; validation sample, $n = 276$). From 35 initial putative prognostic variables, 14 of them were selected for multivariable Cox regression analyses; the most accurate final model was identified by backward variable elimination. Parameters were built into a nomogram to estimate the probability of patient survival at 30, 90, and 180 days. Calibration and discrimination properties of the Barretos Prognostic Nomogram (BPN) were evaluated in the validation phase of the study. The BPN was composed of 5 parameters: sex, presence of distant metastasis, Karnofsky Performance Status (KPS), white blood cell (WBC) count, and serum albumin concentration. The C-index was 0.71. The values of the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve were 0.84, 0.74, and 0.74 at 30, 90, and 180 days, respectively. There were good calibration results according to the Hosmer-Lemeshow test. The median survival times were 313, 129, and 37 days for the BPN scores <25th percentile (<125), 25th to 75th percentile (125–175), and >75th percentile (>175), respectively ($P < .001$). The BPN is a new prognostic tool with adequate calibration and discrimination properties. It is now available to assist oncologists and palliative care physicians in estimating the survival of adult patients with advanced solid tumors.

KEYWORDS

development, nomogram, prognostic, survival, validation

1 | BACKGROUND

Although palliative care (PC) previously focused on end-of-life care, there is an increasing understanding that PC must be integrated earlier into the continuum of cancer care in

conjunction with other therapies that are intended to prolong life, such as chemotherapy.¹ Early PC has been shown to improve health-related quality of life (HRQOL), mood, and symptom scores.^{2,4} Additionally, early PC may increase patient satisfaction with care⁵ and facilitate the optimal and

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2018 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

Cancer Medicine, 2018, 7

wileyonlinelibrary.com/journal/cm

Journal Pre-proof



CLINICAL PREDICTION OF SURVIVAL IN ADVANCED CANCER OUTPATIENTS: DO EXPERIENCED PHYSICIANS AND WITH PRIOR PATIENT EVALUATION MAKE MORE ACCURATE PREDICTIONS?

Daniel D'Almeida Preto, Naliele de Paula Pantano, Bianca Sakamoto Ribeiro Paiva, Cleyton de Oliveira Zanardo, Carlos Eduardo Paiva

PII: S0885-3924(19)30568-8

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.09.019>

Reference: JPS 10262

To appear in: *Journal of Pain and Symptom Management*

Received Date: 22 August 2019

Revised Date: 18 September 2019

Accepted Date: 18 September 2019

Please cite this article as: D'Almeida Preto D, de Paula Pantano N, Ribeiro Paiva BS, de Oliveira Zanardo C, Paiva CE. CLINICAL PREDICTION OF SURVIVAL IN ADVANCED CANCER OUTPATIENTS: DO EXPERIENCED PHYSICIANS AND WITH PRIOR PATIENT EVALUATION MAKE MORE ACCURATE PREDICTIONS?. *Journal of Pain and Symptom Management* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.09.019>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of American Academy of Hospice and Palliative Medicine

ABSTRACT ONLY | VOLUME 22, SUPPLEMENT 5, ORAL, SEPTEMBER 9, 2021

1463P Improvement of the Barretos Prognostic Nomogram (BPN): New prognostic models for advanced cancer outpatients

D. D. Porto + D. S.R. Paves + D. Reis + E. Barão + C.E. Fleck

DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.229>

Background

Method

Results

Conclusions

Legal note: responsible for the text

Funding

Disclosure

Article ID

Web Address

Background

Prognostic tools have been used in clinical practice helping to estimate survival in advanced cancer patients. The Barretos Prognostic Nomogram (BPN) is an instrument composed of 5 variables: age, metastasis, leukocytes, HPS and albumin. Although accurate, it has some limitations such as the variable 'metastasis' as dichotomous and KPS as functionally evaluation, less used in the oncologist's clinical routine. We aimed at improving the BPN by reclassifying the variable 'metastasis' and assessing functional performance by ECOG-PS (BPN v2.0 model) and developing an alternative version without laboratory variables (BPN vCln model).

Methods

This was a reanalysis of the data from the BPN's 407 advanced cancer patients when referred to Palliative Care (development sample n=221; validation sample n=276). Step-wise combinations were tested for the 'metastasis' variable and KPS was replaced by ECOG-PS to assess functional performance. Prognostic variables were selected for multivariable

Article

Anticancer Treatment Goals and Prognostic Misperceptions among Advanced Cancer Outpatients

Carlos Eduardo Paiva ^{1,2,3,*}, Ana Clara Teixeira ¹, Bruna Minto Lourenço ¹, Daniel D'Almeida Preto ^{1,2}, Talita Caroline de Oliveira Valentino ¹, Mirella Mingardi ¹ and Bianca Sakamoto Ribeiro Paiva ^{1,3}

- ¹ Palliative Care and Quality of Life Research Group, Post-Graduate Program, Barretos Cancer Hospital, Barretos 14794-800, SP, Brazil; ana.clara.teixeira@hotmail.com (A.C.T.); brunamintolourenco@gmail.com (B.M.L.); ddpreto@gmail.com (D.D.P.); talitavaleentino@gmail.com (T.C.d.O.V.); mirella.mingardi@hucarbarrtos.com.br (M.M.); bpaiva@gmail.com (B.S.R.P.)
- ² Department of Clinical Oncology, Barretos Cancer Hospital, Barretos 14794-800, SP, Brazil
- ³ Researcher Support Centre, Learning and Research Institute, Barretos Cancer Hospital, Barretos 14794-800, SP, Brazil
- * Correspondence: caredupa@gmail.com



Citation: Paiva, C.E.; Teixeira, A.C.; Minto Lourenço, B.; Preto, D.D.; Valentino, T.C.d.O.; Mingardi, M.; Paiva, B.S.R. Anticancer Treatment Goals and Prognostic Misperceptions among Advanced Cancer Outpatients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 6272. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106272>

Academic Editors:
 Paul B. Tchounwou and
 Elio Loizzi Wong

Received: 8 April 2022
Accepted: 18 May 2022
Published: 21 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) **Background:** In the context of cancer incurability, the communication processes involving clinicians and patients with cancer are frequently complex. (2) **Methods:** A cross-sectional study that investigated outpatients with advanced cancers and their oncologists. Both were interviewed immediately after a medical appointment in which there was disease progression and/or clinical deterioration, and were asked about the patient's chance of curability and the goals of the prescribed cancer treatment. The patients were asked whether they would like to receive information about prognosis and how they would like to receive it. The analyses of agreement on perceptions were performed using the Kappa's test. (3) **Results:** the sample consisted of 90 patients and 28 oncologists. Seventy-eight (87.6%) patients answered that they wanted their oncologist to inform them about their prognosis; only 35.2% ($n = 31$) of them said they received such information at their present appointment. Regarding how they would prefer prognostic disclosure, 61.8% ($n = 55$) mentioned that the oncologist should consider ways to keep the patient's hope up; 73% ($n = 65$) of the patients reported odds >50% of cure. The agreement between oncologists' and their patients' perceptions regarding the treatment goals and curability was slight ($k = 0.024$ and $k = 0.017$, respectively). (4) **Conclusions:** The perceptions of patients and their oncologists regarding the goals of treatment and their chances of cure were in disagreement. New approaches are needed to improve the communication process between oncologists and patients with advanced cancer.

