

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

DIAGNÓSTICO EM ESTÁDIO AVANÇADO DO CÂNCER DE MAMA NA AMÉRICA
LATINA E CARIBE E SOBREVIDA DE MULHERES TRATADAS PARA ESSA
DOENÇA PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SEGUNDO RAÇA/COR

Belo Horizonte

2020

LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

DIAGNÓSTICO EM ESTÁDIO AVANÇADO DO CÂNCER DE MAMA NA AMÉRICA
LATINA E CARIBE E SOBREVIDA DE MULHERES TRATADAS PARA ESSA DOENÇA
PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SEGUNDO RAÇA/COR

Tese apresentada à Banca do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde Pública.

Orientadora: Dr^a. Mariângela Leal Cherchiglia.

Co-orientadora: Dr^a. Mirian Carvalho de Souza

Coorientador: Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior.

Belo Horizonte

2020

L557d Lemos, Livia Lovato Pires de.
Diagnóstico em estágio avançado do Câncer de Mama na América Latina e Caribe e sobrevida de mulheres tratadas para essa doença pelo Sistema Único de Saúde segundo raça/cor [manuscrito]. / Livia Lovato Pires de Lemos. - - Belo Horizonte: 2020.
193f.: il.
Orientador (a): Mariângela Leal Cherchiglia.
Coorientador (a): Mirian Carvalho de Souza; Augusto Afonso Guerra Júnior.
Área de concentração: Saúde Pública.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias da Mama. 2. América Latina. 3. Região do Caribe. 4. Sistema Único de Saúde. 5. Fatores Raciais. 6. Dissertação Acadêmica. I. Cherchiglia, Mariângela Leal. II. Souza, Mirian Carvalho de. III. Guerra Júnior, Augusto Afonso. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WP 870

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS

Realizou-se, no dia 15 de junho de 2020, às 09:00 horas, com transmissão eletrônica de videoconferência através da plataforma Lifesize (<https://youtu.be/46s99astHJQ>) da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *Diagnóstico em estágio avançado do câncer de mama na América Latina e Caribe e sobrevida de mulheres tratadas para essa doença pelo Sistema Único de Saúde segundo raça/cor*, apresentada por LÍVIA LOVATO PIRES DE LEMOS, número de registro 2015713420, graduada no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Mariangela Leal Cherchiglia - Orientadora (UFMG), Prof(a). Augusto Afonso Guerra Junior (Faculdade de Farmácia da UFMG) - Coorientador, Prof(a). Mirian Carvalho de Souza (INCA) - Coorientadora, Prof(a). Isabel Santos Silva (London School of Hygiene and Tropical Medicine), Prof(a). Gulnar Azevedo e Silva (Universidade do Estado do Rio de Janeiro), Prof(a). Luana Giatti Gonçalves (UFMG), Prof(a). Ilka Afonso Reis (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

- Aprovada
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 15 de junho de 2020.

Certifico, na condição de presidente da banca, que a defesa realizou-se à distância com a minha participação e dos membros relacionados abaixo, e que, depois das arguições e deliberações realizadas, cada participante à distância afirmou estar de acordo com o resultado redigido nesta ata.

Prof(a). Mariangela Leal Cherchiglia (Doutora) – Presidente da Banca

Prof(a). Augusto Afonso Guerra Junior (Doutor) - Coorientador

Prof(a). Mirian Carvalho de Souza (Doutora) - Coorientadora

Prof(a). Isabel Santos Silva (Doutor)

Prof(a). Gulnar Azevedo e Silva (Doutora)

Prof(a). Luana Giatti Gonçalves (Doutora)

Prof(a). Ilka Afonso Reis (Doutora)

Dedico este trabalho às minhas avós, Maria e Isaura,
mulheres extraordinárias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, ao universo, à vida. Agradeço aos meus pais, Bernadete e José, e à minha irmã, Laura, pelo amor e pelo lar que formamos. Agradeço aos meus avós, às memórias de infância que tanto me salvaram e salvam nos momentos difíceis. Agradeço ao meu esposo, Luiz, por ser meu alicerce, meu porto-seguro, por ter assumido o compromisso desse doutorado comigo, me proporcionando tempo e oportunidade para conduzir o trabalho. Com você formei minha família, mesmo antes de sermos pais. Amo você profundamente. Agradeço ao meu filho, Joaquim, pela sua vida, por ter a oportunidade de viver esse amor sem igual. Você é uma brisa doce em todos os meus dias, e a decisão de tê-lo, mesmo durante o doutorado, foi a mais feliz de toda a minha vida.

Agradeço à minha querida orientadora, professora Mariangela, por ter me acolhido, proporcionado um ambiente de trabalho tranquilo e de alto desenvolvimento pessoal e profissional. Agradeço por ter se tornado uma amiga, e por ter dado todo o apoio que uma aluna poderia querer durante esses anos, e especialmente durante a gestação e após o nascimento do Joaquim. Agradeço à minha querida coorientadora, Mirian, por ter sido uma incentivadora em todos os momentos.

Agradeço ao professor Augusto, meu coorientador no doutorado, e meu grande mestre. Você deu todas as oportunidades de crescimento profissional que eu poderia sonhar e espero ter estado à altura de todos os desafios que apareceram no caminho (ou que nós mesmos criamos!). Agradeço ao professor Francisco, por ter aberto as portas da saúde pública para mim, e à querida professora Juliana, por tantas vezes ter me orientado (academicamente e na vida privada). Agradeço às professoras, amigas, Alessandra e Renata, por termos dividido nossas vidas de forma tão intensa lá em terras escocesas.

Agradeço a todos os amigos que o CCATES me proporcionou, em especial à Carolina, Isabella, Nélio, Rosângela e Paulo, e a todos os amigos do “Tem Base”, em especial ao Agner, Daniela, Hugo, Mariana e Thais. Durante esses anos, crescemos juntos, pessoalmente e profissionalmente, e espero tê-los em minha vida por muitos anos.

Agradeço às minhas queridas amigas, Caroline, Celine, Juliana, Isabela, Luciana e Marina. Conheci vocês em épocas diferentes da vida e cada uma tem um espaço enorme em meu coração. Vocês acolheram minhas crises, comemoraram minhas vitórias e me fizeram rir, acima de tudo. Amo vocês.

Agradeço à UFMG, minha segunda casa. Lembro com carinho de correr pelos corredores do ICB quando criança, e de sentar pelos corredores da Farmácia nos intervalos das aulas na graduação. Como o tempo voa, e como nos afeiçoamos às paredes, às cores, aos cheiros. Vou sentir saudades. Até logo.

Maria, Maria
É um dom, uma certa magia
Uma força que nos alerta
Uma mulher que merece viver e amar
Como outra qualquer do planeta

Maria, Maria
É o som, é a cor, é o suor
É a dose mais forte e lenta
De uma gente que ri quando deve chorar
E não vive, apenas aguenta

Mas é preciso ter força
É preciso ter raça
É preciso ter gana sempre
Quem traz no corpo a marca

Maria, Maria
Mistura a dor e a alegria

Mas é preciso ter manha
É preciso ter graça
É preciso ter sonho sempre
Quem traz na pele essa marca

Possui a estranha mania
De ter fé na vida

(Maria, Maria, Milton Nascimento)

RESUMO

O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres no mundo. A incidência é maior nos países desenvolvidos, entretanto, a razão incidência/mortalidade é mais alta em países em desenvolvimento, provavelmente devido à alta proporção de diagnósticos em estágio avançado. No Brasil, as mulheres pretas têm menos acesso às ações do plano de controle do câncer de mama que as brancas. Neste trabalho foram conduzidos uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a proporção de diagnósticos em estádios avançados da doença (p_{ea}) na América Latina e Caribe (ALC) e um estudo de coorte não concorrente em nível nacional para avaliar a sobrevida específica em cinco anos de mulheres tratadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para câncer de mama segundo raça/cor. Para a revisão sistemática, as bases MEDLINE, Embase e LILACS foram buscadas para identificar estudos, em qualquer idioma, indexados antes de 05/11/2018. p_{ea} foi sumarizada por metanálise adotando-se o modelo de efeitos aleatórios e foi realizada metarregressão para identificar fontes de variação. Foram incluídos 63 estudos para p_{ea} , 13 dos quais de base populacional, de 22 países, com 221.255 mulheres diagnosticadas de 1966 a 2017. A distribuição de pacientes por estágio variou bastante na ALC (p_{ea} 40,8%, intervalo de confiança - IC95% 37,0% a 44,6%; $I^2 = 99\%$; valor- $p < 0,0001$). A heterogeneidade não foi explicada por variável alguma incluída na metarregressão. Não houve diferença de p_{ea} entre o Caribe (p_{ea} 43,0%, IC95% 33,1% a 53,6%), América Central (p_{ea} 47,0%, IC95% 40,4% a 53,8%) e América do Sul (p_{ea} 37,7%, IC95% 33,1% a 42,5%). No Brasil, a p_{ea} apresentou tendência à queda, mas ainda é alta, de mais de 40% no estudo mais recente incluído na revisão sistemática que avaliou dados dos registros hospitalares de câncer de 2000-2011. Para o estudo de sobrevida foi extraída uma coorte de um banco de dados construído por meio do pareamento determinístico-probabilístico de registros do Sistema de Informações Ambulatoriais, Sistema de Informações Hospitalares e do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Foram incluídas mulheres que iniciaram o tratamento entre 1º/01/2008 e 30/11/2010 e o acompanhamento foi concluído em 31/12/2015. Foram identificadas 59.811 mulheres diagnosticadas em estágio I-IV com idade média no início do tratamento de 54,6 anos (desvio-padrão 12,8). A maioria das mulheres (62,4%) identificou-se como branca, seguida por parda (31,4%) e preta (6,2%). A p_{ea} foi 60,3% para pretas, 55,5% para pardas e 48,6% para brancas (valor- $p < 0,05$). A sobrevida específica em cinco anos foi maior nas mulheres brancas quando comparadas às pretas, e a diferença entre esses grupos aumentou quanto mais avançada a doença. Nos modelos ajustados, as mulheres pretas apresentaram maior risco de morte que as brancas, independentemente do estágio no diagnóstico. Para o subgrupo de mulheres da região Sudeste com dado de renda, houve diferença de risco entre as raças para os estádios III e IV. A análise ajustada dos fatores relacionados à sobrevida para cada raça/cor revelou que a cirurgia conservadora e radioterapia combinadas apresentaram a maior redução de risco para todos os grupos de cor da pele quando comparadas à quimioterapia isolada. A terapia hormonal proporcionou reduções importantes de risco de óbito para todos os grupos de raça/cor. Na análise do subgrupo, maior renda foi associada a menos riscos de morte para todos os grupos de cor da pele. O câncer de mama é um problema de saúde pública que deve ser enfrentado com seriedade pelos governos. Os resultados desta tese apoiam a revisão da estratégia de enfrentamento do câncer de mama no país, na medida em que evidenciam a alta p_{ea} e que demonstram que se esse problema for mais bem endereçado, a iniquidade racial em relação à sobrevida pode ser mitigada.

Palavras-chave: Câncer de mama. América Latina e Caribe. Sistema Único de Saúde. Raça e cor.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women in the world. The incidence is higher in developed countries; however, the incidence/mortality ratio is higher in developing countries probably due to the high proportion of advanced stage diagnosis. In Brazil, black women have less access to the actions of the breast cancer control plan than white women. In this thesis, we conducted a systematic review with meta-analysis to assess the proportion of advanced stage diagnosis (p_{as}) in Latin America and the Caribbean (LAC) and a nation-wide non-concurrent cohort study to assess the five-year survival of women treated by SUS for breast cancer according to race/skin color. For the systematic review, we searched the MEDLINE, Embase and LILACS databases to identify studies, in any language, indexed before 11/05/2018. p_{ca} was summarized with meta-analysis using the random effects model and meta-regression was performed to identify sources of variation. We included 63 studies, 13 of which population-based, from 22 countries comprising 221,255 women diagnosed from 1966 to 2017. The distribution of patients by stage varied greatly in LAC (p_{as} 40.8%, 95%CI 37.0% to 44.6%; $I^2 = 99\%$; $p < 0.0001$). The heterogeneity was not explained by any variable included in the meta-regression. There was no difference in p_{as} among the Caribbean (p_{as} 43.0%, 95%CI 33.1% to 53.6%), Central America (p_{as} 47.0%, 95%CI 40.4% to 53.8%) and South America (p_{as} 37.7%, 95%CI 33.1% to 42.5%) regions. In Brazil, the p_{as} showed a downward trend, but it is still high, of more than 40% in the most recent study included in the systematic review that evaluated data from the Registros Hospitalares de Câncer of 2000-2011. For the survival study, we extracted a cohort from a database built through the deterministic-probabilistic records linkage from the Ambulatory Information System, Hospital Information System and the Mortality Information System. We included women who started treatment between 01/01/2008 and 11/30/2010 and followed them until 12/31/2015. 59,811 women diagnosed in stage I-IV were identified, with a mean age at the beginning of treatment of 54.6 years (standard deviation 12.8). Most women (62.4%) identified themselves as white, followed by brown (31.4%) and black (6.2%). The p_{as} was 60.3% for black, 55.5% for brown and 48.6% for white (p -value < 0.05). Specific five-year survival was lower for black women when compared to white women, and the difference between these groups increased the more advanced the disease at diagnosis. In the adjusted models, black women presented a higher risk of death than white women, regardless of the stage at diagnosis. For the subgroup of women in the southeast region, whose adjusted model included income, there was a difference in risk between races for stages III and IV. Adjusted analysis of survival-related factors for each race/skin color of the whole cohort revealed that conservative surgery combined with radiation therapy showed the greatest risk reduction for all skin color groups when compared to chemotherapy alone. Hormone therapy provided important reductions in the risk of death for all race/skin color groups. In the subgroup analysis, higher income was associated with lower risk of death for all skin color groups. Breast cancer is a public health problem that must be taken seriously by governments. The results of this thesis support the review of the breast cancer control strategy in Brazil, in that it showed the high p_{as} in the country, and demonstrate that if this issue is best addressed, racial inequity with respect to survival can be mitigated.

Keywords: Breast cancer. Latin America and the Caribbean. Sistema Único de Saúde. Race.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Taxas de mortalidade por câncer de mama, bruta e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 mulheres, Brasil, entre 1980 e 2018.....	17
FIGURA 2 - História natural do câncer de mama e oportunidades de ação para o controle da doença, ou seja, para a diminuição da incidência e mortalidade e melhoria da qualidade de vida.....	18
FIGURA 3 - Capa da publicação do Documento de Consenso sobre o Controle do Câncer de Mama.....	19
FIGURA 4 - Percentual da população-alvo no Brasil e regiões, que realizou mamografia nos dois anos anteriores à Pesquisa Nacional de Saúde de 2013.....	25
FIGURA 5 - Linha do cuidado no câncer de mama.....	26
Fig 1. Study selection flowchart.....	54
Fig 2. Study-specific percentage of patients by stage at presentation.....	57
Fig 3. Forest-plot of percentage of stage III-IV breast cancer at diagnosis, by region of Latin America and Caribbean.....	58
Fig 4. Forest-plot of percentage of stage IIb-IV breast cancer at diagnosis, by region of Latin America and Caribbean.....	59
Figure 1. Participant selection.....	74
Figure 2. Kaplan-Meier curves of breast cancer 5-year survival from treatment start to death by any cause (A) or censorship, and from treatment start to disease-related death (B) or censorship of patients treated by SUS according to race/skin color, Brazil, 2008-15.....	78
Figure 3. Kaplan-Meier curves of breast cancer 5-year survival from start of treatment to cancer-related death or censorship of stage I (A), stage II (B), stage III (C), and stage IV (D) patients treated by SUS according to race/skin color, Brazil, 2008-15.....	78
Figure 4. Forest plot of the hazard ratios with 95% confidence intervals by variables included in the final adjusted model.....	83

LISTA DE TABELAS E QUADROS

QUADRO 1 - Distribuição dos casos de câncer de mama feminina segundo tempo e tipo de modalidade terapêutica do primeiro tratamento. Brasil, 2017 a 2019.....	22
QUADRO 2 - Estudos de base hospitalar que avaliaram a sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama segundo estágio da doença.....	28
Table 1. Study characteristics.....	55
Table 2. Meta-regression results: Analysis of predictors of advanced stages breast cancer diagnosis.....	60
Table 1. Characteristics of the breast cancer patients included in the study, Brazil, 2008-2015.....	75
Table 2. Five-year disease-specific survival probabilities of breast cancer patients treated by Sistema Único de Saúde, by race/skin color, Brazil, 2008-15.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CEP	Códigos de endereçamento postal
CID	Código Internacional de Doenças
CNDSS	Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 2</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line</i>
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OPM	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
PNCC	Plano Nacional de Controle do Câncer
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PRISMA-P	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols 2015 statement</i>
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SF	Senado Federal
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
STROBE	<i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Tumor-número-metástase
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

VIGITEL Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por
Inquérito Telefônico

WHO *World Health Organization*

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 O câncer de mama é um problema de saúde pública.....	16
2.2 Enfrentamento do câncer de mama no Sistema Único de Saúde.....	17
2.3 Detecção precoce do câncer de mama pelo SUS.....	24
2.4 Diagnóstico e tratamento do câncer de mama pelo SUS.....	25
2.5 Sobrevida ao câncer de mama.....	27
2.6 O câncer de mama expõe iniquidades raciais.....	30
3 JUSTIFICATIVA.....	33
4 OBJETIVOS.....	35
4.1 Objetivo geral.....	35
4.2 Objetivos específicos.....	35
5 MÉTODOS.....	36
5.1 Revisão sistemática da literatura (Artigo 1).....	36
5.1.1 Perguntas da revisão.....	36
5.1.2 Buscas.....	36
5.1.3 Participantes/população.....	37
5.1.4 Tipos de estudos para inclusão.....	37
5.1.4.1 Critérios de inclusão.....	37
5.1.4.2 Critérios de exclusão.....	38
5.1.5 Desfechos primários.....	38
5.1.6 Desfechos secundários.....	39
5.1.7 Extração dos dados.....	39
5.1.8 Análise da qualidade dos estudos.....	40

¹ Este trabalho foi revisado com base nas novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 2019.

5.1.9 Estratégia para síntese de dados.....	42
5.1.10 Análise de subgrupos.....	43
5.2 Sobrevida em cinco anos de mulheres tratadas para câncer de mama no Sistema Único de Saúde segundo raça/cor autodeclarada (Artigo 2).....	43
5.2.1 Desenho do estudo.....	43
5.2.2 Período do estudo.....	45
5.2.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	45
5.2.4 Variáveis de interesse.....	45
5.2.5 Análise estatística.....	46
5.2.5.1 Análise descritiva.....	46
5.2.5.2 Análise de sobrevida.....	47
5.2.6 Aspectos éticos.....	48
6 RESULTADOS.....	49
6.1 Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis (Artigo 1).....	50
<i>Abstract</i>	50
<i>Introduction</i>	51
<i>Methods</i>	52
Search strategy and selection criteria.....	52
Data extraction and quality assessment.....	52
Data analysis.....	53
<i>Results</i>	53
<i>Discussion</i>	61
<i>References</i>	63
6.2 Racial disparities in breast cancer survival in Brazil: a nationwide cohort study (Artigo 2).....	67
6.2.1 <i>Abstract</i>	67
6.2.2 <i>Introduction</i>	68
6.2.3 <i>Methods</i>	69

6.2.3.1 Data source and quality control.....	69
6.2.3.2 Participant selection and follow-up.....	70
6.2.3.3 Outcomes, interest variables, and subgroup analysis.....	71
6.2.3.4 Statistical analysis.....	72
6.2.3.5 Role of the funding source.....	73
6.2.4 Results.....	73
6.2.5 Discussion.....	83
6.2.6 Data sharing agreements.....	87
6.2.6 References.....	87
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
REFERÊNCIAS.....	94
APÊNDICES.....	103
Apêndice A - Supporting information (Artigo1).....	104
Apêndice B - Appendix (Artigo 2).....	161
ANEXOS.....	181
Anexo A - Estadiamento anatômico do câncer da mama segundo a sétima edição do sistema TNM, Tumor, LinfoNodo, Metástase.....	181
Anexo B - Pareceres éticos (Artigo 2).....	182

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais frequente em mulheres no mundo (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil, além de ser o mais comum, é a principal causa de morte por câncer em mulheres, e uma das principais causas de morte em geral (BRASIL, 2018). Em países desenvolvidos a incidência de câncer de mama é duas vezes maior, entretanto, a razão entre incidência e mortalidade é maior no Brasil e nos demais países em desenvolvimento (FERLAY *et al.*, 2015). Há consenso de que isso se explica, principalmente, pela alta proporção de mulheres diagnosticadas com doença avançada, sem possibilidade de cura, e parcialmente pelo reduzido acesso a tratamento oportuno nos países em desenvolvimento (GOSS *et al.*, 2013).

Desde 1998 o câncer de mama é uma prioridade para o Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2005, essa posição foi reafirmada na Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos e em sua nova versão de 2013 (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2005b; PORTO; TEIXEIRA; FERREIRA DA SILVA, 2013). Entre os países da América Latina e do Caribe, o Brasil é um dos poucos que declaram disponibilizar exame clínico das mamas para detecção precoce e mamografia como forma de rastreio para a maioria da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2014). Apesar disso, entre 2001 e 2014, aproximadamente 40% das mulheres tratadas pelo SUS foram diagnosticadas com doença avançada (DOS-SANTOS-SILVA *et al.*, 2019). No Canadá e Reino Unido, países com sistemas de saúde universais e públicos, 21 e 15%, respectivamente, das mulheres foram diagnosticados em estádios avançados entre 2000 e 2007 (WALTERS *et al.*, 2013).

