

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**“PREFERÊNCIAS DE PACIENTES APÓS QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE  
OU NEOADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA: ANÁLISE A RESPEITO  
DO MENOR BENEFÍCIO ACEITO EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES  
TRATADAS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM PORTO ALEGRE, RS -  
BRASIL”**

**ALUNO:** Márcio Debiasi

**ORIENTADOR (A):** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mary Clarisse Bozzetti

Porto Alegre, janeiro de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**“PREFERÊNCIAS DE PACIENTES APÓS QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE  
OU NEOADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA: ANÁLISE A RESPEITO  
DO MENOR BENEFÍCIO ACEITO EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES  
TRATADAS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM PORTO ALEGRE, RS -  
BRASIL”**

**Aluno:** Márcio Debiasi

**Orientador(a):** Prof. Dra. Mary Clarisse Bozzetti

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.  
2012

## CIP - Catalogação na Publicação

Debiasi, Márcio

Preferências de pacientes após quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama: análise a respeito do menor benefício aceito em uma amostra de pacientes tratadas pelo Sistema Único de Saúde em Porto Alegre, RS - Brasil / Márcio Debiasi. -- 2012. 109 f.

Orientadora: Mary Clarisse Bozzetti.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. quimioterapia adjuvante. 2. câncer de mama. 3. preferências de pacientes. 4. relação médico-paciente. I. Bozzetti, Mary Clarisse, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Alice de Medeiros Zelmanowicz, Santa Casa de Misericórdia de

Porto Alegre

Prof. Dr. Bernardo Garicochea, PUCRS

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Juliana Hilgert, Programa de pós-Graduação em Epidemiologia,

UFRGS

Suplente: Dra. Carisi A. Polanczyk, Programa de pós-Graduação em

Epidemiologia, UFRGS

## DEDICATÓRIA

Dedico essa realização aos meus pais, Mário A. Debiasi e Naira M.

Debiasi, pelo apoio incondicional. Além dos meus avós, também incluo nessa homenagem os meus queridos irmãos, Marcelo e Fabiana, bem como os seus respectivos cônjuges e as três lindas sobrinhas advindas dessas uniões.

Impossível seria furtar-me de citar Daniele W. Duarte, minha namorada, pois o seu amor e o seu companheirismo fazem de mim um homem mais feliz.

Valho-me deste momento para prestar homenagens póstumas a Gilberto Zanenga e Maria Oddy Debiasi, pessoas que também fizeram parte dessa jornada e de quem não me esquecerei.

Felizmente, vivo cercado de muitos amigos e faço parte de uma numerosa família. Isso torna proibitiva a citação nominal de todos, mas saibam que me sinto privilegiado por tê-los ao meu lado.

**“Unificar é ligar melhor as diversidades particulares, e não apagá-las em prol de uma ordem vã.”**

Antoine de Saint-Exupéry, na obra “Cidadela”, 1948

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos preceptores do serviço de Oncologia Clínica do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul por me proporcionarem uma residência médica na qual o ceticismo e o pensamento crítico foram sempre estimulados. Aos meus colegas médicos residentes, quero dizer-lhes que fico lisonjeado por ter o privilégio de conviver com vocês, pois nem a nossa atribulada rotina de trabalho e de estudo nem as angústias em relação aos poucos recursos disponibilizados para o tratamento dos nossos pacientes oncológicos pelo Sistema Único de Saúde brasileiro nos fizeram esmorecer no cumprimento da nossa nobre missão. Também gostaria de registrar meu apreço pelos funcionários do HSL e pelas equipes dos centros de pesquisa em oncologia sediadas no mesmo hospital.

Considero mandatário prestar honras aos pacientes e aos seus familiares, pois foi compartilhando as suas apreensões e expectativas que surgiu a idéia desse trabalho. Porém, essa dissertação não existiria não fosse a imprescindível participação do **Dr. Carlos Henrique E. Barrios** que, na qualidade de preceptor e de entusiasta da pesquisa clínica, indicou-me a leitura dos primeiros artigos referentes a esse tema. Incessante na busca do seu ideal de proporcionar condições para o desenvolvimento científico dos médicos residentes, o Dr. Barrios mobilizou toda a equipe do seu centro de pesquisa em prol desse trabalho e ainda dedicou muito do seu restrito tempo auxiliando-me a desenvolvê-lo.

Agradeço, também, a todos os professores, colegas e funcionários do Programa de pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio grande do Sul e, em especial, à minha orientadora, Dr<sup>a</sup>. Mary Clarisse Bozzetti.

Outra grata experiência no curso desse projeto foi a atenção dispensada pela

Dra. Olufunmilayo Olopade e pelo Dr. Dezheng Huo, ambos professores da “*University of Chicago*”, que demonstraram muito interesse pelo tema aqui abordado e promoveram uma sessão para discussão dos resultados provenientes desse trabalho durante minha estada em Chicago em outubro de 2011.

# SUMÁRIO

<b>ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES .....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>10</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>12</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
3.1. Epidemiologia do câncer de mama .....	19
3.2. Etiopatogenia e perfis moleculares .....	21
3.3. Terapia sistêmica adjuvante e neoadjuvante no câncer de mama ..	24
3.4. Preferências de pacientes com câncer de mama em relação ao tratamento .....	32
3.5. Qualidade de vida .....	36
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>39</b>
<b>6. ARTIGO .....</b>	<b>56</b>
<i>“Patients’ preferences for adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: what makes it worthwhile in a sample of patients treated in the Brazilian Public Health System”</i>	
<b>7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>79</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>84</b>
a. Projeto de Pesquisa .....	84
b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa .....	97
c. Questionários .....	98
d. Detalhes metodológicos adicionais .....	105
e. Termo de consentimento .....	108



## ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA1: “*breast cancer type 1 susceptibility gene*”

BRCA 2: “*breast cancer type 2 susceptibility gene*”

CALGB: “*Cancer and Leukemia Group B*”

CMF: regime de quimioterapia utilizado no tratamento do câncer de mama composto por três drogas: ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracila

EBCTCG: “*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*”

ECR: ensaio clínico randomizado

FAC: esquema de poliquimioterapia baseado em antracíclico, composto por fluorouracila, doxorrubicina e ciclofosfamida

FDA: “*food and drug administration*”, agência que regulamenta a comercialização de novas drogas nos Estados unidos

FEC: esquema de poliquimioterapia baseado em antracíclico, composto por fluorouracila, epirrubicina e ciclofosfamida

G-CSF: “*Granulocyte Colony-Stimulating factor*”

GnRH: “*Gonadotropin-Releasing Hormone*”

HER2: “*Human Epidermal growth factor Receptor 2*”

mg/m<sup>2</sup>: miligrama por metro quadrado (de área de superfície corporal)

NYHA: “*New York Heart Association*”

OMS: Organização Mundial da Saúde

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

RE: receptor para estrógeno

RH: receptor hormonal (engloba conjuntamente os receptores de estrógeno e progesterona)

RP: receptor para progesterona

TEP: trombo-embolismo pulmonar

TVP: trombose venosa profunda

XBP1: "*X-box protein 1*"

## RESUMO

**Introdução:** a quimioterapia adjuvante no câncer de mama aumenta a sobrevida global das pacientes, porém é associada à toxicidade e não é isenta de riscos. Estudos prévios, conduzidos em populações não latino-americanas, mostraram que muitas mulheres após serem submetidas à quimioterapia adjuvante para câncer de mama consideram que benefícios mínimos seriam suficientes para fazer o tratamento ser considerado como proveitoso.

**Objetivos:** estimar qual é o mínimo benefício em ganho de sobrevida global capaz de fazer as pacientes considerarem o tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante para o câncer de mama como proveitoso.

**Métodos:** pacientes que receberam quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama no Hospital São Lucas da PUCRS foram entrevistadas após seu consentimento 3 a 60 meses depois do fim do tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante. Todas as pacientes também responderam a versão validada para o português do questionário WHOQOL-BREF. O desfecho primário foi o mínimo benefício, medido como aumento de sobrevida global, capaz de fazer a paciente considerar a quimioterapia como proveitosa. Para fins de análise, esse desfecho foi considerado como uma variável dicotômica: "um dia" versus "pelo menos 1 mês". Os dados foram obtidos instruindo-se as pacientes a escolherem uma opção dentro de uma escala que variava de 1 dia até 10 anos de aumento de sobrevida global. As pacientes também tinham a opção de afirmarem que nenhum benefício as faria considerar a quimioterapia proveitosa. Objetivando verificar a consistência das respostas, 15 pacientes randomicamente selecionadas responderam o questionário uma segunda vez 3-7 meses depois de responderem o mesmo questionário pela primeira vez. Em uma

análise exploratória, foi desenvolvido um modelo de regressão logística a fim de identificar fatores associados com a opção por benefício "mínimo" (os autores definiram "benefício mínimo" como aceitar a quimioterapia pelo ganho de um dia a mais de vida). Nesse modelo, foram consideradas variáveis sócio-demográficas, clínico-patológicas e relacionadas a particularidades do tratamento, bem como os domínios físico, social, ambiental e psicológico do WHOQOL-BREF.

**Resultados:** 101 pacientes foram entrevistadas entre abril/2010 e janeiro/2011. A idade média foi 55,42 anos (DP = 11,75). Benefício equivalente ao incremento de um dia a mais de vida foi suficiente para que 82 (81,2%) pacientes considerassem a quimioterapia proveitosa. A consistência desse achado foi confirmada com a repetição da entrevista em 15 pacientes ( $kappa = 0,67$ ). No modelo multivariável de regressão logística, as pacientes situadas nos dois quartis superiores do domínio social do WHOQOL-BREF ( $p = 0,03$ ) e aquelas que descreviam a sua experiência com a quimioterapia como "excelente" ( $p = 0,03$ ) foram mais propensas a fazer a opção por "benefício mínimo". Pacientes com nível superior de instrução ( $p = 0,08$ ) e aquelas não submetidas à terapia hormonal adjuvante ( $p = 0,08$ ) apresentaram tendência a refutar a opção por benefício mínimo, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.

**Conclusões:** esse estudo identifica um grande clamor pelo tratamento do câncer de mama em uma amostra da população brasileira tratada pelo SUS em um centro terciário de oncologia em Porto Alegre. A consistência desses achados foi confirmada pela repetição das entrevistas. Esses achados não devem de forma alguma influenciar o pensamento crítico do médico no momento da indicação do tratamento, mas devem auxiliá-lo na discussão dessa complexa questão com as pacientes, uma vez que, ao conhecer e valorizar as preferências das suas pacientes, o médico será mais capaz de acolhê-las em seus anseios.

## **ABSTRACT**

**Purpose:** Adjuvant chemotherapy for breast cancer improves survival, but is associated with toxicity and can be inconvenient for patients. Previous studies conducted in non-Latin American populations have shown that many women with breast cancer who had already experienced adjuvant chemotherapy consider negligible benefits sufficient to make it worthwhile.

**Objective:** to estimate which is the minimum benefit in terms of overall survival that makes patients consider the adjuvant treatment worthwhile

**Patients and Methods:** interviews were carried out with consecutive consenting patients who had completed adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for breast cancer 3 to 60 months before. All patients answered the validated Portuguese version of WHOQOL-BREF. The primary end point of the study was the minimum survival benefit that would make patients to consider the adjuvant chemotherapy worthwhile. This end point was considered as a dichotomous variable (one day vs. more than one day). Data was obtained by instructing patients to choose an option in a scale varying from one day to ten years of survival benefit. To check for consistency, 15 randomly selected patients answered the same questionnaire a second time 3-7 months after the first interview. A Logistic Regression model was used to check which factors were associated with the option for a “negligible” benefit (one day).

**Results:** 101 patients were interviewed from April/2010 to January/2011. The mean age was 55.42 years (SD 11.75). Adjuvant chemotherapy was considered worthwhile for a gain of just one more day of life by 82 (81.2%) patients. The kappa coefficient among the 15 repeated interviews was 0.67 for the primary endpoint. Those in the two superior quartiles of the social domain of WHOQOL-BREF ( $p = 0.03$ ) and not grading chemotherapy as a very unpleasant experience ( $p = 0.03$ ) were more likely to accept a

gain of just one more day of life to justify the adjuvant chemotherapy. Patients with higher levels of instruction and those not submitted to adjuvant hormonal therapy tended to be less inclined to choose the “negligible” benefit, but this difference was not statistically significant ( $p = 0,08$ ).

**Conclusion:** It is impressive the eagerness for treatment seen in a sample of Brazilian patients treated in a public reference cancer center: more than 81% of them considered adjuvant chemotherapy worthwhile even for a gain of just one more day in their lives. It is important to consider these results in clinical practice to give heed to patients’ demands when discussing treatment options with bordering benefits and when indicating the non-treatment option.

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “**Preferências de pacientes após quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama: análise a respeito do menor benefício aceito em uma amostra de pacientes tratadas pelo Sistema Único de Saúde em Porto Alegre, RS - Brasil**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de dezembro de 2011. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa um problema de saúde pública com transcendência global. Dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos indicam que uma a cada oito mulheres desenvolve câncer de mama ao longo da vida (NCI, 2011). A quimioterapia adjuvante para o câncer de mama desenvolveu-se muito nos últimos 30 anos. Já em 1998, inúmeros ensaios clínicos randomizados haviam estabelecido que esse tratamento diminui a taxa de recorrência e aumenta a sobrevida global em mulheres com menos de 70 anos, apesar de suas inconveniências e efeitos colaterais (EBCTCG,1998).

Estima-se que a utilização de esquemas de poliquimioterapia baseados em antracíclicos e taxanos (ex.: AC-T) proporcione uma redução relativa do risco de morte em 10 anos de aproximadamente 36% em mulheres com idade entre 50 e 69 anos (EBCTCG,2011). Em outra metanálise publicada pelo mesmo grupo em 2005, o efeito modulador da idade na magnitude do benefício obtido com a quimioterapia foi avaliado (EBCTCG, 2005). A redução relativa da taxa anual de mortalidade foi aproximadamente 38% para as mulheres abaixo de 50 anos que receberam regimes de poliquimioterapia baseados em antracíclicos (por exemplo, FAC ou FEC), enquanto que no grupo de mulheres com idades entre 50 e 69 anos e tratadas com os mesmos regimes de quimioterapia, a redução relativa da taxa anual de mortalidade foi aproximadamente 20% (EBCTCG, 2005). Essa diferença de magnitude de efeito em relação à redução da mortalidade favorecendo as mulheres mais jovens é corroborada pelos dados da Sociedade Americana do Câncer, demonstrando que mulheres com idade menor que 50 anos apresentam redução absoluta do risco de morte de 3,8% ao ano, enquanto que naquelas com idade mais avançada essa redução é de 2,2% ao ano (American Cancer



Society, 2010). O padrão de distribuição deste benefício é muito heterogêneo entre as pacientes, tornando complexa a escolha pelo tratamento, uma vez que a informação a respeito dos ganhos e dos riscos associados às intervenções é expressa de forma probabilística, de tal forma que o médico não sabe para qual paciente em particular o tratamento será benéfico (Niikura et al, 2011).

Durante as últimas três décadas, observou-se uma forte tendência a se respeitar a autonomia do paciente e as suas preferências, com o intuito de fazê-lo parte ativa no processo de tomada da decisão terapêutica (Reust et al, 1996; Pollak et al, 2011). Contudo, cabe a ressalva de que o ponto de partida desse processo é a indicação médica de uma intervenção. Dentro desse contexto, objetivando proporcionar embasamento científico à indicação médica, desenvolveram-se ferramentas para tomada de decisão e marcadores prognósticos, dentre os quais destacam-se o “*Adjuvant! Online*”, a pesquisa de células tumorais circulantes e a determinação dos perfis de expressão genética tumoral (Cristofanilli et al, 2004; Olivotto et al, 2005; Paik et al, 2004; Paik et al, 2006; Ravdin et al, 2001; Sotiriou et al, 2009).