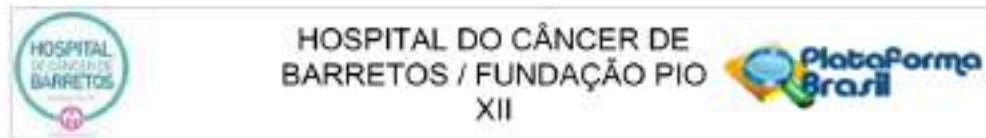
Keywords: cancer; prognostic markers; palliative care; perception of curability; communication

1. Introduction

In the context of cancer incurability and palliative care (PC), the communication process involving clinicians and patients with cancer are frequently complex. Discussions about prognosis, preferences, and priorities of care are challenging for the oncologists, so that discussions about topics that may refer to death and dying are postponed until such dialogue is unavoidable [1,2]. Previous studies have shown that 60–90% of patients with life-threatening diseases report that they have never discussed end-of-life care issues with their physician [3–5].

Communication issues can negatively influence the patient's psychosocial experience, symptom management, and treatment decisions, often becoming an impediment to adequate care [6,7]. Thus, the communication of difficult news and the discussion of prognosis are areas that require attention, because what is communicated (and how it is done), will influence how the patient deals with the information provided, reacts, and adjusts to their new reality.

Anexo D – Parecer Consubstanciado do CEP (Etapa I)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Nomograma Prognóstico de Barretos: aprimoramento da versão original e desenvolvimento de um aplicativo para uso na rotina do oncologista

Pesquisador: CARLOS EDUARDO PAIVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06482818.1.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.135.721

Apresentação do Projeto:

RESUMO:

A determinação do prognóstico em pacientes com câncer avançado é de suma relevância, visto interferir na conduta clínica quanto à definição de iniciar ou continuar tratamento antineoplásico; definir a indicação de procedimentos invasivos (como inserção de cateteres de demora, procedimentos cirúrgicos); facilitar a referência em tempo adequado aos cuidados paliativos; além de facilitar a comunicação com muitos pacientes e seus familiares que demandam informações sobre prognóstico. Tradicionalmente, os médicos estimam os tempos de vida com base em suas experiências pessoais (estimativas clínicas de sobrevivência [ECS]). No entanto, as ECS são reconhecidamente inaccuradas e tendem a superestimar os tempos de sobrevivência dos pacientes com câncer avançado. Várias ferramentas prognósticas têm sido utilizadas na rotina e, principalmente, em estudos. Recentemente, nosso grupo de pesquisa, em colaboração internacional, desenvolveu o Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB), com adequada calibração e discriminação. O NPB é composto de 5 variáveis: sexo, metástase, leucócitos totais, Karnofsky Performance Status (KPS) e albumina sérica. No entanto, seu uso rotineiro tem se mostrado difícil em função da usabilidade; os médicos têm dificuldade prática em calcular os somatórios de pontos do NPB usando tanto a versão impressa quanto a online. O objetivo deste estudo é aprimorar o NPB e desenvolver um aplicativo para Smartphones contendo a nova versão. Pretende-se desenvolver uma versão aprimorada (v2.0) assim como uma versão contendo apenas

Endereço: Rua Antenor Duarte Viêla, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@oncbarretos.com.br



Contribuição do Paciente: 3.135.721

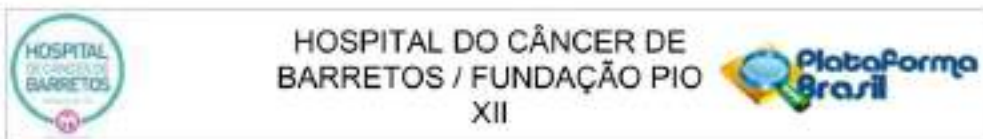
variáveis clínicas (sem exames laboratoriais). Para tanto, todos os casos da amostra de desenvolvimento do NPB (n=221) serão revisados quanto à variável metástase à distância. Originalmente, esta variável é dicotômica (presente/ausente), no entanto, acredita-se que pode ser aprimorada visando aumentar sua capacidade discriminatória. Além disso, serão feitos testes de acurácia comparando o KPS e o ECOG-PS como métricas de funcionalidade. O NPB utiliza originalmente apenas o KPS, no entanto, este é pouco usado na rotina do oncologista. A versão revisada do NPB terá suas propriedades de calibração e discriminação avaliadas na amostra de validação com 276 pacientes. Em seguida, um aplicativo será desenvolvido por equipe de Tecnologia da Informação, para uso em Smartphones, usando linguagem React Nativa, com base em JavaScript, para ser executado tanto em sistemas Android e IOS.

INTRODUÇÃO:

1.1 Epidemiologia do câncer O câncer enquadra-se como a segunda causa de morte no mundo, com estimativas mundiais, segundo o Global Cancer Statistics 2018, de 18,1 milhões de casos novos e 9,6 milhões de óbitos anualmente.¹ Devido ao crescimento demográfico e ao envelhecimento das populações, especialmente nas regiões menos desenvolvidas do globo, as projeções para o ano de 2030 indicam a ocorrência de 26 milhões de novos casos, cerca de 17 milhões de mortes por câncer e cerca de 75 milhões de pessoas vivendo com a doença.²⁻⁴ De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 57% dos casos e 70% dos óbitos por câncer ocorrem em países subdesenvolvidos.^{5, 6} O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para o ano de 2019 no Brasil a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se os cânceres de pele não melanoma, os cânceres mais incidentes na população brasileira para ambos os sexos serão próstata (68.220), mama em mulher (59.700), cólon e reto (17.380), pulmão (18.740) e estômago (13.540).^{5, 7} Dentre os tipos mais incidentes citados, cerca de 6% (mama) a 60% (pulmão) dos casos já apresentam doença metastática ao diagnóstico, quando o tratamento curativo não é mais factível, o que significa uma sobrevida estimada em 5 anos variando de aproximadamente 29% (próstata) a 1% (pulmão).⁶

1.2 Cuidados paliativos O conceito moderno, difundido nos dias atuais, acerca dos cuidados paliativos, iniciou-se no final da década de 1950, com o pioneirismo de Cicely Saunders, ao cuidadosamente observar pacientes em seu leito de morte com grande sofrimento físico e emocional.⁸ Na ocasião, havia escassa literatura sobre pacientes em fase final de vida, controle de sintomas e o termo 'cuidados paliativos' não era de uso comum, tendo sido cunhado anos mais tarde pelo cirurgião Canadense Balfort Mount.^{8, 9} Dando início ao então nomeado Movimento Hospice Moderno, Cicely fundou em Londres o St

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0947 Fax: (17)3321-8800 E-mail: cep@hcancebarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.135.721