Em relação à sobrevida, a *Global Surveillance of Trends in Cancer Survival 2000–14* (CONCORD-3) usou dados de seis registros brasileiros de base populacional e revelou aumento da sobrevida líquida em cinco anos entre os períodos de diagnóstico de 2000-2004 (68,7%) e 2005-2009 (76,9%), seguido de estabilização no período de diagnóstico 2010-2014 (75,2%). Entretanto, esse resultado mascara importantes iniquidades. Estudo de base-hospitalar apurou que mulheres negras apresentavam pior sobrevida em 10 anos que mulheres brancas, resultado mediado pelo estágio ao diagnóstico (NOGUEIRA *et al.*, 2018). No país, proporcionalmente mais negras são diagnosticadas em estádios avançados da doença que mulheres brancas (DOS-SANTOS-SILVA *et al.*, 2019).

Iniquidades são desigualdades consideradas injustas. Iniquidades em saúde são desigualdades relacionadas ao acesso à promoção da saúde, prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, consideradas moralmente inaceitáveis e principalmente, evitáveis (ARCAYA; ARCAYA; SUBRAMANIAN, 2015). Em muitos países, bem como no Brasil, o acesso à saúde, assim como a outros bens sociais, está relacionado à posição social, que por sua vez está relacionada à cor da pele, e ao racismo (BARRETO, 2017; BATISTA; MONTEIRO; MEDEIROS, 2013). Dessa forma, pode-se dizer que a posição social e o racismo, intimamente relacionados, são determinantes sociais da saúde.

Em 2005, a Organização Mundial da Saúde criou a Comissão de Determinantes Sociais da Saúde, com o intuito reunir as evidências sobre o assunto, dar visibilidade às iniquidades em saúde e orientar os países sobre o seu enfrentamento. O Brasil foi o primeiro membro a criar sua própria comissão, em 2006. A Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde, em seu relatório intitulado *As Causas Sociais das Iniquidades em Saúde no Brasil*, demonstra diferenças em indicadores sociais, como renda e escolaridade, entre brancos e pretos/pardos, com estes últimos sempre em posição inferior (COMISSÃO NACIONAL SOBRE DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE - CNDSS, 2008).

O Brasil, como membro da Organização das Nações Unidas, adotou “Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável”, que têm como uma das metas reduzir um terço da mortalidade prematura por doenças não transmissíveis até 2030, por meio de prevenção e tratamento (OBJETIVOS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL - ODS, 2015), Essa meta foi aludida em uma resolução sobre “A Prevenção e Controle do Câncer no Contexto de uma Abordagem Integrada” publicada durante a 70ª Assembleia Mundial de Saúde em 2017. Nessa resolução, a Assembleia insta os estados-membros a, em tradução livre, “integrar e ampliar a prevenção e controle nacional do câncer como parte das respostas às doenças não transmissíveis [...]” (WHO, 2017).

Para alcançar essa meta, foram propostas muitas atividades, entre elas o estabelecimento pelos países membros de um Plano Nacional de Controle do Câncer (PNCC) (WHO, 2017). O Brasil possui uma política de atenção oncológica desde 2005, mesmo ano em que a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou pela primeira vez a criação do PNCC

para os países membros. Essa política, assim como todas criadas no âmbito do SUS, segue os princípios de universalidade, integralidade e equidade (BRASIL, 2005b).

Segundo a OMS, a avaliação contínua dos processos do PNCC e dos seus resultados deve ser considerada uma ferramenta essencial para avaliar seu progresso organizacional e aumentar sua efetividade (*NATIONAL CANCER CONTROL PROGRAMMES - NCCP*, 2018). Nesse sentido, este trabalho visa contribuir com a avaliação da PNCC especificamente do câncer de mama feminina, ao possibilitar um comparativo entre Brasil e países da América Latina e Caribe quanto à proporção de diagnósticos em estágio avançado da doença e ao estimar a sobrevida de mulheres tratadas pelo SUS em âmbito nacional segundo a variável de estratificação social “raça/cor”.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O câncer de mama é um problema de saúde pública

O câncer de mama é o terceiro mais comum e o mais frequente em mulheres no mundo. Em 2017 a taxa de mortalidade ajustada pela idade foi de 14,1 mulheres por 100.000 e a taxa incidência ajustada pela idade foi de 45,9 por 100.000, crescimento de 35% em relação a 1990. A chance de desenvolver câncer de mama foi maior nos países com alto índice de desenvolvimento social² (um em 11) e o menor nos países com índice mais baixo (um em 38) (*GLOBAL..., et al., 2019*). Entre 2000 e 2009 o câncer de mama foi a principal causa de morte por câncer em mulheres nos 33 países que compõem o continente americano, com exceção de Belize, El Salvador, Equador, Nicarágua, Paraguai e Peru, onde o câncer do colo do útero foi a principal causa de morte por essa doença (*LUCIANI et al., 2013*).

Apesar da taxa de incidência de câncer de mama ser mais de duas vezes maior nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento, a razão incidência/mortalidade é mais alta nos países mais pobres (*FERLAY et al., 2015*). Há consenso de que isso se explica, principalmente, pela alta proporção de mulheres diagnosticadas com doença avançada, de pior prognóstico, e parcialmente pelo reduzido acesso a tratamento oportuno nos países em desenvolvimento (*GOSS et al., 2013*). Estima-se que na América Latina aproximadamente 50% dos casos sejam detectados em fase avançada, sem possibilidade de cura, enquanto que na Suécia, país desenvolvido, isso ocorra em menos de 10% das mulheres diagnosticadas (*JUSTO et al., 2013*). No Brasil, entre 2001 e 2014, cerca de 40% das pacientes tratadas pelo SUS foram diagnosticadas em estágio avançado (*DOS-SANTOS-SILVA et al., 2019*).

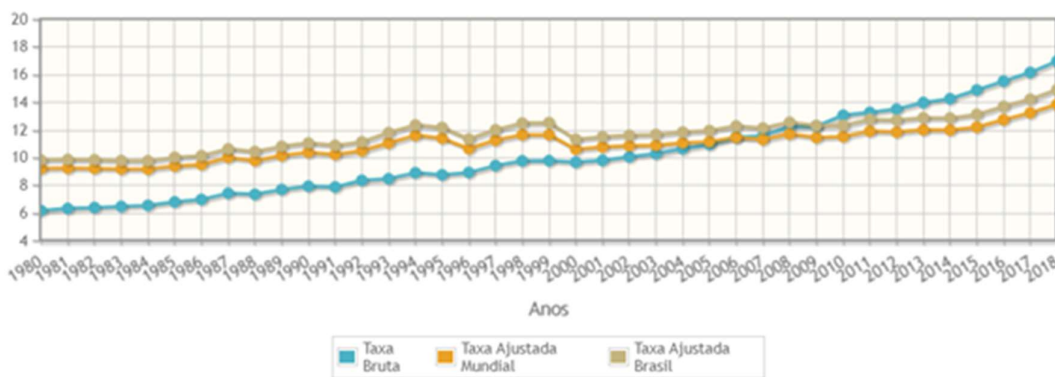
No Brasil, o câncer de mama corresponde à maioria dos casos de câncer em mulheres, seguido pelo de cólon e reto e o do colo do útero. Para cada ano do triênio 2020-2022 estimaram-se 66.280 novos casos, o que representa taxa de incidência ajustada para a população padrão mundial de 61,61 casos por 100.000 mulheres (*INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA - INCA, 2015a*). Dados de registros de câncer de base

² Medida criada pelo *Global Burden of Disease* composta da taxa de fecundidade de mulheres até 25 anos, escolaridade até 15 anos de idade e a distribuição da renda *per capita*.

populacional revelaram que, apesar de flutuações, a incidência de câncer de mama pareceu estável no período de avaliação disponível de 2000 a 2010. Durante esse tempo a incidência aumentou para a faixa etária de 70 anos de idade ou mais e diminuiu levemente para a faixa de 40 a 49 anos de idade (INCA, 2019). Esse fenômeno se explica pelo envelhecimento da população e pela forte associação entre envelhecimento e desenvolvimento de câncer (MCPHERSON, 2000).

As taxas de mortalidade refletem o acesso aos serviços de saúde e a qualidade da assistência prestada às mulheres com câncer de mama. Em 2018 ocorreram 17.572 mortes por câncer de mama no país, o que corresponde à taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira de 2010 de 14,92 mortes por 100.000 mulheres (BRASIL, 2020) e historicamente há tendência a crescimento (FIG. 1). Em três importantes cidades do país - Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo -, a mortalidade vem diminuindo desde o ano 2000 (BRASIL, 2006; INCA,2019).

Figura 1 - Taxas de mortalidade por câncer de mama, bruta e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 mulheres, Brasil, entre 1980 e 2018



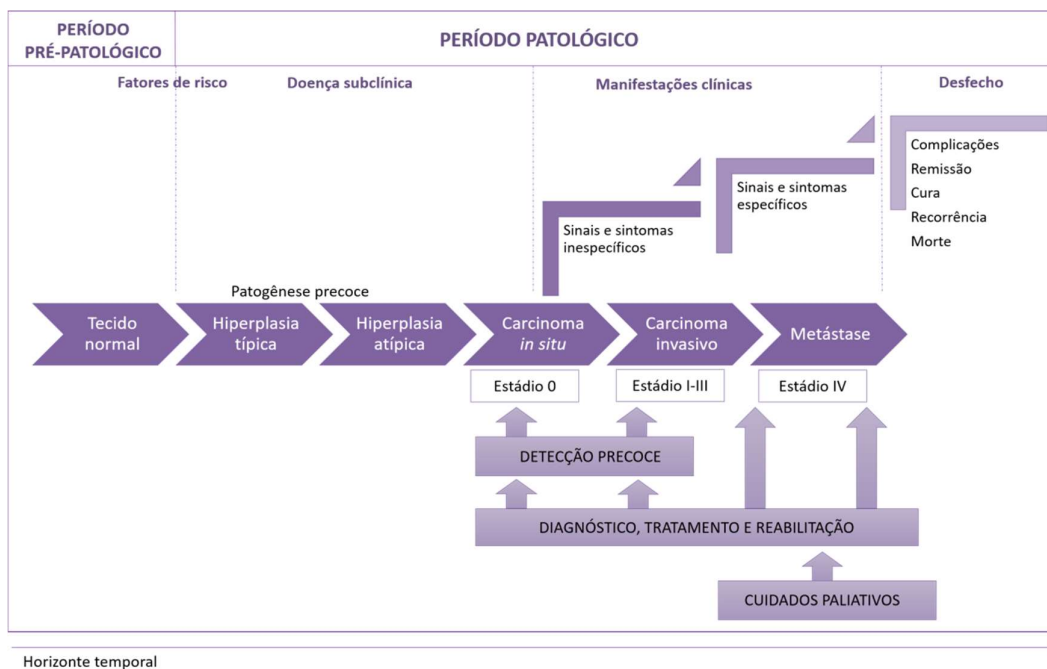
Fonte: Brasil (2020a).

2.2 Enfrentamento do câncer de mama no Sistema Único de Saúde

Em 2005, Organização Mundial de Saúde (OMS) solicitou aos países membros que desenvolvessem programas de controle do câncer abordando estratégias de prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidado paliativo, baseadas em evidências científicas e de acordo com os contextos sociais e econômicos de cada país

(WHO, 2005). O PNCC é um programa de saúde pública projetado para reduzir o número de casos e óbitos por câncer e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (STEWART; WILD, 2014). Para o câncer de mama, considera-se que, apesar de importante sob o ponto de vista da saúde geral, a magnitude da redução do risco atribuível baseado na diminuição da exposição a fatores de risco não está clara, de forma que um programa de controle específico para câncer de mama deve dar especial atenção à detecção precoce (FIG. 2) (ANDERSON *et al.*, 2008).

Figura 2 - História natural do câncer de mama e oportunidades de ação para o controle da doença, ou seja, para a diminuição da incidência e mortalidade e melhoria da qualidade de vida



Fonte: elaborado pela autora.

No Brasil, as primeiras atividades voltadas para a criação de um plano ou programa nacional de controle do câncer de mama ocorreram em 1998, oito anos após a implementação do Sistema Único de Saúde (SUS), quando o Ministério da Saúde realizou a oficina de trabalho “Câncer de mama - Perspectivas de controle” no âmbito do Programa Viva Mulher. Nessa oficina foram traçados os objetivos gerais e as diretrizes de um programa específico para o controle do câncer de mama, tendo em conta as desigualdades no acesso às tecnologias e ao diagnóstico precoce. Entretanto, apenas em 2002 o “Módulo de controle do câncer de

Mama” foi incorporado ao Programa Viva Mulher, com a distribuição de mamógrafos e materiais para biópsia por punção por agulha grossa às secretarias municipais de saúde e a elaboração de materiais educativos direcionados aos profissionais de saúde (PORTO; TEIXEIRA; FERREIRA DA SILVA, 2013).

Em 2004 o Instituto Nacional do Câncer, atualmente Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), publicou um Documento de Consenso no qual apresentava recomendações quanto à detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos no câncer de mama. Esse documento também apresenta recomendações ao SUS, como a implementação do rastreamento mamográfico para mulheres entre 50 e 69 anos, com o intervalo máximo de dois anos entre os exames, e a realização de estudos de avaliação econômica visando à incorporação racional de novas tecnologias (INCA, 2004) (FIG. 3).

Figura 3 - Capa da publicação do Documento de Consenso sobre o Controle do Câncer de Mama



Fonte: Imagem sem direitos autorais disponível no Google.

Em 2005, mesmo ano em que a OMS solicitou aos países membros a criação de um PNCC, o Ministério da Saúde publicou a “Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos”, a ser implantada em todas as unidades federativas do país. Nessa política foi estabelecido que o controle do câncer de mama deveria fazer parte dos planos estaduais e municipais de saúde e de certa maneira incorporou algumas recomendações do Documento de Consenso do INCA (INCA, 2004), ampliando para todos os cânceres (BRASIL, 2005b).

A política estabelece, entre outras atividades, a criação de linhas de cuidado para garantir o cuidado integral ao paciente; a construção de redes estaduais ou regionais de atenção oncológica; e as atribuições de cada nível de cuidado. E institui, no nível da alta complexidade, as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS) e os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACONS), habilitações que devem ser requeridas por hospitais que fazem diagnóstico definitivo do câncer e fornecem tratamento local e sistêmico pelo SUS (BRASIL, 2005b).

No mesmo ano houve a revisão das estruturas e estratégias do Programa Viva Mulher, culminando na publicação, pelo Ministério da Saúde, do “Plano de Ação para o Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da Mama 2005 - 2007”, que também se valeu das propostas do Documento de Consenso do INCA de 2004 (INCA, 2004). Constatou-se que a taxa de mortalidade por câncer de mama estava aumentando, tendo sido identificados como possíveis motivos: melhoria nos sistemas de informação e no preenchimento das declarações de óbito; aumento no número de casos detectados; e o diagnóstico tardio (BRASIL, 2005a).

As razões indicadas para o diagnóstico em estágio avançado da doença foram: a) dificuldade de acesso das mulheres aos serviços e programas de saúde; b) baixa capacitação dos recursos humanos, principalmente em municípios de pequeno e médio porte; c) capacidade limitada do SUS de absorver a demanda crescente; d) dificuldades dos gestores municipais e estaduais em definir e estabelecer um fluxo assistencial (BRASIL, 2005a).

Dessa forma, foram definidas seis diretrizes estratégicas: a) o aumento da cobertura de exame clínico das mamas e mamografia; b) garantia da qualidade das mamografias; c) fortalecimento do sistema de informação; d) desenvolvimento de capacitações; e) desenvolvimento de pesquisas; f) e mobilização social, compostas de ações a serem desenvolvidas, a partir do ano de 2005, nos distintos níveis de atenção à saúde (BRASIL, 2005a). Em 2006 foi publicado o Pacto pela Saúde, que elegeu contribuir com a redução da mortalidade pelo câncer da mama como umas das prioridades para 2006, por meio da ampliação da cobertura mamográfica e da punção de lesões suspeitas (BRASIL, 2006).

Em 2008 foi sancionada a Lei nº 11.664, que garante que o SUS deve assegurar a “realização de exame mamográfico a todas as mulheres a partir dos 40 (quarenta) anos de

idade” (BRASIL, 2008). Em 2009, o INCA promoveu o “Encontro Internacional sobre Rastreamento do Câncer de Mama”, que resultou em recomendações para implementação de programa organizado de rastreamento com a manutenção das recomendações do Documento de Consenso do INCA quanto à idade (50-69 anos) e periodicidade dos exames (INCA, 2004; INCA, 2009). Em 2011, o Governo Federal lançou o “Plano de Fortalecimento do Programa Nacional de Controle do Câncer da Mama”, com ações planejadas para até 2014, com os seguintes objetivos: a) garantir o acesso de todas as mulheres com lesões palpáveis ao imediato esclarecimento, diagnóstico e tratamento; b) garantia do acesso à mamografia de rastreamento com qualidade a todas as mulheres da população-alvo; c) e a qualificação da rede de atenção para o controle do câncer da mama (INCA, 2020).

Em 2015 foram publicadas as “Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil”. Nesse documento são descritas as avaliações das técnicas e ações para o rastreamento e a detecção precoce do câncer de mama e são apresentadas recomendações quanto à sua execução e à periodicidade, no caso de recomendação favorável ao uso. O INCA manteve sua recomendação de oferecer o rastreamento por mamografia para mulheres entre 50 e 69 anos de idade sem fatores de risco como histórico familiar, para as quais poderá ser realizado o exame antes da faixa etária preconizada (INCA, 2015b). Em 2019 o Senado Federal (SF) aprovou o Projeto de Decreto Legislativo nº 377, de 2015 (BRASIL, 2015), que susta a Portaria nº 61, de 1º de outubro de 2015, do Ministério da Saúde. Esta, por sua vez, torna pública a decisão de não ampliar o uso da mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com risco habitual fora da faixa etária atualmente recomendada (50 a 69 anos) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Esse projeto foi encaminhado à Câmara dos Deputados (BRASIL, 2015).

Em fins de 2012 foi sancionada a Lei nº 12.732, que define prazo máximo de 60 dias entre o diagnóstico do câncer e o início do primeiro tratamento, seja local ou sistêmico, curativo ou paliativo, no SUS - a “Lei dos 60 dias”. Esse prazo começa a contar a partir do diagnóstico final, ou seja, do seu registro no prontuário do paciente (BRASIL, 2012). Em 2014, foi publicada portaria que estabeleceu que o prazo deve ser contado a partir do diagnóstico em laudo histopatológico, não mais pelo registro do diagnóstico no prontuário do paciente, como estabelecido anteriormente (BRASIL, 2013c; BRASIL, 2014b). Em 2019, a “Lei dos 60 dias” foi alterada, para determinar que quando a principal hipótese diagnóstica for de

neoplasia maligna, os exames elucidativos devem ser realizados em até 30 dias (BRASIL, 2019b).

Dados dos registros hospitalares de câncer (RHC) de 2013 a 2015 revelaram que 51,2% das mulheres iniciaram o tratamento antes de 60 dias e que proporcionalmente mais mulheres diagnosticadas em estádios avançados iniciaram o tratamento antes desse prazo do que mulheres diagnosticadas em estádios iniciais (INCA, 2019). Segundo dados do PAINEL-Oncologia, os prazos entre o diagnóstico e o início do tratamento de câncer de mama mostrou melhora entre 2017 e 2019. Entre as modalidades de tratamento, a maioria das pacientes que foram tratadas com cirurgia realizou o procedimento entre zero e 30 dias do diagnóstico; a maioria das pacientes tratadas com radioterapia iniciou o tratamento após 60 dias do diagnóstico; e entre as que foram tratadas com quimioterapia, há distribuição mais homogênea entre as faixas de tempo, mas a maioria ainda inicia o tratamento após 60 dias do diagnóstico (QUADRO 1) (BRASIL, 2020b).

Quadro 1 - Distribuição dos casos de câncer de mama feminina segundo tempo e tipo de modalidade terapêutica do primeiro tratamento. Brasil, 2017 a 2019

Ano	Modalidade terapêutica	0 a 30 dias (%)	31 a 60 dias (%)	Mais de 60 dias (%)
2017	Cirurgia	44,4	44,4	35,4
	Quimioterapia+Radioterapia	12,5	12,5	69,4
	Quimioterapia	16,8	16,8	60,9
	Radioterapia	6,8	6,8	79,7
2018	Cirurgia	68,9	12,1	19,0
	Quimioterapia+Radioterapia	14,9	29,8	55,3
	Quimioterapia	16,8	26,9	56,3
	Radioterapia	7,5	16,3	76,2
2019	Cirurgia	86,6	6,5	6,9
	Quimioterapia+Radioterapia	10,8	29,7	59,5
	Quimioterapia	23,8	35,3	40,9
	Radioterapia	10,4	23,7	65,9

Fonte: Brasil (2020b).

Em 2013 foi instituída a “Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas”, com o objetivo de ampliar o acesso dos usuários com doenças crônicas aos serviços de saúde, aprimorar a qualidade das ações e promover hábitos de vida saudáveis (BRASIL, 2013a). No mesmo ano foram publicadas as “Diretrizes para o Cuidado das Pessoas com Doenças Crônicas nas Redes de Atenção à Saúde e nas Linhas de cuidado Prioritárias”, nas

quais o câncer de mama é priorizado para a organização da rede de atenção e desenvolvimento de linha de cuidado (BRASIL, 2013d).

Ainda em 2013, a “Política Nacional de Atenção Oncológica” foi atualizada com a publicação da “Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)” (BRASIL, 2013b). Segundo a OMS, em 2012 65% dos países da região das Américas possuíam PNCC em operação e com financiamento. Utilizando-se a estratificação por renda do Banco Mundial, tem-se que 58% dos países de médio-baixa renda possuem PNCC em operação e com financiamento (STEWART; WILD, 2014). Em relação aos princípios e diretrizes da Política atual relacionados ao cuidado integral:

Art. 12. Constitui-se princípio do cuidado integral no âmbito da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer a organização das ações e serviços voltados para o cuidado integral da pessoa com câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS, com base em parâmetros e critérios de necessidade e diretrizes baseadas em evidências científicas.