A literatura disponível demonstra que muitas mulheres com câncer de mama afirmam que pequenos benefícios em ganho de sobrevida global são suficientes para que elas considerem proveitosa a quimioterapia adjuvante a qual elas foram submetidas (Duric et al, 2001; Duric et al, 2005; Duric, 2006)(1). Em 2005, Vlatka M. Duric e colegas publicaram um estudo no qual 83 mulheres australianas com câncer de mama em estádios clínicos de I a IIIb foram entrevistadas entre três e 34 meses após o término da quimioterapia adjuvante. Observou-se que 50% delas consideravam “proveitosa” a quimioterapia que receberam se esta conferisse-lhes ganho de sobrevida equivalente a 1 dia em 5 anos (Duric, 2005). Esses mesmos autores publicaram novo trabalho em 2006 no qual esses achados foram corroborados e ainda foram identificaram alguns elementos

associados com a opção de realizar quimioterapia por benefícios tão pequenos. Tais elementos representam tanto algumas características da própria doença da paciente como também alguns aspectos de cunho psicológico: envolvimento linfonodal, ausência de radioterapia adjuvante, poucos efeitos colaterais durante a quimioterapia adjuvante e presença de dependentes (Duric, 2006). Outro resultado que impressiona é o exposto por Jansen e colaboradores em um estudo publicado em 2001 no *British Journal of Cancer*: “40 % das pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante para câncer de mama aceitariam realizar a quimioterapia mesmo que esse tratamento não determinasse qualquer benefício” (Jansen, 2001).

Existem evidências indicando que os pacientes oncológicos em geral, em virtude da sua condição, tendem a considerar como proveitosos tratamentos agressivos em troca de pequenos benefícios (O’Connor, 1989; Slevin, 1990; Brundage, 1997; Jansen, 2001; Simes, 2001). Ademais, pacientes que já receberam um tratamento tendem a favorecê-lo quando questionados sobre a efetividade dessa intervenção (Yellen, 1994; McQuellon 1995; Cullen, 1996; Lindley, 1998). Dois mecanismos são propostos pra explicar tal fenômeno: a “experiência positiva com o tratamento” e a “redução cognitiva dissonante”. O primeiro, refere-se ao fato de a satisfação do paciente com o tratamento realizado reduzir a importância conferida ao desconforto trazido por esse tratamento; e o segundo refere-se a um mecanismo adaptativo no qual o desejo de ter sido adequadamente manejado leva o paciente a superestimar o benefício trazido pelo tratamento recebido (Yellen, 1994; McQuellon 1995; Cullen, 1996; Lindley, 1998). Em um estudo mais recente, publicado em 2008 no “*European Journal of Cancer Care*”, essa idéia é corroborada com o achado de que pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante tendem a considerar o tratamento recebido como a melhor opção terapêutica para seu caso; e as pacientes que não receberam quimioterapia adjuvante consideram

que essa teria sido a melhor opção terapêutica depois de passado o período no qual elas poderiam recebê-la (Jansen, 2008).

A decisão do paciente pelo tratamento a ser recebido baseia-se não apenas na análise crítica dos fatos expostos pelo médico, mas também é influenciada por fatores cognitivos e afetivos (Jansen, 2001). Em outro estudo publicado em 2004 no *British Journal of Cancer*, Jansen identificou que as pacientes que sentiam-se incluídas no processo decisório do seu tratamento e que não fizeram quimioterapia adjuvante apresentaram piores escores de “qualidade de vida” em relação àquelas que também não receberam quimioterapia adjuvante, mas que não se sentiam incluídas no processo decisório (Jansen, 2004). O autor levanta a hipótese de ser esse fato explicado pela percepção da paciente em sentir-se responsável pelo seu não-tratamento.

Em oncologia, os estigmas envolvidos com a própria doença, a gravidade da condição do paciente, os inúmeros efeitos colaterais do tratamento e os benefícios por vezes limítrofes tornam ainda mais complexo o processo decisório a respeito da indicação da quimioterapia adjuvante. Assim, faz-se relevante conhecer qual é o perfil das preferências das nossas pacientes em relação aos tratamentos a elas propostos e que tipo de benefício elas almejam alcançar quando submetem-se a tais medidas terapêuticas. Com o objetivo de estimar qual é o mínimo ganho de sobrevida global que faz as pacientes tratadas no ambulatório de Oncologia/SUS do Hospital São Lucas da PUCRS considerarem proveitosa a quimioterapia a qual foram submetidas, os autores desenvolveram o projeto de pesquisa apresentado nessa dissertação.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. Epidemiologia do câncer de mama**

O câncer de mama representa um problema de saúde pública com transcendência global. As maiores taxas de incidência dessa doença são identificadas na América do Norte, Austrália/Nova Zelândia e Europa Ocidental; enquanto que as menores, na Ásia e África subsaariana (Jemal et al, 2011; Parking et al, 2005). Nos Estados Unidos, no ano de 2010, esse tumor representou o câncer mais comum na mulher, sendo também a causa mais comum de morte entre mulheres entre 40 e 50 anos (Jemal et al, 2010). Os dados europeus referem-se ao ano de 2008, quando a incidência anual ajustada para a idade estimada em 40 países foi 88,4/100.000 mulheres e a mortalidade 24,3/100.000 mulheres (Aebi et al, 2011). Já as estimativas brasileiras indicam que 50.000 novos casos foram diagnosticados em 2010 (INCA, 2010). Dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, indicam que uma a cada oito mulheres desenvolve câncer de mama ao longo da vida (NCI, 2011).

A mortalidade por câncer de mama vem diminuindo desde 1975 (Siegel, 2011; Kohler, 2011). Essa queda é provavelmente consequência do incremento no uso da mamografia como exame de rastreamento e avanços realizados em relação à quimioterapia adjuvante (Berry, 2005). O declínio na mortalidade mostrou maior magnitude nas mulheres cujos tumores expressam receptores hormonais para estrógeno e/ou progesterona quando comparado aos tumores cujos receptores hormonais são negativos (Jatoi, 2007). A Sociedade Americana do Câncer demonstra que essa redução na mortalidade é mais expressiva em mulheres com idade menor que 50 anos (3,8% ao

ano) em relação àquelas cuja idade é mais avançada (2,2% ao ano) (American Cancer Society, 2010). Esse mesmo documento relata que mulheres negras apresentam menor incidência de câncer de mama, porém maior mortalidade, provavelmente atribuída à maior mortalidade específica por estadio e ao diagnóstico realizado em estadios mais tardios em relação às mulheres brancas.

### 3.2. Etiopatogenia e perfis moleculares

O amplo conjunto de doenças coletivamente denominadas “câncer” apresenta em comum o fato de serem esses tumores originados por um acúmulo de mutações, instabilidades cromossômicas e alterações epigenéticas que, em conjunto, desregulam os mecanismos de controle do ciclo celular e facilitam a proliferação clonal da célula (Sorlie, 2004). Essas alterações ocorridas no âmbito genético são influenciadas por fatores inerentes ao microambiente no qual estão inseridas as futuras células tumorais e por fatores exógenos, tais como a dieta e o nível de atividade física (Sorlie, 2004). Essa complexa etiopatogenia associada à grande variabilidade individual explica a prodigiosa heterogeneidade fenotípica dos tumores de mama. Estudos de padrões de migração permitem inferir que fatores culturais e/ou ambientais são importantes na tumorigênese dessa doença, pois a incidência de câncer de mama em imigrantes provenientes de zonas de baixa incidência usualmente aumenta progressivamente na segunda e terceira gerações (Willet, 2004).

Diversos são os fatores de risco até o momento identificados para o câncer de mama, tais como o incremento na idade, sexo feminino, doença benigna da mama, história médica pessoal ou familiar de câncer de mama, sedentarismo, sobrepeso, dieta rica em gordura, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, primeira gestação tardia, não-amamentação, exposição à radiação ionizante, entre outros. Entretanto, quando tomado isoladamente, o mais importante fator de risco para o câncer de mama é a presença de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 (Hedenfalk, 2001). Existem, ainda, outros genes de menor impacto clínico mas que também estão associados à aumento de risco para a ocorrência do câncer de mama, tais como: p53, ATM e PTEN (Lichtenstein, 2000; van't Veer, 2002; Whitfield, 2002). Apesar da inegável importância desse

tema dentro do estudo do câncer de mama, uma descrição mais detalhada dos fatores de risco para essa doença seria demasiada extensa e está além do escopo dessa dissertação.

A grande diversidade fenotípica dos tumores é consequência da diversidade nos padrões de expressão gênica dos mesmos, que podem ser identificados em microensaios de DNA. A análise de tumores de 42 indivíduos permitiu identificar 8102 genes envolvidos na carcinogênese do câncer de mama (Perou, 2000). O padrão global de expressão de genes intrínsecos à carcinogênese do câncer de mama determina a distinção de padrões, denominados “assinaturas genéticas”.

Os tumores cujo padrão de expressão gênica remete às células epiteliais luminais são subdivididos em luminais “A” e “B”. Aqueles classificados como luminais “A” representam o grupo mais numeroso e expressam fortemente receptor de estrógeno (RE), proteína regulada por estrógeno LIV-1, fator de transcrição hepatocitário 3, XBP1, proteína de ligação GATA-3. Os tumores luminais “B” expressam menos intensamente os genes do grupamento-estrogênio anteriormente listados e trazem consigo um novo grupo de genes cuja função ainda não é completamente definida: GGH, LAPTM2, NSE1 e CCNE1, expressam também alguns genes comuns nos subtipos HER2 e basalóides. O subtipo HER2 caracterizam-se pela elevada expressão de genes do “*amplicon*” HER2, localizado no cromossomo 17 (17q22.24), incluindo HER2 (ERBB2), GRB7 e TRAP100; enquanto que os tumores epiteliais provenientes das camadas basais (“basalóides”) não expressam genes associados ao grupamento-estrogênio nem à região de ampliação ERBB2, mas apresentam marcada positividade para KRT5, KRT17, anexina 8, CX3CL1 e TRIM29. Existe ainda um quinto subtipo denominado “tumores semelhantes ao tecido mamário normal” cuja significância em termos prognósticos ainda não é completamente estabelecida. Esse subtipo apresenta elevada expressão de genes associados a células de tecido adiposo, a células das

camadas basais do epitélio glandular mamário e a células de origem não-epitelial; não apresentam, entretanto, expressão de genes associados à camada luminal de células epiteliais da glândula mamária (Slovic, 2002).

A oncologia como um todo está passando por um momento no qual a prática clínica está sendo influenciada sobremaneira pela integração com a ciência básica, tendo no estudo e tratamento do câncer de mama o “carro-chefe” dessa irrevogável evolução. Atualmente, o planejamento do tratamento de uma paciente não depende apenas do diagnóstico histopatológico e do estadiamento da doença: há que se considerar também o perfil tumoral de expressão de receptores hormonais (estrógeno/progesterona) e de receptores HER2 (“*Human Epidermal growth factor Receptor 2*”). Isso significa que o perfil molecular do tumor tem implicações prognósticas e terapêuticas.



### **3.3. Terapia sistêmica adjuvante e neoadjuvante no câncer de mama**

O termo “terapia sistêmica adjuvante” refere-se à utilização de medicações sistêmicas administradas após tratamento primário cirúrgico do câncer de mama a fim de combater a doença micrometastática (Berry et al, 2005). Dentre as opções de tratamentos sistêmicos adjuvantes, destacam-se a terapia anti-hormonal (também denominada terapia endócrina), a terapia com anti-corpo anti-HER2 e a quimioterapia citotóxica. Ressalva-se o fato de que a utilização de anti-corpo anti-HER2 no contexto adjuvante é sempre acompanhada do uso de quimioterapia citotóxica. Porém, em virtude de essa dissertação versar sobre as preferências das pacientes em relação à quimioterapia adjuvante para o câncer de mama, não será aprofundada a revisão em relação ao emprego das terapias endócrinas nem à utilização de anti-corpo monoclonal no contexto do tratamento adjuvante.

A mais consistente publicação a respeito do benefício global estimado com a quimioterapia adjuvante no câncer de mama é uma metanálise publicada em 2011 pelo EBCTCG que engloba aproximadamente 100.000 pacientes arroladas em 123 ensaios clínicos randomizados (ECRs) realizados entre 1973 e 2003 (EBCTCG, 2011). Nessa publicação, identificou-se que a redução absoluta do risco de morte obtida com a utilização dos regimes de primeira geração de quimioterapia adjuvante em mulheres com idade entre 50 e 69 anos é da ordem de 5% em 10 anos. Esse mesmo grupo, em 2005, publicou outra metanálise na qual foi abordada a importância da idade da paciente como fator modulador da magnitude do benefício obtido com a quimioterapia adjuvante empregada no tratamento adjuvante do câncer de mama (EBCTCG, 2005). Esse trabalho incluiu 28.764 pacientes arroladas em 60 ensaios clínicos randomizados (ECRs) realizados a partir de 1995. Nessa publicação, considerando-se desfecho

combinado de morte ou recorrência, o benefício absoluto obtido com a realização de quimioterapia adjuvante em mulheres abaixo dos 50 anos é da ordem de 10% em 15 anos. Já entre mulheres com idades entre 50 e 69 anos, também se verifica redução do risco absoluto para o desfecho combinado de morte e recorrência, porém a magnitude desse efeito é de menor monta: 3% em 15 anos (EBCTCG, 2005). Ainda não há dados suficientes para concluir-se a respeito do benefício da quimioterapia adjuvante no câncer de mama em mulheres cuja idade ao diagnóstico supera os 70 anos. A maior proporção de tumores com expressão positiva para receptores hormonais é um provável mediador dessa redução na magnitude do efeito da quimioterapia nas mulheres com mais idade, conforme dados provenientes de um estudo conduzido pelo CALGB e publicado em 2006 (Berry et al, 2006). Outra possível explanação para esse fato é o efeito potencial da quimioterapia em causar falência ovariana precoce nas mulheres jovens (Bertelsen et al, 2008). Essa hipótese é corroborada por estudos nos quais as mulheres jovens que entraram em amenorréia apresentaram maior sobrevida global, maior intervalo livre de doença, e menor incidência de câncer de mama contralateral (Jonat et al, 2002; Parulekar et al, 2005; Swain et al, 2010).

O termo “quimioterapia sistêmica neoadjuvante” refere-se a utilização de drogas citotóxicas antes do tratamento cirúrgico primário para o câncer de mama. Os regimes de tratamento são os mesmos utilizados na adjuvância e a indicação da utilização do anticorpo monoclonal trastuzumabe segue as mesmas diretrizes (van der Hage, 2001). O emprego da quimioterapia pré-operatória é bem-sucedido em reduzir o volume tumoral na maior parte das pacientes e em aumentar a taxa de realização de cirurgia conservadora em detrimento da mastectomia radical modificada.(Mauriac et al, 1999; Rastogi et al, 2008). Entretanto, a evidência disponível falha em identificar

benefício em termos de ganho de sobrevida global quando essa modalidade terapêutica foi comparada com a utilização da quimioterapia adjuvante (Rastogi et al, 2008).

Apesar de a quimioterapia adjuvante apresentar comprovada eficácia em reduzir a taxa de recorrência e aumentar a sobrevida global (Berry, 2005; EBCTCG, 2005), o processo decisório acerca da indicação desse tratamento no câncer de mama e da escolha do regime a ser utilizado é extremamente complexo e ainda não há consenso a respeito de quando indicá-lo nem de qual deve ser o regime preferencialmente utilizado. Discorrer de forma aprofundada a respeito dos diferentes esquemas de quimioterapia adjuvante utilizados no tratamento do câncer de mama e das suas indicações seria demasiado extenso, colocando-se além do escopo dessa dissertação. Assim, será aqui apresentado um breve resumo contemplando apenas aspectos pontuais referentes a esse tema.