Christhofer Hospice no ano de 1967. Alinhando-se a essa filosofia, no mesmo período nos EUA, a médica psiquiatra Elisabeth Kübler-Ross desenvolvia estudos sobre a comunicação com pacientes terminais e seu processo de morte, o que contribuiu de modo ímpar para fundamentar o racional de cuidados psicossociais e emocionais, além do plano físico. 10 Por volta de 1975, este conceito passou a ser denominado de 'cuidados paliativos' (CPs) pelo cirurgião oncológico Dr Baulfor Mount, e adaptando o modelo oferecido pelos Hospices, incorporou essa prática em uma ala hospitalar no Royal Victoria em Montreal (Canadá). 11 A Organização mundial da Saúde (OMS) definiu cuidados paliativos pela primeira vez apenas em 1989, 12 sendo atualizado pela última vez em 2002: "cuidado paliativo é uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias que enfrentam os problemas associados a doenças potencialmente fatais, através da prevenção e alívio do sofrimento por meio de identificação e avaliação e tratamento impecáveis de dor e outros problemas, físicos, psicossociais e espirituais". 13 Apesar do progresso e constante evolução da terapêutica oncológica, os pacientes enfrentam muitos desafios ao longo da trajetória da doença, desde as consequências físicas e efeitos colaterais do tratamento até as questões psicológicas, sociais e espirituais associadas à convivência com a doença. 14 Dessa forma, planejar o cuidado multidimensional integrado à rotina dos pacientes oncológicos em todos os estádios da doença é de extrema importância para melhorar e manter a qualidade de vida, diminuir sintomas, melhorar o bem-estar dos cuidadores, impactar positivamente na sobrevida e reduzir custos. 15 Um ensaio clínico randomizado controlado conduzido por Temel et al mostrou que a integração precoce de cuidados paliativos, juntamente com o tratamento oncológico padrão, em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células em estágio avançado, resulta em melhora clínica significativa na qualidade de vida e sintomas de depressão, além de um aumento em sobrevida e menor exposição à terapias agressivas e procedimentos fúteis em fase final de vida. 16 Bakitas et al desenharam um ensaio clínico randomizado (projeto ENABLE II) a fim de avaliar se uma intervenção psicossocial e educacional com enfermeiras treinadas era capaz de interferir na qualidade de vida e sintomas de pacientes com câncer avançado. Os pacientes receberam acompanhamento semanal durante quatro semanas e depois foram seguidos mensalmente. Os resultados foram positivos no grupo da intervenção, com maiores escores em qualidade de vida e menores escores de depressão, porém não houve redução na intensidade de sintomas e na procura por serviços de saúde. 17 Alguns anos depois, foi realizado o estudo ENABLE III, com o propósito de avaliar o impacto do momento de encaminhamento (precoce ou tardio) aos cuidados paliativos na qualidade de vida e sobrevida de paciente com câncer avançado. Nesse ensaio clínico randomizado não houve diferença estatística entre os grupos para qualidade de vida, sintomas ou

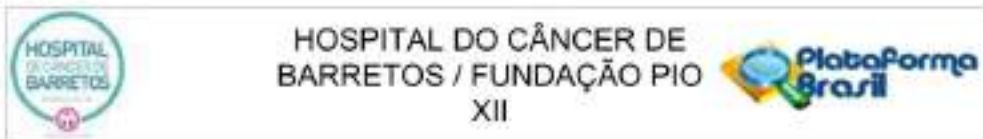
Endereço: Rua Artêmio Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Preto CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0947 Fax: (17)3321-8600 E-mail: ocp@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.156.731

humor, porém um aumento de 15% na sobrevida global em 1 ano foi observado no grupo exposto ao cuidado paliativo precoce. 18 No contexto de cuidados paliativos precoce, Maltoni et al conduziram um ensaio clínico randomizado em pacientes com câncer de pâncreas avançado, o qual foi capaz de evidenciar uma eficácia na abordagem sistemática de cuidados paliativos precoce somado ao tratamento oncológico padrão em comparação com uma abordagem de cuidados sob demanda, com significativa diminuição na agressividade do tratamento em fase final de vida. 19 Outro estudo canadense, liderado por Zimmermann et al, avaliou a introdução dos cuidados paliativos precocemente em pacientes com câncer avançado, sob diversos aspectos de qualidade de vida. Embora o estudo tenha sido negativo para o objetivo primário (qualidade de vida existencial após 3 meses do baseline), houve melhora da qualidade de vida existencial e global após 4 meses e satisfação com os cuidados já após 3 meses em favorecimento do grupo experimental em relação ao controle. 20 A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda desde 2012 que pacientes diagnosticados com câncer avançado devam receber cuidados paliativos interdisciplinares no curso da doença e em conjunto com o tratamento oncológico específico, desde o diagnóstico, principalmente quando medidas modificadoras de doença não são possíveis. 21 Apesar da evidência referenciada na literatura médica, o cenário apresentado ainda é o de encaminhamento tardio aos CPs. Na prática clínica, muitas questões são levantadas a cerca do momento ideal para o encaminhamento. A história natural da patologia tumoral é específica para cada sítio primário, tipo histológico e aspectos moleculares. O tumor neuro-endócrino de baixo grau, assim como o câncer de próstata sensível à castração hormonal, por exemplo, mesmo quando metastáticos, apresentam sobrevidas medianas longas e poucos sintomas no período de doença indolente. Diferentemente, as neoplasias de pulmão e trato gastrointestinal em estádios avançados, apresentam-se com maior agressividade, impactando de maneira negativa na qualidade de vida dos pacientes e diminuindo os tempos globais de sobrevivência. Médicos e outros profissionais de saúde apresentam muitas vezes incapacidade em prever a sobrevida, cercam-se de estimativas com excesso de otimismo e aguardam o momento oportuno para indicar o encaminhamento aos CPs, muitas vezes quando há a deterioração clínica do paciente e nenhum recurso terapêutico está mais disponível. 22 Há dificuldade na abordagem sobre o tema 'cuidados de fim de vida' e aceitação da morte como processo natural de doença, visto que poucas instituições normatizam o tema 'cuidados paliativos' como uma pauta obrigatória durante a formação acadêmica dos profissionais da saúde. O desconhecimento sobre o tema acarreta em um estigma e inflexibilidade para discussão, tanto por parte de alguns profissionais como pacientes e familiares. 23, 24 Outra barreira que vale a pena ressaltar é a indisponibilidade:

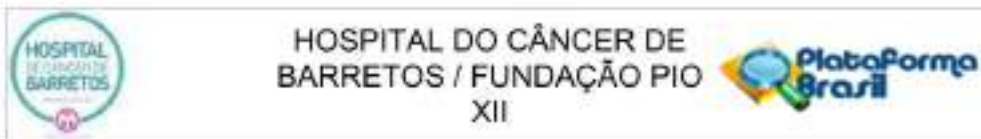
Endereço: Rua Antenor Duarte Viêla, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0947 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** csp@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.135.721