Art. 13. Fazem parte do cuidado integral a prevenção, a detecção precoce, o diagnóstico, o tratamento e os cuidados paliativos, que devem ser oferecidos de forma oportuna, permitindo a continuidade do cuidado.

Art. 14. São diretrizes referentes ao diagnóstico, ao tratamento e ao cuidado integral no âmbito da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer:

I - tratamento oportuno e seguro dos pacientes diagnosticados com câncer e lesões precursoras de forma mais próxima possível ao domicílio da pessoa, observando-se os critérios de escala e de escopo;

II - atendimento multiprofissional a todos os usuários com câncer, com oferta de cuidado compatível a cada nível de atenção e evolução da doença;

III - realização de tratamento dos casos raros ou muito raros que exijam alto nível de especialização e maior porte tecnológico em estabelecimentos de saúde de referência nacional, garantindo-se sua regulamentação e regulação; e

IV - oferta de reabilitação e de cuidado paliativo para os casos que os exijam (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b)

Em 2014, a “Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)” foi redefinida e foram estabelecidas diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado. Foram definidas as responsabilidades de cada esfera de gestão e nível de atenção, sendo reforçada a necessidade de estabelecer linhas de cuidado na qual o usuário é acolhido e integrado de forma completa ao Sistema, como diagnóstico, tratamento, acompanhamento e reabilitação assegurados (BRASIL, 2014a).

2.3 Detecção precoce do câncer de mama pelo SUS

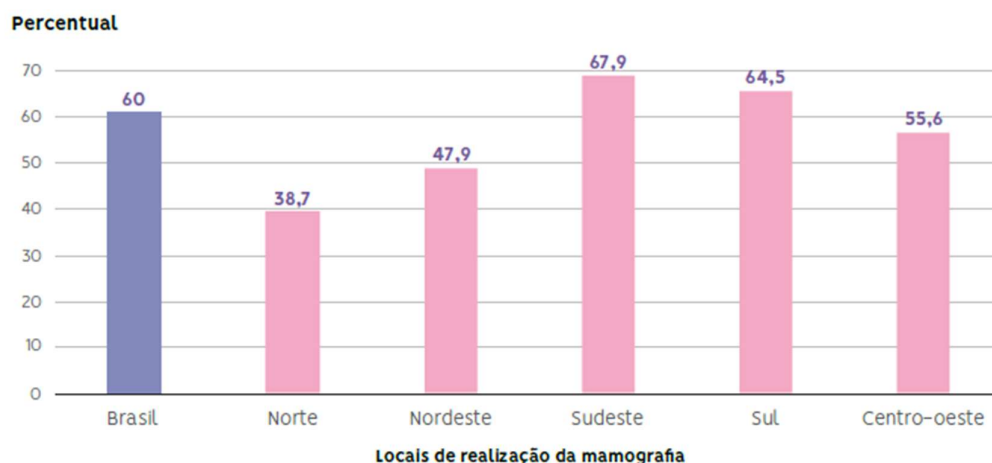
As recomendações atuais do Ministério da Saúde quanto às práticas de detecção precoce baseiam-se em revisões sistemáticas da literatura e foram graduadas conforme a sua intensidade, o que remete ao balanço entre riscos e benefícios da intervenção. Entre as ações de diagnóstico precoce avaliadas, aquelas com recomendação positiva foram a adoção de estratégias de conscientização para o diagnóstico precoce e que toda avaliação diagnóstica do câncer de mama, após a identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária, seja feita em um mesmo centro de referência. Além disso, foram estabelecidos quais sinais e sintomas eram considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário. A única ação de rastreamento com recomendação positiva foi a mamografia bilateral para mulheres de 50 a 69 anos de idade, com periodicidade bienal (INCA, 2015b).

As revisões sistemáticas que embasaram a recomendação pelo rastreamento mamográfico incluíram ensaios clínicos conduzidos nos Estados Unidos da América, Canadá, Suécia e Reino Unido. Foi constatado que não há benefício da mamografia quanto à mortalidade geral e que o benefício na mortalidade por câncer de mama consiste na redução do risco absoluto de no máximo 0,05%. Os malefícios associados ao rastreamento, quais sejam, o sobrediagnóstico, o sobretratamento, os resultados falso-positivos e a indução de câncer pela radiação foram avaliados e considerou-se que os possíveis benefícios provavelmente superaram os possíveis danos para a faixa etária de 60 a 69 anos de idade, e que os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes para a faixa etária de 50 a 59 anos de idade (INCA, 2015b).

As mamografias de rastreamento são disponibilizadas depois de pedido médico nas unidades básicas de saúde, por estabelecimentos públicos ou conveniados. Estudo da distribuição espacial de mamógrafos com dados de 2012 acusou que o número de equipamentos é insuficiente para atender à demanda e que, quando se considera a disponibilização de mamógrafos à distância máxima de 60 ou 30 km, há concentração de equipamentos e regiões desassistidas (AMARAL *et al.*, 2014). A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 destacou cobertura de 60% da população-alvo, com variação importante nas regiões do país, com maiores coberturas no Sudeste e Sul e menores no Norte e Nordeste (FIG. 4). Pesquisa com dados nacionais obteve crescimento da razão entre mamografias e a população feminina

entre 2010 e 2012, contrastante com a baixa proporção de procedimentos de investigação diagnóstica em relação ao estimado (biópsia, 11,5%; punção por agulha grossa, 16,6% em mulheres de 50-69 anos), o que pode indicar baixa efetividade do rastreamento em lograr a detecção precoce (TOMAZELLI *et al.*, 2017).

Figura 4 - Percentual da população-alvo no Brasil e regiões, que realizou mamografia nos dois anos anteriores à Pesquisa Nacional de Saúde de 2013

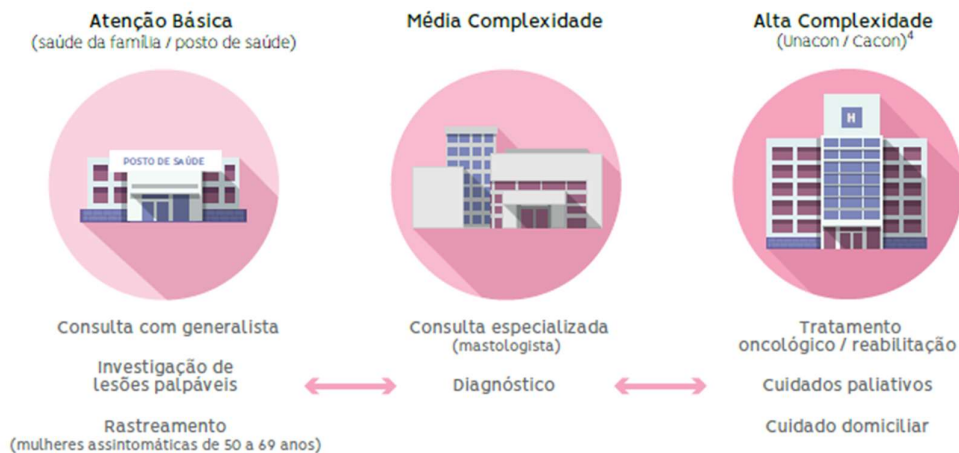


Fonte: INCA (2019).

2.4 Diagnóstico e tratamento do câncer de mama pelo SUS

O fluxo de cuidado da paciente com câncer da mama começa na suspeita do caso em exame clínico das mamas ou pelo resultado da mamografia. A paciente é então encaminhada pela atenção básica para um centro habilitado para cuidado de pacientes com câncer, onde serão realizados os procedimentos para diagnóstico, plano de tratamento e o tratamento propriamente dito (FIG. 5) (INCA, 2019). Cada município e unidade da federação estabelece fluxos próprios constituídos nas redes de atenção à saúde (BRASIL, 2013a).

Figura 5 - Linha do cuidado no câncer de mama



Fonte: Unacon: Unidade de Alta Complexidade em Oncologia. Cacon: Centro de Alta Complexidade em Oncologia - INCA (2019).

Vazios assistenciais impõem longos deslocamentos rodoviários às mulheres doentes, os quais são diferentes segundo as regiões do país (OLIVEIRA *et al.*, 2011; SALDANHA *et al.*, 2019). Atualmente existem 317 estabelecimentos habilitados para receber pacientes com suspeita ou diagnóstico de câncer, sendo que cada unidade da federação possui pelo menos um. A região Norte é a que tem menos serviços disponíveis, 17, sendo três estados - Acre, Amapá e Roraima - com apenas um estabelecimento cada (INCA, 2018).

O câncer de mama é uma doença heterogênea, que compreende várias entidades distintas, com características biológicas e comportamento clínico diferentes (WEIGELT; REIS-FILHO, 2009). Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama de 2019, quando há suspeita de câncer de mama, a lesão deve ser biopsiada, sempre utilizando a técnica menos invasiva, para evitar a excisão desnecessária de lesões benignas (BRASIL, 2019c).

Depois de firmado o diagnóstico, procede-se ao estadiamento, que consiste em avaliar e classificar a doença de acordo com sua extensão e espalhamento no corpo. Essa avaliação, juntamente com os resultados de exames do material biopsiado, orienta a escolha do tratamento. O sistema de estadiamento mais utilizado e preconizado pelas Diretrizes é o sistema tumor-número-metástase (TNM), que avalia o tamanho do tumor primário (T), o acometimento de linfonodos (N) e se há metástase (M). Cada um dos componentes do

sistema é avaliado separadamente e o estágio da doença é dado pelo conjunto dos três (ANEXO A) (*AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY - ASCO*, 2017).

De forma simplificada, diz-se que os estágios I e II da doença são iniciais e que os estágios III e IV são avançados. Mais especificamente, o estágio III representa doença em estágio localmente avançado e o estágio IV é a existência de metástase (CÂNCER DE MAMA...,2018). Em 2018, o sistema TNM foi atualizado com a adição da avaliação das características microcelulares e, quando disponível, das genéticas do tumor, obtidas no exame do tecido biopsiado (CSERNI *et al.*, 2018).

O tratamento de câncer de mama inclui a abordagem local, com cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia e a abordagem sistêmica, com a quimioterapia e hormonioterapia, as quais podem ocorrer antes do tratamento local (prévia ou neoadjuvante) ou após o tratamento local (adjuvante ou profilática). Os tratamentos local e sistêmico podem ser utilizados de forma combinada com intuito curativo ou paliativo, e o tratamento local ou sistêmico isolados pode ser utilizado com finalidade paliativa. A abordagem cirúrgica pode ser radical, com a mastectomia, ou parcial, com procedimento que mantém a mama (BRASIL, 2019c).

2.5 Sobrevida ao câncer de mama

Em termos simplificados, sobrevida, ou sobrevivência, refere-se ao tempo transcorrido entre dois eventos. No caso do câncer, a sobrevida geralmente é medida entre o diagnóstico ou início de algum tratamento e a morte ou recorrência da doença (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002). Resultados de estudos de sobrevida de base populacional têm ganhado importância como indicador de efetividade do sistema de saúde (COLEMAN, 2014). Nesses estudos, a sobrevida é medida entre o diagnóstico e a morte por qualquer causa ou por causas específicas (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002).

Pesquisa que avaliou dados de 6.422.553 mulheres, provenientes de 298 registros populacionais de 66 países, salientou probabilidade de sobrevida em cinco anos líquida, ou seja, a sobrevida que seria observada se a única causa possível de morte fosse o câncer de

mama, para mulheres diagnosticadas entre 2010 e 2014 igual ou superior a 85% em 25 países, entre eles dois países da América Latina e Caribe: Costa Rica e Martinica. Dos demais países dessas regiões que participaram do estudo, os melhores resultados de sobrevida foram observados na Argentina, onde a sobrevida foi de 84,4%, seguida por Porto Rico, com 84,1%, e pelo Peru (Lima), com 84,0% (ALLEMANI *et al.*, 2018).

Esse mesmo estudo analisou dados de seis registros de base populacional brasileira e observou aumento da sobrevida líquida em cinco anos. A sobrevida de 18.272 mulheres diagnosticadas entre 2000 e 2004 foi de 68,7% (intervalo de confiança de 95% - IC95% 67,5%-69,8%), subindo para 76,9% (IC95% 75,7%-78,0%) em dados provenientes de 20.349 mulheres diagnosticadas entre 2005 e 2009, chegando a 75,2% (IC95% 73,9%-76,5%) para as 11.190 mulheres diagnosticadas entre 2010 e 2014. Os registros utilizados foram de cidades das regiões Nordeste (Aracaju-SE), Centro-Oeste (Cuiabá-MT e Goiânia-GO), Sudeste (Jaú-SP e São Paulo-SP) e Sul (Curitiba-PR) (ALLEMANI *et al.*, 2018).

Estudos de sobrevida de base-hospitalar são importantes ferramentas para a avaliação do cuidado no centro que os gerou e também para a análise de fatores associados à sobrevida, como, por exemplo, o estágio da doença ao diagnóstico, os quais podem ser mais facilmente medidos em estudos de menor escala. O QUADRO 2 mostra o resultado de sobrevida ao câncer de mama segundo estágio em pesquisas de base-hospitalar brasileiras, ficando evidente a relação dessa variável com o prognóstico da doença.

Quadro 2 - Estudos de base hospitalar que avaliaram a sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama segundo estágio da doença

Estudo	Local	Ano de diagnóstico	n	Probabilidade de sobrevida (%)
Moraes <i>et al.</i> , 2006	Um hospital em Santa Maria, Rio Grande do Sul	1980-2000	252	Sobrevida específica em 5 anos: 87,7 Estádio I: 97 Estádio IIa: 96 Estádio IIb: 90 Estádios IIIa-IIIb: 73 Estádio IV: 57
Moraes <i>et al.</i> , 2006	Um hospital em Santa Maria, Rio Grande do Sul	1980-2000	252	Sobrevida específica em 5 anos: 87,7 Estádio I: 97 Estádio IIa: 96 Estádio IIb: 90 Estádios IIIa-IIIb: 73 Estádio IV: 57

Continua

Quadro 2 - Estudos de base hospitalar que avaliaram a sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama segundo estágio da doença

Estudo	Local	Ano de diagnóstico	n	Probabilidade de sobrevida
Guerra <i>et al.</i> , 2009	Um hospital em Juiz de Fora, Minas Gerais	1998-2000	745 Estádio I: 125 Estádio II: 343 Estádio III: 227 Estádio IV: 31	Sobrevida específica em 5 anos: Estádio I: 92,7 Estádio II: 88,3 Estádio III: 67 Estádio IV: 54
Schneider e D'orsi, 2009	Dois hospitais em Florianópolis, Santa Catarina	2000-2002	861	Sobrevida específica em 5 anos: Estádio I: 93,6 (89,8-97,5) Estádio II: 87,8 (84,6-91,1) Estádio III: 62,5 (56,3-69,5) Estádio IV: 27,3 (19,6-38,1)
Stival, De Almeida Martins, 2012	Um hospital em Goiânia, Goiás	1998-2002	333 Estádio I: 31 Estádio II: 182 Estádio III: 101 Estádio IV: 19	Sobrevida global em 5 anos: Estádio I: 93,5 Estádio II: 75,8 Estádio III: 43,6 Estádio IV: 31,6
Ayala, 2012	Uma Unidade de Especialidades Médicas em Joinville, Santa Catarina	2000-2009	655 Estádio I: 131 Estádio II: 315 Estádio III: 178 Estádio IV: 31	Sobrevida específica em 5 anos: Estádio I: 97 Estádio II: 88 Estádio III: 51 Estádio IV: 17
Vazquez <i>et al.</i> , 2016	Um hospital em Barretos, São Paulo	1985-2002	652 ≤40 anos de idade: 319 Estádio I: 38 Estádio II: 136 Estádio III: 101 Estádio IV: 44 50-69 anos de idade: 333 Estádio I: 37 Estádio II: 135 Estádio III: 122 Estádio IV: 39	Sobrevida global em 10 anos: ≤40 anos de idade: Estádio I: 90,9 Estádio II: 66,2 Estádio III: 20,4 Estádio IV: 0,049 50-69 anos de idade: Estádio I: 66,8 Estádio II: 67,6 Estádio III: 28,3 Estádio IV: 0
Fayer <i>et al.</i> , 2016	Um hospital em Juiz de Fora, Minas Gerais	2000-2001	192	Sobrevida global em 10 anos: Estádio I: 75,1 (57,1-86,3) Estádio II: 63 (51,7-72,4) Estádio III: 26,3 (12,9-41,8) Estádio IV: 14,3 (0,71-46,5)
Medeiros <i>et al.</i> , 2016	Um hospital em Curitiba, Paraná	1990-2009	Estádio I: 603 Estádio II: 1888 Estádio III: 1083 Estádio IV: 485	Sobrevida global em 5 anos: 68,3 Estádio I: 91,5 Estádio II: 83,3 Estádio III: 54,6 Estádio IV: 21,6

Continua

Quadro 2 - Estudos de base hospitalar que avaliaram a sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama segundo estágio da doença - concluí

Estudo	Local	Ano de diagnóstico	n	Probabilidade de sobrevida (%)
Carrara <i>et al.</i> , 2017*	Um hospital em Barretos, São Paulo	2005-2012	98 Estádio Ib: 13 Estádio III: 85	Sobrevida em 5 anos: 81,2 Sobrevida em 8 anos: 71,4
Fujimoto, Koifman e Silva, 2019	Um hospital em Rio Branco, Acre	2007-2012	161 Estádios 0-II: 94 Estádio III: 54 Estádio IV: 9	Sobrevida específica em 5 anos: 87,3 Estádios 0-II: 93,9 Estádio III: 80,7 Estádio IV: 50,0
Makdissi <i>et al.</i> , 2019	Um hospital em São Paulo, São Paulo	2000-2012	2000-2004 Estádio I: 335 Estádio II: 416 Estádio III: 229 Estádio IV: 58 2000-2004 Estádio I: 456 Estádio II: 446 Estádio III: 215 Estádio IV: 69 2000-2004 Estádio I: 420 Estádio II: 415 Estádio III: 225 Estádio IV: 78	Sobrevida global em 5 anos 2000-2004 Estádio I: 96,1 Estádio II: 86,8 Estádio III: 69,0 Estádio IV: 20,7 2005-2009 Estádio I: 95,8 Estádio II: 88,7 Estádio III: 71,8 Estádio IV: 33,3 2010-2012 Estádio I: 98,7 Estádio II: 93,3 Estádio III: 86,2 Estádio IV: 40,8

* Os autores não informam se os resultados se referem à sobrevida global ou sobrevida específica.

Fonte: elaborado pela autora.

2.6 O câncer de mama expõe iniquidades raciais

Iniquidades em saúde são desigualdades no acesso à promoção, prevenção ou cuidados à saúde consideradas, injustas, imorais e fundamentalmente evitáveis (ARCAYA; ARCAYA; SUBRAMANIAN, 2015). No Brasil, o acesso à saúde, assim como o acesso a bens e a serviços sociais, está diretamente relacionado à posição social que, por sua vez, está relacionada à cor da pele e ao racismo (BATISTA; MONTEIRO; MEDEIROS, 2013). Apesar do princípio de equidade que rege a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estudos têm evidenciado importantes diferenças entre mulheres brancas e pretas em relação desde à exposição a fatores de risco para o câncer de mama, até à sobrevida da doença (BRASIL, 2013b).

Pesquisa com dados coletados pelo sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), em 2012, demonstrou que as mulheres negras e pardas apresentavam menos escolaridade que as brancas, e que as negras e pardas estavam mais expostas a alguns fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis, entre eles o baixo consumo de frutas, legumes e verduras e alto consumo de carnes com gorduras (MALTA; MOURA; BERNAL, 2015). A PNS de 2013 revelou que a prevalência de obesidade, fator de risco reconhecido para câncer de mama, estava associada a baixo nível de escolaridade e à raça/cor preta, entre outros fatores (DIETERICH *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2019; STEWART; WILD, 2014). A duração do aleitamento materno, fator de proteção contra o desenvolvimento da doença, é menor entre as mulheres negras (BOCCOLINI; CARVALHO; OLIVEIRA, 2015).

No tocante especificamente às iniquidades sociorraciais e o câncer de mama, a PNS de 2013 enfatizou que 66,2% das mulheres brancas, 54,2% das mulheres pardas e 52,9% das mulheres pretas dentro da idade recomendada realizaram mamografia nos dois anos anteriores à Pesquisa (INCA, 2019). Estudo com dados da PNS de 2013 ressaltou associação positiva entre ter pedido médico de mamografia e ter plano de saúde, estar dentro da faixa etária alvo de rastreamento, ter a cor de pele branca e ter alto nível de escolaridade (SILVA *et al.*, 2017). Mulheres negras também apresentaram menos probabilidade de ter passado por exame clínico das mamas no ano anterior à pesquisa em estudo transversal no Sul do país (BAIROS *et al.*, 2011).

Dados dos RHCs notificaram que durante o período de 2001 a 2014 a prevalência de doença em estágio avançado (III-IV) foi elevada, de 40%, inversamente associada ao nível educacional. E foi maior para as mulheres que se identificaram como negras ou pardas em comparação às que se identificaram como brancas (DOS-SANTOS-SILVA *et al.*, 2019). Em 2017 a lei que garante o rastreamento mamográfico no país foi alterada para contemplar a busca ativa de mulheres “com dificuldade de acesso às ações de saúde [...], em razão de barreiras sociais, geográficas e culturais” (BRASIL, 2017). Essa alteração está pendente de regulamentação.

Quanto ao intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, dados dos RHCs de 2000 a 2011 notificaram que, entre outros fatores, ser não branca e ter menos de oito anos

de estudo aumentam a chance de o tratamento se iniciar após mais de 60 dias do diagnóstico (MEDEIROS *et al.*, 2015). Esse resultado também foi encontrado na população de Belo Horizonte, Minas Gerais, cadastrada nos RHCs de 2010 a 2013 – mulheres em mais situação de vulnerabilidade e as não brancas com menos anos de escolaridade apresentam mais chances de sofrer atraso entre o diagnóstico e o início do tratamento (BAIRROS *et al.*, 2011; CABRAL *et al.*, 2019).