Basicamente, existem quatro grandes grupos de regimes: regimes baseados em CMF, regimes contendo antracíclicos, regimes contendo taxanos e regimes contendo simultaneamente antracíclicos e taxanos. Antes do advento dos taxanos, o tratamento adjuvante do câncer de mama baseava-se nos esquemas utilizando CMF ou antracíclicos. Existem seis ensaios clínicos randomizados que apontam para benefício em sobrevida global com o uso das antraciclina em detrimento do CMF (administrado por via oral ou intravenosa), porém outros três ECRs falharam em identificar essa superioridade (Coombes et al, 1996; Ejlertsen et al, 2007; Fisher et al, 1990; Fisher et al, 2001; Hutchins et al, 2005; Knoop et al, 2005; Levine et al, 2005; Misset et al, 1996; Piccart et al, 2001; Poole et al, 2006). Quando esses dados foram compilados em uma metanálise, evidenciou-se redução absoluta do risco de morte da ordem de 4% favorecendo as antraciclina (sobrevida global em 10 anos: 76,8% vs. 72,9%;  $p < 0,01$ ) (EBCTCG, 2011).

Quando comparados os regimes baseados em taxanos com os regimes baseados em antracíclicos, verificou-se a superioridade dos taxanos, com redução absoluta do risco de morte em 4% e menor toxicidade (Jones et al, 2006; Jones et al, 2009). Além disso, a maior parte dos estudos que compararam os esquemas baseados em antraciclina com os esquemas que combinam antraciclina e taxanos (paclitaxel ou docetaxel) demonstraram a superioridade dos esquemas combinados. Os regimes combinados de antracíclicos com taxanos parecem apresentar magnitude de efeito muito discretamente maior do que a obtida com os regimes contendo taxano sem antracíclicos, conforme exemplificado a seguir. Todos os três ECRs que avaliaram a adição do paclitaxel demonstraram incremento na sobrevida livre de progressão e um deles, o estudo conduzido por Henderson e colaboradores, também identificou redução absoluta do risco de morte de 3%, favorecendo o uso do paclitaxel (Buzdar et al, 2002; Henderson et al, 2003; Mamounas et al, 2005). Já os cinco estudos que avaliaram a adição do docetaxel aos esquemas contendo antraciclina apresentam resultados não homogêneos. Três deles favorecem a inclusão do docetaxel, indicando reduções absolutas do risco de morte em 5 anos variando entre 4 a 7%, enquanto dois deles não apontam para essa superioridade (Bear et al, 2006; Coombes et al, 2011; Goldstain et al, 2008; Martin et al, 2005; Roché et al, 2006). A metanálise publicada em 2011 pelo EBCTCG considera dados individuais de todos os estudos que compararam regimes contendo antraciclina associada a taxano com regimes contendo antraciclina sem taxano, identificando redução absoluta do risco de morte da ordem de 3% em favor dos regimes que contém as duas classes de drogas (sobrevida global em 8 anos: 76,5% vs. 73,3%;  $p < 0,01$ ) (EBCTCG, 2011). É importante ressaltar que foram incluídos todos os estudos referentes ao tema, independente do taxano ou da antraciclina utilizados. A

tabela 1 resume os principais regimes de quimioterapia utilizados no tratamento adjuvante e neoadjuvante do câncer de mama.

<b>Regime de quimioterapia*</b>	<b>Drogas</b>
Regimes baseados em CMF	
CMF - oral	Ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracila
CMF – EV	Ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracila
Regimes baseados em antracíclicos	
AC	Doxorrubicina e ciclofosfamida
FAC	Fluorouracila, doxorrubicina e ciclofosfamida
FEC	Fluorouracila, epirrubicina e ciclofosfamida
Regimes baseados em taxanos	
TC	Ciclofosfamida e docetaxel
Regimes baseados em antracíclicos e taxanos	
AC-T	Doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel
AC-T	Doxorrubicina, ciclofosfamida e docetaxel
TAC	Docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida

**Tabela 1:** principais esquemas de quimioterapia empregados no tratamento adjuvante e neoadjuvante do câncer de mama

\* não inclui regimes contendo o anticorpo monoclonal trastuzumabe

Inúmeras são as razões que motivam a grande complexidade inerente a esse tema, dentre as quais destacam-se o amplo espectro de idade da população acometida, o potencial letal da doença, o impacto psicológico associado ao tratamento, o custo elevado de algumas medicações, a possibilidade de graves efeitos colaterais associados ao tratamento e a grande heterogeneidade da resposta desses tumores ao tratamento, provavelmente motivada pelos seus diferentes perfis de agressividade e de expressão gênica (luminal A, luminal B, superexpressão de HER2, basalóide e tumores semelhantes ao tecido mamário normal) (Sorlie, 2004).

A toxicidade relacionada à quimioterapia adjuvante para o câncer de mama pode ser melhor compreendida se dividida em dois cenários: curto e longo prazos. Um

estudo de base populacional que acompanhou por um período de 12 meses mais de 4.000 mulheres tratadas entre 1998 e 2002 estimou a toxicidade em curto prazo desse tratamento (Hassett, 2006). O perfil de toxicidade distribuiu-se da seguinte forma dentre as 4075 pacientes tratadas com quimioterapia que necessitaram procurar atendimento médico de emergência ou serem hospitalizadas nesse período: febre ou infecção (8,4%); neutropenia ou trombocitopenia (5,5%); desidratação ou distúrbio hidro-eletrolítico (2,5%); náusea, vômito ou diarreia (2,4%); anemia (2,2%); sintomas constitucionais (2,0%); trombose venosa profunda (TVP) ou trombo-embolismo pulmonar (TEP) (1,2%); e desnutrição (0,9%). Esses achados permitem inferir que a toxicidade do tratamento parece ser maior na população em geral do que no grupo de pacientes arroladas nos ECRs.

Em contrapartida, também deve ser dada atenção à toxicidade a longo prazo, pois, sendo o câncer de mama uma doença altamente prevalente e a adjuvância um tratamento eficaz e com potencial curativo, muitas são as pacientes afetadas por esses efeitos indesejados e, por vezes, fatais. Disfunção cognitiva é um efeito colateral de difícil definição, porém com grande impacto na qualidade de vida. Os estudos atualmente disponíveis apresentam resultados conflitantes, alguns reportando incidências que oscilam entre 4 e 32% de déficit cognitivo após dois a três anos do tratamento e outros não identificando essa associação (Fan et al, 2005; Donovan et al, 2005; van Dam et al, 1998). A diretriz canadense é a única diretriz que recomenda realizar rastreamento periódico para déficits cognitivos nas pacientes após tratamento (Grinfeld et al, 2005).

Também existe grande divergência a respeito da definição da falência ovariana induzida pela quimioterapia. Os estudos que investigaram esse tema utilizaram definições que variavam desde a ausência de período menstrual por dois meses até

ausência de período menstrual por dois anos (Walshe et al, 2006). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de amenorréia são: idade superior a 40 anos no momento do tratamento e uso concomitante de tamoxifeno (Petrek et al, 2006; Shapiro et al, 2001; Walshe et al, 2006). A incidência da falência ovariana varia amplamente: 15-80% em mulheres com menos de 40 anos e 57-96% em mulheres com mais de 40 anos (Parulekar et al, 2005; Petrek et al, 2006; Walshe et al, 2006). Estima-se que 25% das mulheres em amenorréia induzida por quimioterapia voltem a ter função ovariana (Hargis et al, 2006; Smith et al, 2006). Os principais problemas associados com a falência ovariana precoce são os sintomas de menopausa e a perda de massa óssea (Ganz, 2001; Rodríguez-Rodrigue et al, 2005). A utilização do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) a fim de prevenir a toxicidade ovariana é tema controverso, além disso, o regime de quimioterapia TC (taxotere associado a ciclofosfamida) parece ser aquele que menos induz toxicidade ovariana (Ganz et al, 2011).

As antraciclina são medicamentos utilizados no tratamento adjuvante do câncer de mama há mais de 30 anos e diretamente cardiotoxícos. História de cardiopatia, utilização de doses cumulativas de doxorubicina superiores a  $550\text{mg}/\text{m}^2$  de superfície corporal ou de epirubicina superiores a  $900\text{mg}/\text{m}^2$  de superfície corporal, administração em “*bolus*”, idade avançada e aplicação concomitante de radioterapia na parede torácica são conhecidos fatores de risco para a ocorrência desse efeito colateral (Busdar et al, 1989; Shapiro et al, 1998; Valagussa et al, 1994). Todavia, nas doses atualmente utilizadas, esse efeito é muito raro, não havendo uma estimativa precisa da sua incidência. Acredita-se que possa estar havendo uma notificação sub-ótima desse grave efeito colateral do tratamento (Shapiro et al, 1998). A adição do anticorpo monoclonal trastuzumabe aos esquemas contendo antracíclicos nas pacientes cujos tumores são super-expressores de HER2 potencializa sobremaneira a cardiotoxicidade.

Nesse cenário, 5% das pacientes desenvolverão decréscimo objetivo na função cardíaca; 2% apresentarão insuficiência cardíaca sintomática e 1% serão consideradas portadoras de insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA) (Ewer, 2008; Fiúza, 2009; Keefe, 2002; Perez et al, 2004).

A ocorrência de outros tumores malignos secundários ao tratamento quimioterápico adjuvante também é motivo de preocupação, porém é bastante difícil estabelecer essenexo de causa-efeito, uma vez que outras modalidades concomitantemente empregadas no tratamento adjuvante também são potencialmente carcinogênicas, tais como a irradiação ionizante e o tamoxifeno. Além disso, outros vieses podem incorrer sobre essa análise, pois exames de rastreamento são mais comumente utilizados em pacientes que já tiveram câncer e ainda pode-se diagnosticar erroneamente uma metástase como sendo um novo tumor primário. Neoplasias malignas que podem estar relacionadas ao tratamento adjuvante utilizado no câncer de mama são os cânceres de pulmão, esôfago, endométrio e ovário, bem como o melanoma e os sarcomas de partes moles (notoriamente angiossarcoma). Todavia, são inconclusivos os dados referentes à concreta associação desses tumores com o uso da quimioterapia (Matesich, 2003; Schaapveld et al, 2008). Já a associação com leucemias e síndromes mielodisplásicas é mais estudada, estimando-se uma incidência cumulativa inferior a 1%. Antraciclinas e agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, apresentam reconhecido potencial para induzir essas doenças hematológicas (Beadle et al, 2009; Kaplan et al, 2004; Le Deley et al, 2007; Linassier et al, 2000; Matesich et al, 2003; Rubagotti et al, 1996; Schaapveld et al, 2008; Smith et al, 2003). Todavia, ainda é incerto o papel da utilização do fator estimulador de colônia (G-CSF) (Hershman et al, 2007; Lyman et al, 2010).



### **3.4. Preferências de pacientes com câncer de mama em relação ao tratamento**

Os primeiros trabalhos acerca desse tema datam de meados da década de 1990. Desde então, a literatura disponível demonstra que muitas mulheres com câncer de mama afirmam que pequenos benefícios mensurados como ganho de sobrevida global são suficientes para que elas considerem proveitosa a quimioterapia adjuvante a qual foram submetidas (Jansen, 2001; O'Connor, 1989; Slevin, 1990; Brundage, 1997; Simes, 2001; Duric, 2005; Duric, 2006). Existe, porém, grande variação metodológica entre os estudos nos aspectos referentes à população estudada e à aferição dos desfechos.

Um dos estudos pioneiros nessa área foi conduzido por McQuellon e colaboradores em 1995, reportando que mulheres mais jovens eram mais propensas a aceitar os riscos dos tratamentos para obterem um pequeno aumento na expectativa de vida em relação a pacientes mais velhas (McQuellon et al, 1995). Porém, muitas são as limitações desse estudo, uma vez que pacientes já tratadas com quimioterapia adjuvante e sem evidência de doença no momento da entrevista são questionadas em relação a cenários hipotéticos de doença metastática. Além disso, não fica clara a relação entre a idade das pacientes e o benefício por elas aceito.

Desde então, muitos trabalhos contribuíram para identificar quais são os mínimos benefícios capazes de fazer as pacientes considerarem proveitoso o tratamento adjuvante ao qual foram submetidas e quais fatores se associam com essa percepção. Em 2005, Vlatka M. Duric e colegas publicaram um estudo no qual 83 mulheres australianas com câncer de mama em estádios clínicos de I a IIIb foram entrevistadas entre três e 34 meses após o término da quimioterapia adjuvante. Observou-se que 50% delas consideravam “proveitosa” a quimioterapia que receberam se essa conferisse-lhes

ganho de sobrevida equivalente a 1 dia em 5 anos (Duric, 2005). Esses mesmos autores publicaram novo trabalho em 2006 no qual esses achados foram corroborados e ainda foram identificaram alguns elementos associados com a opção de realizar quimioterapia por benefícios tão pequenos. Tais elementos representam tanto algumas características da própria doença da paciente como também alguns aspectos de cunho psicológico: envolvimento linfonodal, ausência de tratamento radioterápico adjuvante, poucos efeitos colaterais durante a quimioterapia adjuvante e presença de dependentes (Duric, 2006).

Outro trabalho conduzido com menor rigor metodológico também indica que o envolvimento linfonodal associa-se com a opção por considerar proveitosos menores benefícios (Ravdin et al, 1998). Outros dois estudos também descrevem que mulheres cuja experiência com a quimioterapia foi menos traumática tendem a aceitar benefícios menores como proveitosos (Lindley et al, 1998; Simes et al, 2001). Porém, algumas características demográficas tais como educação, renda e situação marital não se associaram com as preferências das pacientes em nenhum dos estudos nos quais foram incluídas (Thewes et al, 1995; Duric et al 2001).

A decisão do paciente pelo tratamento a ser recebido baseia-se não apenas na análise crítica dos fatos expostos pelo médico, mas também é influenciada por fatores cognitivos e afetivos (Jansen, 2001). Em outro estudo publicado em 2004 no *British Journal of Cancer*, Jansen identificou que as pacientes que sentiam-se incluídas no processo decisório do seu tratamento e que não fizeram quimioterapia adjuvante apresentaram piores escores de “qualidade de vida” em relação àquelas que também não receberam quimioterapia adjuvante, mas que não se sentiam incluídas no processo decisório (Jansen, 2004). O autor levanta a hipótese de ser esse fato explicado pela percepção da paciente em sentir-se responsável pelo seu não-tratamento.

Um estudo japonês indica que informações a respeito do custo do tratamento parecem não interferir com as preferências da paciente em relação à quimioterapia ou à hormonioterapia adjuvante para o câncer de mama (Niikura, 2011). Outro resultado que impressiona é o exposto por Jansen e colaboradores em um estudo publicado em 2001 no *British Journal of Cancer*: “40 % das pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante para câncer de mama aceitariam realizar a quimioterapia mesmo que esse tratamento não determinasse qualquer benefício” (Jansen, 2001).

O processo de revisão da literatura em busca de trabalhos relacionados ao tema sobre o qual versa a presente dissertação ocorreu entre janeiro de 2010 e fevereiro de 2010, sendo pesquisadas publicações nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, IBECs, COCHRANE e SciELO. Dentro da estratégia de busca, a população de interesse era constituída por pacientes com câncer de mama e tratadas com quimioterapia adjuvante, que tinham sido submetidas à aplicação de questionários (intervenção) a respeito do desfecho de interesse, que era o menor benefício mensurado como ganho de sobrevida global aceito como proveitoso. Em virtude da imprecisão desse desfecho, termos como “patient satisfaction”, “patient preferences” e “psychosocial” foram utilizados. Nesses estudos, as comparações limitam-se a tentar identificar fatores associados com a opção pela realização da quimioterapia mesmo quando o benefício é mínimo.

No PubMed, a pesquisa foi realizada de duas formas. Na primeira, utilizou-se a seguinte estratégia: ((((((patient satisfaction)) OR (patient preferences)) OR (psychosocial))) AND (early breast cancer)) AND (adjuvant chemotherapy). Dessa busca, resultaram 59 artigos, dos quais oito relacionados ao tema. A segunda estratégia de pesquisa baseou-se no termos “MeSH”: (("Breast Neoplasms/drug therapy"[Majr])) AND (((("Patient Satisfaction"[Majr])) OR ("Patient

Preference"[Majr])). Utilizando-se essa segunda estratégia, 22 artigos foram identificados, sendo seis relacionados ao tema.