de serviços especializados e organizados para lidar com esse perfil de pacientes, sendo que poucos locais se assemelham ao ideal de Hospice inicialmente idealizado por Saunders.²⁴⁻²⁶ 1.3 Estimativas de Sobrevida em Pacientes Oncológicos O prognóstico de um paciente oncológico é de suma importância para se estabelecer o manejo clínico adequado,²⁷ além de ser importante para os pacientes e familiares no que diz respeito à questões sobre o final de vida e planejamento social do tempo restante.²⁸ Os indicadores prognósticos padrões em oncologia, como tamanho, grau e estágio do tumor, ou biologia molecular, acabam por ser menos relevantes em pacientes com câncer avançado. ²⁹1.3.1 Estimativas clínicas de sobrevivência A estimativa clínica de sobrevivência (ECS) leva em consideração a opinião do profissional de saúde, principalmente o médico. É na maior parte das vezes superestimada, devido ao otimismo excessivo em prever a sobrevida de pacientes com uma doença avançada, particularmente aqueles que morrem no início da fase terminal e poderiam se beneficiar dos cuidados paliativos mais precocemente. ^{28, 30} Glare et al, procuraram avaliar em uma revisão sistemática a acurácia da ECS realizadas por médicos em pacientes com câncer avançado. Foram analisados 8 estudos, em um total de 1563 pacientes, onde a mediana de sobrevida estimada pelos médicos foi de 42 dias e a mediana do desfecho real foi de 29 dias. A estimativa de sobrevivência foi superestimada em pelo menos 4 semanas em 27% dos casos. ³¹ Em outra revisão sistemática, as previsões clínicas e os tempos reais de sobrevida (observada) apresentaram baixa concordância, com 83% de erros de previsão superestimados pelos médicos. ³² Gripp et al avaliaram em um estudo tipo coorte prospectivo, a precisão dos médicos em estimar a sobrevida de 216 pacientes com câncer avançado que seriam submetidos à radioterapia em caráter paliativo, dividindo-os em grupos de sobrevida (< 1 mês, 1 a 6 meses e > 6 meses). A acurácia em prognosticar foi de aproximadamente 60% e o tempo de experiência do médico não interferiu na predição de sobrevida nesse estudo. ³³ Por outro lado, alguns estudos evidenciaram que a experiência em cuidados paliativos e a familiaridade com pacientes gravemente enfermos influenciaram de alguma forma na estimativa clínica de sobrevida. Médicos não especialistas em oncologia tendem a ser três vezes mais otimistas e apresentam menor acurácia em suas predições. ³⁴ Porém, em um estudo de Bruera et al, até mesmo médicos especialistas em cuidados paliativos não são capazes de prever em 32% dos casos se um paciente estaria vivo ou não em 4 semanas. ³⁵ 1.3.2 Escalas de funcionalidade A avaliação da funcionalidade, por meio de escalas de desempenho funcional como o Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), o Karnofsky Performance Status (KPS) e o Palliative Performance Scale (PPS), têm sido amplamente utilizadas como ferramentas prognósticas, com um papel importante no cenário das estimativas de sobrevida. Desenvolvido em 1948, por Karnofsky e

Endereço: Rua Antenor Duarte Viçela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6606 E-mail: oep@hccancerbarretos.com.br



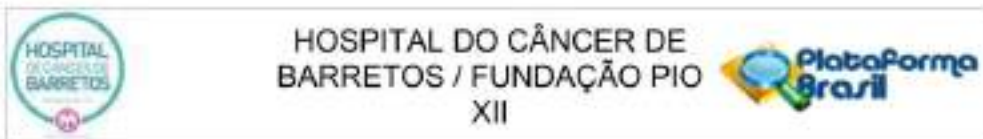
Continuação do Parecer: 3.133.721

Burchenal, em um estudo desenhado para pacientes com câncer de pulmão, o KPS visa quantificar o estado funcional dos pacientes avaliando a habilidade em realizar atividades da vida diária, sem auxílio assistencial.³⁶ Desde sua criação, é extensivamente utilizado na prática clínica e apresenta consistente associação com o tempo de sobrevida,³⁷ porém, apresenta algumas desvantagens no que tange a pacientes com baixo nível funcional que estão em cuidados paliativos conduzido por equipe multidisciplinar.³⁸ Em 1962, foi desenvolvido o ECOG-PS como uma escala mais simplificada se comparada ao KPS, porém pautada nos mesmos princípios.³⁹ O PPS foi desenvolvido em 1996, com base no KPS, com a finalidade de ser uma ferramenta para mensuração do desempenho funcional de pacientes em cuidados paliativos, principalmente aqueles com piores condições clínicas. Avalia além da capacidade de autocuidado, o estado de consciência, alimentação e aspectos de progressão de doença.^{38, 40}

1.3.3 Sintomas de doença avançada e parâmetros laboratoriais Tendo em vista as potenciais limitações das escalas de desempenho funcional (como por exemplo, a baixa reprodutibilidade inter-observadores), a avaliação de sintomas clínicos em combinação com o KPS e estimativas clínicas dos médicos, é capaz de aumentar a predição de sobrevida. Em uma revisão sistemática de 44 estudos que avaliaram o papel dos sintomas como fatores prognósticos em pacientes com câncer avançado, foi possível observar que anorexia, caquexia, perda ponderal, disfagia e dor estavam associados de forma independente com pior prognóstico. O mesmo estudo ainda mostra que em pacientes sob cuidados paliativos exclusivos os sintomas que independentemente impactam em um pior prognóstico são: confusão mental, fadiga, caquexia, perda de peso, dispneia, disfagia e náusea.⁴¹ É importante salientar que a avaliação clínica de sintomas é subjetiva e muitas vezes influenciada por fatores psicossociais, o que traz certa imprecisão em sua aferição, mesmo com a utilização de escalas visuais.⁴² Alguns parâmetros laboratoriais também são relacionados na literatura como fatores prognósticos em pacientes oncológicos. A presença de leucocitose, assim como de linfopenia, estão associadas com pior prognóstico em pacientes com câncer avançado.⁴³ A desidrogenase lática (DHL), um marcador sérico que se eleva em casos com alto volume de doença quando ocorre lise celular, também tem associação com pior sobrevida.⁴⁴ Outro marcador sérico cuja elevação também se associa a uma pior evolução é a proteína C reativa (PCR).⁴⁵ A hipoalbuminemia, além de refletir o estado nutricional dos pacientes, também exerce influência negativa sobre o prognóstico de pacientes gravemente enfermos.⁴³

4 Modelos Prognósticos Visto as limitações de predição de sobrevida baseada em estimativas clínicas por médicos, avaliação de sintomas e parâmetros bioquímicos, há evidências de que o uso combinado das variáveis na avaliação do prognóstico dos pacientes com câncer avançado aumenta a acurácia.²⁸ Nesse racional, alguns

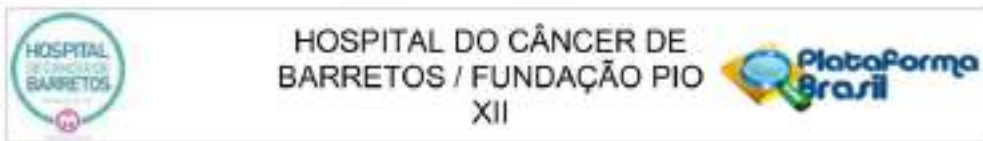
Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0547 Fax: (17)3321-8600 E-mail: ccp@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.135.721