Trabalho de base hospitalar em Juiz de Fora, Minas Gerais informou sobrevivência específica em 10 anos maior para as brancas em comparação às negras (69,5%; IC95%: 64,8; 74,6 vs. 44%; IC95%: 35,2; 55,1). Esse resultado fica ainda mais evidente na análise ajustada por renda e idade, na qual as negras tiveram pior prognóstico, com grande influência da maior proporção de diagnósticos em estágio avançado sobre o resultado (NOGUEIRA *et al.*, 2018).

3 JUSTIFICATIVA

Apesar da concepção geral de que o câncer de mama é, em grande parte, um problema em países desenvolvidos, a maioria das mortes por essa doença ocorre em países em desenvolvimento. Historicamente, houve um desbalanço entre a incidência e a mortalidade da doença entre as diferentes regiões do mundo, sendo a incidência maior e crescente nos países ricos, e a mortalidade maior nos países pobres. Dados recentes têm mostrado que a incidência de câncer de mama tem diminuído nos países desenvolvidos (com o aumento relativo de outros tipos de câncer) e que a incidência tem aumentado em países em desenvolvimento, como na América Latina e Caribe.

A principal razão pela qual a mortalidade é mais elevada nos países em desenvolvimento é o fato de que as mulheres são mais frequentemente diagnosticadas com câncer localmente avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV). Nesses estádios avançados, os tumores são palpáveis, visíveis ou ulcerados, e o tratamento é mais caro e menos efetivo. Para reverter esse cenário, é necessário priorizar estratégias de detecção precoce da doença, que podem se dar pelo diagnóstico precoce de casos, aliado ou não ao rastreamento mamográfico. Países da América Latina e Caribe têm progressivamente adotado o rastreamento. No Brasil, essa estratégia de controle foi progressivamente adotada a partir de 2004, fazendo parte do Plano Nacional de Controle do Câncer de Mama.

No Brasil, a cor da pele de uma pessoa afeta seu acesso a bens sociais e de consumo. Como observado na literatura, as mulheres pretas têm menos acesso às ações do plano de controle do câncer de mama que mulheres brancas, e como resultado as primeiras apresentam piores resultados em saúde. As bases de dados administrativas do SUS, que registram a produção ambulatorial e hospitalar do Sistema, permitem avançar nessa análise ao registrar a raça/cor das mulheres atendidas. Ao agregar esses dados aos de mortalidade, é possível avaliar a sobrevida das mulheres tratadas e demonstrar o impacto da iniquidade racial sobre a sobrevida.

Com a realização deste trabalho, espera-se contribuir para a discussão e revisão dos planos de controle do câncer de mama nos países da América Latina e Caribe, em especial no

Brasil, e fomentar as discussões para avançar no combate às iniquidades raciais em saúde no país.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o estágio ao diagnóstico do câncer de mama no Brasil, América Latina e Caribe e a influência da raça/cor na sobrevida em cinco anos das mulheres brasileiras tratadas para câncer de mama pelo SUS, independentemente do estágio no diagnóstico.

4.2 Objetivos específicos

- a) Identificar a porcentagem de mulheres diagnosticadas em estágios avançados na América Latina e Caribe por meio de uma revisão sistemática (artigo 1).
- b) Descrever o estágio ao diagnóstico das mulheres tratadas para câncer de mama no SUS/Brasil no período de 2008 a 2015, conforme raça/cor autodeclarada (artigo 2).
- c) Estimar a probabilidade de sobrevida em cinco anos e fatores associados das mulheres tratadas para câncer de mama no SUS/Brasil no período de 2008 a 2015, conforme raça/cor autodeclarada (artigo 2).

5 MÉTODOS

5.1 Revisão sistemática da literatura (Artigo 1)

O protocolo da revisão sistemática intitulado “*Stage at presentation and survival of female breast cancer in Latin America and the Caribbean: a systematic review of the literature*” foi redigido conforme o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols 2015 statement* (PRISMA-P) (MOHER *et al.*, 2015) e registrado no sistema PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) (ID CRD42017052493).

5.1.1 Perguntas da revisão

A revisão sistemática teve por objetivo responder às seguintes perguntas: “qual é a proporção de pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio avançado na América Latina e no Caribe?” e “QUAL é a probabilidade de sobrevida do câncer de mama feminino na América Latina e no Caribe?”.

5.1.2 Buscas

Em novembro de 2018 foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados bibliográficas eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MEDLINE), EMBASE e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS). A estratégia de busca incluiu os termos: "câncer da mama" (e sinônimos) e os nomes dos países da América Latina e do Caribe (como definido pela Organização das Nações Unidas), juntamente com os adjetivos que descrevem a nacionalidade (por exemplo, Brasil OU brasileiro). Pesquisas adicionais foram realizadas em:

- a) Listas de referência dos estudos incluídos e de revisões sistemáticas recuperadas durante as buscas;
- b) bases de dados regionais da Biblioteca Virtual de Saúde da Organização Pan-Americana da Saúde (Argentina, Belize, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua,

- Panamá, Paraguai, Peru, Porto Rico, República Dominicana, Trinidad e Tobago, Uruguai);
- c) bases de dados regionais da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, México, Perú, Uruguai e Venezuela);
 - d) MedCarib (via Biblioteca Virtual em Saúde da Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS);
 - e) literatura cinzenta (resumos, teses e relatórios) recuperada pelas pesquisas adicionais foi considerada para inclusão de países para os quais não foram incluídos artigos revisados por pares.

5.1.3 Participantes/população

Foram incluídos estudos que avaliaram mulheres com diagnóstico confirmado de câncer de mama invasivo e vivendo na América Latina e no Caribe.

Não foram avaliadas pacientes:

- a) Diagnosticadas com tumor *Phyllodes* da mama;
- b) nascidas na América Latina e no Caribe, mas vivendo fora;
- c) grávidas e lactantes;
- d) do sexo masculino.

Considerando que a incidência do câncer de mama em homens é muito baixa, os estudos que envolviam ambos os sexos não foram excluídos, mesmo quando os resultados não tivessem sido apresentados separadamente.

5.1.4 Tipos de estudos para inclusão

5.1.4.1 Critérios de inclusão

- a) Estudos observacionais (séries de casos, estudos de coorte, estudos transversais, estudos caso-controle aninhados, registros hospitalares e registros de base

- populacional), relatando o estágio no momento do diagnóstico e/ou sobrevida (global e/ou estágio-específica);
- b) ensaios clínicos relatando a probabilidade de sobrevida do câncer de mama (global e/ou estágio-específica);
- c) estudos publicados em qualquer idioma (não foram impostas restrições linguísticas).

5.1.4.2 Critérios de exclusão

- a) Estudos não realizados em humanos;
- b) estudos não realizados com populações da América Latina ou do Caribe;
- c) estudos relatando apenas *Hazard Ratio* ou *Odds Ratios*;
- d) estudos relatando etapas agregadas, incluindo o estágio *in situ* (por exemplo, estágio inicial: 0-IIa);
- e) estudos com população menor do mesmo local/registo de um estudo incluído (potencial para inclusão de pacientes repetidos);
- f) estudos avaliando pacientes em um estágio específico da doença (para estágio ao diagnóstico);
- g) estudos multinacionais que não apresentaram resultados por país.

5.1.5 Desfechos primários

- a) Proporção de pacientes diagnosticados com câncer de mama em estágio avançado;
- b) a porcentagem de pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio avançado (p_{ca}) foi calculada subtraindo-se o número de pacientes no estágio III-IV do número total de pacientes com estágio declarado. Esse valor foi dividido pelo número total de pacientes com estágio declarado e multiplicado por 100;
- c) sobrevida global em cinco anos de pacientes diagnosticados com câncer de mama invasivo;
- d) foi coletada a probabilidade de sobrevida em cinco anos de pacientes com câncer de mama invasivo com início (T_0) definido como a data do diagnóstico e falha definida como morte por qualquer causa.

5.1.6 Desfechos secundários

- a) Sobrevida de pacientes diagnosticadas com câncer de mama invasivo;
- b) foi coletada a probabilidade de sobrevivência a qualquer tempo após T_0 , que pode ser qualquer data determinada (data do diagnóstico, data de início do tratamento, data de hospitalização, etc.). A falha pode ser a morte por qualquer causa ou morte relacionada ao câncer;
- c) sobrevida estágio-específica de pacientes diagnosticadas com câncer da mama invasivo;
- d) foi coletada a probabilidade de sobrevida por estádios ou estádios agregados (por exemplo, I-II) a qualquer momento de T_0 , que pode ser qualquer data (data do diagnóstico, data do início do tratamento, data da internação, etc.). A falha pode ser a morte por qualquer causa ou morte relacionada ao câncer. A probabilidade de sobrevivência relativa padronizada por idade a qualquer momento a partir de T_0 também foi coletada.

5.1.7 Extração dos dados

Os títulos e resumos dos artigos recuperados foram avaliados para identificar os estudos que potencialmente atenderam aos critérios de inclusão. Os textos completos desses artigos foram recuperados e avaliados quanto à elegibilidade. Todos os artigos do mesmo estudo foram avaliados, mesmo que não tenham sido recuperados pela estratégia de busca ou não tenham sido considerados elegíveis após a avaliação de título e resumo. A coleta de dados foi realizada utilizando um formulário padronizado e pré-testado.

As informações extraídas incluíram: tipo do estudo; população estudada; detalhes das condições de intervenção/exposição e controle (para ensaios clínicos e estudos de efetividade comparada); recrutamento e taxas de conclusão do estudo (para ensaios clínicos); estágio na apresentação; resultados histopatológicos; probabilidade de sobrevivência (total e por estágio); e informações para avaliação do risco de viés e qualidade. Dados faltantes foram solicitados aos autores dos estudos. A avaliação da elegibilidade e a coleta de dados foram realizadas em duplicata e de forma independente

pelos autores da revisão, com discrepâncias resolvidas por meio de discussão (com um terceiro autor, se necessário).

5.1.8 Análise da qualidade dos estudos

Os estudos incluídos foram avaliados de acordo com o resultado de interesse (estádio ao diagnóstico ou sobrevida). Os estudos incluídos para ambos os resultados foram avaliados para cada resultado separadamente. Dois revisores conduziram a avaliação de forma independente usando um formulário padronizado que capturou três domínios: minimização do viés de seleção; minimização do viés de informação; e avaliação de outras variáveis importantes relacionadas ao estágio na apresentação/análise de sobrevivência.

A avaliação da qualidade do estudo foi inspirada na ferramenta de avaliação da qualidade projetada por Eng, McCormack e Dos-Santos-Silva (2014) e adaptada por Jedy-Agba *et al.* (2016). Para pesquisas analisando o estágio na apresentação, a avaliação é exatamente a mesma de Jedy-Agba *et al.* (2016), com exceção da adição do item 3.5 (JEDY-AGBA *et al.*, 2016). Os itens para investigação da qualidade das publicações que pesquisaram sobre a sobrevida foram definidos levando-se em consideração as fontes de viés nos estudos longitudinais exemplificados por Chubak *et al.* (2013) e *The Newcastle-Ottawa Scale* para examinar a qualidade dos artigos não randomizados em metanálises (CHUBAK *et al.*, 2013; WELLS *et al.*, 2016).

Para os estudos que avaliaram o estágio na apresentação:

- a) Minimização do viés de seleção (pontuação máxima: 12):
 - Temporalidade da coleta dos dados: pontua zero se não estiver claro; pontua dois se retrospectivamente; pontua quatro se prospectivamente;
 - desenho do estudo: pontua zero se não estiver claro; pontua 1,5 se série de casos oportunistas/amostra de conveniência; pontua 2,5 se série de casos consecutivos/ amostra aleatória; pontua quatro se registro de base populacional;

- porcentagem da população total do estudo para a qual informação sobre o estágio ao diagnóstico foi fornecida: pontua zero se não estiver claro; pontua dois se $<80\%$ do total de casos; pontua quatro se $\geq 80\%$ do total de casos.
- b) Minimização do viés de informação (pontuação máxima: 12):
- Sistema de estadiamento: pontua zero se não relatado; pontua quatro, relatado;
 - método de estadiamento: pontua zero se não estiver claro; pontua dois se apenas avaliação clínica; pontua quatro se avaliação clínica e de imagem e outros exames complementares;
 - forma de apresentação do estágio: pontua zero se não estiver claro; pontua dois se apenas dados para categorias agregadas de estágio; pontua quatro se dados fornecidos separadamente para cada um dos estágios (I, II, III e IV).
- c) Avaliação de outras variáveis importantes relacionadas ao estágio na apresentação (pontuação máxima: 5):
- Idade na apresentação: pontua zero se não for relatada; pontua um, se relatada;
 - *status* menopausal: pontua zero se não descrita; pontua um, se descrita;
 - ano do diagnóstico: pontuação zero se não relatado; pontua um, se relatado;
 - grau de tumor: pontua zero se não for relatado; pontua um, se relatado.
 - *status* do receptor hormonal e/ou *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (HER2) e/ou subtipo molecular: pontua zero se não for relatado; pontua um, se relatada.

Para os estudos que avaliaram sobrevida:

- a) Minimização do viés de seleção (pontuação máxima:12):
- Temporalidade da coleta dos dados: pontua zero se não estiver claro; pontua dois, se retrospectivamente; pontua quatro, se prospectivamente;
 - desenho do estudo: pontua zero se não estiver claro; pontua 1,5, se série de casos oportunistas/amostra de conveniência; pontua 2,5, se série de casos consecutivos/amostra aleatória; pontua quatro, se registro de base populacional;
 - truncamento à esquerda: é possível que os pacientes tenham morrido antes da inclusão no estudo? Pontua zero se não estiver claro (os estudos não

descrevem qual data foi usada como referência para análise de sobrevivência); pontua um se o truncamento esquerdo não foi evitado (por desenho do estudo ou análise), por exemplo, o estudo incluiu apenas pacientes que foram submetidos à cirurgia e avaliaram a sobrevida a partir do diagnóstico ou de uma data não especificada; pontua quatro se o truncamento esquerdo foi evitado (por desenho do estudo ou análise), por exemplo, todos os pacientes diagnosticados foram incluídos na análise de sobrevida que considerou a data de início a data do diagnóstico ou o estudo incluiu apenas pacientes que foram submetidos à cirurgia e a análise de sobrevida considerou a data da cirurgia.

- b) Minimização o viés de informação (pontuação máxima: 12):
- Atribuição de *status* vital: pontua zero se não estiver claro; pontua dois, se passiva; pontua quatro, se passiva com componente ativo ou ativa;
 - definição de falha: pontua zero se não estiver claro; pontua quatro, se relatado (mortalidade por qualquer causa, mortalidade relacionada à doença, análise da sobrevida relativa);
 - método de análise de sobrevivência: pontua zero se não estiver claro; pontua quatro, se relatado (atuarial, Kaplan-Meier, sobrevida relativa).
- c) Avaliação de outras variáveis importantes relacionadas à análise de sobrevida (pontuação máxima: 5):
- Tratamento fornecido: pontua zero se não for relatado; pontua um, se relatado;
 - Idade ao diagnóstico: pontua zero se não for relatada; pontua um, se relatada;
 - ano do diagnóstico: pontua zero se não for relatado; pontua um, se relatado;
 - grau de tumor: pontua zero se não for relatado; pontua um, se relatado;
 - *status* do receptor hormonal e/ou HER2 e/ou subtipo molecular: pontua zero se não for relatado; pontua um, se relatada.

A qualidade geral de cada estudo será expressa como a soma das pontuações específicas do item. Quanto mais alta a pontuação obtida por um estudo, melhor a qualidade metodológica, ou seja, mais baixo o risco de que seus achados possam ter sido afetados por viés.

5.1.9 Estratégia para síntese de dados

Planejou-se conduzir metanálise utilizando o modelo de efeitos aleatórios para: a) a proporção de pacientes diagnosticadas em estádios avançados (conforme relatado pelos autores) em cada estudo; b) e a probabilidade de sobrevida em cinco anos a partir do diagnóstico. Fontes potenciais de heterogeneidade foram avaliadas por meio de metarregressão. Considerou-se a heterogeneidade presente quando o valor de p do teste Q de Cochrane foi $<0,1$ e a estatística I^2 foi $>50\%$. Potencial viés de publicação foi estimado com o teste de Egger.

A metanálise da proporção de pacientes diagnosticadas em estádios avançados foi realizada usando-se o pacote “Meta” do *software* livre R (função *metaprop*) (SCHWARZER, 2007; SCHWARZER; CARPENTER; RÜCKER, 2015). Para serem incluídos, os estudos deveriam relatar diretamente a proporção de pacientes diagnosticadas em estádios avançados ou dar formas para que isso fosse calculado. Não foi possível conduzir metanálise de sobrevida, pois os estudos incluídos não forneceram as informações necessárias, quais sejam: o erro-padrão ou o número de pacientes em risco e o número de eventos em cinco anos (VIECHTBAUER, 2010).

5.1.10 Análise de subgrupos

A região de residência (América Central, Caribe e América do Sul) foi considerada para a análise da porcentagem de pacientes diagnosticadas em estágio avançado.

5.2 Sobrevida em cinco anos de mulheres tratadas para câncer de mama no Sistema Único de Saúde segundo raça/cor autodeclarada (Artigo 2)

O artigo foi elaborado de acordo com a *checklist* “*REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data*” (RECORD). Essa *checklist* é uma extensão da *checklist* *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) e contempla as informações que devem ser relatadas pelos autores de estudos observacionais conduzidos com dados coletados rotineiramente, como dados administrativos (BENCHIMOL *et al.*, 2015).

5.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte não concorrente de pacientes tratadas para câncer de mama da BaseOnco, um subconjunto com 3,5 milhões de pacientes oncológicos da Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo. Essa base, que abrange o período de 2000 a 2015, foi construída por meio do pareamento determinístico-probabilístico de registros do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (GUERRA JÚNIOR *et al.*, 2018). SIA e SIH foram desenvolvidos para coleta, armazenamento e processamento de dados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) e da Autorizações de Internação Hospitalar (AIH), respectivamente, os quais são utilizados para contabilizar os repasses de recursos entre ente pagador, por exemplo, o Ministério da Saúde, e o ente ou instituição prestadora de serviço, por exemplo, uma unidade da federação ou hospital filantrópico (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007).

Pelo seu caráter administrativo, os serviços de saúde abrem um novo registro - nova APAC ou AIH - a cada contato do usuário com a rede de assistência à saúde, armazenando dados cadastrais como nome do usuário, data de nascimento; dados clínicos como o diagnóstico segundo o Código Internacional de Doenças (CID-10) e o estadiamento, no caso de câncer; e dados do procedimento como o código segundo a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS e as quantidades solicitadas e aprovadas. Uma boa concordância entre os dados da APAC e o prontuário médico do paciente foi demonstrada (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2005). O SIM recebe informações das declarações de óbito emitidas em todo o país, as quais contemplam, entre outros, o nome e a data de nascimento do indivíduo e a causa, segundo o CID-10 e local do óbito. O pareamento determinístico-probabilístico de registros agrega todos os registros de um mesmo usuário, permitindo a criação de uma base de dados centrada no paciente, como é a Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo (GUERRA JÚNIOR *et al.*, 2018).

De maneira simplificada, para a construção da base foram escolhidas informações cadastrais comuns entre APAC, AIH e declaração de óbito, e com bom preenchimento, como o nome do usuário, nome da mãe, sexo e data de nascimento. Os registros foram comparados segundo esses dados, dois a dois, ou seja, *pareados*. Aqueles com

preenchimento idêntico foram considerados do mesmo paciente, o pareamento *determinístico*. Pares não idênticos foram comparados e cada par recebeu uma nota segundo a probabilidade de se tratar de registros de um mesmo indivíduo, o pareamento *probabilístico*. Uma amostra aleatória de pares não idênticos foi avaliada manualmente para o estabelecimento de uma nota de corte, uma probabilidade a partir da qual os pares de registros seriam considerados pertencentes a um mesmo indivíduo. Durante o processo de construção, cada indivíduo recebeu um código de identificação único e a base de dados foi anonimizada (GUERRA JÚNIOR *et al.*, 2018).

5.2.2 Período do estudo

O período de acompanhamento das pacientes foi de primeiro de janeiro de 2008, data a partir da qual dado sobre raça/cor das pacientes começou a ser coletado, até 31 de dezembro de 2015, último dia disponível na BaseOnco. O período de entrada na coorte foi de primeiro de janeiro de 2008 a 30 de novembro de 2010, para permitir pelo menos cinco anos de acompanhamento de todas as mulheres.

5.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos indivíduos do sexo feminino: a) tratadas para câncer de mama (CID-10: C50.0; C50.1; C50.2; C50.3; C50.4; C50.5; C50.6; C50.8; e C50.9); b) que iniciaram tratamento oncológico pelo SUS entre 1º/01/2008 e 30/11/2010; c) com 20 anos de idade ou mais na data de início do tratamento; d) com estágio da doença de I a IV. Devido à indisponibilidade de informação sobre o estágio da doença na AIH, pacientes que realizaram apenas cirurgia foram excluídas. Devido ao reduzido número de pacientes, as amarelas e indígenas foram excluídas.

5.2.4 Variáveis de interesse

As pacientes foram distribuídas por raça/cor autorreferida em brancas, pardas e pretas e caracterizadas conforme faixa etária no início do tratamento; região geográfica de residência; se iniciaram o tratamento fora da região de residência; ano de início do tratamento; número de comorbidades, conforme sugerido por Elixhauser *et al.* (1998) no primeiro ano de tratamento; estágio da doença (I-IV); tratamento efetuado

(quimioterapia isolada, radioterapia isolada, radioterapia + quimioterapia, quimioterapia + cirurgia conservadora, quimioterapia + mastectomia, radioterapia + cirurgia conservadora, radioterapia + mastectomia, quimioterapia + radioterapia + cirurgia conservadora ou quimioterapia + radioterapia + mastectomia); e uso de hormonioterapia.