Na plataforma LILACS, a estratégia de pesquisa foi “cáncer de mama [Palavras] and quimioterapia [Palavras] and preferencia [Palavras]”, resultando em três artigos, porém nenhum relacionado ao tema. No IBECs, “cáncer de mama [Palavras] and quimioterapia [Palavras] and preferencia [Palavras]” resultou em 2 artigos, mas nenhum relacionado ao tema. Na COCHRANE, 74 artigos foram encontrados, dos quais quatro eram relacionados ao tema, utilizando-se “chemotherapy and breast cancer and patient preferences” como estratégia de busca. Na SciELO, nenhum artigo foi identificado após a seguinte pesquisa: “chemotherapy and breast cancer and patient preferences”. Referências de interesse identificadas nos artigos acima descritos foram obtidas e incluídas na bibliografia do presente trabalho.

Após revisão da literatura médica realizada segundo a metodologia acima descrita, identificou-se apenas um único estudo referente a esse tema realizado em uma população Latino-americana, que foi conduzido pelo grupo do Instituto de Oncologia da Faculdade do ABC, localizada no estado de São Paulo, na cidade de Santo André (Bensi et al, 2006). Esse trabalho traz um resultado surpreendente: 50,0% das pacientes fariam a quimioterapia mesmo se esta não acarretasse qualquer aumento na sobrevida global. Todavia, trata-se de um estudo pequeno, no qual foram arroladas apenas 52 pacientes. Além do restrito tamanho amostral, outra importante limitação desse estudo é o fato de incluir pacientes que receberam quimioterapia com intuito adjuvante e paliativo.

### 3.5. Qualidade de Vida

A despeito da dificuldade encontrada para se definir precisamente “qualidade de vida”, esse termo tem um significado inerente a si próprio, englobando conceitos amplos referentes à satisfação global com a vida, dentre os quais se destacam o estado de saúde, as condições de moradia e de emprego, relacionamentos interpessoais, educação e lazer. O conceito de “qualidade de vida relacionada à saúde” (QVRS) foi criado a fim de tornar mais objetiva a avaliação desse importante parâmetro dentro do contexto da prática clínica (Bergner, 1989). A transcendência desse tema foi formalmente reconhecida na prática oncológica em 1949, quando Karnofsky e Burchenal criaram um escore que ainda hoje é utilizado para quantificar o performance funcional dos pacientes (Karnofsky et al, 1949). Já em 1985, o FDA considerava a “qualidade de vida relacionada à saúde” como um dos desfechos necessários para a aprovação de novas drogas anticâncer nos Estados Unidos, mantendo até hoje esse desfecho como parâmetro relevante na aprovação de novas drogas (Johnson et al, 1985; US Food and Drug Administration, 2009).

QVRS pode ser formalmente definida como a extensão na qual o bem-estar físico, emocional e social de um indivíduo é afetado pela sua condição médica ou pelo tratamento ao qual o mesmo é submetido (Cella, 1995). Essa definição congrega os dois aspectos mais importantes a serem considerados em relação a esse tópico: subjetividade e multidimensionalidade (Aaronson, 1988). A subjetividade refere-se ao fato de que pacientes classificados dentro de um mesmo estado de saúde podem reportar QVRS muito diferentes em virtude de mecanismos individuais únicos para lidar com o estresse e de diferentes expectativas em relação à vida (Testa et al, 1996). Já a multidimensionalidade faz menção aos subdomínios nos quais o abstrato conceito de

saúde é teoricamente dividido: físico, mental e social (Cella D et al, 2007; Cella D et al 2010).

Existe uma grande variedade de instrumentos validados para acessar a qualidade de vida dos pacientes. Na revisão sistemática conduzida por Kirkova e colaboradores, 21 instrumentos foram considerados apropriados para a prática clínica (Kirkova J et al, 2006). A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu o “WHOQOL-100”, um instrumento de avaliação de qualidade de vida planejado para ser “multicultural”, composto por 100 questões, resultado do esforço conjunto de 18 centros em diferentes países, entre os quais estava incluído o Brasil (The WHOQOL Group, 1995; The WHOQOL Group, 1996).

Depois de validado o WHOQOL-100, foi desenvolvida uma versão abreviada, constituída por 26 questões, denominada WHOQOL-BREF. Segundo diretrizes da OMS, os dados provenientes dessa versão do instrumento devem ser interpretados da seguinte forma: as questões 1 e 2 são consideradas em separado e as demais 24 questões geram quatro “domínios” – domínio social, domínio psicológico, domínio físico e domínio ambiental –, cujos escores variam de 0 a 100 (The WHOQOL Group, 1996). Essa versão abreviada, inicialmente redigida e publicada em idioma inglês, foi traduzida para o português e validada por Fleck e colaboradores, tornando-se instrumento útil na mensuração da qualidade de vida em pacientes brasileiros (Fleck et al, 1999).

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral:**

Estimar qual é o menor benefício em tempo ganho de sobrevida global capaz de fazer pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama no ambulatório-SUS da oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS considerarem o tratamento proveitoso.

### **Objetivos Específicos.**

Verificar a presença de associação entre a opção por benefício mínimo em termos de ganho em sobrevida global necessário para que a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante fosse considerada proveitosa e as demais variáveis aferidas pelo estudo: características sócio-demográficas e culturais da paciente, bem como características específicas da doença e do tratamento.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology* (Williston Park). 1988;2(5):69-76.
- Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 6):vi12-24.
- American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
- Anderson RP, Jin R, Grunkemeier GL. Understanding logistic regression analysis in clinical reports: an introduction. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:753-757
- Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1397-1402.
- Beadle G, Baade P, Fritschi L. Acute myeloid leukemia after breast cancer: a population-based comparison with hematological malignancies and other cancers. *Ann Oncol*. 2009;20(1):103-109.
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-2027.
- Bensi CG, Campos AS, Harada RM, Oliani KR, Ranzatti RP, Samano EST, et al. Acceptance of chemotherapy by Brazilian women with breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2006; 52(1): 17-22



- Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care*. 1989;27(3 Suppl):S148-S156.
- Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295(14):1658-1667.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784-1792.
- Bertelsen L, Bernstein L, Olsen JH, Mellekjaer L, Haile RW, Lynch CF, et al. Effect of systemic adjuvant treatment on risk for contralateral breast cancer in the Women's Environment, Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(1):32-40.
- Brundage MD, Davidson JR, Mackillop WJ. Trading treatment toxicity for survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 330-340.
- Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1989;12(2):123-128.
- Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):1073-1079.
- Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol*. 2010 Nov;63(11):1179-94.

- Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007;45(5 Suppl 1):S3-11.
- Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol*. 1995;22(2 Suppl 3):73-81.
- Coombes RC, Bliss JM, Espie M, Erdkamp F, Wals J, Tres A, et al. Randomized, phase III trial of sequential epirubicin and docetaxel versus epirubicin alone in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3247-54.
- Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espi M, Amadori D, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):35-45.
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(8):781-91.
- Cullen MH, Billingham LJ, Cook J, Woodroffe CM. Management preferences in stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: an investigation among patients, controls and oncologists. *British Journal of Cancer*. 1996; 74: 1487-1491.
- Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for

- early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2005;104(11):2499-2507.
- Duggal R, Menkes DB. Evidence-based medicine in practice. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(6):639-644.
- Duric VM, Butow PN, Sharpe L. Comparing patients' and their partners' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Patient Education and Counseling*. 2008;72:239-245.
- Duric VM, Butow PN, Sharpe L. Psychosocial factors and patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *psycho-Oncology*. 2006;16:48-59.
- Duric VM, Stockler MR, Heritier S. Patient' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Annals of Oncology*. 2005;16:1786-1794.
- Duric VM, Stockler MR. Patients preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a review of what makes it worthwhile. *The Lancet Oncology*. 2001;2:691-697.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polichemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomized trials. *Lancet*. Published on line in December 6, 2011.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*.

1998;352(9132):930-942.

Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Cold S, Edlund P, et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomised comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43(5):877-884.

Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-467.

Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8025-8032.

Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):931-42.

Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1483-1496.

Fiúza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv Ther*. 2009;26 Suppl 1:S9-17.

- Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, et al. Development of the Portuguese version of the OMS evaluation instrument of quality of life (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr.* 1999;21(1):19-28.
- Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr, Cecchini RS, Costantino JP, Pajon ER, et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1110-1116.
- Ganz PA. Menopause and breast cancer: symptoms, late effects, and their management. *Semin Oncol.* 2001;28(3):274-283.
- Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez EA, Shulman LN, Martino S, et al. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4092-4099.
- Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ.* 2005;172(10):1319-1320.
- Hargis JB, Nakajima ST. Resumption of menses with initiation of letrozole after five years of amenorrhea on tamoxifen: caution needed when using tamoxifen followed by aromatase inhibitors. *Cancer Invest.* 2006;24(2):174-177.
- Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(16):1108-1117.

- Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344:539–548.
- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):976-983.
- Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, Wang J, Tsai WY, McBride R, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):196-205.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc; 2000.
- Howard RA, Gilbert ES, Chen BE, Hall P, Storm H, Pukkala E, et al. Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376,825 women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(3):359-368.
- Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8313-8321.
- INCA. Incidência de cancer no Brasil: estimativa 2010[Internet]. 2010; Available from: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5)
- Jansen SJ, Kievit J, Nooij MA, de Haes JC, Overpelt IM, van Slooten H, et al. Patients'

- preferences for adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: is treatment worthwhile? *British Journal of Cancer*. 2001;84(12):1577-1585.
- Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, Van de Velde CJ, Nortier HW, Stiggelbout AM. Stability of preferences with regard to adjuvant chemotherapy: impact of treatment of decision, experience and the passing of time. *European Journal of Cancer Care*. 2008; 17(1): 74-83.
- Jansen SJ, Otten W, Van de Velde CJ, Nortier JW, Stiggelbout AM. The impact of the perception of treatment choice on satisfaction with treatment, experienced chemotherapy burden and current quality of life. *British Journal of Cancer*. 2004; 91(1): 56-61.
- Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1683-1690.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *Cancer J Clin*. 2010;60(5): 277-300.
- Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(10):1155-1159
- Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4628-4635.
- Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al.

- Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1177-1183.
- Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5381-5387.
- Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. Leukemia incidence following primary breast carcinoma treatment. *Cancer.* 2004;101(7):1529-1536.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, Macleod CM (Ed), Columbia University Press, New York 1949.
- Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer.* 2002;95(7):1592-16000
- Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tiernan E, O'Leary N, LeGrand SB, et al. Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1459-1473.
- Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV, et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7483-7490.
- Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):714-736.
- LaValley MP. Logistic Regression. *Circulation.* 2008;117(18):2395-2399



- Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, Delalogue S, Shamsaldin A, Linassier C, et al. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):292-300.
- Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5166-5170.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343(2):78-85.
- Linassier C, Barin C, Calais G, Letortorec S, Brémond JL, Delain M, et al. Early secondary acute myelogenous leukemia in breast cancer patients after treatment with mitoxantrone, cyclophosphamide, fluorouracil and radiation therapy. *Ann Oncol*. 2000;11(10):1289-1294.
- Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1380-1387.
- Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2914-2924.

- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3686-3696.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2302-2313.
- Matesich SM, Shapiro CL. Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol.* 2003;30(6):740-748.
- Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol.* 1999;10(1):47-52.
- McQuellon RP, Muss HB, Hoffman SL, Russel G, Craven B, Yellen SB. Patient preferences for treatment of metastatic breast cancer: a study of women with early-breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 858-868.
- Misset JL, di Palma M, Delgado M, Plagne R, Chollet P, Fumoleau P, et al. Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1136-1145.
- NCI. SEER cancer statistics Review, 1975-2000[Internet]. 2011; Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2000/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/)
- Niikura N, Kimura M, Iwamoto T, Hayashi N, Shintoku J, Saito Y. Woman prefer adjuvant endocrine therapy to chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast*

- Cancer. 2011; online
- O'Connor AM. Effects of framing and level of probability on patients' preferences for cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1989; 42:119-126.
- Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2716–25.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817–26.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726–34.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA, Shepherd LE, Trudeau ME, Bramwell V, et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study--NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6002-6008.
- Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):322-329.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de RM, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–752.

- Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1045-1051.
- Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3103-3110.
- Pollak K, Alexander SC, Tulskey JA, Lyna P, Coffman CJ, Dolor RJ, et al. Physician empathy and listening: association with patient satisfaction and autonomy. 2011;24 (6): 665-672.
- Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ, et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1851-1862.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-785.
- Ravdin PM, Siminoff IA, Harvey JA. Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):515–521.
- Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):980–91.
- Reust CE, Mattingly S. Family involvement in medical decision making. *Family Medicine.* 1996;28:39-45.

- Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5664-5671.
- Rodríguez-Rodríguez LM, Rodríguez-Rodríguez EM, Oramas-Rodríguez JM, Santolaria-Fernandez F, Llanos M, Cruz J, et al. Changes on bone mineral density after adjuvant treatment in women with non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93(1):75-83.
- Rubagotti A, Perrotta A, Casella C, Boccardo F. Risk of new primaries after chemotherapy and/or tamoxifen treatment for early breast cancer. *Ann Oncol*. 1996;7(3):239-244.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal*. 1996;312:71-72
- Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ, de Vries EG, Willemse PH, Otter R, et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1239-1246.
- Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3493-3501.
- Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1997-2008.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):212-236.
- Simes RJ, Coates AS. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast

- cancer: how much benefit is needed? *Journal of National Cancer Institute Monographs*. 2001; 30: 146-152.
- Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *British Medical Journal*. 1990; 300: 1458-1460.
- Slovic P, Finucane M, Peters E. Heuristics and biases: the psychology of intuitive judgement. In: *Heuristics and biases: the psychology of intuitive judgement*. New York: Cambridge University Press. 2002. p.397-420.
- Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2444-2447.
- Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1195-1204.
- Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumor subtypes as distinct diseases entities. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 2667-2675.
- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790-800.
- Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(22):2053-2065.

Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996;334(13):835-840.

The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41:1403-1409.

The WHOQOL Group. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. 1996. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/media/en/76.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf)

Thewes B, Meiser B, Duric VM, Stockler MR, Taylor A, Stuart-Harris R, et al. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worth-while? *Lancet Oncol.* 2005;6(8):581–588.

US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling iclaims. 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071975.pdf>

Valagussa P, Zambetti M, Biasi S, Moliterni A, Zucali R, Bonadonna G. Cardiac effects following adjuvant chemotherapy and breast irradiation in operable breast cancer. *Ann Oncol.* 1994;5(3):209-216.

van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(3):210-218.

van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer:

- results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224-4237.
- vant Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415: 530–536.
- Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5769-5779.
- Whitfield ML, Sherlock G, Saldanha AJ, Murray JI, Ball CA, Alexander KE, et al. Identification of genes periodically expressed in the human cell cycle and their expression in tumors. *Mol Biol Cell.* 2002; 13:1977–2000.
- Willett WC, Rockhill B, Hankinson SE, et al. Nongenetic factors in the causation of breast cancer. In: *Diseases of the Breast, 3rd*, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2004. p.223.
- Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1766-1770.



## **6. ARTIGO**

### **Título em português**

“Preferências de pacientes após quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama: análise a respeito do menor benefício aceito em uma amostra de pacientes tratadas no Sistema Público de Saúde Brasileiro”

### **Título em Inglês**

“Patients’ preferences for adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: what makes it worthwhile in a sample of patients treated in the Brazilian Public Health System”

Márcio Debiasi<sup>1</sup>, Carlos H. E. Barrios<sup>2</sup>, André P. Fay<sup>3</sup>, Mary C. Bozzett<sup>4</sup>

1. Mestrando em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Médico Residente em Oncologia Clínica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
2. Professor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
3. Médico Residente em Oncologia Clínica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
4. Professora do Programa de pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande de Sul (UFRGS)

**A ser enviado ao “Journal of Clinical Oncology”**

## **Resumo em Português**

**Introdução:** a quimioterapia adjuvante no câncer de mama aumenta a sobrevida global das pacientes, porém é associada à toxicidade e não é isenta de riscos. Estudos prévios, conduzidos em populações não latino-americanas, mostraram que muitas mulheres após serem submetidas à quimioterapia adjuvante para câncer de mama consideram que benefícios mínimos seriam suficientes para fazer o tratamento ser considerado como proveitoso.