modelos prognósticos foram desenvolvidos e validados para uso na prática clínica. O Palliative Prognostic Score (PAP) foi desenvolvido com base em pacientes oncológicos em cuidados paliativos exclusivos e com expectativa de vida inferior a 6 meses. É um modelo capaz de prever a sobrevida em 30 dias e combina dados clínicos e laboratoriais para avaliação: presença de anorexia, dispnéia, escore do KPS, leucócitos totais, linfopenia e a ECS. 46 Foi validado em outras populações e mostrou-se acurado, apesar de não ser tão eficaz para avaliar pacientes com sobrevida estimada maior do que 30 dias. 47, 48 Posteriormente, alguns estudos revisaram a aplicação do PAP e incorporaram o delírium como variável (D-PAP), o que melhorou de forma discreta a acurácia prognóstica da ferramenta de avaliação. 49, 50 O Palliative Prognostic Index (PPI) foi desenvolvido por meio da avaliação prospectiva de 150 pacientes com câncer avançado com expectativa de vida menor de 6 meses. As variáveis PPS, ingestão oral, edema, dispnéia em repouso e delírium impactaram na predição de sobrevida e foram incluídas no modelo final. A soma das variáveis presentes resulta em um escore capaz de classificar o paciente entre três grupos relacionados à sobrevida em 3 a 6 semanas. 51 O PPI foi avaliado e validado em outras populações e se mostrou acurado, podendo contribuir na predição de sobrevida de pacientes em cuidados paliativos. 52, 53 Em 2008, Chow et al, através de uma avaliação retrospectiva de 395 pacientes do setor de radioterapia, desenvolveram o escore Número de Fatores de Risco de Chow (NFRCHOW), validado externamente em uma outra população com 467 pacientes. Avalia o sítio da neoplasia primária (mama versus não mama), local de metástases (óssea versus não óssea) e o KPS (60% versus >60%). É possível classificar os pacientes em três grupos de sobrevida mediana (60, 26 ou 9 semanas), de acordo com os fatores de risco encontrados. 54 É um modelo simples e de fácil aplicação, porém desenvolvido em um grupo específico de pacientes em regime de radioterapia. 55 Barbot et al realizou um estudo prospectivo com 177 pacientes com câncer avançado em 2 centros franceses, e em análise multivariada encontrou significância em 4 variáveis para pior prognóstico: KPS (em 3 grupos: 30%, 40-60% ou 70%), número de sítio de metástases (≥ 2 ou < 2), hipalbuminemia (em 3 grupos: 24, 24-33 e 33 g/L) e concentração de DHL (≥ 800 ou < 800 UI). A combinação desses critérios mostrou melhor acurácia em prever a sobrevida do que o KPS isolado, com 3 grupos de sobrevida possíveis em dois meses: grupo C, 92%; grupo B, 66%; e grupo A, 24%. 56 Foi validado e nomeado como PRONOPALL em um estudo multicêntrico com 262 pacientes oncológicos. 57 O Nomograma Prognóstico Espanhol (NPE) é uma ferramenta capaz de prever a sobrevida em 15, 30 e 60 dias. Foi desenvolvido em um estudo com 406 pacientes com câncer avançado e em cuidados paliativos exclusivos. Em uma análise de regressão de Cox, o ECOG-PS, tempo do diagnóstico à palição, nível sérico de albumina, dosagem de DHL e número

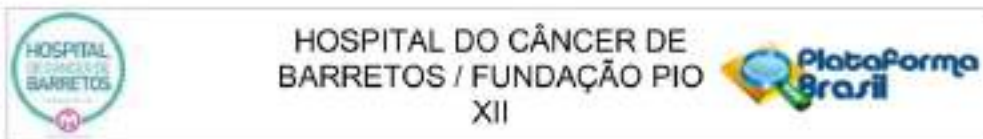
Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	
Bairro: Dr. Paulo Prata	CEP: 14.704-400
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-0600 E-mail: oep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.136.721

de linfócitos, se mostraram como variáveis estatisticamente significantes para predição de sobrevida. A ferramenta foi validada e calibrada em uma coorte de 474 pacientes, obtendo-se uma acurácia preditiva de 68%. Sua maior limitação é a avaliação de pacientes com sobrevida superior a 60 dias. 58 O modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) é uma ferramenta composta apenas por variáveis bioquímicas (PCR e valor sérico de albumina) e define três grupos de risco de óbito por combinações: albumina 10 mg/dl e albumina 10 mg/dl. É um escore que pode ser aplicado em pacientes com expectativa de vida maior, porém sugere-se a utilização em conjunto do ECOG-PS para obter uma acurácia maior. 59 A maioria dos modelos prognósticos foi desenvolvida e validada em pacientes oncológicos em fase final de vida. O escore que avalia os pacientes com maiores tempos de sobrevida é o NRFC, porém em um grupo muito específico de pacientes em tratamento radioterápico. Nesse contexto, recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu e validou uma ferramenta com adequada calibração e discriminação, capaz de prognosticar pacientes com câncer avançado que são precocemente encaminhados aos cuidados paliativos, o Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB). 60 A Figura 1 mostra o NPB em sua versão em inglês. Em um estudo com 221 pacientes com câncer avançado ambulatoriais (amostra de desenvolvimento), 35 variáveis possivelmente relacionadas com o prognóstico foram avaliadas no momento em que o paciente tivesse o primeiro contato com a equipe de cuidados paliativos. Após uma análise multivariada, as variáveis sexo, KPS, albumina sérica, contagem de leucócitos séricos e presença de metástase à distância foram incluídas no modelo final. Uma amostra de 276 pacientes foi utilizada para validação, e a ferramenta mostrou adequadas sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. 60 O NPB, apesar de acurado, apresenta algumas limitações. Na amostra de desenvolvimento da ferramenta, pacientes com neoplasias hematológicas foram incluídos, o que não aconteceu na amostra de validação, desta forma, pode ser aplicado apenas em pacientes com neoplasias sólidas. Além disso, é conhecido que o sítio de metástase e o volume de doença a distância podem impactar no prognóstico dos pacientes com neoplasia avançada; no entanto, a variável "metástase à distância" foi incluída como dicotômica (presente ou ausente) no modelo final, o que torna questionável sua significância para a prática diária, visto que a grande maioria dos pacientes apresentam metástase à distância. 60 Outra limitação é a utilização do KPS como variável de avaliação da funcionalidade física. Na rotina diária, o KPS tem sido pouco usado pelos oncologistas, que preferem o uso do ECOG-PS, por ser mais simples e com ampla referência em estudos clínicos terapêuticos. No entanto, a principal limitação quanto ao uso do NPB na rotina diária é a sua forma de nomograma. Embora seja de fácil interpretação, os clínicos, mesmo recebendo orientações quanto ao uso, acham trabalhoso por

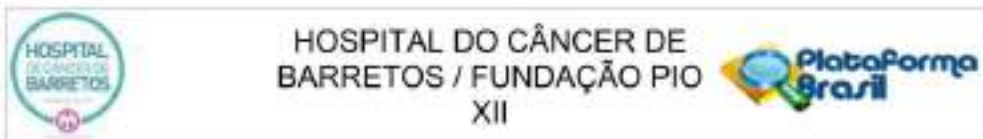
Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Prata	
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
	E-mail: cep@hcanbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.136.721