As pacientes também foram caracterizadas conforme as seguintes características do município de residência: o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) obtido do Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil com dados do censo de 2010 (INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA - IPEA, 2013); e a classificação urbano/rural de 2017 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (DA SILVA MEDINA, 2017). O IDH é uma medida resumo composta da média geométrica da expectativa de vida ao nascer, dos anos de escolaridade antes de 25 anos de idade e do logaritmo da renda *per capita*. Ela varia de zero a um e quanto mais próximo de um maior o desenvolvimento segundo os parâmetros medidos. Os municípios foram categorizados em cinco níveis de IDH: desenvolvimento humano muito alto (0,800-1,000), desenvolvimento humano alto (0,700-0,7999), desenvolvimento humano médio (0,600-0,699), desenvolvimento humano baixo (0,500-0,599) e muito baixo (0,000-0,499) (HUMAN..., 2020). A classificação entre rural e urbano de 2017 utilizou dados do censo de 2010 para classificar os municípios conforme o tamanho e a densidade populacionais (rural, intermediário ou urbano) e o índice de isolamento geográfico (remoto ou adjacente). Dessa forma, os municípios são classificados em: rural remoto, rural adjacente, intermediário remoto, intermediário adjacente ou urbano (DA SILVA MEDINA, 2017).

Setor censitário é a unidade territorial onde um recenseador coleta informações. Um setor pode conter um ou mais códigos de endereçamento postal (CEP). Ao relacionar o CEP da paciente, fornecido pela BaseOnco, ao setor censitário ao qual ele pertence, podem-se utilizar informações coletadas para essa unidade territorial pelo IBGE no censo de 2010, como a renda média *per capita*. Análise exploratória revelou que o cruzamento entre setor censitário e CEP ocorreu de forma mais eficaz para as regiões Sul e Sudeste do país. Como a maioria das pacientes do estudo residia no Sudeste, e essa é a região com maior oferta de serviços de Oncologia, segundo o INCA, optou-se por realizar uma análise de subgrupo com as pacientes do Sudeste, para as quais se

coletaram a renda média *per capita* e a tipologia rural/urbana do setor censitário (STOETERAU, 2010).

5.2.5 Análise estatística

5.2.5.1 Análise descritiva

O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar as distribuições de frequência das variáveis categóricas (seção 4.2.4) entre os grupos (brancas, pardas e pretas).

5.2.5.2 Análise de sobrevida

- Definições

O tempo de sobrevida foi calculado entre a data de início do tratamento e a ocorrência de evento (óbito) ou o final do estudo. A menor data entre as disponibilizadas no SIH e SIA para cada paciente foi considerada como data de início de tratamento e de entrada no estudo. Para estimar a probabilidade de sobrevida global, a data do evento de interesse foi a data de óbito por qualquer causa. Para estimar a probabilidade de sobrevida específica, a data do evento foi a data de óbito pelas seguintes causas: neoplasia maligna da mama (C50); neoplasia maligna do encéfalo (C71); neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas (C22); neoplasia maligna dos ossos e cartilagens articulares dos membros (C40); neoplasia maligna dos ossos e das cartilagens articulares de outras localizações e de localizações não especificadas (C41); e neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões (C34). Essas causas foram selecionadas considerando-se os principais locais de metástase de câncer de mama (BRUM *et al.*, 2017). Pacientes que não sofreram o evento de interesse até 31 de dezembro de 2015 foram censuradas nessa data.

- Estimação da função de sobrevivência e modelo de regressão

A função de sobrevida ($S(t)$) expressa a probabilidade de um indivíduo sobreviver por mais de determinado tempo t , no caso, 60 meses. Para estimá-la, utilizou-se o método de Kaplan-Meier. Esse método considera dois conceitos: a independência dos eventos -

a ocorrência dos eventos não guarda relação entre si, ocorrem de forma independente; e a probabilidade condicional - a probabilidade de sobreviver ao tempo t é condicional aos que sofreram evento ou censura no intervalo de tempo anterior. Diz-se que o método é *não paramétrico* porque não se fazem suposições sobre a distribuição probabilística do tempo de sobrevida e por isso *não são estimados parâmetros* estatísticos (CARVALHO *et al.*, 2011).

Foram estimadas funções de sobrevida, global e específica e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) segundo raça/cor (brancas, pardas e pretas) e estágio da doença. As funções foram comparadas pelo teste de *log-rank*, que testa a hipótese nula de que não há diferença entre as curvas (CARVALHO *et al.*, 2011). Rejeitou-se a hipótese nula quando o valor-p da estatística foi inferior a 0,05 (nível de significância de 5%).

A associação entre variáveis explicativas e o tempo de sobrevida foi avaliada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. Esse modelo considera que as variáveis explicativas têm efeito *multiplicativo* na função de risco, de forma que a razão entre o risco de dois indivíduos é constante no tempo – daí o termo *riscos proporcionais*. A função de risco é definida como o risco instantâneo de um indivíduo sofrer um evento dado que não sofreu até o instante anterior. Diz-se que o modelo é *semiparamétrico* porque assume que as variáveis explicativas têm efeito multiplicador, mas não assume distribuição estatística para a função de risco basal na qual incidem essas variáveis (CARVALHO *et al.*, 2011). Foi apresentada a análise da associação de cada variável ao risco de morte (análise não ajustada) e o modelo com todas as variáveis disponíveis (análise totalmente ajustada). Em ambos os casos foi apresentado o valor-p do teste de Wald, que testa a hipótese nula de que o coeficiente da regressão é igual a zero, ou seja, que a variável não tem efeito multiplicador sobre o risco basal de evento (CARVALHO *et al.*, 2011). Para a análise estatística foi utilizado o *software* livre R e o pacote “*Survival*” (THERNEAU, 2020).

5.2.6 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, parecer CAAE 44121315.2.0000.5149 (ANEXO B).

6 RESULTADOS

6.1 Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis (Artigo 1)

Figuras, tabelas e arquivos da “Supporting Information” são apresentados no APÊNDICE A (pg. 113).

RESEARCH ARTICLE

Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis

Lívia Lovato Pires de Lemos^{1,2*}, Mirian Carvalho de Souza³, Daniela Pena Moreira¹, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida⁴, Brian Godman^{5,6}, Stéphane Verguet⁷, Augusto Afonso Guerra, Junior^{2,4}, Mariangela Leal Cherchiglia¹

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **2** SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **3** Divisão de Pesquisa Populacional, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **4** Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **5** Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Strathclyde University, Glasgow, Scotland, **6** Division of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden, **7** Department of Global Health and Population, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America

* lilolemos@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: de Lemos LLP, Carvalho de Souza M, Pena Moreira D, Ribeiro Fernandes Almeida PH, Godman B, Verguet S, et al. (2019) Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 14(10): e0224012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012>

Editor: Hajo Zeeb, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology BIPS, GERMANY

Received: December 17, 2018

Accepted: October 3, 2019

Published: October 16, 2019

Copyright: © 2019 de Lemos et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: LLPL received a PhD scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – <https://www.capes.gov.br/>) (award number not provided). MLC received scholarships from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq –

Abstract

Background

Female breast cancer is the most common cancer in Latin American and Caribbean (LAC) countries and is the leading cause of cancer deaths. The high mortality-to-incidence ratio in the regions is associated with mainly the high proportion of advanced stage diagnosis, and also to inadequate access to health care. In this study we aimed to systematically review the proportion of advanced stage (III-IV) at diagnosis (p_{as}) and the five-year stage-specific survival estimates of breast cancer in LAC countries.

Methods

We searched MEDLINE, Embase, and LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature) to identify studies, in any language, indexed before Nov 5, 2018. We also conducted manual search by reviewing citations of papers found. p_{as} was summarized by random effects model meta-analysis, and meta-regression analysis to identify sources of variation. Stage-specific survival probabilities were described as provided by study authors, as it was not possible to conduct meta-analysis. PROSPERO CRD42017052493.

Results

For p_{as} we included 63 studies, 13 of which population-based, from 22 countries comprising 221,255 women diagnosed from 1966 to 2017. The distribution of patients by stage varied

<http://www.cnpq.br/>) (award number not provided) and from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG—<https://fapemig.br/>) (award number not provided). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

greatly in LAC (p_{as} 40.8%, 95%CI 37.0% to 44.6%; $I^2 = 99%$; $p < 0.0001$). The heterogeneity was not explained by any variable included in the meta-regression. There was no difference in p_{as} among the Caribbean (p_{as} 43.0%, 95%CI 33.1% to 53.6%), Central America (p_{as} 47.0%, 95%CI 40.4% to 53.8%) and South America (p_{as} 37.7%, 95%CI 33.1% to 42.5%) regions. For 5-year stage-specific survival we included 37 studies, comprising 28,988 women from ten countries. Seven of these studies were included also for p_{as} . Since we were unable to adjust for age, comparability between countries and regions was hampered, and as expected, the results varied widely from study to study.

Conclusions

LAC countries should look to address concerns with early detection and diagnosis of breast cancer, and wherever viable implement screening programs and to provide timely treatment.

Introduction

In 2018, of the 18 million new cancer cases diagnosed, female breast cancer was the second most frequent, corresponding to 11% of all cancer cases. In Latin America and the Caribbean (LAC) breast cancer was the most common and also the leading cause of cancer related death among women [1]. This pattern was observed previously [2] and is likely to continue in the coming decades. Although the incidence of breast cancer in LAC countries is almost half of that of Europe and North America, the mortality-to-incidence ratio is higher [3].

Despite most LAC countries being classified as upper-middle or high-income by the World Bank [4], social inequality and disparities are still high in the region [5]. This corroborates the relative high mortality-to-incidence ratio of breast cancer observed, as the relationship between low socioeconomic status and poor breast cancer outcomes is well-established [6]. Among the 11 countries from LAC that contributed to the third global surveillance of trends in cancer survival (CONCORD-3), six reported age-standardized five-year net survival of breast cancer lower than 80% between 2010 and 2014, among them, were populous countries including Brazil and Colombia [7].

The low overall survival estimates are mainly related to the high proportion of women diagnosed with advanced disease, but also to lower access to proper treatment in LAC countries. In 2013, *The Lancet Oncology* Commission identified the following goal for LAC: “Avoid late diagnosis of stage IV cancer to reduce morbidity, mortality, and financial cost”. Suggestions to achieve this goal include optimizing early detection; developing targeted screening programs; implementing clinical early diagnosis programs; and optimizing the treatment of primary cancer [8]. Some studies have compiled the proportions of advanced stage diagnosis [9,10], but, to our knowledge none has assessed this systematically. Stage-specific survival, which may represent an important tool to examine the care each cancer stage is receiving, also has not been studied systematically.

With this review, we intended to systematically assess the distribution of stage at diagnosis of breast cancer in LAC, examining the proportion of advanced disease diagnosis, and possibly the stage-specific survival data from the region. In this way, we hope to provide information for breast cancer control and future guidance to all key stakeholders in the countries in the region.

Methods

Search strategy and selection criteria

For this systematic review with meta-analysis, we developed a study protocol (S1 File) following the recommendations of PRISMA guidelines [11] (S1 Table) which was registered in PROSPERO under the number CRD42017052493. There was no funding source for this study. On November 5, 2018, we searched MEDLINE, Embase and Latin American, and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) to identify studies reporting the stage at diagnosis and/or stage-specific survival probability of breast cancer in LAC countries. For this, we used the terms “breast cancer” (Medical Subject Heading (MeSH) and synonyms) and the names of all Latin American and Caribbean countries (as defined by the United Nations) [12], and demonyms (e.g., Argentina OR Argentinian) (S2 File). We conducted manual searches in the reference list of included studies and systematic reviews, PAHO Virtual Health Library regional databases, Scientific Electronic Library Online regional databases and MedCarib. Gray literature was considered for inclusion if no peer-reviewed study was included for the country or region of the country. No restrictions were imposed with respect to the setting of diagnosis or treatment, whether it was private or public, or the language of the publication.

Study selection was conducted in two steps, (i) title and abstract and (ii) full text, in duplicate by two authors (LLPL and PHRFA). Conflicts over the inclusion of potential studies in the review were resolved by consensus between the two authors (LLPL and PHRFA). Rayyan application was used for title and abstract screening (<https://rayyan.qcri.org>) [13]. Observational studies evaluating women living in LAC countries with confirmed diagnosis of invasive breast cancer were considered eligible. For survival probability, clinical trials were also considered eligible. We excluded studies evaluating: LAC women living in other regions (sometimes referred to *latinas*); patients diagnosed with Paget’s disease or Phyllodes tumor or which gave results including such patients; lactating and pregnant women; and exclusively men. Considering that the incidence of male breast cancer is very low, studies that involve both sexes were not excluded even if results were not presented separately. Studies with a smaller population from the same location/registry of an included study were excluded because of the potential to include repeated patients. Multi-country studies not reporting results by country were excluded. We also excluded studies reporting only survival probability of early stages that included *in situ* cases and studies that reported stage at diagnosis only as aggregate categories including *in situ* stage (e.g.; early stage: 0-IIa). For the survival probability outcome we excluded studies reporting only hazard ratios, and for stage at diagnosis we excluded studies evaluating specific disease stages.

Data extraction and quality assessment

Data extraction and quality assessment were performed in duplicate by two authors (LLPL and DPM) with discordances resolved by consensus among them. We used a specially designed spreadsheet to collect information regarding: country; study design; study setting (name of studied health services; name of population-based registry); if the study included stage at diagnosis or survival probability outcomes or both; number of included patients; year of diagnosis; age at diagnosis; menopausal status; histology type; tumor grade; hormonal receptor status; HER-2 status; molecular subtype; and race. For studies included for stage at diagnosis we collected the staging criteria; the number of patients who presented in the different stages as given by the study authors, i.e., using the most disaggregated Tumor, Lymph Node, and Metastasis (TNM) staging (Ia, Ib, . . . , IV), TNM or Manchester stages I, II, III and IV, TNM or

Manchester aggregated stages (I-II, III-IV, I-IIa, IIb-IV), or SEER staging (localized, regional, distant). For studies included for survival probability we collected the starting date of survival analysis; if overall survival, disease specific survival or both were provided; the survival probability with standard error or confidence interval; the number of individuals at risk and number of events; the method for survival analysis (e.g., Kaplan Meier), and the information regarding staging classification as with the stage at diagnosis outcome.

For quality assessment of studies reporting stage at diagnosis we used the tool developed by Elm *et al.* [14] and adapted by Jedy-Agba *et al.* [15]. For quality assessment of the studies reporting survival probability we adapted this tool accounting for the potential sources of bias in longitudinal studies exemplified by Chubak *et al.* [16] and items of The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses [17]. In both cases, we evaluated three domains: selection bias, information bias, and other factors related to stage at diagnosis/survival analysis, such as age and tumor grade, with more value given to selection and information bias items. The quality score ranged from 0–28 (low to high) in both scales (S2 and S3 Tables). If a study reported both stage at diagnosis and survival rate, it was evaluated separately in each tool.

Data analysis

For stage at diagnosis, we used R package “meta” to pool the primary outcome with a random effects model (<https://github.com/guido-s/meta> <http://meta-analysis-with-r.org>) [18,19]. The outcome was the percentage (p_{as}) of breast cancer diagnosed in stages III-IV which was calculated as $p_{as} = (n_{as}/n) * 100$, where n_{as} is the number of patients presented at advanced stages and n is the number of staged patients. We considered between-study heterogeneity present when the P value of the Cochran’s Q test was <0.1 and I^2 statistic was $>50\%$. To examine potential sources of heterogeneity, study-specific estimates were stratified by relevant variables and a meta-regression analysis was performed to identify correlates of percentage of advanced stage disease. Study-level determinants of advanced stage disease are expressed as absolute differences (AD) in the percentage of patients with advanced stage disease (p_{as}). Potential publication bias was estimated with the Egger’s test.

The primary outcome for stage-specific survival was the five-year all-cause survival of patients diagnosed with invasive breast cancer. Secondary outcomes were cause-specific survival probability and global survival at any time. Survival probability outcomes may be from any date (diagnosis, start of treatment, first consultation, etc.). Since the large majority of studies did not report the number of patients at risk and the number of events, a requirement for survival probability meta-analysis, we were unable to perform meta-analysis and meta-regression for this outcome. Consequently, the survival probability outcomes were described as the study authors provided it (percentage with or without variance).

Results

After duplicates removal, 4,957 records had their titles and abstracts assessed, resulting in 513 full-text studies that were assessed for eligibility. The complementary search yielded 79 documents that were assessed for eligibility. We finally included 95 studies (Fig 1), 46 studies assessed breast cancer stage-specific survival in 12 countries, and 63 assessed breast cancer stage at diagnosis in 22 countries (14 studies assessed both). For both outcomes, most studies consisted of consecutive case series, conducted in public facilities with individuals between 40 and 59 years old diagnosed between 2000 and 2009. In the five studies that included men, male population represented 0.3% to 0.7% of the sample [20–24]. For countries we did not find peer-reviewed studies we searched for epidemiological/registry reports and Ecuador was the

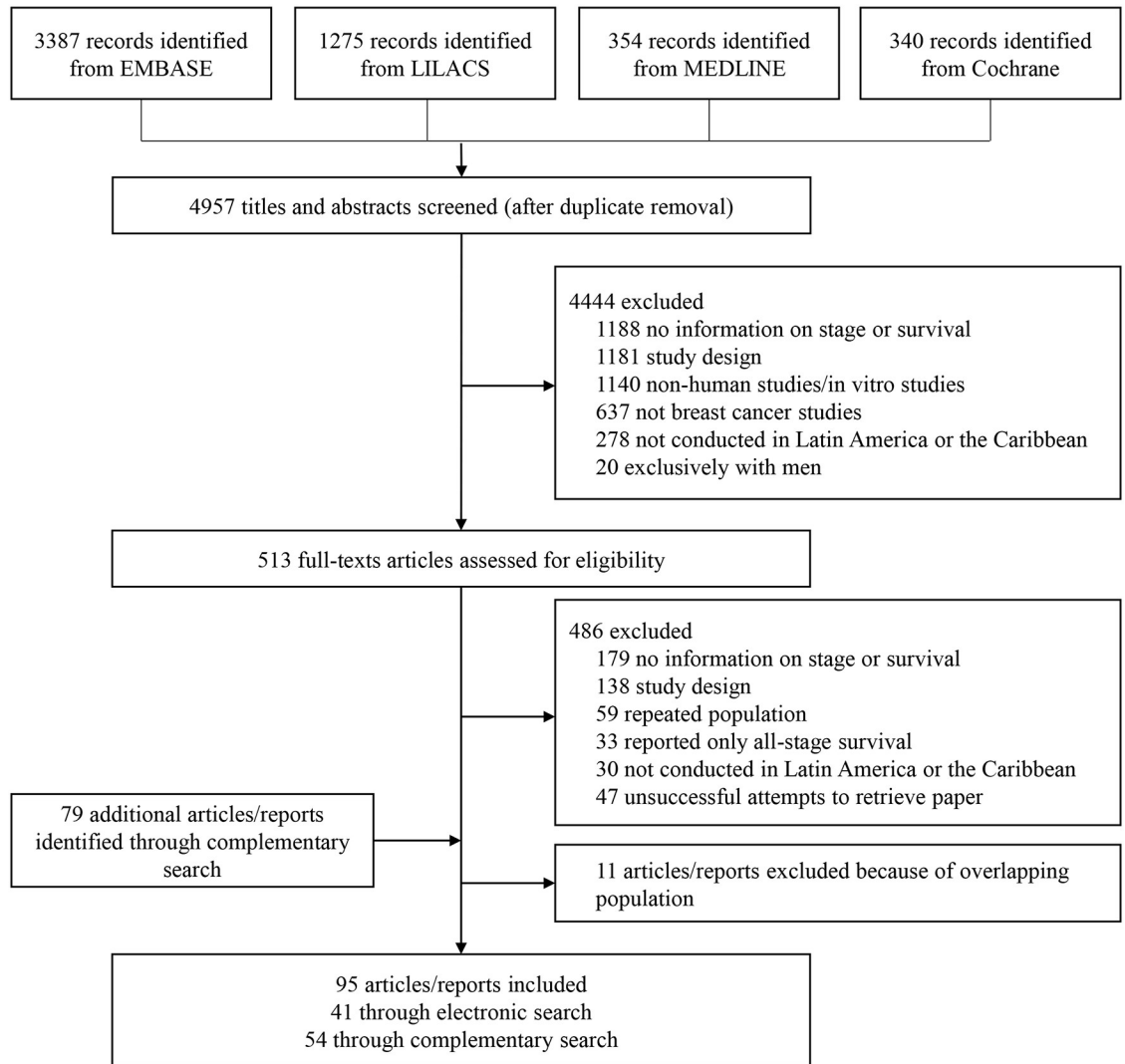


Fig 1. Study selection flowchart.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012.g001>

only country we could identify and include reports [25–27]. We also included a cancer hospital registry report from a region of Peru for which we did not include a peer-reviewed study [28]. As for the quality score, in studies included for the outcome of stage at diagnosis, most patients participated on studies from intermediate to low quality scores (15.5 to 18.8). (Table 1 and S2 Table). In studies included for survival probability, most patients participated on high scoring studies (>20.5) (Table 1 and S3 Table). Both scores ranged from 0 to 28. Study references are given in the Supporting Information (S3 File).