**Objetivos:** estimar qual é o mínimo benefício em ganho de sobrevida global capaz de fazer as pacientes considerarem o tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante para o câncer de mama como proveitoso.

**Métodos:** pacientes que receberam quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama no Hospital São Lucas da PUCRS foram entrevistadas após seu consentimento 3 a 60 meses depois do fim do tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante. Todas as pacientes também responderam a versão validada para o português do questionário WHOQOL-BREF. O desfecho primário foi o mínimo benefício, medido como aumento de sobrevida global, capaz de fazer a paciente considerar a quimioterapia como proveitosa. Para fins de análise, esse desfecho foi considerado como uma variável dicotômica: "um dia" versus "pelo menos 1 mês". Os dados foram obtidos instruindo-se as pacientes a escolherem uma opção dentro de uma escala que variava de 1 dia até 10 anos de aumento de sobrevida global. As pacientes também tinham a opção de afirmarem que nenhum benefício as faria considerar a quimioterapia proveitosa. Objetivando verificar a consistência das respostas, 15 pacientes randomicamente selecionadas responderam o questionário uma segunda vez 3-7 meses depois de responderem o mesmo questionário pela primeira vez. Em uma análise exploratória, foi desenvolvido um modelo de regressão logística a fim de

identificar fatores associados com a opção por benefício "mínimo" (os autores definiram "benefício mínimo" como aceitar a quimioterapia pelo ganho de um dia a mais de vida). Nesse modelo, foram consideradas variáveis sócio-demográficas, clínico-patológicas e relacionadas a particularidades do tratamento, bem como os domínios físico, social, ambiental e psicológico do WHOQOL-BREF.

**Resultados:** 101 pacientes foram entrevistadas entre abril/2010 e janeiro/2011. A idade média foi 55,42 anos (DP = 11,75). Benefício equivalente ao incremento de um dia a mais de vida foi suficiente para que 82 (81,2%) pacientes considerassem a quimioterapia proveitosa. A consistência desse achado foi confirmada com a repetição da entrevista em 15 pacientes ( $kappa = 0,67$ ). No modelo multivariável de regressão logística, aquelas pacientes situadas nos dois quartis superiores do domínio social do WHOQOL-BREF ( $p = 0,03$ ) e aquelas que descreviam a sua experiência com a quimioterapia como "excelente" ( $p = 0,03$ ) foram mais propensas a fazer a opção por benefício mínimo. Pacientes com nível superior de instrução ( $p = 0,08$ ) e aquelas não submetidas à terapia hormonal adjuvante ( $p = 0,08$ ) apresentaram tendência a refutarem a opção por benefício mínimo, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.

**Conclusões:** esse estudo identifica um grande clamor pelo tratamento do câncer de mama em uma amostra da população brasileira tratada pelo SUS em um centro terciário de oncologia em Porto Alegre. A consistência desses achados foi confirmada pela repetição das entrevistas. Esses achados não devem de forma alguma influenciar o pensamento crítico do médico no momento da indicação do tratamento, mas devem auxiliá-lo na discussão dessa complexa questão com as pacientes, uma vez que, ao conhecer e valorizar as preferências das suas pacientes, o médico será mais capaz de acolhê-las em seus anseios.

## Artigo em Inglês

### **“Patients’ preferences for adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: what makes it worthwhile in a sample of patients treated in the Brazilian Public Health System”**

Márcio Debiasi, Carlos H. E. Barrios, André P. Fay, Mary C. Bozzetti

#### **Abstract.**

**Purpose:** Adjuvant chemotherapy for breast cancer improves survival, but is associated with toxicity and can be inconvenient for patients. Previous studies conducted in non-Latin American populations have shown that many women with breast cancer who had already experienced adjuvant chemotherapy consider negligible benefits sufficient to make it worthwhile.

**Objective:** to estimate which is the minimum benefit in terms of overall survival that makes patients consider the adjuvant or neoadjuvant treatment worthwhile

**Patients and Methods:** interviews were carried out with consecutive consenting patients who had completed adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for breast cancer 3 to 60 months before. All patients answered the validated Portuguese version of WHOQOL-BREF. The primary end point of the study was the minimum survival benefit that would make patients to consider the adjuvant chemotherapy worthwhile. This end point was considered as a dichotomous variable (one day vs. more than one day). Data was obtained by instructing patients to choose an option in a scale varying from one day to ten years of survival benefit. To check for consistency, 15 randomly selected patients answered the same questionnaire a second time 3-7 months after the

first interview. A Logistic Regression model was used to check which factors were associated with the option for a “negligible” benefit (one day).

**Results:** 101 patients were interviewed from April/2010 to January/2011. The mean age was 55.42 years (SD 11.75). Adjuvant chemotherapy was considered worthwhile for a gain of just one more day of life by 82 (81.2%) patients. The kappa coefficient among the 15 repeated interviews was 0.67 for the primary endpoint. Those in the two superior quartiles of the social domain of WHOQOL-BREF ( $p = 0.03$ ) and not grading chemotherapy as a very unpleasant experience ( $p = 0.03$ ) were more likely to accept a gain of just one more day of life to justify the adjuvant chemotherapy. Patients with higher levels of instruction and those not submitted to adjuvant hormonal therapy tended to be less inclined to choose the “negligible” benefit, but this difference was not statistically significant ( $p = 0,08$ ).

**Conclusion:** It is impressive the eagerness for treatment seen in a sample of Brazilian patients treated in a public reference cancer center: more than 81% of them considered adjuvant chemotherapy worthwhile even for a gain of just one more day in their lives. It is important to consider these results in clinical practice to give heed to patients’ demands when discussing treatment options with bordering benefits and when indicating the non-treatment option.

## **INTRODUCTION**

Breast cancer is a worldwide health and social burden. In 2010, it was the most common female cancer in United States of America, representing the main cause of death in women ages 40 to 59.(1) In 2008, the estimated age-adjusted annual incidence of breast cancer in Europe (40 countries) was 88.4/100,000 and the mortality 24.3/100,000.(2) In Brazil, the estimated incidence for 2010 was 50,000 new diagnosed

women.(3) It is important to state that the breast cancer incidence is increasing over the years. Such increase may be related to mammographic screening, an aging population, and also to other factors such as postmenopausal hormone replacement therapy, Western-style diet, obesity and consumption of alcohol and tobacco. (2)

Since 1998, there is evidence from meta-analysis that adjuvant chemotherapy improves disease-free and overall survival in women with breast cancer, increasing 10-year survival by about 10% for women aged under 50 and by about 3% for women aged 50-69, with larger gains for those at greater risk. (4) Patients show a diverse range of responses to a given treatment, because breast tumors are heterogeneous and consist of several pathological subtypes with a wide spectrum of gene expression patterns and with different clinical presentations and outcomes. (5) In selected cases, the modest benefit of improved survival and reduced risk of recurrence must be balanced against the side effects of chemotherapy, such as tiredness, risk of infections, cardiotoxicity, and others. Furthermore, these adverse effects usually occur early and are obvious to the patient, whereas the benefits may be delayed and less evident for the person.

The choice of treatments is difficult because information on benefits and side effects is probabilistic: a physician cannot know with certainty before treatment whether a particular woman will experience inconvenience or illness, or whether a particular treatment will improve a woman's chances of survival.(6). However, decision-making tools and prognostic markers have improved in the recent years. For example, using the software program "*Adjuvant! Online*", gene expression profiling or circulating tumor cell analysis, a clinician can estimate the potential risk of relapse and survival rates associated with different treatments.(7)(8)(9)(10)(11)(12)

Despite the small amount of studies concerning about patients preferences for adjuvant chemotherapy in breast cancer, there is some evidence that many women after

being submitted to adjuvant chemotherapy for breast cancer consider small benefits sufficient to make it worthwhile, despite its significant side effects and inconvenience.(13) Previous studies have shown that more than half the women judged that small benefits, such as an additional day in their lives or a 5% greater chance of living 5 or more years, would be sufficient to make the treatment worthwhile. (14)(15)(1)(17)(18) The only Brazilian study identified about this topic has an impressive result: 52 patients were interviewed and 50.0% of them would accept to be submitted to chemotherapy even if the treatment didn't improve their survival at all.(19) This eagerness for treatment in the adjuvant setting was also noted in a study about radiotherapy conducted by Hayman and colleagues in which the outcome was measured as "utilities" estimated by patients for different states of health and treatments: women demonstrated to be very fearful of local recurrence and accepted adjuvant radiotherapy for small benefits. (20)

In this scenario, preferences of individual patients on the relative importance of these outcomes may be important to optimal decision making about adjuvant chemotherapy, in order to achieve a comprehensive and individualized health care delivery. The purpose of this study is to estimate which is the minimum benefit in terms of overall survival capable of making Brazilian women treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the Brazilian Public Health System (BPHS) to consider the treatment worthwhile.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Eligibility**

Eligible women were aged 18 or older and received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for breast cancer 3-60 months before the interview at "Hospital São Lucas da PUCRS", a tertiary referral cancer center in the Brazilian Public Health

System, located in the city of Porto Alegre, in southern Brazil. Women with local or systemic recurrence at the time of interview or other conditions that could prevent them to understand the research purpose were excluded.

The study was approved by the Institutional Review Board from our hospital and all women gave signed consent before the interview.

### **Study Design**

This is a cross-sectional study in which patients were submitted to a structured interview after their routine follow-up consultation with their oncologist. After the interview, patients answered the questionnaires alone, except when they asked for help. The authors planned to repeat 15% of the questionnaires in order to check for consistency of data.

### **Interview**

After explaining the research purposes, the interviewer emphasized for the patients that the choices were hypothetical, there were no right or wrong answers and the answers would not affect their medical care in any way. Then, patient's consent was obtained and one of the medical oncology fellows conducted a structured interview asking about patients' sociodemographic characteristics. The patient was then left alone to answer the questionnaire regarding about her preferences towards the adjuvant chemotherapy and the validated Portuguese version of the WHOQOL-BREF questionnaire. (21) Disease and treatment details were collected from participants' medical records.

In order to assess patients' preferences, they were asked to choose which benefit would make the chemotherapy worthwhile. In order to access this information, patients were asked about which benefit, measured in terms of overall survival gain, would make them choose to undergo treatment in the adjuvant setting. The benefit scale



presented to patients was: one day, one month, three months, six months, one year, two years, five years and ten years. They also had the option of choosing that no benefit would make it worthwhile. The authors decided to use the outcome as additional time in survival instead of percentage improvements in survival rates because data from a study of Duric and colleagues suggest that patient are more able to deal with benefits expressed this way.(17)

### **Statistical Analysis**

Descriptive statistics was carried out for all data collected. Quantitative variables were described as mean ( $\pm$  standard deviation) or median (minimum, maximum, interquartile range); while qualitative variables were described as frequency (%). Approximately 15% of the participants were randomly selected to answer the same questionnaire for a second time. The agreement between the two interviews was calculated by using the kappa statistics. For the purpose of this calculation only the main question of the research was taken into account and the amount of benefit in terms of time added to life needed to make the patient to consider the chemotherapy worthwhile was considered as a dichotomous variable: “one day” or “more than one day”

A multivariate logistic regression model was developed to seek for associations between baseline characteristics and patients’ preferences also considering the outcome as a dichotomous variable. Whereas there were a large number of candidate variables to the model, the “forward” inclusion procedure was used for entering variables into the model. First, univariate logistic regression models were carried out for all baseline variables and then those variables whose “p-value” was  $\leq 0.20$  in the univariate model were included in the initial multivariate model. Then, the variables with “p-value”  $> 0,05$  are excluded one by one until only the significant ones remain in

the final model. After the final model was defined, all variables rejected in the first and in the second steps of the process were reentered in the model one by one, in order to get rid of the possibility of negative confounding.

Data were analyzed with SPSS for windows 18.0.

## **RESULTS**

From April/2010 to January/2011 we carried out 101 interviews with consecutive consenting patients who had completed adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for breast cancer from 3 to 60 months before. Data concerning patients' sociodemographic and disease-specific characteristics are summarized in tables 1 and 2. The authors estimate that no more than 5 patients refused to answer the questionnaire.

Table 3 shows women's retrospective recollections of their experiences with chemotherapy and their threshold in terms of time gained in life to consider the adjuvant chemotherapy worthwhile. Only 20 participants remembered their experience with treatment as very bad and the adjuvant chemotherapy was considered worthwhile for a gain of just one more day of life by 82 (81.2%) patients. Since the distribution of this variable was very asymmetric, with more than 80% of the patients stating that chemotherapy was worthwhile for such a small gain in overall survival, the authors decided to consider this variable a dichotomous variable, creating two categories: "one day" and "at least one month". Table 4 summarizes the results of the WHOQOL-BREF questionnaire.

The questionnaire was repeated in 15 randomly selected patients to check for consistency. In order to compute the kappa coefficient, the primary endpoint was used as this new dichotomous variable: "one day" vs. "at least one month". The kappa coefficient was 0.67, indicating a good agreement between interviews. Median interval

between interviews was 4 months, ranging from a minimum of 3 months to a maximum of 7 months.

Also considering the dichotomous outcome of “one day” and “at least one month”, a multivariate logistic regression model was created in order to identify associations between patients’ characteristics and disease-specific features with the choice for a “negligible” benefit. The result of this analysis is summarized in table 5. Since the WHOQOL-BREF domains did not fit the normal distribution, they were considered as dichotomous variables in which the cutoff was the median. Those in the two superior quartiles of the social domain of WHOQOL-BREF ( $p = 0.03$ ) and not grading chemotherapy as a very unpleasant experience ( $p = 0.03$ ) were more likely to accept a gain of just one more day of life enough to consider the adjuvant chemotherapy worthwhile. Patients with higher levels of instruction and those not submitted to adjuvant hormonal therapy tended to be less inclined to choose the “negligible” benefit, but this difference was not statistically significant ( $p = 0,08$ ).

## **DISCUSSION**

In this study, women who had experienced adjuvant chemotherapy for breast cancer were asked what survival benefit was needed to make it worthwhile. These results are striking because 82 over 101 patients stated that the treatment would be worthwhile for a gain of just one more day of life. The second interview of the 15 randomly assigned patients showed a kappa coefficient was 0.67, indicating good concordance between answers. In order to proceed this computation, the authors had to consider the outcome as a dichotomous variable “one day” vs. “at least one month” because of the distribution of the answers. Nevertheless, one probable limitation is the fact that all interviewed patients had already completed their adjuvant treatment and

psychological processes including memory, adaptation and cognitive dissonance reduction may have interfered positively in the results.(13) The selection of only patients with good outcome may have contributed to this result.

Despite the limitations derived from the small sample size, an exploratory analysis using multivariate logistic regression model was carried out in order to identify factors that could be associated with the choice for a “negligible” benefit. Since quality of life is a possible confounder, all patients also answered the validated Portuguese version of the WHOQOL-BREF questionnaire and its results were included in this analysis. Those in the two superior quartiles of the social domain of WHOQOL-BREF ( $p = 0.03$ ) and not grading chemotherapy as a very unpleasant experience ( $p = 0.03$ ) were more likely to accept a gain of just one more day of life enough to consider the adjuvant chemotherapy worthwhile. Unlike other published studies, preferences were not associated with: presence of dependants ( $p = 0.33$ ), node positive status ( $p = 0.93$ ) or having a friend or relative who died of cancer ( $p = 0.62$ ). Other studies have included patients up to 34 months after the end of the chemotherapy, but in our research patients who have finished the adjuvant or neoadjuvant chemotherapy up to 60 months were enrolled.(14)(15) However, the time between the end of the chemotherapy and the interview was not significant( $p = 0,33$ ).