demaís ter que usar réguas para identificação das pontuações e posterior somatório dos mesmos, normalmente usando calculadoras. 1.5 Informática e Tecnologias Remotas na Área Médica Durante as últimas décadas, a tecnologia de informação tem sido amplamente incorporada ao processo de atenção à saúde, desde gestão de processos até a prática clínica. 61 A comunicação móvel era realizada principalmente por meio de pagers pelos profissionais da área da saúde até os anos 1990, quando os telefones celulares começaram a ser amplamente difundidos. 62, 63 O advento dos assistentes digitais pessoais móveis a partir dessa mesma época, permitiu o armazenamento e gestão de dados como contatos e calendários, remotamente, porém adicionando outro dispositivo eletrônico aos itens pessoais. 62, 64 O smartphone emergiu como uma importante ferramenta tecnológica, integrando telecomunicações móveis com acessibilidade à Internet (através de um navegador HTML) e um sistema operacional com capacidade de processamento de dados, viabilizando a portabilidade de informações e a sincronização com outros dispositivos por Bluetooth, Wi-Fi ou conexão USB. 62, 63, 65 Segundo uma pesquisa anual realizada pela Fundação Getúlio Vargas (FGV) em 2018, o Brasil já tem oficialmente um número superior de smartphones ativos do que habitantes, sendo esses responsáveis por 70% dos aparelhos utilizados para conexão com a Internet. Prevê-se que até 2019 haverá dois dispositivos móveis por cada um brasileiro. 66 Na área médica, os assistentes digitais pessoais são capazes de auxiliar na eficiência de tomada de decisões clínicas e na melhoria da saúde e segurança dos pacientes. Facilitam a aplicação do conhecimento baseado em evidências na prática clínica diária, são úteis no gerenciamento rápido de informações e acesso a recursos médicos como informações farmacêuticas e calculadoras, além de recursos adicionais, como aplicativos pertinentes à área médica. 65, 67, 68 Um aplicativo é um programa ou software desenvolvido para ser executado em um dispositivo, como smartphone, que suportam uma ampla gama de funções. 69A maior parte dos aplicativos está disponível em plataformas on-line para download, porém nem todos apresentam com transparência seus embasamentos técnicos e científicos de desenvolvimento, dando margem para questionar sua confiabilidade. As informações contidas nos softwares devem ser acuradas e sua aplicação na prática clínica é de inteira responsabilidade do usuário, após a concordância com os termos e condições de uso propostos por cada desenvolvedor. 62Em uma revisão sistemática publicada por Mosa et al em 2012, dos 55 estudos incluídos, foram analisados 57 aplicativos para profissionais da saúde, com foco em diagnóstico de doença (21), referência a medicamentos (6), calculadoras médicas (8), pesquisa bibliográfica (6), comunicação clínica (3), Sistema de Informações Hospitalares (4), educação médica (2) e aplicações gerais de saúde (7). Sendo os três primeiros reportados como mais úteis pelos usuários. 62Um estudo inglês,

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hccarbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.135.721

publicado em 2011, após uma busca sistemática nas principais plataformas, encontrou seis aplicativos sobre cuidados paliativos, em duas delas (Android e IOS). Dois deles relacionados à dor e conversão de doses entre fármacos opióides, os demais de caráter informativo educacional e fórum de discussões. 69 Em uma revisão sistemática publicada em 2017, Meghani et al evidenciaram 46 aplicativos sobre cuidados paliativos focados para clínicos, abrangendo manuais de conduta (17), planejamento de cuidados avançados (9), material educacional (7), ferramentas farmacêuticas (7) e plataformas de notícias, artigos e discussões (8). A maioria deles gratuitos e disponíveis principalmente nas plataformas Android e IOS. 70 Com o passar dos anos, o número de aplicativos voltados para cuidados paliativos focados em profissionais da saúde aumentou, porém sua disponibilidade ainda é limitada e há pouca informação sobre sua usabilidade na prática clínica. 69, 70 Não há, na literatura médica avaliada, evidência de aplicativos relacionados ao prognóstico de pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos para utilização na prática clínica.

HIPÓTESE:

O aprimoramento do Nomograma Prognóstico de Barretos com refinamento da variável 'metástase' e modificação da variável KPS por ECOG-PS resultará em uma ferramenta com acurácia igual ou superior ao nomograma vigente, além de maior aplicabilidade. O desenvolvimento de um aplicativo estimulará a usabilidade da ferramenta na prática clínica diária.

Objetivo da Pesquisa:

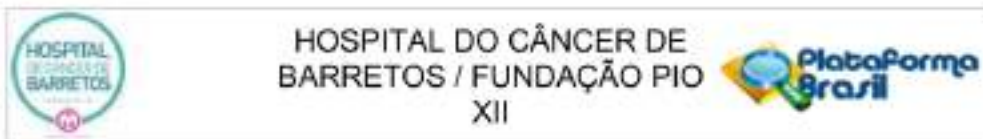
OBJETIVO PRIMÁRIO:

Aprimoramento do Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB) e subsequente desenvolvimento de um aplicativo contendo ferramenta prognóstica para uso em smartphones.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Comparar a acurácia do NPB utilizando-se diferentes formas de avaliação da variável "metástase".
- Comparar a acurácia do NPB com a variável desempenho funcional mensurada pelo ECOG-PS em comparação ao KPS (conforme originalmente descrito);
- Desenvolver uma versão adicional do NPB contendo apenas variáveis clínicas (sem variáveis laboratoriais) visando maior aplicabilidade prática.
- Estimar tempos de sobrevivência medianos, intervalos de confiança, melhores e piores cenários.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Prata	
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
	E-mail: oep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.136.721

de evolução, com base nos preditores lineares do NPB;

- Desenvolvimento de um aplicativo para uso em smartphones, com base no NPB, com resultados em probabilidade de sobrevida e estimativas de tempo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Sob o ponto de vista ético, o estudo confere risco mínimo, caracterizado pela quebra eventual de sigilo dos dados do paciente. Entretanto, os pesquisadores se comprometem a não divulgar esses dados e manter total sigilo.

BENEFÍCIOS:

Não haverá benefício direto aos participantes, pois trata-se de um estudo retrospectivo (re-análise de um banco de dados). Após conclusão do estudo, futuros participantes poderão se beneficiar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Trata-se de uma avaliação inicial de projeto submetido ao presente comitê, cuja justificativa apresentada pelo pesquisador foi: "Em virtude da importância de se estabelecer o prognóstico de pacientes com câncer avançado quando encaminhados precocemente aos cuidados paliativos e da barreira em utilizar ferramentas prognósticas na prática clínica diária, este estudo se justifica em aprimorar o Nomograma Prognóstico de Barretos, revendo suas variáveis de criação e desenvolver um aplicativo de smartphone para uso na rotina do profissional da saúde, estimulando a usabilidade da ferramenta. O aplicativo produzido tem potencial importância clínica e ainda não é disponível para uso no Brasil ou no exterior".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de maneira adequada.

Recomendações:

1. Ressalta-se a importância da avaliação deste projeto por parte do Escritório de Projetos (EPIT), uma vez que criar-se-á um aplicativo a ser amplamente difundido.

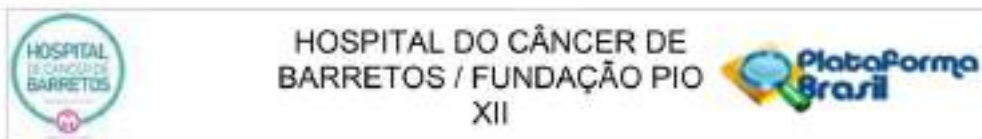
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Amor de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	
Bairro: Dr. Paulo Prata	CEP: 14.784-400
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcan.cerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII

Continuação ao Parecer: 3.135.721

CNS, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa proposto.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 07/08/2019.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 1737/2019.

OBSERVAÇÃO: Devido a Lei da Biodiversidade (Lei 13.123/15) tornou-se obrigatório o cadastro de todas as pesquisas que de alguma forma tiveram acesso ao patrimônio genético brasileiro e/ou conhecimento tradicional associado, na plataforma do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado - SisGen (<https://sisgen.gov.br/paginas/login.aspx>).

Quais atividades deverão ser cadastradas?

I - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado dentro do país realizado por pessoa natural ou jurídica nacional, pública ou privada;

II - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado por pessoa jurídica sediada no exterior associada a instituição nacional de pesquisa científica e tecnológica, pública ou privada;

III - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado realizado no exterior por pessoa natural ou jurídica nacional, pública ou privada;

IV - remessa de amostra de patrimônio genético brasileiro para o exterior com a finalidade de acesso, nas hipóteses II e III;

V - envio de amostra que contenha patrimônio genético brasileiro por pessoa jurídica nacional;

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6000 E-mail: cep@hcaocbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.125.721

pública ou privada, para prestação de serviços no exterior como parte de pesquisa ou desenvolvimento tecnológico.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1238821.pdf	20/01/2019 23:09:48		Aceito
Outros	Projeto.doc	20/01/2019 22:58:33	Daniel D Almeida Preto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	20/01/2019 22:58:08	Daniel D Almeida Preto	Aceito
Outros	MABIN.pdf	14/01/2019 18:45:24	Daniel D Almeida Preto	Aceito
Outros	NAP.pdf	14/01/2019 18:45:03	Daniel D Almeida Preto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ciencia.pdf	13/12/2018 22:15:52	Daniel D Almeida Preto	Aceito
Outros	Responsabilidade.pdf	13/12/2018 22:11:11	Daniel D Almeida Preto	Aceito
Orçamento	Financiamento.pdf	13/12/2018 22:09:59	Daniel D Almeida Preto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	13/12/2018 22:00:43	Daniel D Almeida Preto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

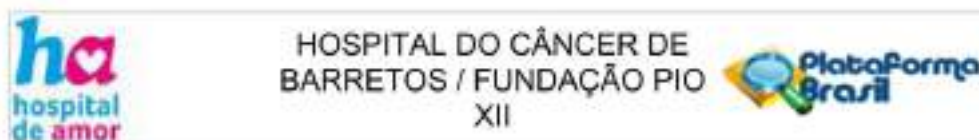
Não

BARRETOS, 07 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Maicon Fernando Zanon da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcanccerbarretos.com.br

Anexo E – Parecer Consubstanciado do CEP (Etapa II)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação retrospectiva da ferramenta prognóstica HAprog em pacientes com tumores sólidos avançados e incuráveis

Pesquisador: CARLOS EDUARDO PAIVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45363421.0.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.666.038

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1725137.pdf, de 07/04/2021) e/ou do Projeto Detalhado (Projeto_HAprog_26_3_2021.doc de 26/03/2021).

Resumo:

A determinação do prognóstico em pacientes com câncer avançado é de suma relevância, visto interferir na conduta clínica quanto à definição de iniciar ou continuar tratamento antineoplásico; definir a indicação de procedimentos invasivos (como inserção de cateteres de demora e procedimentos cirúrgicos); facilitar a referência em tempo adequado aos cuidados paliativos; além de auxiliar na comunicação com muitos pacientes e seus familiares que demandam informações sobre prognóstico. Tradicionalmente, os médicos estimam os tempos de vida com base em suas experiências pessoais (estimativas clínicas de sobrevivência [ECS]). No entanto, as ECS são reconhecidamente incuradas e tendem a superestimar os tempos de sobrevivência dos pacientes com câncer avançado. Ferramentas prognósticas têm sido utilizadas na rotina e, principalmente, em estudos. Nosso grupo de pesquisa, em colaboração internacional, desenvolveu o Nomograma Prognóstico de Barretos (NPB), com adequadas calibração e discriminação. Recentemente, o NPB foi aprimorado e, em seguida, desenvolvido um aplicativo (App) disponível para uso em Smartphones

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.734-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0247 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 4.666.038

Android e iOS. O presente estudo pretende avaliar a acurácia do HAprog em prever a sobrevivência de uma coorte retrospectiva de pacientes com câncer avançado tratada no Hospital de Câncer de Barretos. Os pacientes serão identificados por meio de um banco de dados obtidos do SisOnco contendo pacientes com as seguintes características: (1) em tratamento sistêmico paliativo entre 2015 e 2019; (2) com diagnóstico de neoplasia maligna sólida; (3) com disponibilidade de hemograma completo e albumina sérica; e (4) que evoluíram a óbito durante o seguimento. De um total de 6722 pacientes do banco de dados, iremos avaliar 1504 pacientes. Serão avaliadas medidas de discriminação e calibração do HAprog.

Hipótese:

O HAprog tem boas capacidades de discriminação e calibração em pacientes oncológicos com câncer avançado e incurável, tanto na amostra geral quanto por estratos de tipos diferentes de tumor.

Metodologia Proposta:

4.2 Delineamento do estudo

Estudo de coorte retrospectiva.

4.3 Casuística

Critérios de inclusão

- Pacientes adultos;
- Tumor sólido avançado, considerado como aquele metastático ou localmente avançado e sem possibilidades de ressecção cirúrgica, considerado incurável;
- Tumor de qualquer um dos subgrupos a seguir: cabeça e pescoço, digestivo, ginecológico, mama, primário desconhecido, pulmão, urológico;
- Que evoluíram a óbito durante o período de seguimento;
- Presença de apenas um tumor primário em atividade.

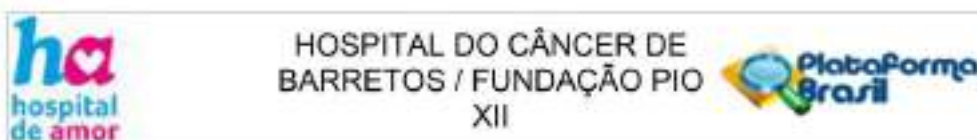
Critérios de exclusão

- Pacientes com tumores hematológicos;
- Pacientes que não foram acompanhados no Hospital de Amor ou que perderam seguimento durante a evolução;
- Óbito de causa não relacionada ao câncer

4.5 Banco de dados e aleatorização

Os casos a serem analisados serão escolhidos por amostragem aleatória a partir de um banco de

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	CEP: 14.784-400
Bairro: Dt. Paulo Prata	
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
	E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Protocolo: 4.698.038

dados de pacientes tratados no Hospital de Amor.

O referido banco de dados foi extraído do SisOnco pela equipe de Tecnologia de Informação, com as seguintes características:

- Ter sido tratado entre 2015 e 2019 no Hospital de Amor;
- Ter tido coleta de sangue contendo albumina e hemograma completo;
- Estar em tratamento oncológico sistêmico paliativo (HT paliativa ou QT paliativa).

A partir deste banco com 10.355 avaliações de pacientes, foram filtrados apenas os casos com tumores sólidos, com diagnóstico de CID10 de doença maligna, que tenham ido a óbito no período de seguimento e que estejam dentro um dos estratos a seguir: cabeça e pescoço, digestivo, ginecológico, mama, primário desconhecido, pulmão e urológico. O banco final contém 6722 avaliações de pacientes. Deste banco serão aleatorizados os casos a serem incluídos no estudo por estratos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar a taxa de acertos entre a estimativa prevista pelo HAprog e o tempo de sobrevivência real em uma amostra heterogênea de pacientes com tumores sólidos incuráveis.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a discriminação e calibração da ferramenta prognóstica HAprog em uma amostra retrospectiva de pacientes oncológicos com tumores sólidos incuráveis;
- Avaliar a discriminação e calibração da ferramenta prognóstica HAprog, separadamente, em pacientes com cânceres de mama, ginecológico, urológico, digestivo, torácicos, cabeça e pescoço e primário desconhecido;
- Avaliar a taxa de acertos entre a estimativa prevista pelo HAprog e o tempo de sobrevivência real, separadamente, em pacientes com cânceres de mama, ginecológico, urológico, digestivo, torácicos, cabeça e pescoço e primário desconhecido;
- Identificar fatores prognósticos independentes que possam ser adicionados ao HAprog em avaliações de tumores sólidos avançados específicos (cânceres de mama, ginecológico, urológico, digestivo, torácicos, cabeça e pescoço e primário desconhecido).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores os riscos e benefícios são:

Endereço:	Rua Antenor Duarte Vilela, 3331		
Bairro:	Dr. Paulo Pirata	CEP:	14.784-400
UF:	SP	Município:	BARRETOS
Telefone:	(17)3321-0347	Fax:	(17)3321-6600
		E-mail:	cep@fccncbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 4.666.020

RISCOS:

Os riscos são mínimos, visto que todos os participantes incluídos terão câncer metastático e incurável e evoluído à óbito (critério de elegibilidade). Os riscos são relacionados à perda de confidencialidade dos dados. No entanto, os pesquisadores se comprometem a evitar tal ocorrência por meio de controle de acesso ao banco de dados e anonimização das informações coletadas.