The 63 studies assessing the stage at diagnosis comprised 263,515 patients, 84.0% with known stage at diagnosis. Sample sizes ranged from 59 to 137,593 (median 345). Four studies used a staging system other than TNM and in seven studies the staging system was not reported (Table 1 and S4 Table). The distribution of patients by stage varied greatly in LAC (S5 Table). In studies that reported stage IV percentage, this varied from approximately 1% in one study from Argentina with 4041 women diagnosed between 2010 and 2012 and one study from Venezuela with 179 women diagnosed between 1999 and 2007, to 26% in one study from

Table 1. Study characteristics.

	Survival			Stage at presentation		
	Studies	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Studies	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)
Total	46	34,282	30,861 (90.0)	63	263,515	221,255 (84.0)
Region and country						
Caribbean						
Bahamas				1	270	134 (46.6)
Barbados				1	222	222 (100.0)
Cuba	6	5,159	4,761 (92.3)	6	3,998	3,580 (89.5)
Haiti	1	525	127 (24.2)	1	525	445 (84.8)
Jamaica				1	199	184 (92.5)
Puerto Rico				1	985	867 (88.0)
Trinidad and Tobago				2	4,130	3,458 (83.7)
Central America						
Costa Rica	2	2,683	2,326 (86.7)	1	2,462	2,105 (85.5)
Honduras				1	685	653 (95.3)
Mexico	9	13,198	11,854 (89.8)	10	14,815	13,978 (94.4)
South America						
Argentina	3	1,882	1,828 (97.1)	6	8,454	7,344 (86.9)
Brazil	8	4,030	3,769 (93.5)	3	188,645	154,889 (82.1)
Chile	3	1,447	1,318 (91.1)	2	23,357	21,477 (92.0)
Colombia	4	1,805	1,662 (92.1)	11	6,038	5,405 (89.5)
Ecuador	1	21	21 (100)	3	2,438	2,079 (85.3)
French Guiana				1	269	239 (88.8)
Guyana				1	499	445 (89.2)
Paraguay				1	80	80 (100.0)
Peru	2	354	147 (41.5)	5	4,178	2,514 (61.0)
Suriname*				1	419	351 (83.8)
Uruguay	1	1,311	1,185 (90.4)	2	222	216 (97.3)
Venezuela	6	1,867	1,863 (99.8)	2	625	590 (94.4)
Study design (sampling)						
Convenience	4	7,177	6,422 (89.5)	2	1,161	1,097 (94.5)
Consecutive	31	22,619	20,195 (89.3)	47	249,196	209,245 (84.0)
Population-based	3	1,640	1,602 (97.7)	13	13,099	10,869 (83.0)
Unclear	8	2,846	2,642 (92.8)	1	59	54 (91.5)
Type of facility						
Private†	10	6,510	5,635 (86.6)	7	3,925	3,520 (89.7)
Public and Private	2	3,207	2,831 (88.3)	11	11,685	10,016 (85.7)
Public	30	22,085	20,081 (90.9)	37	237,839	199,006 (83.7)
Not reported in original study	4	2,480	2,314 (93.3)	8	10,066	8,713 (86.6)
Age at diagnosis (years)‡						
<40 years				1	107	107 (100.0)
≥40 to <60 years	41	30,072	26,781 (89.1)	51	183,937	155,502 (84.5)
≥60 years	3	1,703	1,573 (92.4)	5	962	766 (79.6)
Not reported in original study	2	2,507	2,507 (100)	6	78,509	64,880 (82.6)
Year of diagnosis¶						
Before 1999	23	15,987	14,555 (91.0)	12	60,528	49,533 (81.8)

(Continued)

Table 1. (Continued)

	Survival			Stage at presentation		
	Studies	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Studies	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)
2000–2009	21	17,278	15,687 (90.8)	44	194,787	164,689 (84.5)
2010 or after	1	525	127 (24.2)	7	8,200	7,033 (85.8)
Not reported in original study	1	492	492 (100)			
Staging methods						
Clinical and imaging	8	8,213	7,553 (92.0)	7	6,002	5,749 (95.8)
Clinical only	3	662	662 (100)			
Not reported in original study	35	25,407	22,646 (89.1)	53	257,513	215,506 (83.7)
Staging classification						
TNM	39	25,249	22,723 (90.0)	52	250,429	219,990 (83.9)
Manchester/SEER/NCCN	3	7,006	6,252 (89.2)	4	5,979	5,107 (85.4)
Not reported in original study	4	2,027	1,886 (93.0)	7	7,107	6,158 (86.6)
Study quality scores††						
≤15 (lowest quality)	7	6,936	6,550 (94.4)	9	8,833	6,587 (74.6)
15.5–18.5	9	5,232	5,030 (96.1)	24	228,308	191,045 (83.7)
19–20.5	11	7,056	6,491 (92.0)	18	18,737	16,402 (87.5)
>20.5 (highest quality)	19	15,058	12,790 (84.9)	12	76,37	7,221 (94.6)

Data are n or n (%). Study references are given in the Supporting Information (S3 File). TNM, Tumor, Lymph Node, and Metastasis staging system; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Summary Stage (localized, regional, distant).

* SUR-van Leeuwen (2011) provided tumor size, T3/4 were considered as a proxy for stages III/IV.

† Includes non-profit organizations.

‡ Mean or median age at breast cancer diagnosis. If only age categories were provided, mean or median age was estimated from the midpoint and the reported number in each category.

§ Middle year of the time interval of patient recruitment or diagnosis.

†† Categories represent quartiles of the overall score distribution.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012.t001>

Costa Rica with 2462 women diagnosed between 1995 and 2000 and 29% in one study from Haiti with 525 women diagnosed between 2013 and 2017. This study reported the highest proportion of stage III-IV diagnosis, 84.3%; the lowest proportion (9.7%) was observed in one study with 230 women diagnosed between 2001 and 2016 in Mexico (Fig 2). Consequently, there was considerable heterogeneity in the proportion of patients diagnosed with stage III-IV (p_{as} 40.8%, 95%CI 37.0% to 44.6%; $I^2 = 99%$; $p < 0.0001$) (Fig 3).

There was no difference between regions, however there was a tendency of lower proportion of patients diagnosed with stage III-IV in South America (p_{as} 37.7%, 95%CI 33.1% to 42.5%; $I^2 = 99%$; $p < 0.0001$) and the highest in the Caribbean (p_{as} 43.0%, 95%CI 33.1% to 53.6%; $I^2 = 98%$; $p < 0.01$) (Fig 3). Publication bias was difficult to analyze due to the high heterogeneity (S1 Fig). As a post-hoc analysis, we conducted a meta-analysis including patients diagnosed with stage IIb. The overall estimate of the proportion of patients diagnosed with stage IIb-IV was 64.0% (95%CI 57.0% to 70.4%; $I^2 = 98%$; $p < 0.01$). There was no difference between regions and no tendency was observed (Fig 4).

Adjusted meta-regression did not reveal any association between the proportion of stage III-IV diagnosis and any of the available variables. The adjusted meta-regression revealed that

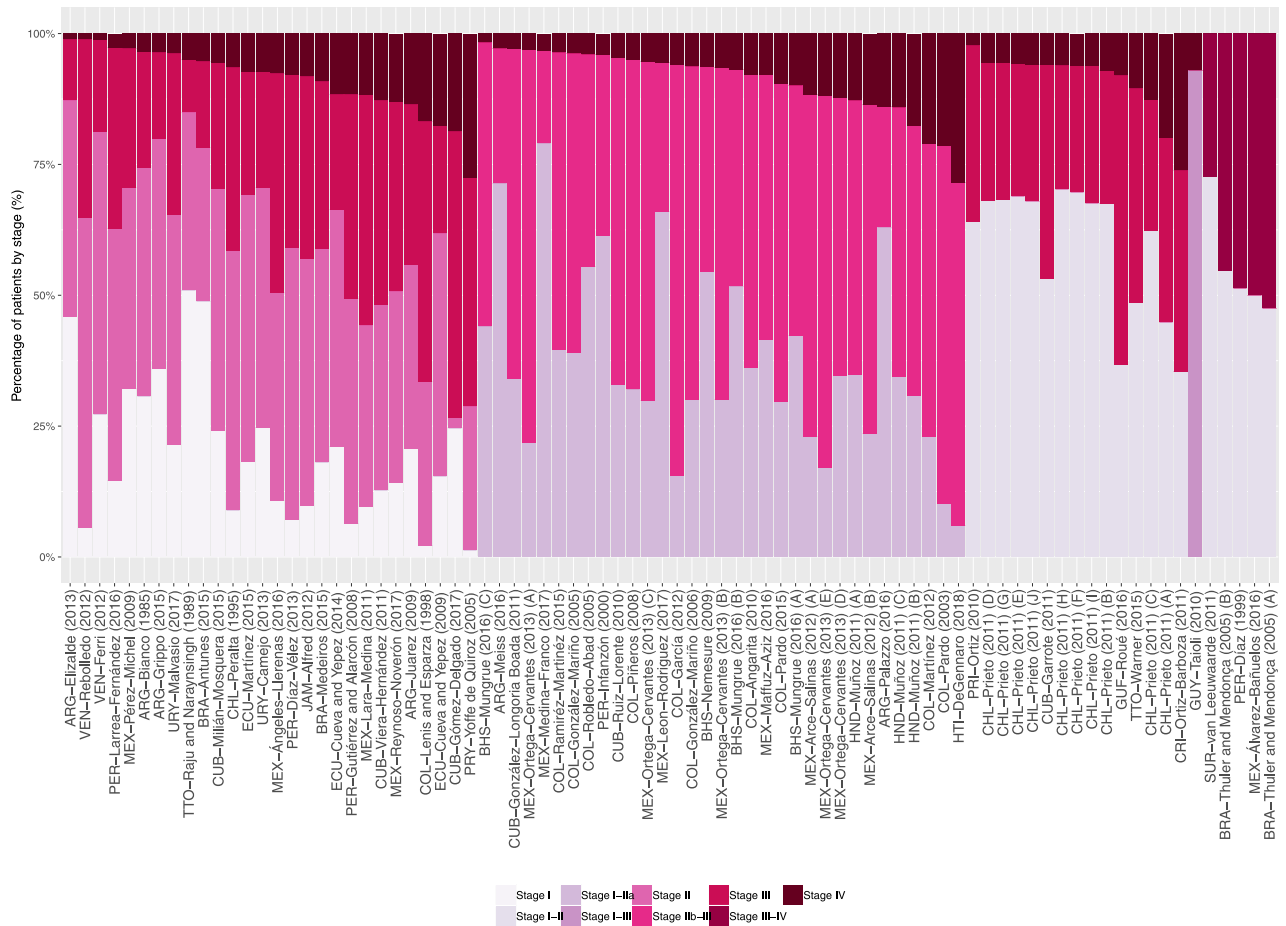


Fig 2. Study-specific percentage of patients by stage at presentation. Percentage of T3/T4 cancers were used as proxy of stages III/IV for SUR-van Leeuwen (2011). Localized, regional and distant disease were considered as stages I-II, III and IV for CRI-Ortiz-Barboza (2011), CUB-Garrote (2011), and PRI-Ortiz (2010). Recruitment or diagnosis years: BHS-Mungrue (2016) A→C = 2009→2011; BRA-Thuler and Mendonça (2005) A = 1990–1994 B = 1995–2002; CHL-Prieto (2011) A→J = 2000→2011; HND-Muñoz (2011) A = 1999 B = 2000–2004 C = 2005–2009; MEX-Ortega-Cervantes (2013) A→E = 2006→2010; MEX-Arce-Salinas (2012) A = 2008 B = 2009. Study references are given in the Supporting Information (S3 File).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012.g002>

consecutive case series presented a higher proportion of stage IIB-IV diagnosis than population-based studies (Absolute Difference, AD 49.5, 95%CI 15.5% to 83.5%). Studies conducted in private settings, and studies conducted with older patients (≥ 60 years old), presented a borderline lower proportion of stage IIB-IV diagnosis, when compared to, respectively, studies conducted in private settings and studies conducted with patients between 40 and 59 years of age (Table 2).

The 46 studies assessing survival probability comprised 34,282 patients diagnosed from 1966 to 2017, 90.0% with known disease stage. Sample sizes ranged from 21 to 4,902 (median 345). Thirty-five studies used the Kaplan-Meier method to estimate survival probability, nine studies used the actuarial method and one study from Cuba did not report the survival analysis method [29]. Thirty-seven studies considered deaths from any cause and nine considered disease-related deaths. Most included studies (67%) were hospital-based studies in which consecutive patients were followed-up for a determined period of time, hence studies populations and settings varied greatly. Only four studies were population-based, three from Cuba [23,30,31] and one from Costa Rica [22]. For 5-year stage-specific survival we included 37

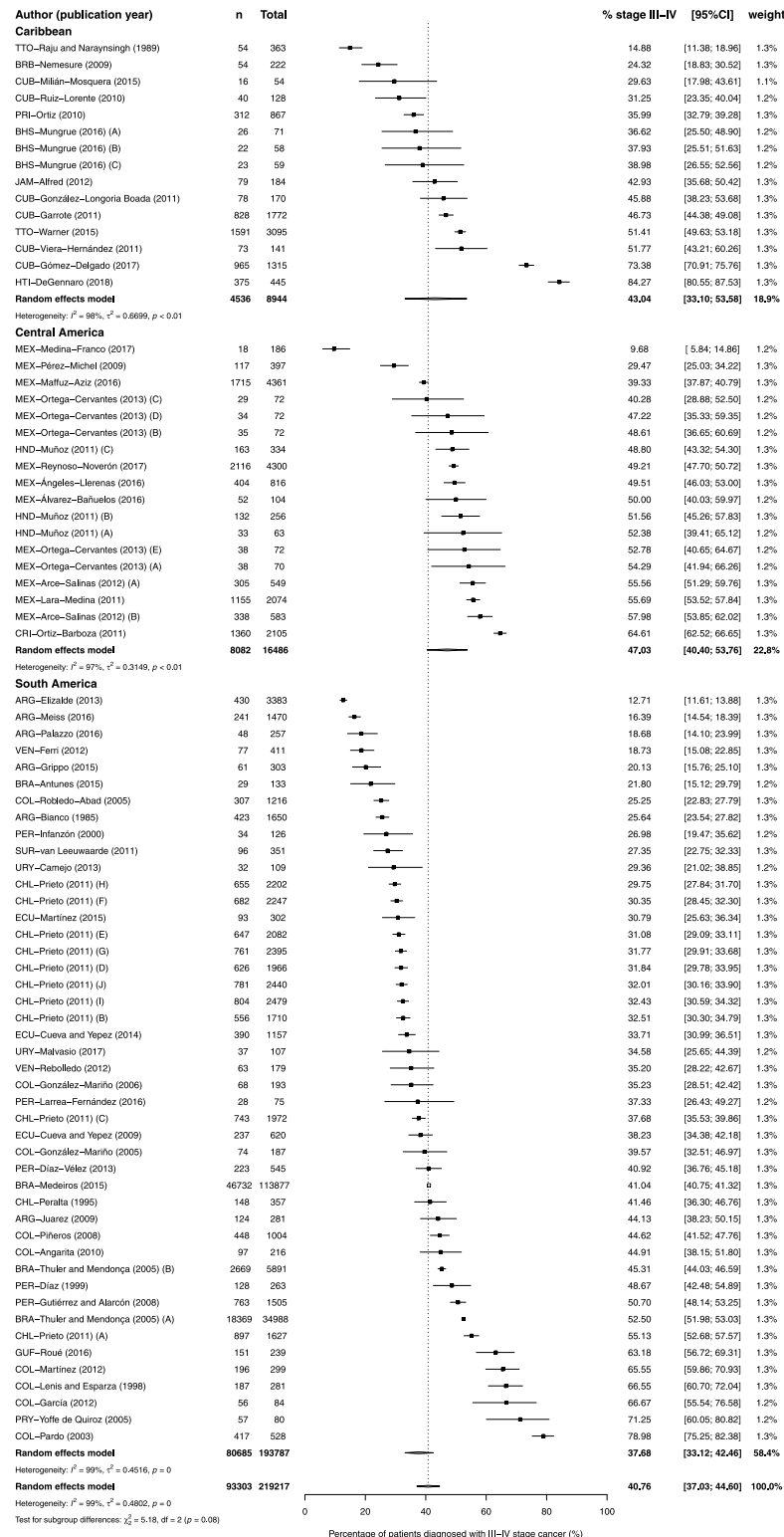


Fig 3. Forest-plot of percentage of stage III-IV breast cancer at diagnosis, by region of Latin America and Caribbean. Percentage of T3/T4 cancers were used as proxy of stages III/IV for SUR-van Leeuwaarde (2011). Regional and distant disease were considered as stages III and IV for CRI-Ortiz-Barboza (2011), CUB-Garrote (2011), and PRI-Ortiz (2010). The study GUY-Taioli (2010) was not included because it provided the proportion of patients diagnosed with stages I-III (93%) and stage IV (7%). Recruitment or diagnosis years: BHS-Mungrue (2016)

A→C = 2009→2011; BRA-Thuler and Mendonça (2005) A = 1990–1994 B = 1995–2002; CHL-Prieto (2011) A→J = 2000→2011; HND-Muñoz (2011) A = 1999 B = 2000–2004 C = 2005–2009; MEX-Ortega-Cervantes (2013) A→E = 2006→2010; MEX-Arce-Salinas (2012) A = 2008 B = 2009. Study references are given in the Supporting Information (S3 File).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012.g003>

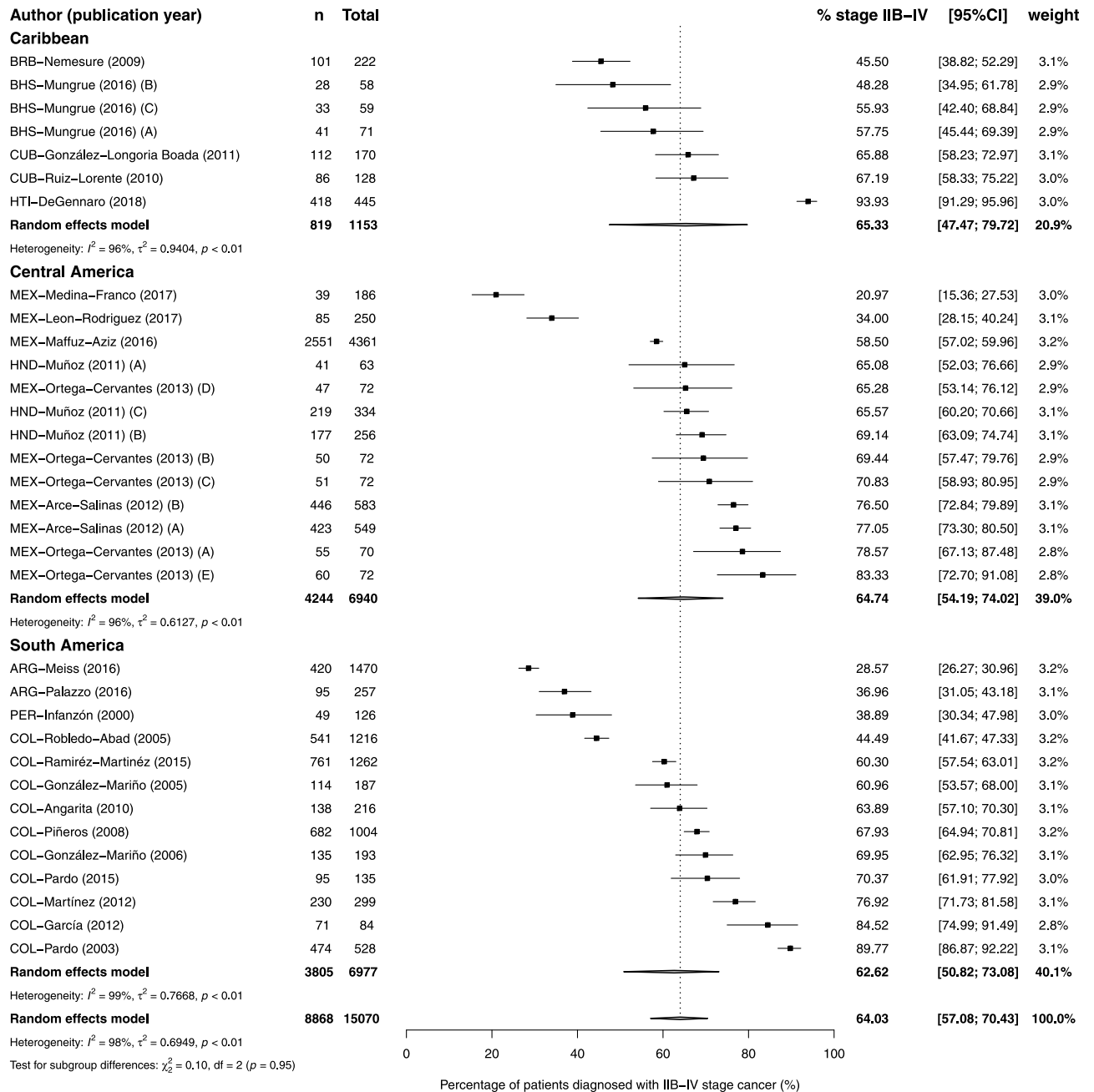


Fig 4. Forest-plot of percentage of stage IIB-IV breast cancer at diagnosis, by region of Latin America and Caribbean. Recruitment or diagnosis years: BHS-Mungrue (2016) A→C = 2009→2011; HND-Muñoz (2011) A = 1999 B = 2000–2004 C = 2005–2009; MEX-Ortega-Cervantes (2013) A→E = 2006→2010; MEX-Arce-Salinas (2012) A = 2008 B = 2009. Study references are given in the Supporting Information (S3 File).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012.g004>

Table 2. Meta-regression results: Analysis of predictors of advanced stages breast cancer diagnosis.