Patients with higher levels of instruction and those not submitted to adjuvant hormonal therapy tended to be less inclined to choose the “negligible” benefit, but this difference was not statistically significant ( $p = 0,08$ ), probably due to the lack of power of the study. It is possible that patients with higher degrees of instruction tend to interpret their situation from a more rational perspective. On the other hand, the patients who were not receiving hormonal therapy represent a distinct group, since they probably feel that their adjuvant treatment has finished with the end of chemotherapy

while those women who are still receiving the hormonal therapy were still being submitted to their adjuvant treatment at time of the interview, since they are supposed to use it for 60 months.

In the study of Duric et al, the authors consider that the improvements in supportive care would be a possible explanation for the impressive result that 52-55% of the Australians judged a gain of one day enough to justify the adjuvant chemotherapy.(14) However, our result is even more impressive, with 82% of patients stating that one more day of life is enough for them to consider the treatment worthwhile and, unfortunately, the supportive care in Brazilian public health system is very far from the ideal. A shift from attitudes towards cancer and its treatment and cultural differences between our Latin-American population and the Australian and north-American population addressed in the previous studies are possible explanations to our impressive result. It is important to stick out that each culture has its own unique habits, religious outlook, and perspectives regarding decisions about life and death. (6) It is tempting to attribute preferences for treatment with such small benefits to misunderstanding. However, we point out that our question was very clear by directly asking if “one more day of life” would be enough to make the treatment worthwhile.

The factors influencing people’s judgments about the benefits needed to make this treatment worthwhile can be conceptualized along four dimensions: length of life, quality of life, circumstances and attitudes. The first two are familiar, obvious and often measured in clinical trials. However, circumstances includes demographic, social and environmental factors; while attitude includes intrinsic values, personality and other factors that, taken together, may influence how people interpret and react to situations.(17) The theory of cognitive dissonance suggests that women are likely to

remember their experience of chemotherapy in a way that vindicates their decision to have it.(1)

There are a number of reasons why such apparently illogical decisions are made.(13) Qualitative reasons for judging negligible benefits sufficient included: minimizing future regret; parenting concerns; doubts about the information provided and its providers; and feeling that they did not have a choice.(13) Jansen and colls find that 78% of 448 patients with breast cancer felt that they didn't have option about their treatment.(22)

Slevin and colleagues surveyed 100 cancer patients, 938 doctors, 303 nurses, and 100 lay people to quantify the minimum benefits considered necessary to make a hypothetical intensive chemotherapy regimen for advanced breast cancer worthwhile. (23) Their study confirmed that patients with advanced cancer considered very small benefits sufficient to make intensive chemotherapy worthwhile. The benefits had to be larger for doctors than for patients, much larger for nurses, and even larger for lay people. Duric et al compared patients' and their partners' preferences about adjuvant chemotherapy and, as expected, the patients tend to consider smaller benefits sufficient when compared with their partners.(17) This body of evidence allow us to infer that patients tend to favor treatments even with small benefits, while clinicians tend to favor treatments that do more good than harm. On the other hand, the community's perspective favors treatments that are more cost-effective.

Further work should include women during their adjuvant chemotherapy decision processes and those who choose not to have adjuvant chemotherapy, because those groups represent different populations in which preferences are probably different. However, studying women while they are considering adjuvant chemotherapy removes the bias of selecting only those who chose to have it, but replaces it with the bias of how

information about adjuvant chemotherapy is presented, which may also influence their decisions.(24) The clinical implication of our finding is that, from patients' point of view, even small benefits are important. It doesn't mean that physicians should recommend chemotherapy for all women with prospect of a 1% improvement in overall survival, but practitioners must be aware about the patients claim for treatment in order to better discuss treatment options with bordering benefits and to give heed to patients' demands when indicating the non-treatment option. It is a reasonable way of providing patients a more comprehensive health care delivery.

## REFERENCES

1. Duric V, Stockler M. Patients preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a review of what makes it worthwhile. *The Lancet Oncology*. 2001;2:691–7.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277–300.
3. S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber, F. Cardoso. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 6):vi12–24.
4. INCA. Incidência de câncer no Brasil: estimativa 2010 [Internet]. 2010; Available from: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5)
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;352(9132):930–42.
6. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European Journal of Cancer*. 2004;40:2667–75.
7. Niikura N, Kimura M, Iwamoto T, Hayashi N, Shintoku J, Saito Y. Women prefer adjuvant endocrine therapy to chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer*. 2011;online.
8. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):980–91.

9. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2716–25.
10. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817–26.
11. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3726–34.
12. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(8):790–800.
13. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(8):781–91.
14. Duric VM, Butow PN, Sharpe L. Psychosocial factors and patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *psycho-Oncology.* 2006;16:48–59.
15. Duric VM, Stockler MR, Heritier S. Patient' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Annals of Oncology.* 2005;16:1786–94.
16. Simes RJ, Coates AS. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: how much benefit is needed? *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2001;30:146–52.
17. Duric VM, Butow PN, Sharpe L, et al. Comparing patients' and their partners' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Patient Education and Counseling.* 2008;72:239–45.
18. Jansen SJ, Kievit J, Nooij MA, de Haes JC, Overpelt IM, van Slooten H, et al. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: is treatment worthwhile? *British Journal of Cancer.* 2001;84(12):1577–85.
19. Bensi CG, Campos AS, Harada RM, et al. Acceptance of chemotherapy by Brazilian women with breast cancer. *Rev assoc Med Bras.* 2006;52(1):17–22.
20. Hayman JA, Fairclough DL, Harris JR. Patient preferences concerning the trade-off between the risks and benefits of routine radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:1252–60.
21. Grupo WHOQOL no Brasil. WHOQOL - abreviado [Internet]. Available from: <http://www.ufrgs.br/psiq/breve.PDF>
22. Jansen SJ, Otten W, van de Velde CJ, Nortier JW, Stiggelbout AM. The impact of the perception of treatment choice on satisfaction with treatment, experienced chemotherapy burden and current quality of life. *British Journal of Cancer.* 2004;91(1):56–61.



23. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 1990;300:1458–60.
24. Slovic P, Finucane M, Peters E. Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment. In: *Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment*. New York: Cambridge University Press; 2002. p. 397–420.
25. Reust CE, Mattingly S. Family involvement in medical decision making. *Family Medicine*. 1996;28:39–45.
26. O'Connor AM. Effects of framing and level of probability on patients' preferences for cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1989;42:119–26.
27. Brundage MD, Davidson JR, Mackillop WJ. Trading treatment toxicity for survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:330–40.
28. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1766–70.
29. McQuellon RP, Muss HB, Hoffman SL, Russell G, Craven B, Yellen SB. Patient preferences for treatment of metastatic breast cancer: a study of women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:858–68.
30. Cullen MH, Billingham LJ, Cook J, Woodroffe CM. Management preferences in stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis: an investigation among patients, controls and oncologists. *Br J Cancer*. 1996;74:1487–91.
31. Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:1380–7.
32. Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, VAN DE Velde CJ, Nortier HW, Stiggelbout AM. Stability of preferences with regard to adjuvant chemotherapy: impact of treatment decision, experience and the passing of time. *European Journal of Cancer Care*. 2008;17(1):74–83.

## TABLES

**Table 1:** description of women's characteristics at time of the interview.

<b>Variable</b>	<b>Median (IQR) or No(%)</b>
Age	56.0 (47.0 - 64.0)
Marital status	
Married or life partner	69 (68.3%)
All others	32 (31.7%)
Children	
Yes	91 (90.1%)
No	10 (9.9%)
Dependents	
Yes	43 (42.6%)
No	58 (57.4%)
Friend or relative dead of cancer	
Yes	73 (72.2%)
No	25 (24.8%)
Unknown	3 (3.0)
Educational degree	
Analphabetic	2 (2.0%)
Elementary school	72 (71.3%)
High school	16 (15.8%)
College / University	11 (10.9%)
Familial monetary income " <i>per capita</i> " (US\$)	340.64 (227.27-568.17; 68.19; 2272.53) *
Paid employment	
Yes (employed or retired)	70(69.3%)
No (unemployed, student or home duties)	29 (28.7%)
Unknown	2 (2.0%)
Breast reconstruction surgery or silicone prosthesis	
Yes	12 (11.9%)
No	89 (88.1%)

\* currency converted in 11/14/2011: 1,00 US\$ = 1,76 R\$

**Table 2:** description of disease's and treatment's characteristics at time of the interview.

<b>Variable</b>	<b>Median (IQR) or No(%)</b>
Pathological tumor size	
< 2.0cm	36 (35.6%)
2.1 – 5.0cm	50 (49.5%)
> 5.0cm or T4	15 (14.9%)
Nodal Status	
Node negative	53 (52.5%)
Node positive	46 (45.5%)
Unknown	2 (2.0%)
Histologic subtype	
DCI	89 (88.1%)
LCI	6 (5.9%)
Others	5 (5.0%)
Unknown	1 (1.0%)
Tumor grade	
1	4 (4.0%)
2	45 (44.6%)
3	26 (25.7%)
Unknown	26 (25.7%)
Hormone-receptor Status	
Positive	84 (83.2%)
Negative	16 (15.8%)
Unknown	1 (1.0%)
HER2 overexpression	
Yes	27 (26.7%)
No	70 (69.3%)
Unknown	4 (4.0%)
Menopausal status at time of surgery	
Yes	59 (58.4%)
No	33 (32.7%)
Unknown	9 (8.8%)
Menopausal status at time of interview	
Yes	74 (73.3%)
No	14 (13.9%)
Unknown	13 (12.9%)
Type of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	
Anthracyclines without taxanes	37 (36.7%)
Anthracyclines plus taxanes	50 (49.5%)
All others *	14 (13.8%)
Time between the end of the chemotherapy and the interview	29 (16-43)
Chemotherapy regimens	
Adjuvant	81 (80.2%)
Neoadjuvant	19 (18.8%)
Unknown	1 (1.0%)

---

Adjuvant radiotherapy	
Yes	93 (92.1%)
No	8 (7.9%)
Adjuvant endocrine therapy	
Yes	84 (83.2%)
No	17 (16.8%)
Type of surgery	
Radical modified mastectomy	26 (25.7%)
Breast Conserving surgery	75 (74.3%)

---

\* 3 patients used trastuzumab because they were enrolled in a research protocol, 2 patients used lapatinib because they were enrolled in a research protocol, 6 patients used CMF and 3 patients used TC

**Table 3:** results for the self reported experience with chemotherapy and extra time in life needed to make adjuvant chemotherapy worthwhile considered as a dichotomous variable

<b>Variable</b>	<b>No (%)</b>
Self reported experience with chemotherapy	
Excellent	44 (43.6%)
Regular	37 (36.6%)
Very bad	20 (19.8%)
Extra time in life needed to make adjuvant chemotherapy worthwhile – complete scale	
One day	82 (81.2%)
One month	5 (5.0%)
Three months	2 (2.0%)
Six months	3 (3.0%)
One year	5 (5.0%)
Two years	1 (1.0%)
Five years	1 (1.0%)
Ten years	1 (1.0%)
Nothing would make it worthwhile	1 (1.0%)
Extra time in life needed to make adjuvant chemotherapy worthwhile - dichotomous	
One day	82 (81.2%)
At least one month	19 (18.8%)

**Table 4:** results of WHOQOL-BREF

<b>Variable</b>	<b>n (%) or median (IQR; min;max)</b>
Q1*: how would you rate you QOL?	
Very poor	0
Poor	1 (1.0%)
Neither poor nor good	22 (21.8%)
Good	56 (55.4%)
Very good	22 (21.8%)
Q2**: how satisfied are you with your health?	
Very dissatisfied	0
Dissatisfied	3 (3.0%)
Neither satisfied or dissatisfied	21 (20.8%)
Satisfied	57 (56.4%)
Very satisfied	20 (19.8%)
Domains (scales from 0 to 100)	
Physical health	64.3 (53.6 – 78.9; 25.0; 100.0)
Psychological	75.0 (62.5 – 88.3; 37.5; 100.0)
Social relationships	75.0 (66.7 – 91.7; 16.6; 100.0)
Environment	68.8 (62.5 – 75.0; 28.1; 96.9)

\*Q1: question 1

\*Q2: question 2

**Table 5:** univariate and multivariate logistic regression models for the odds of choosing the “negligible” benefit option

VARIABLE	UNIVARIATE		MULTIVARIATE	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Educational degree		0.13		0.08
All others	Reference		Reference	
College / University	0.35 (0.01 – 1.35)		0.26 (0.06 – 1.17)	
Adjuvant endocrine therapy		0.06		0.08
Yes	Reference		Reference	
No	0.34 (0.10 – 1.01)		0.31 (0.08 – 1.14)	
Self reported experience with chemotherapy		0.04		0.03
Excellent	Reference		Reference	
Regular	0.20 (0.05 – 0.78)		0.18 (0.04 – 0.73)	
Very bad	0.17 (0.38 – 0.78)		0.14 (0.03 – 0.65)	
Social relationships (scale from 0 to 100)		0.06		0.03
2 inferior quartiles	Reference		Reference	
2 superior quartiles	2.94 (0.97 – 8.91)		3.61 (1.12 – 11.58)	
Environment (scale from 0 to 100)		0.12		0.49
2 inferior quartiles	Reference		Reference	
2 superior quartiles	2.42 (0.80 – 7.33)		1.57 (0.44 – 5.57)	

\* currency converted in 11/14/2011: 1,00 US\$ = 1,76 R\$

\*\* 3 patients used trastuzumab because they were enrolled in a research protocol, 2 patients used lapatinib because they were enrolled in a research protocol, 6 patients used CMF and 3 patients used TC

## 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo, mulheres previamente submetidas à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para o câncer de mama foram questionadas a respeito de qual seria o menor benefício, mensurado como ganho de sobrevida global, capaz de fazê-las considerar como proveitoso o tratamento ao qual foram submetidas. Os resultados obtidos são surpreendentes, pois 82 de 101 pacientes afirmaram que o tratamento quimioterápico seria considerado como proveitoso se este representasse ganho de sobrevida global igual a um dia. Esse achado foi confirmado realizando-se uma segunda entrevista em 15 pacientes aleatoriamente selecionadas a partir do grupo previamente inquirido, a fim de se verificar a consistência entre as respostas. Para fins de cálculo, em virtude da distribuição das respostas, o desfecho foi considerado como dicotômico: “um dia” versus “pelo menos um mês”. O coeficiente “*kappa*” entre as duas entrevistas foi 0,67, indicando boa concordância entre as respostas. Entretanto, deve-se ressaltar que uma possível limitação desse estudo é o fato de que todas as mulheres entrevistadas já haviam sido previamente submetidas à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante e que processos psicológicos, dentre os quais citam-se a memória, a adaptação e a redução cognitiva dissonante, podem ter influenciado as respostas das pacientes, tal como hipotetizado por Duric e colaboradores (Duric et al, 2006).

A fim de explorar os dados e de buscar fatores associados com a opção por benefício mínimo, um modelo multivariável de regressão logística foi desenvolvido. Os resultados obtidos com a aplicação da versão abreviada e validada para o português do questionário WHOQOL foram também incluídos nesse modelo, pois a qualidade de vida da paciente é um potencial fator de confusão para o desfecho aferido. As pacientes qualificadas nos dois quartis superiores do domínio social do WHOQOL-BREF ( $p =$



0,03) e aquelas que não percebiam a quimioterapia como uma experiência muito ruim ( $p = 0,03$ ) foram mais propensas a considerar o tratamento citotóxico como proveitoso por um ganho de apenas um dia a mais de vida. Contrariando outros estudos já publicados, as preferências não foram associadas com: presença de dependentes ( $p = 0,33$ ), acometimento de linfonodos axilares ( $p = 0,93$ ) ou ter um parente ou amigo falecido por câncer ( $p = 0,62$ ).