BENEFÍCIOS:

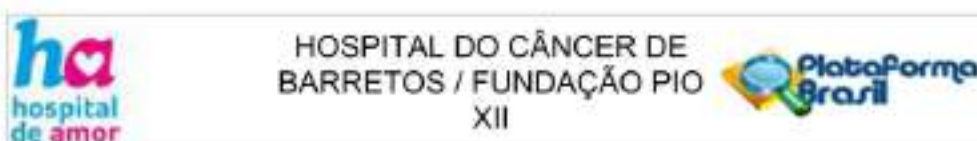
Não há benefícios diretos aos participantes do estudo. Os benefícios são indiretos pela validação de um modelo prognóstico que poderá ser útil clinicamente e usado em outros pacientes para auxiliar decisões terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apreciação ética referente a submissão inicial do estudo, caracterizado como projeto de trabalho de conclusão de curso da residência e doutorado, sendo Carlos Eduardo Parva o pesquisador principal. Assim, os pesquisadores afirmam que os resultados deste estudo serão apresentados à comunidade científica em relatórios separados (TCC e tese), assim separados em análises menores em referência a cada projeto de TCC ou doutorado e apresentados à comunidade científica em artigos. Não necessita de análise ética por parte da CONEP.

Estudo de coorte retrospectiva. O estudo visa avaliar a taxa de acertos entre a estimativa prevista pelo HÁprog e o tempo de sobrevivência real em uma amostra heterogênea de pacientes com tumores sólidos incuráveis. Será realizado na Unidade I do Hospital de Amor Barretos/São Paulo, Brasil. A população do estudo foi identificada por meio de um banco de dados obtidos do SisOnco contendo pacientes com as seguintes características: em tratamento sistêmico paliativo entre 2015 e 2019; com diagnóstico de neoplasia maligna sólida; com disponibilidade de hemograma completo e albumina sérica; e que evoluíram a óbito durante o seguimento. O tamanho amostral de 1504 pacientes foi estimado. Serão incluídos pacientes adultos; Tumor sólido avançado, considerado como aquele metastático ou localmente avançado e sem possibilidades de ressecção cirúrgica, considerado incurável; Tumor de qualquer um dos subgrupos a seguir: cabeça e pescoço, digestivo, ginecológico, mama, primário desconhecido, pulmão, urológico que evoluíram a óbito durante o período de seguimento; Presença de apenas um tumor primário em atividade. Serão avaliadas medidas de discriminação e calibração do HÁprog. Os dados serão obtidos por meio de análise de prontuário médico e também de informações contidas no sistema SISONCO.

Endereço:	Rua Antenor Duarte Viêira, 1331	CEP:	14.784-400
Bairro:	Dr. Paulo Prado		
UF:	SP	Município:	BARRETOS
Telefone:	(17)3321-0347	Fax:	(17)3321-6606
		E-mail:	cep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 4.886.038

e/ou Tasy. A previsão de início do estudo é 15-05-2021, e encerramento para 15-10-2023.

Do ponto de vista ético ressalta-se a solicitação de dispensa do TCLE para o estudo mediante a seguinte justificativa por parte do pesquisador: "Os autores solicitam a dispensa da assinatura do TCLE, visto tratar-se de uma análise retrospectiva onde todos os pacientes incluídos já foram a óbito". Compreende-se que de acordo com a Resolução 466/2012 do CNS, capítulo IV, item IV.8 para o presente projeto/estudo é inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pois a população do estudo são pacientes com status óbito, e tratasse de um estudo de coorte retrospectiva onde os dados serão obtidos por meio de leitura e análise de prontuário médico e também de informações contidas no sistema SISONCO e/ou Tasy. Nesse cenário as informações coletadas não permitem interferência ou intervenção direta aos participantes/população do estudo (pacientes com status óbito).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

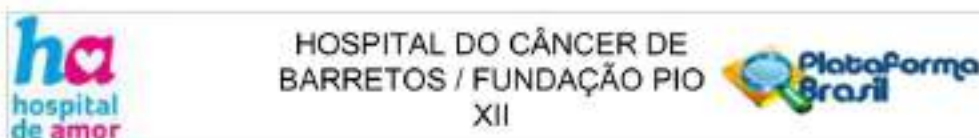
Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Amor de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta -se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa proposto.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 23/10/2021.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Prata	
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
	E-mail: cep@hncancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 4.866.038

4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 2140/2021.

OBSERVAÇÃO: Devido a Lei da Biodiversidade (Lei 13.123/15) tornou-se obrigatório o cadastro de todas as pesquisas que de alguma forma tiveram acesso ao patrimônio genético brasileiro e/ou conhecimento tradicional associado, na plataforma do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado - SisGen (<https://sisgen.gov.br/paginas/login.aspx>).

Quais atividades deverão ser cadastradas?

- I - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado dentro do país realizado por pessoa natural ou jurídica nacional, pública ou privada;
- II - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado por pessoa jurídica sediada no exterior associada a instituição nacional de pesquisa científica e tecnológica, pública ou privada;
- III - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado realizado no exterior por pessoa natural ou jurídica nacional, pública ou privada;
- IV - remessa de amostra de patrimônio genético brasileiro para o exterior com a finalidade de acesso, nas hipóteses II e III;
- V - envio de amostra que contenha patrimônio genético brasileiro por pessoa jurídica nacional, pública ou privada, para prestação de serviços no exterior como parte de pesquisa ou desenvolvimento tecnológico.

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciados no CEP, conforme Norma Operacional nº001/13, item XI.2.d.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dt. Paulo Prata CEP: 14.794-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcanerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 4.001.038

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1725137.pdf	07/04/2021 12:16:58		Aceito
Outros	Mabin.pdf	07/04/2021 12:16:11	CARLOS EDUARDO PAIVA	Aceito
Outros	cadastro_nap.pdf	07/04/2021 12:16:02	CARLOS EDUARDO PAIVA	Aceito
Outros	responsabilidade.pdf	30/03/2021 08:12:40	CARLOS EDUARDO PAIVA	Aceito
Outros	orcamento_viabilidade.pdf	30/03/2021 08:12:14	CARLOS EDUARDO PAIVA	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	30/03/2021 08:11:46	CARLOS EDUARDO PAIVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HAprog_26_3_2021.doc	26/03/2021 12:05:37	CARLOS EDUARDO PAIVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BARRETOS, 23 de Abril de 2021

Assinado por:
Maicon Fernando Zanon da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Antenor Duarte Viêla, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.764-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0047 Fax: (17)3321-6900 E-mail: cep@hcaosetbarretos.com.br