Variables	Stages III-IV					Stages IIB-IV*				
	Patients, n	Unadjusted analysis		Adjusted analysis		Patients, n	Unadjusted analysis		Adjusted analysis	
		AD (%)	95% CI	AD (%)	95% CI		AD (%)	95% CI	AD (%)	95% CI
Region										
Caribbean	8944	0 (Ref)		0 (Ref)		1153	0 (Ref)		0 (Ref)	
Central America	16486	4.2	-6.5 to 14.8	0.0003	-14.7 to 14.7	6940	1.5	-15.3 to 18.4	-20.3	-50.3 to 9.7
South America	193787	-4.9	-13.9 to 4.1	-9.8	-24.0 to 4.5	6977	-1.5	-18.3 to 15.4	-16.4	-47.2 to 14.5
Study type (sampling)										
Population-based	10478	0 (Ref)		0 (Ref)		837	0 (Ref)		0 (Ref)	
Consecutive	207588	1.9	-7.4 to 11.1	11.3	-3.9 to 26.4	14233	13.2	-2.2 to 28.7	49.5	15.5 to 83.5
Convenience	1097	6.9	-16.4 to 30.2	8.3	-19.1 to 35.7	0				
Unclear	54	-10.3	-44.1 to 23.4	-26.8	-65.4 to 11.8	0				
Type of provider										
Public	198675	0 (Ref)		0 (Ref)		8168	0 (Ref)		0 (Ref)	
Private†	3520	-7.9	-19.9 to 4.2	-11.1	-24.3 to 2.1	2063	-9.7	30.9 to -28.3	-22.4	-44.3 to -0.5
Public and private	10016	-6.8	-16.8 to 3.2	4.0	-12.4 to 20.4	257	-28.7	-63.7 to 6.3	75.1	-5.1 to 55.2
Not reported in original study	7006	-9.3	-20.8 to 2.2	-13.1	-26.6 to 0.4	4582	-4.9	-19.8 to 10.1	-4.5	-20.9 to 11.9
Age at diagnosis (years) ‡										
<40	107	0 (Ref)		0 (Ref)		0				
≥40 to <60	153464	8.6	-22.7 to 40.0	16.9	-19.3 to 53.0	14159	0 (Ref)		0 (Ref)	
≥60	766	-5.0	-39.0 to 29.0	-1.0	-38.7 to 36.7	383	-25.3	-48.7 to -1.9	-45.8	-91.4 to -0.3
Not reported in original study	64880	5.0	-27.0 to 37.0	17.5	-20.5 to 55.6	528	26.6	-5.3 to 58.5	17.7	-16.6 to 52.0
Year of diagnosis (year) §										
Before 1999	49533	0 (Ref)		0 (Ref)		1512	0 (Ref)		0 (Ref)	
2000–2009	162651	1.1	-8.3 to 10.5	-1.0	-11.74 to 9.8	11386	15.3	-5.4 to 36.0	-12.7	-41.9 to 16.6
2010 or after	7033	-2.9	-17.4 to 11.5	-2.7	-20.2 to 14.7	2172	3.6	-24.0 to 31.1	-27.5	-69.1 to 14.1
Staging classification										
TNM	208397	0 (Ref)		0 (Ref)		15070				
Other (Manchester, SEER, NCCN)	5107	-0.001	-15.4 to 15.4	-10.4	-30.2 to 9.4	0				
Not reported in original study	5713	10.9	-2.0 to 23.9	-7.0	-25.2 to 11.2	0				
Staging methods										
Clinical and imaging	5803	0 (Ref)		0 (Ref)		633	0 (Ref)		0 (Ref)	
Clinical	0					0				
Unclear	213414	-6.2	-17.1 to 4.8	-2.1	-22.5 to 18.4	14437	-2.7	-21.8 to 16.4	-22.8	-52.3 to 6.7
Study quality scores 										
>20.5 (highest quality)	7275	0 (Ref)		0 (Ref)		890	0 (Ref)		0 (Ref)	
19–20.5	16152	-3.5	-14.2 to 7.2	-0.2	-18.7 to 18.4	4568	1.1	-18.2 to 30.4	-4.2	-19.2 to 10.8
15.5–18.5	189648	-7.5	-17.0 to 2.1	-10.2	-27.9 to 7.4	9612	6.0	-12.2 to 24.3		
≤15 (lowest quality)	6142	3.8	-9.6 to 17.3	12.2	-11.5 to 36.0					

T3/4 were considered as a proxy for stages III/IV. Regional and distant diseases were considered as stages III and IV, respectively. Inoperable locally advanced disease was considered as stage III. AD, Absolute difference; CI, Confidence Interval; TNM, Tumour, Lymph Node, and Metastasis staging system; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Summary Stage; NCCN, National Comprehensive Cancer Network classification.

*Post-hoc analysis.

† Includes non-profit organizations.

‡ Mean or median age at breast cancer diagnosis. If only age categories were provided, mean or median age was estimated from the midpoint and the reported number in each category.

§ Middle year of the time interval of patient recruitment or diagnosis.

|| Categories represent quartiles of the overall score distribution.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012.t002>

studies, comprising 28,988 women from ten countries. Seven of these studies were included also for p_{as} . Study-specific details and results are given in the Supporting Information (S6 and S7 Tables).

Discussion

In this systematic review, we used two markers, the proportion of advanced disease at diagnosis and stage-specific survival, in an attempt to characterize the extent of breast cancer control in LAC countries. With data from 221,255 women from 22 countries diagnosed from 1966 to 2017, we revealed that in these regions nearly 41% women were diagnosed in stages III-IV. The marked heterogeneity of the meta-analysis was not explained by any variable included in the meta-regression. The post hoc analysis with data from 15,070 women from nine countries revealed that 64% were diagnosed in stages IIb-IV. The high heterogeneity in this analysis was explained by the type of study, with studies that used consecutive sampling presenting a higher proportion of late-stage diagnosis than population-based studies. Only four population-based studies with 837 women were included, and of those, two were the single representatives of their countries (Barbados [32] and Bahamas [33]), and the other two were one of two studies included from Argentina [34] and Cuba [30]. Other variables likely to be related to the stage at diagnosis, such as school years, socioeconomic status and race, could not be evaluated because few studies reported them to allow comparability. Low economic status has been related to late stage diagnosis in low- and middle-income [35] and high-income countries [36].

The high percentage of diagnosis in advanced stages in LAC contrasts sharply to the proportions of 8.3% to 23.5% of advanced stage (III-IV) diagnosis among women of Western European countries [37]. This points out to the low coverage of screening and early detection practices in the region. According to the World Health Organization, from 30 LAC countries that responded to the Cancer Country Profile survey in 2014, 19 reported having established cancer control programs or strategies, and of those, 18 stated that clinical breast examination is generally available at the public primary health care level, and 10 reported that mammography was available as well [38]. In this review, only one study assessed the effect of a breast cancer screening program. Maffuz-Aziz *et al.* [39] showed that 83% of women from a screening program from Mexico City were diagnosed with stages 0-IIA versus 36% of women who did not participate on the program. In Mexico, national health surveys revealed low coverage of annual clinical breast exam, no higher than 55%, and the very low annual mammography coverage of 21%. Low mammography screening coverage has been reported in many LAC countries [40], [41]. In general, lower economic strata, no enrollment in social security and lower educational levels were associated with lower early detection practices [42].

A survey conducted in 2006 by the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology (SLACOM) in 12 countries with breast cancer specialists revealed that 62% of them reported a delay greater than three months between the suspicion of cancer and a mammogram or clinical exam in their country [43]. Delays between suspicion and diagnosis of breast cancer have been related to late stage diagnosis and consequently poorer survival [44]. Studies from Brazil [45] and Mexico [46] showed delays between presentation to a doctor and diagnosis of 6–7 months, and 4–5 months in Peru [47]. In a study from Paraguay included in the review, patients of different types of cancer took a median of nine months to seek medical attention, and it took a median of six months to diagnose their disease [48]. A study from Colombia showed a median time between first consultation and diagnosis of 90 days [49].

As for stage-specific survival, we could compile results from 34,282 patients from 12 countries, and the results varied greatly across studies. The absence of age and the start date of patient follow-up prevented us to pursue meaningful statistical analysis and meta-analysis. Rather descriptive information extracted from each study are provided in the Supporting Information (S7 Table). In addition, most studies reporting stage-specific survival were hospital-based consecutive case series, and our sample included very few population-based studies.

In developing countries, longer times between diagnosis and start of treatment remain a challenge [50] in addition to long time delays between case suspicion and diagnosis [45–47,49,51]. In the survey by SLACOM, treatment initiation delay was not reported as a problem in participant LAC countries, as most cancer specialists reported the majority of breast cancer patients starting treatment in less than three months from definitive diagnosis [43]. In Brazil, treatment delay was identified as an important issue and a law was passed in 2012 establishing a maximum of 60 days between histopathological confirmation and the start of treatment. The effect of this law was not assessed for breast cancer; however, for gynecological cancers only a small difference was reported between waiting times before and after the law was implemented [52]. Longer times between breast cancer surgery and adjuvant therapy have been reported to negatively affect survival [53]. One study from Brazil included in the review showed that each month of delay between surgery and the first adjuvant treatment increased the risk of death by 30% [54]. This is also a concern that needs to be addressed along with shortening the time periods between suspicion of breast cancer and diagnosis.

In this review, we used a broad search strategy and conducted in depth manual searches to gather the existing information about stage at diagnosis of more than 200,000 women with breast cancer in LAC. In spite of this, our analysis has a number of significant limitations. First, we were unable to find articles or reports from 27 countries. Second, for stage-specific survival estimates, we gathered information of more than 30,000 women, but even fewer countries were represented. Also, the studies did not provide the detailed classification of tumor and lymph node of their patients (eg., T1b, L1 etc), so we were unable to standardize the stage grouping considering the most recent TNM staging manual [55]. This would be important as patients then classified as early stage could have been reclassified as late stage, correcting the potential underestimation of the percentage of late stage diagnosis. As for stage-specific survival, it is known that stage migration affects survival, as patients with better prognosis migrate to a worst prognosis group, survival increases—the so-called Will Rogers phenomenon [56].

In addition, we were unable to compare survival estimates because it was not possible to adjust the results for age, and also because of the great heterogeneity in settings and patient case mixes in our study sample, that prevented comparability across studies. Fifth, very few population-based studies were included in our study sample. Lastly and most importantly, the great majority of the studies did not provide any information of ethnic distribution of their populations and of their socioeconomic statuses and crucially of the kinds of health services (e.g., breast cancer screening) which were available to the patients included in our sample. LAC countries vary enormously by sociodemographic characteristics but even more so by the type and quality of their health care system and its financing.

LAC countries face the surge of chronic non-communicable diseases in the context of largely fragmented health systems and substantial socioeconomic inequalities [57]. Breast cancer is the leading cause of cancer death among women in the region and thus should receive considerable attention from local governments. In this review, we point to the large proportion of advanced disease diagnosis in the region. LAC countries should address concerns with early detection and diagnosis of breast cancer, and when financially sustainable implement appropriate screening and treatment programs.

Supporting information

S1 Fig. Publication bias analysis. Funnel chart.

(PDF)

S1 File. Systematic review protocol.

(PDF)

S2 File. Search strategy.

(PDF)

S3 File. References of the included studies.

(PDF)

S1 Table. PRISMA 2009 Checklist.

(PDF)

S2 Table. Quality assessment of studies evaluating stage at diagnosis.

(PDF)

S3 Table. Quality assessment of studies evaluating survival probability.

(PDF)

S4 Table. Characteristics of the studies included for the outcome of stage at diagnosis.

(PDF)

S5 Table. Percentage of patients diagnosed at each stage.

(PDF)

S6 Table. Characteristics of the studies included for the outcome survival probability.

(PDF)

S7 Table. Survival results of the included studies.

(PDF)

Author Contributions

Conceptualization: Lívia Lovato Pires de Lemos, Mirian Carvalho de Souza, Brian Godman, Mariangela Leal Cherchiglia.

Data curation: Lívia Lovato Pires de Lemos.

Formal analysis: Lívia Lovato Pires de Lemos, Mirian Carvalho de Souza, Daniela Pena Moreira, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Methodology: Lívia Lovato Pires de Lemos, Mirian Carvalho de Souza, Daniela Pena Moreira, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Writing – original draft: Lívia Lovato Pires de Lemos.

Writing – review & editing: Mirian Carvalho de Souza, Brian Godman, Stéphane Verguet, Augusto Afonso Guerra, Junior, Mariangela Leal Cherchiglia.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> PMID: 30207593

2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262> PMID: 25651787
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> PMID: 30207593
4. World Bank Country and Lending Groups—World Bank Data Help Desk [Internet]. [cited 29 Nov 2018]. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
5. Economic Commission for Latin America and the Caribbean (ECLAC). *Social Panorama of Latin America*. United Nations;
6. Lu G, Li J, Wang S, Pu J, Sun H, Wei Z, et al. The fluctuating incidence, improved survival of patients with breast cancer, and disparities by age, race, and socioeconomic status by decade, 1981–2010. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 4899–4914. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S173099> PMID: 30464592
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391: 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3) PMID: 29395269
8. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 391–436. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70048-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70048-2) PMID: 23628188
9. Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist*. 2013; 18: 248–256. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0373> PMID: 23442305
10. Cazap E. *Breast Cancer in Latin America: A Map of the Disease in the Region*. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018; 451–456. https://doi.org/10.1200/EDBK_201315 PMID: 30231404
11. Moher D, PRISMA-P Group, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015; 4. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1> PMID: 25554246
12. United Nations Statistics Division. *UNSD—Methodology* [Internet]. [cited 28 Nov 2018]. <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4> PMID: 27919275
14. Eng A, McCormack V, dos-Santos-Silva I. Receptor-Defined Subtypes of Breast Cancer in Indigenous Populations in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014; 11: e1001720. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001720> PMID: 25202974
15. Jedy-Agba E, McCormack V, Adebamowo C, Dos-Santos-Silva I. Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4: e923–e935. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30259-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30259-5) PMID: 27855871
16. Chubak J, Boudreau DM, Wirtz HS, McKnight B, Weiss NS. Threats to validity of nonrandomized studies of postdiagnosis exposures on cancer recurrence and survival. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105: 1456–1462. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt211> PMID: 23940288
17. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. In: *The Ottawa Hospital—Research Institute* [Internet]. [cited 21 Nov 2017]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
18. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-Analysis with R*. Springer; 2015.
19. Schwarzer G. *meta: An R Package for Meta-Analysis*. 2007.
20. Elizalde R, Bustos J, Perrier GM, Naso B, Loza J, Storino C, et al. Características Epidemiológicas del Cáncer de Mama en el Área Metropolitana de Buenos Aires y La Plata: Estudio de una serie de 4.041 casos del Registro de Cáncer de Mama (RCM). *Revista Latinoamericana de Mastología*. 2013; 7. <http://www.flamastologia.org/rlamastologia/index.php/journal/article/view/74>
21. Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro MÁ. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2003; 7: 4–19.
22. Ortiz-Barboza A, Gomez L, Cubero C, Bonilla G, Mena H. Cancer survival in Costa Rica, 1995–2000. *IARC Sci Publ*. 2011; 9: 85–88.
23. Garrote LF, Alvarez YG, Babie PT, Yi MG, Alvarez MG, Cicili ML. Cancer survival in Cuba, 1994–1995. *IARC Sci Publ*. 2011; 10: 89–95.

24. Ferri N, Contreras AC, Payares E, Agüero B, Ferri F, Ferri F, et al. Cirugía del carcinoma mamario revisión de 20 años. *Revista Venezolana de Oncología*. 2012; 24: 132–142.
25. Cueva P, Yépez J. Cancer Epidemiology in Quito 2006–2010. *Sociedad de Lucha Contra el Cáncer—Solca Quito—Registro Nacional De Tumores*. 2014; 15: 8–241.
26. Cueva P, Yépez J. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003–2005. *Sociedad de Lucha Contra el Cáncer—Solca Quito—Registro Nacional De Tumores*. 2009; <http://www.solcaquito.org.ec/index.php/publicaciones/epidemiologia/cancer-en-quito-2003-2005>
27. Martínez F, Abril L, Pérez L. Sexto Informe Registro de Tumores Cuenca 2005–2009. *Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca Epidemiología del Cáncer en el Cantón Cuenc*. 2015; 1: 1–400.
28. Díaz-Vélez C. Informe del registro Hospitalario de Cancer 2007–2012. *Red Asistencial Lambayeque*; 2013.
29. Moreno de Miguel LF, Pérez-Brajo I, Sánchez-Varela I, Rodríguez-Díaz R. Cirugía conservadora+ radioterapia en el cáncer temprano de mama. *Rev Cubana de Oncol*. 1998; 14: 143–148.
30. Gonzáles-Longoria Boada LB, Lemes-Báez JJ. Supervivencia del cáncer de mama. *Rev Arch Bibl Mus*. 2011; 15: 983–992.
31. Fernandez-Garrote L, Graupera-Boschmonar M, Galan-Alvarez Y, Lezcano-Cicilli M, Martin-Garcia A, Camacho-Rodríguez R. Cancer survival in Cuba. *IARC Sci Publ*. 1998; 8: 51–59.
32. Nemesure B, Wu S-Y, Hambleton IR, Leske MC, Hennis AJ, Barbados National Cancer Study Group. Risk factors for breast cancer in a black population—the Barbados National Cancer Study. *Int J Cancer*. 2009; 124: 174–179. <https://doi.org/10.1002/ijc.23827> PMID: 18814239
33. Mungrue K, Chase H, Gordon J, Knowles D, Lockhart K, Miller N, et al. Breast Cancer in the Bahamas in 2009–2011. *Breast Cancer*. 2016; 10: BCBCR.S32792.
34. Palazzo A, Perinetti A, Vacchino M. Estadio clínico del cáncer de mama y nivel socioeconómico en el partido de General Pueyrredón, Argentina, 2013. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2016; 7: 16–20.
35. Wang Q, Li J, Zheng S, Li J-Y, Pang Y, Huang R, et al. Breast cancer stage at diagnosis and area-based socioeconomic status: a multicenter 10-year retrospective clinical epidemiological study in China. *BMC Cancer*. 2012; 12: 122. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-122> PMID: 22455370
36. Kweon S-S, Kim M-G, Kang M-R, Shin M-H, Choi J-S. Difference of stage at cancer diagnosis by socioeconomic status for four target cancers of the National Cancer Screening Program in Korea: Results from the Gwangju and Jeonnam cancer registries. *J Epidemiol*. 2017; 27: 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.07.004> PMID: 28279589
37. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000–2007: a population-based study. *Br J Cancer*. 2013; 108: 1195–1208. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.6> PMID: 23449362
38. World Health Organization. Cancer country profiles 2014. In: World Health Organization [Internet]. [cited 19 Jul 2018]. <http://www.who.int/cancer/country-profiles/en/>
39. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Ginecol Obstet Mex*. 2016; 84: 498–506.
40. Agudelo-Botero M. Niveles, tendencias e impacto de la mortalidad por cáncer de mama en Costa Rica según provincias, 2000–2009. *Población y Salud en Mesoamérica*. Julio–diciembre, 2011; 9. <http://biblioteca.ccp.ucr.ac.cr/handle/123456789/1460>
41. Silva GAE, de Souza-Júnior PRB, Damascena GN, Szwarcwald CL. Early detection of breast cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. *Rev Saude Publica*. 2017; 51: 14s.
42. Agudelo Botero M, Botero MA. Determinantes sociodemográficos del acceso a la detección del cáncer de mama en México: una revisión de las encuestas nacionales. *Salud Colect*. 2013; 9: 79–90.
43. Cazap E, Buzaid AC, Garbino C, de la Garza J, Orlandi FJ, Schwartzmann G, et al. Breast cancer in Latin America: results of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation expert survey. *Cancer*. 2008; 113: 2359–2365. <https://doi.org/10.1002/cncr.23834> PMID: 18837031
44. Caplan L. Delay in breast cancer: implications for stage at diagnosis and survival. *Front Public Health*. 2014; 2: 87. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00087> PMID: 25121080
45. Rezende MCR, Koch HA, de Figueiredo JA, Thuler LCS. Factors leading to delay in obtaining definitive diagnosis of suspicious lesions for breast cancer in a dedicated health unit in Rio de Janeiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31: 75–81. PMID: 19407912
46. Bright K, Barghash M, Donach M, de la Barrera MG, Schneider RJ, Formenti SC. The role of health system factors in delaying final diagnosis and treatment of breast cancer in Mexico City, Mexico. *Breast*. 2011; 20 Suppl 2: S54–9.

47. Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivín M, Robles SC. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detect Prev*. 2003; 27: 466–471. PMID: [14642555](#)
48. Yoffe de Quiroz I. Delayed diagnose of patients with cancer. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2005; http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1816-89492005000100003&script=sci_arttext
49. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Sánchez G, Niño CG, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Estupiñán AC, Fundación SIMMON. Determinantes del tratamiento oportuno en mujeres con cáncer de mama apoyadas por seis organizaciones no gubernamentales en Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2016; 34. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v34n3a04>
50. Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E. Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries. *Breast Cancer*. 2018; 12: 1178223417752677. <https://doi.org/10.1177/1178223417752677> PMID: [29434475](#)
51. de Quiroz IY. Retardo en el diagnóstico de los pacientes con cáncer. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2015. pp. 22–28.
52. Paulino E, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Thuler LCS. Gynecologic cancer in Brazil and the law of sixty days. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29: e44. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e44> PMID: [29533026](#)
53. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 322–329. PMID: [26659132](#)
54. Trufelli DC, de Matos LL, Santi PX, Del Giglio A. Adjuvant treatment delay in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2015; 61: 411–416. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.05.411> PMID: [26603003](#)
55. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, A EME, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast. In: Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*, Eighth Edition. The American College of Surgeons; 2017. pp. 587–636.
56. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1604–1608. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506203122504> PMID: [4000199](#)
57. Atun R, de Andrade LOM, Almeida G, Cotlear D, Dmytraczenko T, Frensz P, et al. Health-system reform and universal health coverage in Latin America. *Lancet*. 2015; 385: 1230–1247. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61646-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61646-9) PMID: [25458725](#)

6.1 Racial disparities in breast cancer survival in Brazil: a nationwide cohort study (Artigo 2)

Tabelas do “Appendix” são apresentados no APÊNDICE B (pg. 181).