Pacientes com nível de instrução superior ( $p = 0,08$ ) e aquelas que não foram submetidas à terapia hormonal adjuvante ( $p = 0,08$ ) apresentaram uma tendência em refutar a idéia de que a quimioterapia seria proveitosa mesmo para a obtenção de um benefício mínimo, provavelmente em virtude da falta de poder do estudo para identificar diferenças mais sutis. Possivelmente, as pacientes com maiores níveis de instrução interpretam a sua situação por uma perspectiva mais racional. Já aquelas que não receberam terapia hormonal adjuvante representam um grupo de pacientes potencialmente distinto, pois, no momento da entrevista, elas provavelmente sentiam que o seu tratamento adjuvante já havia terminado, enquanto que aquelas que estavam recebendo terapia hormonal ainda permaneciam submetidas a uma forma de tratamento adjuvante no momento da entrevista, uma vez que a rotina é manter a hormonioterapia por 60 meses após a quimioterapia.

Duas importantes diferenças metodológicas entre o presente estudo e os demais trabalhos publicados na literatura são a inclusão de pacientes até 60 meses após o final da quimioterapia e a inclusão de pacientes após quimioterapia neoadjuvante. Na série de publicações realizadas por Duric e colaboradores, o tempo máximo entre o final da quimioterapia e a realização da entrevista era 34 meses e apenas eram incluídas pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante. (Duric, 2006; Duric, 2007; Duric, 2008). Entretanto, destaca-se que tanto o “tempo entre o final da quimioterapia e a

entrevista” quanto a “intenção do tratamento (adjuvante ou neoadjuvante)” não se demonstraram significativas no modelo multivariável ( $p = 0,33$  e  $p = 0,35$ , respectivamente).

No estudo de Duric e colaboradores, os autores consideraram que a melhora na terapia de suporte pode ser responsável pela larga aceitação do benefício mínimo como suficiente para fazer a quimioterapia ser considerada proveitosa: 52-55% das pacientes optaram pelo benefício mínimo. O nosso resultado, entretanto, é ainda mais expressivo, pois 82% das pacientes entrevistadas fizeram a opção pelo benefício mínimo e cabe a ressalva de que a terapia de suporte no SUS é longe da ideal. Possivelmente, esse resultado reflete uma mudança nas atitudes em relação ao tratamento quimioterápico ou, ainda, uma diferença cultural de uma população pouco estudada. A hipótese de o resultado ser consequência do não-entendimento da pergunta por parte da paciente parece pouco provável para os autores, posto que a pergunta foi feita da forma mais clara possível.

Os fatores que influenciam o julgamento das pessoas em relação aos benefícios necessários para que o tratamento seja considerado proveitoso podem ser conceitualizados em quatro dimensões: duração da vida, qualidade de vida, circunstâncias e atitudes. Os dois primeiros são familiares e usualmente contemplados nos ensaios clínicos randomizados. Todavia, as “circunstâncias” envolvem fatores demográficos, sociais e ambientais; enquanto que as “atitudes” incluem valores intrínsecos a cada indivíduo, personalidade e outros fatores que, tomados em conjunto, podem influenciar a forma pela qual as pessoas interpretam e reagem frente às situações (Duric, 2001).

Existem inúmeras razões pelas quais decisões aparentemente ilógicas são tomadas (Duric, 2006). Razões qualitativas para que benefícios irrisórios venham a ser

considerados suficientes para justificar um tratamento oneroso incluem: minimização da sensação de arrependimento em caso de recorrência no futuro, preocupações em relação aos pais e familiares, dúvidas em relação à informação recebida e em relação ao informante e sensação de não ter escolha frente às proposições do médico (Duric, 2006). Jansen e colegas identificaram que 78% de 448 pacientes com câncer de mama sentiam que não tinham opção frente ao tratamento a elas proposto (Jansen, 2004).

Na pesquisa publicada por Slevin e colaboradores, foram entrevistados 938 médicos, 100 pacientes com câncer, 303 enfermeiras e 100 pessoas leigas a fim de se quantificar o mínimo benefício necessário para que um regime hipotético de quimioterapia intensiva fosse considerado proveitoso no contexto de câncer de mama metastático (Slevin, 1990). Esse estudo confirmou que as pacientes com câncer avançado consideravam que benefícios muito pequenos eram suficientes pra fazer o tratamento proposto ser considerado proveitoso. Os benefícios tinham que ser maiores para os médicos do que para as pacientes; e ainda maiores para as enfermeiras. Porém, dentre todos os participantes da entrevista, as pessoas leigas foram as que exigiam maiores benefícios. Duric et al compararam as preferências de pacientes com câncer de mama à respeito da quimioterapia adjuvante a elas administrada com as preferências dos seus parceiros e, como esperado, as pacientes tendiam a requerer menores benefícios para considerarem o tratamento proveitoso (Duric, 2008). Esse corpo de evidência nos permite inferir que pacientes usualmente favorecem os tratamentos propostos, mesmo que estes tragam consigo benefícios de pequena magnitude, enquanto médicos optam por tratamentos que simplesmente acarretem mais benefício do que malefício. Em contrapartida, a sociedade privilegia as intervenções que são mais custo-efetivas.

Novas evidências devem ser geradas nesse campo ainda pouco estudado, talvez pesquisando as preferências de pacientes durante o processo decisório a respeito

da indicação da quimioterapia adjuvante e daquelas que optaram por não receber quimioterapia adjuvante, pois esses grupos representam diferentes populações dentro das pacientes com câncer de mama e, provavelmente, apresentem um perfil de preferências diferente. Todavia, se, por um lado, ao estudar um grupo de mulheres enquanto elas estão considerando a realização da quimioterapia remove-se o viés de selecionar apenas aquelas que já optaram pela realização do tratamento, por outro lado, acrescenta-se o viés de como está sendo passada a informação para a paciente, o que também pode influenciar as decisões das mesmas (Slovic, 2002).

A “medicina baseada em evidências” é definida como o uso judicioso da melhor evidência científica disponível proveniente da pesquisa clínica aplicada no manejo individual de um paciente (Sackett et al, 1996). A partir desse conceito, o médico deve buscar alcançar uma “prática baseada em evidências”, que significa incluir os direitos dos pacientes e as suas preferências na tomada da decisão médica (Duggal et al, 2011). As implicações clínicas dos nossos achados consistem em demonstrar que, do ponto de vista da paciente, mesmo pequenos benefícios são importantes. Isso não significa que o médico deverá prescrever tratamento quimioterápico para qualquer paciente cujo benefício estimado seja mínimo, porém traz à tona o fato de que o médico deve estar atento para o clamor das pacientes por tratamento, a fim capacitá-lo a discutir as opções terapêuticas nos casos de benefícios limítrofes e a acolher os anseios da paciente quando for realizada a opção pelo não-tratamento.

## **8. ANEXOS**

### **a. Projeto de pesquisa**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

**PROJETO:**  
“PREFERÊNCIAS DE PACIENTES APÓS QUIMIOTERAPIA  
ADJUVANTE: ANÁLISE A RESPEITO DO MENOR BENEFÍCIO  
ACEITO”

**ALUNO:** Márcio Debiasi

**ORIENTADOR (A):** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mary Clarisse Bozzeti

Porto Alegre, 11 de fevereiro de 2010

## **1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA**

A quimioterapia adjuvante para o câncer de mama desenvolveu-se muito nos últimos 30 anos. Já em 1998, inúmeros ensaios clínicos randomizados haviam estabelecido que esse tratamento diminui as taxas de recorrência e aumenta a sobrevida global em mulheres com menos de 70 anos, apesar de suas inconveniências e efeitos colaterais (5). O processo de decisão médica, partindo da indicação de um procedimento por parte do médico, está, cada vez mais, respeitando a autonomia do paciente e suas preferências (25). A literatura médica disponível demonstra que muitas mulheres com câncer de mama, sem especificação de sub-tipo, afirmam que pequenos benefícios em ganho de sobrevida são suficientes para que elas considerem proveitosa a quimioterapia adjuvante a qual elas foram submetidas (1).

Em 2005, Vlatka M. Duric e colegas publicaram um estudo no qual 83 mulheres australianas com câncer de mama em estádios clínicos de I a IIIb foram entrevistadas entre três e 34 meses após o término da quimioterapia adjuvante. Observou-se que 50% delas consideravam “proveitosa” a quimioterapia que receberam se essa conferisse-lhes ganho de sobrevida equivalente a 1 dia em 5 anos(15). Esses mesmos autores publicaram novo trabalho em 2007 no qual esses achados foram corroborados e ainda foram identificaram alguns elementos associados com a opção de realizar quimioterapia por benefícios tão pequenos. Tais elementos representam tanto algumas características da própria doença da paciente como também alguns aspectos de cunho psicológico: envolvimento linfonodal, ausência de radioterapia adjuvante, poucos efeitos colaterais durante a quimioterapia adjuvante e presença de dependentes (14). Outro resultado que impressiona é o exposto por Jansen e colaboradores em um estudo publicado em 2001 no *British Journal of Cancer*: “40 % das pacientes tratadas com quimioterapia

adjuvante para câncer de mama aceitariam realizar a quimioterapia mesmo que esse tratamento não determinasse qualquer benefício”(18).

A literatura demonstra que os pacientes oncológicos, em virtude da sua condição, tendem a considerar como proveitosos tratamentos agressivos em troca de pequenos benefícios(18)(26)(23)(27)(16). Ademais, pacientes que já receberam um tratamento tendem a favorecê-lo quando questionados sobre a efetividade dessa intervenção(28)(29)(30)(31). Dois mecanismos são propostos pra explicar tal fenômeno: a “experiência positiva com o tratamento” e a “redução cognitiva dissonante”. O primeiro, refere-se ao fato de a satisfação do paciente com o tratamento realizado reduzir a importância conferida ao desconforto trazido por esse tratamento; e o segundo, refere-se a um mecanismo adaptativo no qual o desejo de ter sido adequadamente manejado leva o paciente a superestimar o benefício trazido pelo tratamento recebido(28)(29)(30)(31). Em um estudo mais recente, publicado em 2008 no “European Journal of Cancer Care”, essa idéia é corroborada com o achado de que pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante tendem a considerar o tratamento recebido como a melhor opção terapêutica para seu caso; e as pacientes que não receberam quimioterapia adjuvante consideram essa como a melhor opção terapêutica depois de passado o período no qual elas poderiam receber a adjuvância(32).

A decisão do paciente pelo tratamento a ser recebido baseia-se não apenas na análise crítica dos fatos expostos pelo médico, mas também é influenciada por fatores cognitivos e afetivos(18). Em outro estudo publicado em 2004 no “British Journal of Cancer”, Jansen identificou que as pacientes que sentiam-se incluídas no processo decisório do seu tratamento e que não fizeram quimioterapia adjuvante apresentaram piores escores de “qualidade de vida” em relação àquelas que também não receberam quimioterapia adjuvante, mas que não se sentiam incluídas no processo decisório(22). O

autor levanta a hipótese de ser esse fato explicado pela percepção da paciente em sentir-se responsável pelo seu não-tratamento.

Em oncologia, os estigmas envolvidos com a própria doença, a gravidade da condição do paciente, os inúmeros efeitos colaterais do tratamento e os benefícios por vezes limítrofes tornam ainda mais complexo o processo decisório a respeito da indicação da quimioterapia adjuvante. Assim, faz-se relevante conhecer qual é o perfil das preferências das nossas pacientes em relação aos tratamentos a elas propostos e que tipo de benefício elas almejam alcançar quando submetem-se a tais medidas terapêuticas. Com o objetivo de estimar qual é o mínimo ganho de sobrevida global que faz as pacientes tratadas no ambulatório de Oncologia/SUS do Hospital São Lucas da PUCRS considerarem proveitosa a quimioterapia a qual foram submetidas, os autores aplicarão um questionário simplificado, baseado no trabalho publicado por Vladka M. Duric, no ano de 2007 na revista “Psycho-Oncology”(14). Será também aplicada a versão simplificada e validada para o português do questionário “WHOQOL”, denominada “WHOQOL-BREF”. Ambos os questionários a serem aplicados encontram-se anexados a esse projeto.



## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral:**

Estimar qual é o menor o benefício em tempo ganho de sobrevida global capaz de fazer pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama no ambulatório-SUS da oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS considerarem o tratamento proveitoso.

### **Objetivos Específicos.**

Verificar a presença de associação entre a opção por benefício mínimo em termos de ganho em sobrevida global necessário para que a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante fosse considerada proveitosa e as demais variáveis aferidas pelo estudo: características sócio-demográficas e culturais da paciente, bem como características específicas da doença e do tratamento.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Revisão da Literatura**

O processo de revisão da literatura ocorreu entre janeiro de 2010 e fevereiro de 2010, sendo pesquisadas publicações nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, IBECs, COCHRANE e SciELO. Dentro da estratégia de busca, a população de interesse era constituída por pacientes com câncer de mama e tratadas com quimioterapia adjuvante, que tinham sido submetidas à aplicação de questionários (intervenção) a respeito do desfecho de interesse, que era o menor benefício em ganho de sobrevida global aceito como proveitoso. Em virtude da imprecisão desse desfecho, termos como “patient satisfaction”, “patient preferences” e “psychosocial” foram utilizados. Nesses estudos, as comparações limitam-se a tentar identificar fatores associados com a opção pela realização da quimioterapia mesmo quando o benefício é mínimo.

No PubMed, a pesquisa foi realizada de duas formas. Na primeira, utilizou-se a seguinte estratégia: ((((((patient satisfaction)) OR (patient preferences)) OR (psychosocial))) AND (early breast cancer)) AND (adjuvant chemotherapy). Dessa busca, resultaram 59 artigos, dos quais oito relacionados ao tema. A segunda estratégia de pesquisa baseou-se no termos “MeSH”: (("Breast Neoplasms/drug therapy"[Majr])) AND (((("Patient Satisfaction"[Majr])) OR ("Patient Preference"[Majr]))). Identificaram-se 22 artigos, dos quais seis eram relacionados ao tema.

Na plataforma LILACS, a estratégia de pesquisa foi “câncer de mama [Palavras] and quimioterapia [Palavras] and preferencia [Palavras]”, resultando em

três artigos, porém nenhum relacionado ao tema. No IBECs, “cáncer de mama [Palavras] and quimioterapia [Palavras] and preferencia [Palavras]” resultou em 2 artigos, mas nenhum relacionado ao tema. Na COCHRANE, 74 artigos foram encontrados, dos quais quatro eram relacionados ao tema, utilizando-se “chemotherapy and breast cancer and patient preferences” como estratégia de busca. Na SciELO, nenhum artigo foi identificado após a seguinte pesquisa: “chemotherapy and breast cancer and patient preferences”. Referências de interesse identificadas nos artigos acima descritos foram obtidas e incluídas na bibliografia do presente trabalho.

### **3.2. Delineamento do Estudo**

Estudo observacional, analítico, tipo transversal, no qual pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante no Hospital São Lucas da PUCRS serão alocadas, após seu consentimento por escrito, para responder questionários a respeito de sua qualidade de vida e das suas preferências em relação a quimioterapia a qual elas foram submetidas. Os referidos questionário encontram-se anexados a esse projeto.

### **3.3. Cálculo Amostral**

A amostra será obtida por conveniência, abrangendo todas as pacientes que satisfizerem os critérios de inclusão durante o atendimento das mesmas no ambulatório de oncologia/SUS do Hospital São Lucas da PUCRS e que consentirem participar do estudo.

### **3.4. Critérios de Inclusão**

Mulheres maiores de 18 anos e tratadas com quimioterapia adjuvante para neoplasia maligna de mama no hospital São Lucas da PUCRS serão alocadas para a inclusão no projeto entre 3 e 60 meses após o término do tratamento que lhes foi proposto.

### **3.5 Critérios de Exclusão**

Serão consideradas inelegíveis para o estudo mulheres com presença de doença metastática no momento da primeira aplicação do questionário ou aquelas portadoras de outras condições clínicas que impeçam o adequado entendimento dos propósitos da pesquisa e aquelas que se negarem a assinar o termo de consentimento informado.

### **3.6. Aferição da Variáveis**

Serão coletados dados referentes às características demográficas da amostra, bem como dados referentes às características patológicas da doença e do seu tratamento. Será realizada análise descritiva das variáveis coletadas, apresentando-se os resultados em forma de porcentagem ou média, conforme a característica das variáveis. Posteriormente, proceder-se-á análise multivariada, aplicando o método de regressão logística a fim de verificar se há associação entre o fator em estudo e as características demográficas e específicas da doença, sendo considerado como significativo alfa inferior a 0,05.

## **4. PLANEJAMENTO**

### **4.1. Programa**

	<b>Jan – Fev /2010</b>	<b>fev/2010</b>	<b>Mar/2010 – Mar/2011</b>	<b>Abril – Jun/2011</b>	<b>Jul – Nov / 2011</b>	<b>Dez/2011</b>
<b>Revisão da literatura</b>	X					
<b>Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS</b>		X				
<b>Aplicação dos questionários</b>			X			
<b>Digitação e análise dos dados</b>				X		
<b>Elaboração do artigo para publicação</b>					X	
<b>Defesa da dissertação</b>						X

## **5. ASPECTOS ÉTICOS**

O Projeto de pesquisa será submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. O trabalho proposto não envolve qualquer risco para os pacientes e os procedimentos estão de acordo com orientações nacionais e internacionais para pesquisas envolvendo seres humanos. Para cada paciente serão explicados os objetivos e métodos da pesquisa e será fornecido por escrito um termo de consentimento para participação no trabalho. Esse termo de consentimento encontra-se anexo a esse projeto.

## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Duric V, Stockler M. Patients preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a review of what makes it worthwhile. *The Lancet Oncology*. 2001;2:691–7.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277–300.
3. S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber, F. Cardoso. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 6):vi12–24.
4. INCA. Incidência de câncer no Brasil: estimativa 2010 [Internet]. 2010; Available from: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5)
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;352(9132):930–42.
6. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European Journal of Cancer*. 2004;40:2667–75.
7. Niikura N, Kimura M, Iwamoto T, Hayashi N, Shintoku J, Saito Y. Women prefer adjuvant endocrine therapy to chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer*. 2011; online.
8. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):980–91.
9. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2716–25.
10. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817–26.
11. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726–34.
12. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790–800.
13. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(8):781–91.

14. Duric VM, Butow PN, Sharpe L. Psychosocial factors and patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *psycho-Oncology*. 2006;16:48–59.
15. Duric VM, Stockler MR, Heritier S. Patient' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Annals of Oncology*. 2005;16:1786–94.
16. Simes RJ, Coates AS. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: how much benefit is needed? *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2001;30:146–52.
17. Duric VM, Butow PN, Sharpe L, et al. Comparing patients' and their partners' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Patient Education and Counseling*. 2008;72:239–45.
18. Jansen SJ, Kievit J, Nooij MA, de Haes JC, Overpelt IM, van Slooten H, et al. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: is treatment worthwhile? *British Journal of Cancer*. 2001;84(12):1577–85.
19. Bensi CG, Campos AS, Harada RM, et al. Acceptance of chemotherapy by Brazilian women with breast cancer. *Rev assoc Med Bras*. 2006;52(1):17–22.
20. Hayman JA, Fairclough DL, Harris JR. Patient preferences concerning the trade-off between the risks and benefits of routine radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:1252–60.
21. Grupo WHOQOL no Brasil. WHOQOL - abreviado [Internet]. Available from: <http://www.ufrgs.br/psiq/breve.PDF>
22. Jansen SJ, Otten W, van de Velde CJ, Nortier JW, Stiggelbout AM. The impact of the perception of treatment choice on satisfaction with treatment, experienced chemotherapy burden and current quality of life. *British Journal of Cancer*. 2004;91(1):56–61.
23. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 1990;300:1458–60.
24. Slovic P, Finucane M, Peters E. Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment. In: *Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment*. New York: Cambridge University Press; 2002. p. 397–420.
25. Reust CE, Mattingly S. Family involvement in medical decision making. *Family Medicine*. 1996;28:39–45.
26. O'Connor AM. Effects of framing and level of probability on patients' preferences for cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1989;42:119–26.
27. Brundage MD, Davidson JR, Mackillop WJ. Trading treatment toxicity for survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:330–40.
28. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1766–70.



29. McQuellon RP, Muss HB, Hoffman SL, Russell G, Craven B, Yellen SB. Patient preferences for treatment of metastatic breast cancer: a study of women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:858–68.
30. Cullen MH, Billingham LJ, Cook J, Woodroffe CM. Management preferences in stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis: an investigation among patients, controls and oncologists. *Br J Cancer.* 1996;74:1487–91.
31. Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:1380–7.
32. Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, VAN DE Velde CJ, Nortier HW, Stiggelbout AM. Stability of preferences with regard to adjuvant chemotherapy: impact of treatment decision, experience and the passing of time. *European Journal of Cancer Care.* 2008;17(1):74–83.

## b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-334/10

Porto Alegre, 26 de março de 2010.

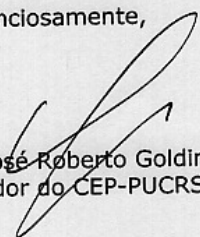
Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04935 intitulado **“Preferências de pacientes após quimioterapia adjuvante: análise longitudinal à respeito do menor benefício aceito”**

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. José Roberto Goldim  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr  
Dr. Carlos Henrique Escosteguy Barrios  
HSL  
Nesta Universidade

**PUCRS**

Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000  
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

**c. Questionários**

**PREFERÊNCIAS DE PACIENTES APÓS QUIMIOTERAPIA  
ADJUVANTE: ANÁLISE LONGITUDINAL A RESPEITO DO  
MENOR BENEFÍCIO ACEITO**

**FOLHA 1**

Nome:

Registro:

Data:

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Idade:

Status marital: ( ) casada ( ) união estável ( ) separada/divorciada  
( ) solteira ( ) viúva

Filhos: ( ) sim ( ) não

Dependentes: ( ) sim ( ) não quem: \_\_\_\_\_

Amigo(a) parente falecido de câncer: ( ) sim ( ) não

Educação: ( ) analfabeta ( ) 1- 4ª série ( ) 5-8ª série ( ) ensino médio  
( ) superior incompleto ( ) superior completo

Renda Familiar (R\$): classificação segundo IBGE

( ) <400 ( ) 1001 -1200 ( ) 1601- 2000  
( ) 401-600 ( ) 1201-1600 ( ) 3001-4000  
( ) 601-1000 ( ) 1601- 2000 ( ) >4001

Nº pessoas em casa:

Status de emprego: ( ) 40h/semana ( ) 20h/semana ( ) desempregada  
( ) aposentada ( ) “do lar” ( ) estudante

Prótese de Silicone ou algum tipo de reconstrução? ( ) sim ( ) não

Acredita em Deus ou vida após a morte / pratica alguma religião?  
( ) sim ( ) não

**CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA**

pT: ( ) <2cm ( ) 2-5cm ( ) >5cm ( ) ignorado

pN: ( ) N0 ( ) N+ ( ) desconhecido

Tipo Histológico: ( ) CDI ( ) CLI ( ) outro

Grau histológico: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) desconhecido

Na menopausa já na época da cirurgia: ( ) sim ( ) não ( ) desconhecido

Na menopausa na época da entrevista: ( ) sim ( ) não ( ) desconhecido

QT: ( ) AC ( ) AC+T ( ) CMF ( ) FAC Outro: \_\_\_\_\_

Data da QT:

Tempo após QT até a entrevista (meses)

Tipo QT: ( ) adjuvante ( ) neoadjuvante

RDT adjuvante ( ) sim ( ) não ( ) desconhecido

Terapia endócrina Adjuvante ( ) sim ( ) não ( ) desconhecido

Tipo de cirurgia: ( ) mastectomia radical modificada ( ) setorectomia

**PREFERÊNCIAS DE PACIENTES APÓS QUIMIOTERAPIA  
ADJUVANTE: ANÁLISE LONGITUDINAL A RESPEITO DO  
MENOR BENEFÍCIO ACEITO**

**FOLHA 2: PRIMEIRA ENTREVISTA**

Nome:

Registro:

Data:

	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
1. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>UM DIA</u></b> , você faria novamente?		
2. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>UM MÊS</u></b> , você faria novamente?		
3. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>TRÊS MESES</u></b> , você faria novamente?		
4. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>SEIS MESES</u></b> , você faria novamente?		
5. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>UM ANO</u></b> , você faria novamente?		
6. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>DOIS ANOS</u></b> , você faria novamente?		
7. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>CINCO ANOS</u></b> , você faria novamente?		
8. Se a quimioterapia que você fez aumentasse sua vida em <b><u>DEZ ANOS</u></b> , você faria novamente?		

**PREFERÊNCIAS DE PACIENTES APÓS QUIMIOTERAPIA  
ADJUVANTE: ANÁLISE LONGITUDINAL A RESPEITO DO  
MENOR BENEFÍCIO ACEITO**




**FOLHA 3: PRIMEIRA ENTREVISTA**

Nome:

Registro:

Data:

9. Como foi a sua experiência com a quimioterapia?

PÉSSIMA			REGULAR				ÓTIMA		
									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

# WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL  
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE  
GENEVA

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pinheiro de Almeida Fleck  
Professor Adjunto  
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre - RS - Brasil

## Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões**. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja a que você acha e circule o número e lhe parece a melhor resposta.

		muito nùm	nùm	nem nùm nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeit o
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastant e	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar a sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, stress)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamete
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar suas próprias limitações físicas?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponível para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5



As questões seguintes perguntam sobre **quão bom ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bom você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem insatisfeito nem satisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como o mau humor, desamparo, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

#### **d. Detalhes metodológicos adicionais**

Os modelos de regressão logística permitem a equacionar preditores contínuos e/ou categóricos na análise de desfechos dicotômicos de variáveis cujas categorias são mutuamente excludentes (Hosmer et al, 2000). A probabilidade de ocorrência do desfecho é a variável dependente e os inúmeros fatores que influenciam essa probabilidade constituem as variáveis independentes. Cabe a ressalva de que, nesses modelos, a probabilidade de ocorrência do desfecho não deve ser considerada como a proporção ou o percentual da ocorrência do desfecho, mas como as “chances” da ocorrência (Anderson et al, 2003). Existe uma relação direta entre “chances” e probabilidade: obtêm-se as “chances” da ocorrência de um evento dividindo-se a probabilidade da ocorrência pela probabilidade da não-ocorrência do mesmo (LaValley, 2008). Todavia, nos modelos de regressão logística, não se utiliza diretamente a chance de ocorrência do evento, mas o seu logatítmo natural, denominado “logito” (Anderson et al, 2003). Após procedido o cálculo, com o objetivo de tornar mais fácil a interpretação dos resultados, o “logito” é então novamente convertido em “chance”, utilizando-se a sua exponencial.

As variáveis independentes, também denominadas preditores, geram os coeficientes dentro da equação de regressão. A extração das suas exponenciais expressa a “razão de chances”, definida como a chance de ocorrência do desfecho na presença de determinado preditor dividida pela chance de ocorrência do desfecho na ausência do mesmo preditor. Resultados maiores do que a unidade indicam associação positiva entre a presença do preditor e a ocorrência do evento, enquanto que valores menores do que a unidade apontam para existência de correlação negativa entre a presença do preditor e a ocorrência do evento. O nível de significância para a “razão de chances” de cada

preditor é verificado pela análise do valor “p” a ele associado ou pela interpretação do seu intervalo de confiança (Anderson et al, 2003). O valor da “razão de chances” para as variáveis independentes contínuas deve ser interpretado para cada unidade de variação da mesma.

Nesse estudo, foi utilizada técnica de regressão logística a fim de se realizar uma análise exploratória dos dados, objetivando-se identificar fatores associados com a opção da paciente pelo “benefício mínimo”. Estipulou-se que a paciente estaria optando pelo “benefício mínimo” quando ela considerasse a quimioterapia proveitosa em uma situação hipotética na qual o tratamento aumentaria a sua expectativa de vida em apenas um dia. Para fins de cálculo, a variável dependente foi considerada como dicotômica, criando-se duas categorias: “número de pacientes que optaram pelo benefício mínimo” versus “número de pacientes que afirmaram ser necessário pelo menos um mês de aumento na expectativa de vida para fazer a quimioterapia ser considerada proveitosa”.

Em virtude de haver um grande número de variáveis a serem testadas no modelo e de não haver na literatura uma clara relação hierárquica entre elas, os autores optaram por utilizar o método “*forward*” para a construção do modelo. Nesse método, o primeiro passo é testar todas as variáveis que possivelmente se associam com a ocorrência do desfecho, procedendo múltiplas regressões univariáveis com todas elas. A seguir, aquelas variáveis cujo “p-valor” obtido na primeira fase foi menor do que 0,20 classificam-se para serem incluídas no modelo multivariável inicial. Obtido esse modelo, são excluídas uma a uma as variáveis cujo “p-valor” é maior do que 0,05, até que restem no modelo apenas as variáveis significativas, obtendo-se o protótipo do modelo multivariável final. Na terceira etapa, todas as variáveis excluídas na primeira e segunda etapas são adicionadas ao modelo uma a uma, a fim de verificar novamente sua significância, obtendo-se finalmente, o modelo de regressão logística multivariável

final. A seguir, foram procedidos os testes de ajuste do modelo. Salienta-se o fato de que o objetivo dessa análise é apenas explorar os dados a fim de identificar fatores possivelmente associados com a opção pelo “benefício mínimo”; e não criar modelos preditores ou ferramentas de cálculo.

#### **e. Termo de Consentimento**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**“PREFERÊNCIAS DE PACIENTES APÓS QUIMIOTERAPIA**  
**ADJUVANTE: ANÁLISE RETROSPECTIVA À RESPEITO DO**  
**MENOR BENEFÍCIO ACEITO”**

O estudo para o qual a senhora está sendo convidada a ingressar tem como objetivo estimar quais são as expectativas que as pacientes submetidas à quimioterapia contra o câncer de mama têm em relação ao tratamento que receberam. O meio que vamos utilizar para realizar esse trabalho será a aplicação de um questionário para que a senhora responda na consulta de hoje e a aplicação desse mesmo questionário para que a senhora responda na sua próxima consulta.

**É muito importante destacar que**, independentemente de a senhora aceitar ou recusar ingressar no estudo que hoje lhe é proposto, o curso do seu tratamento/acompanhamento com a equipe médica da oncologia clínica em nada será afetado. Além disso, o preenchimento do questionário no dia de hoje não lhe obriga a preenchê-lo novamente na sua próxima consulta.

Eu, \_\_\_\_\_

(paciente ou responsável), fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Compreendi que a pesquisa consistirá no preenchimento de dois questionários, os quais abordarão as minhas expectativas em relação à quimioterapia que já foi recebida. Compreendi, também, que tenho total liberdade para recusar-me a participar dessa pesquisa agora ou em qualquer momento do seu curso, sem que isso

cause qualquer alteração na atenção que a equipe médica da oncologia dispensa a mim. A equipe responsável pela pesquisa certificou-me de que todos os dados nela contidos são confidenciais. Fui informado que, em caso de dúvidas em relação a esse estudo, posso chamar o Dr. Carlos Henrique Escosteguy Barrios ou o Dr. Márcio Debiasi nos seguintes telefones em horário comercial: 51-33203885 (ambulatório de oncologia), 51-33203319 (serviço de oncologia) ou 51-33203345 (Comitê de Ética em Pesquisa).

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	_____
Assinatura do Paciente	Nome do Paciente	Data

_____	_____	_____
Assinatura do Pesquisador	Nome do Pesquisador	Data

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_  
(nome do paciente) em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (data) pelo  
\_\_\_\_\_ (nome do pesquisador) enquanto eu estava  
presente.

_____	_____	_____
Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha	Data