6.1.1 Abstract

Background Breast cancer is a public health priority in Brazil and ensuring equity in access to health care is one of the cancer control plan aims. Our aim was to present the first assessment on the influence of skin color on breast cancer survival at the national level.

Methods We extracted cohort of women treated for breast cancer in the Sistema Único de Saúde from a database constructed through record linkage of administrative and mortality information systems. We included women aged 19+ who started treatment between Jan 1, 2008 and Nov 30, 2010, and followed them up until Dec 31, 2015. The disease-specific survival functions were estimated using the Kaplan-Meier method. The association between independent variables and survival was assessed using Cox's proportional hazards model.

Findings We identified 59,811 women treated for stage I-IV breast cancer. Most women (62.4%) identified themselves as white, followed by brown (31.4%), and black (6.2%). Five-year disease-specific survival probability was higher for white women when compared to black and the difference between these groups increased the more advanced the disease. In the adjusted model, black women presented 36% higher risk of cancer-related death than white women. The following variables were also associated with survival: stage at diagnosis, Elixhauser comorbidity, age group, geographic region of residence and the HDI and urban/rural typology of the municipality of residence.

Interpretation Black skin color was identified as a statistically significant risk marker for five-year disease specific survival probability in Brazil. The survival difference between white and black women increased from stage I to IV, suggesting actions to promote early detection could be one way to decrease inequity.

Funding Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

6.1.2 Introduction

Apart from non-melanoma skin cancer, breast cancer is the most frequent in women in Brazil, followed by colorectal and cervical cancers. For each year of the 2020-2022 triennium, 66.280 new breast cancer cases are expected, which represent an adjusted incidence rate of 61.61 cases per 100,000 women.¹ Data from 14 Brazilian population-based registries revealed stable incidence during the available period of 2000 to 2010, with an increase in the 70 years old or more age group and decrease in the 40 to 49 age group.² This contrasts with other transitioning countries where incidence is increasing over time.^{3,4} With respect to mortality, nation-wide data revealed breast cancer is the most common cancer-related death cause in women, followed by lung and cervical cancer, and that mortality rates are increasing.⁵

Although advances are being made to identify modifiable risk factors and to establish public health measures to reduce incidence, the reduction of mortality remains the cornerstone of breast cancer control.^{6,7} Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3) used data from six Brazilian population-based registries and revealed increase in 5-year net survival between the diagnosis periods of 2000-2004 (68.7%) and 2005-2009 (76.9%), followed by stabilization in the 2010-2014 diagnosis period (75.2%).⁶ But these overall results may mask important inequities. A hospital-based study revealed significantly lower 10-year breast cancer survival for brown or black women compared to white women after adjustment for income. This result was partially mediated by the stage at diagnosis, with brown or black women presenting a higher proportion of advanced disease.⁸ A case-only study with 247,719 women revealed that the prevalence of late-stage (III-IV) breast cancer diagnosis remained high, at approximately 40%, during the studied period of 2001 to 2014, and was higher for women who identified themselves as black or brown when compared to white women.⁹

These results are from the public health system, which provides most of cancer care in Brazil, covering screening, diagnosis, treatment and rehabilitation.^{5,10} The Sistema Único de Saúde (SUS) was created in 1990 and provides free of charge health care, aiming at

universal coverage.¹¹ Eight years after the implementation of SUS, breast cancer became the object of a specific health program, and since then, successive cancer programs and policies have given special attention to the disease.¹² Although all SUS policies and programs have to follow its principle of *equity*, racial differences in access to health care and in treatment are recognized.¹³

Several studies have explored the differences in survival among different races, many of them were conducted with data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program of the National Cancer Institute of the USA, and have consistently shown worst results for black women when compared to non-Hispanic white women.^{14–16} In Brazil, racial inequities in health are relatively poorly studied despite recommendations of the National Commission on Social Determinants of Health and others,^{17,18} and to our knowledge, no nation-wide breast cancer study has explored the subject with respect to breast cancer survival. In this sense, we aimed to investigate the effect of skin color and other factors in the survival of women treated for breast cancer by SUS, to help bring light to this inequality in the country and encourage the implementation of policies to mitigate it.

6.1.3 Methods

6.1.3.1 Data source and quality control

For this non-concurrent cohort study, we selected women treated for breast cancer from the National Database on Oncology (BaseOnco), a subset of 3.5 million cancer patients from the National Database of Health Centered on the Individual. This database, which covers the period from 2000 to 2015, was constructed through the deterministic-probabilistic linkage of records from the Outpatient Information System (SIA), Hospital Information System (SIH), the Mortality Information System (SIM) and two other information systems.¹⁹ In oncology, SIA and SIH are systems developed for collecting, storing and processing data from High Complexity Procedures Authorizations (APAC) and Hospitalization Authorizations (AIH), respectively, which are used for transfer of financial resources between health authorities.²⁰

Due to its administrative nature and because there is no unique patient identifier in SUS databases, health services open a new record, that is, a new APAC or AIH, at each contact the user has with the health care network, such that each user may have multiple APACs and AIHs. These forms capture personal data, such as username, date of birth; clinical data, such as diagnosis according to the International Classification of Diseases (ICD-10) and staging, in the case of cancer; and procedure data, such as its code according to the SUS table of covered items and services, and the requested and approved quantities. The SIM receives, stores and processes death certificate data issued throughout the country, which include, among others, the name and date of birth of the deceased, cause of death according to the ICD-10 and place of death.^{19,20}

Briefly, for the construction of the National Database of Health Centered on the Individual, personal data with good completion collected in APAC, AIH and death certificate, such as the user's name, mother's name, tax payer number, SUS card number and date of birth were chosen for comparison between records. These attributes were cleaned and standardized. The records were compared two by two. Those with identical data were considered to be of the same patient - the deterministic part of the record linkage. Non-identical pairs were compared, and each pair received a score according to the probability of being from the same individual - the probabilistic part of the record linkage. A random sample of non-identical pairs was assessed manually to establish a cut-off score, a probability from which the pairs of records would be considered to belong to the same individual. During the construction process, each individual received a unique identification code and the database was anonymized. For the linkage quality analysis, a clerical review of 12,096 pairs was carried out and found a false positive error rate of 3.3% and false negative of 12.3%.¹⁹

6.1.3.2 Participant selection and follow-up period

We selected from BaseOnco all women treated for breast cancer (ICD-10: C50.0; C50.1; C50.2; C50.3; C50.4; C50.5; C50.6; C50.8; and C50.9), who started first cancer treatment financed by SUS between January 1st, 2008 and November 30, 2010, aged 19 years or older on the treatment start date, treated with chemotherapy and/or radiotherapy, and with disease stage I to IV. Due to the unavailability of information on the stage of the disease in the AIH, patients who underwent only surgery were excluded. Due to the small number

of patients, Asians and Indigenous patients were excluded. The end of the follow-up period was December 31, 2015.

The study was approved by the ethics committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 44121315.2.0000.5149). The non-anonymized databases used to construct the National Database of Health Centered on the Individual and the BaseOnco were provided by the Ministry of Health of Brazil. After anonymization, permission from the database holders (MLC and AAGJ) was given to access and use the data.

6.1.3.3 Outcomes, interest variables, and subgroup analysis

Our objectives were to estimate the impact of race in breast cancer five-year disease-specific survival stratified by stage at diagnosis; to describe five-year overall survival probability and disease-specific survival probabilities according to the self-reported race/skin color (white, brown [“pardas”], and black); and to analyze the factor associated with survival for each race/skin color. Other factors were used to characterize patients and presented as independent variables in the regression model. From the BaseOnco we directly extracted or created the following covariables: age group at the beginning of treatment (19-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 and ≥ 80 year and over); geographic region of residence (North, Northeast, Midwest, Southeast, South); if treatment started outside the state of residence (Yes / No); year of start of treatment; (2008, 2009 and 2010); number of comorbidities in the first year of treatment (none, 1 to 3, >4), as proposed by Elixhauser et al., 1998;²¹ cancer stage (I, II, III, IV); treatment performed (Chemotherapy, Radiotherapy, Surgery – Conservative, Mastectomy); and if patients were given hormone therapy (Yes / No).

For the municipality of residence we extracted the Human Development Index (HDI) 2010 from the Atlas of Human Development in Brazil;²² and the 2017 rural/urban classification from the Brazilian Institute of Geography and Statistics, IBGE.²³ The HDI is a summary measure composed by the geometric mean of life expectancy at birth, years of schooling before 25 years of age and the logarithm of income *per capita*. Municipalities were categorized in five HDI tiers: very high human development (0.800-1.000), high human development (0.700-0.799), medium human development (0.600-0.699), low human development (0.500-0.599), and very low (0.000-0.499). The 2017 rural/urban

classification used data from the 2010 census to classify municipalities according to population size and density (rural, intermediate or urban) and the geographical isolation index (remote or adjacent). Thus, the municipalities are classified as: rural remote, rural adjacent, intermediate remote, intermediate adjacent or urban.

6.1.3.4 Statistical analysis

We calculated frequency distributions for the categorical variables and compared the race/skin color groups with the chi-square test. For the survival analysis, the survival time was calculated between the date of treatment initiation until the occurrence of an event (death) or the end of the study. The smallest date between those available in the SIH and SIA for each patient was considered as the date of the treatment initiation. To estimate the probability of overall survival, the date of the event of interest was defined as the date of death from any cause. To estimate the probability of disease-specific survival, the date of the event was defined as the date of death from the following causes: malignant breast cancer (C50); malignant neoplasm of the brain (C71); malignant neoplasm of the liver and intrahepatic bile ducts (C22); malignant neoplasm of the bones and articular cartilages of the limbs (C40); malignant neoplasm of bones and articular cartilage from other locations and unspecified locations (C41); and malignant neoplasm of the bronchi and lungs (C34). These causes were selected according to the main sites of breast cancer metastasis. Patients who did not suffer the event of interest during 60 months of follow-up or until December 31, 2015 were censored.

The global and disease-specific survival functions, and respective 95% confidence intervals (95% CI) were estimated according to group (white, brown and black) and stage of the disease using the Kaplan-Meier method. The functions were compared using the log-rank test with a significance level of 5%. The association between independent variables and disease-specific survival time was assessed using Cox's proportional hazards model. Race/skin color and the interest variables described above were analyzed one by one (unadjusted analysis) and together (adjusted model). For the adjusted model, independent variables were divided in blocks considering their causal influence in the survival time of patients (hierarchical model). Reference levels were established as the most frequent, with exception of stage at diagnosis, in which stage I was established as the reference level. The first block of variables was composed of distal level

characteristics: race/skin color, geographic region of residence, if treatment started outside the state of residence, HDI and rural/urban classification of the municipality of residence. The second block was composed of the proximal level characteristics: age group, stage at diagnosis and presence of comorbidities. Treatment variables were not included in the model as they are largely determined by stage at diagnosis. In the first step of modeling, the distal level variables were included as a block and those that obtained a hazard ratio (HR) p-value of less than 0.10 were selected for the next step of modeling. In the second step of modeling, the proximal level variables were included at once and those with a HR p-value of less than 0.10 remained in the final adjusted model along with the distal level variables. The proportional hazard assumption was assessed with Schoenfeld residuals examination. All analyses were conducted in R software version 3.6.2 and figures were produced using the package ggplot2.^{24,25}

6.1.3.5 Role of the funding source

The funders had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

6.1.4 Results

After applying our inclusion criteria, we identified 59,811 women who started treatment for stage I-IV breast cancer in SUS between January 1st, 2008 and November 30, 2010 (figure 1). Most women (37,318, 62.4%) identified themselves as white, followed by brown (18,779, 31.4%), and black (3,714, 6.2%). The mean age at the start of treatment for the whole cohort was 54.6 (standard deviation, SD 12.8). More black women (60.3%) were diagnosed in advanced stages (III-IV), when compared to brown (55.5%) and white (48.6%, p-value <0.05). Most patients did not present any Elixhauser comorbidities during the first year of treatment. Proportionally more white women (64.5%) were submitted to hormonal therapy than brown (57.1%) and black women (55.3%, p-value <0.05). Most women resided in urban areas, in the Southeast region of the country, and did not move from state of residence to start the treatment (table 1).

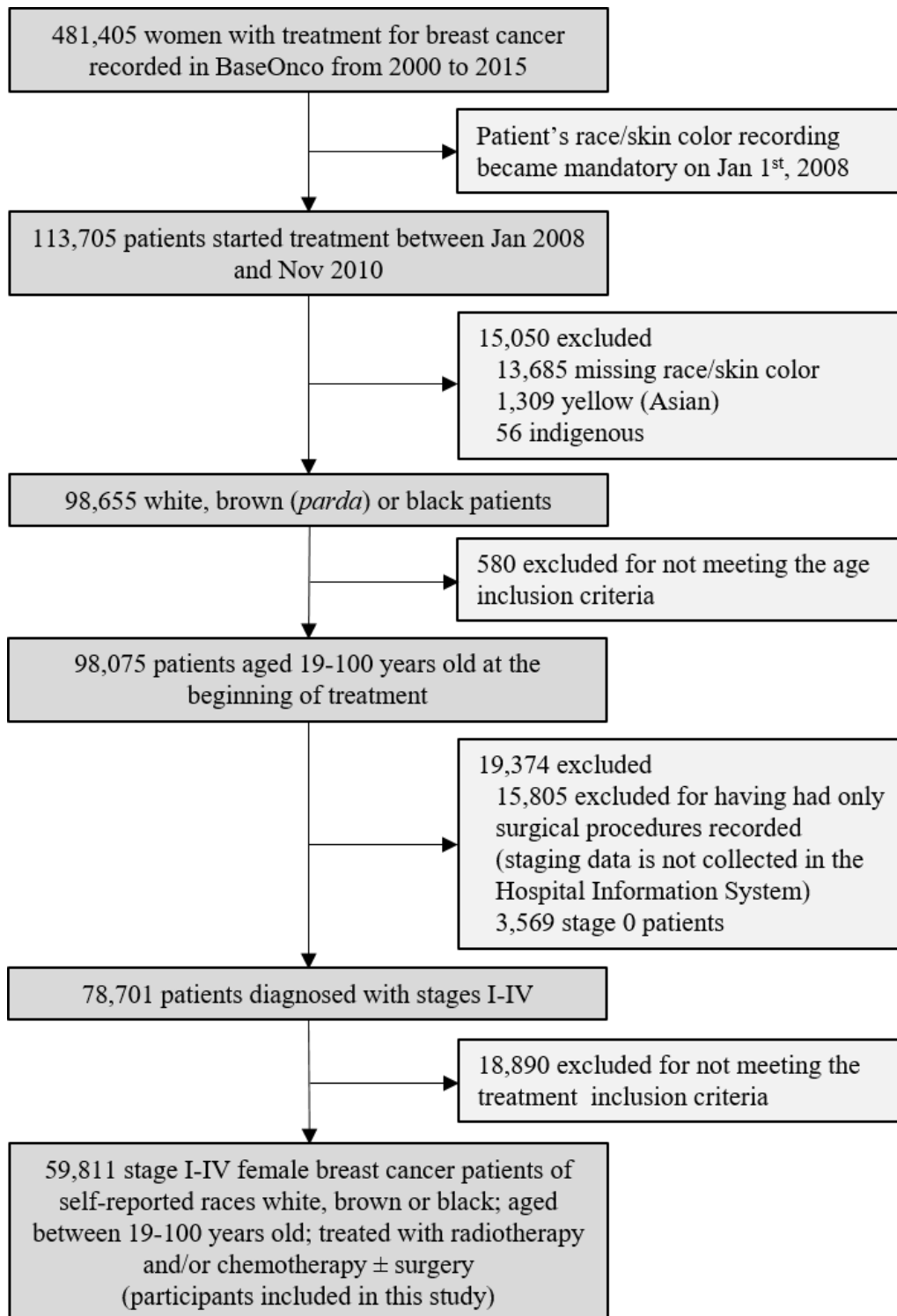


Figure 1. Participant selection

Table 1. Characteristics of the breast cancer patients included in the study, Brazil, 2008-2015

	White (n= 37,318)	Brown (n= 18,779)	Black (n= 3,714)	p- value	All (n= 59,811)
Age at treatment start				<0.05	
Mean (SD)	55.3 (12.9)	53.2 (12.8)	54.1 (12.6)		54.6 (12.8)
19-39	3,805 (10.2)	2,550 (13.6)	455 (12.2)		6,810 (11.4)
40-49	9,538 (25.6)	5,403 (28.8)	959 (25.8)		15,900 (26.6)
50-59	10,393 (27.8)	5,213 (27.7)	1,060 (28.5)		16,666 (27.9)
60-69	8,020 (21.5)	3,468 (18.5)	771 (20.7)		12,259 (20.5)
70-79	4,258 (11.4)	1,676 (8.9)	391 (10.5)		6,325 (10.6)
80+	1,304 (3.5)	469 (2.5)	391 (2.3)		1,851 (3.1)
Stage at diagnosis				<0.05	
I	6,149 (16.5)	2,229 (11.9)	380 (10.2)		8,758 (14.6)
II	13,028 (34.9)	6,125 (32.6)	1,096 (29.5)		20,249 (33.8)
III	14,624 (39.2)	8,699 (46.3)	1,822 (49.0)		25,145 (42.0)
IV	3,517 (9.4)	1,726 (9.2)	416 (11.3)		5,659 (9.6)
Comorbidities in the 1st year (Elixhauser score)				<0.05	
0	36,085 (96.7)	18,235 (97.1)	3,570 (96.1)		57,890 (96.8)
1	1,165 (3.1)	513 (2.7)	130 (3.5)		1,808 (3.0)
2	67 (0.2)	29 (0.2)	12 (0.3)		108 (0.2)
3	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)		5 (0.0)
Chemotherapy				<0.05	
Yes	29,564 (79.2)	15,383 (82.0)	3,081 (83.0)		48,028 (80.7)
No	7,754 (20.8)	3,396 (18.0)	633 (17.0)		11,783 (19.7)
Radiotherapy				<0.05	
Yes	27,089 (72.6)	13,507 (71.9)	2,570 (69.2)		43,166 (72.2)
No	10,229 (27.4)	5,272 (28.1)	1,144 (30.8)		16,645 (27.8)
Surgery				<0.05	
Conservative	6,560 (17.6)	2,847 (15.2)	554 (14.9)		9,961 (16.6)
Mastectomy	9,676 (25.9)	5,453 (29.0)	1,133 (30.5)		16,262 (27.2)
No	21,082 (56.5)	10,479 (55.8)	2,027 (54.6)		33,588 (56.2)

(Table 1 continues on next page)

Table 1. Characteristics of the breast cancer patients included in the study, Brazil, 2008-2015

	White (n= 37,318)	Brown (n= 18,779)	Black (n= 3,714)	p-value	All (n= 59,811)
Hormone therapy				<0.05	
Yes	24,066 (64.5)	10,724 (57.1)	2,055 (55.3)		36,845 (61.6)
No	13,252 (35.5)	8,055 (42.9)	1,659 (44.7)		22,966 (38.4)
Region of residence at diagnosis				<0.05	
North	387 (1.0)	1,554 (8.3)	68 (1.8)		2,009 (3.5)
Northeast	3,942 (10.6)	7,698 (41.0)	723 (19.5)		12,363 (20.7)
Midwest	1,516 (4.1)	1,697 (9.0)	182 (4.9)		3,395 (5.6)
Southeast	20,029 (53.7)	7,335 (39.0)	2,386 (64.2)		29,750 (49.7)
South	11,444 (30.6)	495 (2.7)	355 (9.6)		12,294 (20.5)
Started treatment in different State of residence				<0.05	
Yes	722 (1.9)	563 (3.0)	72 (1.9)		1,357 (2.3)
No	36,596 (98.1)	18,216 (97.0)	3,642 (98.1)		58,454 (97.7)
Year of treatment start				<0.05	
2008	13,062 (35.0)	6,327 (33.7)	1,217 (32.8)		20,606 (34.4)
2009	12,744 (34.1)	6,392 (34.0)	1,283 (34.5)		20,419 (34.1)
2010 (until Nov 30)	11,512 (30.9)	6,060 (32.3)	1,214 (35.7)		18,786 (31.5)
Human development index of the municipality of residence				<0.05	
0.000-0.499	2 (0.0)	8 (0.0)	1 (0.0)		11 (0.0)
0.500-0.599	583 (1.6)	1,599 (8.6)	144 (3.9)		2,326 (3.9)
0.600-0.699	4,067 (10.9)	4,218 (22.6)	557 (15.0)		8,842 (14.8)
0.700-0.799	23,738 (63.7)	10,388 (55.6)	2,406 (64.9)		36,532 (61.2)
>0.799	8,888 (23.8)	2,456 (13.2)	600 (16.2)		11,944 (20.1)
Data missing	40 (0.1)	110 (0.6)	6 (0.2)		156 (0.3)

(Table 1 continues on next page)

Table 1. Characteristics of the breast cancer patients included in the study, Brazil, 2008-2015

	White (n= 37,318)	Brown (n= 18,779)	Black (n= 3,714)	p- value	All (n= 59,811)
Typology of the municipality of residence†				<0.05	
Rural and remote	80 (0.2)	144 (0.8)	15 (0.4)		239 (0.4)
Rural adjacent to an urban area	3,601 (9.6)	2,079 (11.1)	271 (7.3)		5,951 (10.0)
Intermediate and remote	28 (0.1)	61 (0.3)	5 (0.1)		94 (0.2)
Intermediate and adjacent to an urban area	1,806 (4.8)	1,003 (5.4)	155 (4.2)		2,964 (5.0)
Urban	31,763 (85.3)	15,382 (82.4)	3,262 (88.0)		50,407 (84.4)
Data missing	40 (0.1)	110 (0.6)	6 (0.2)		156 (0.3)

Data are n (%) unless otherwise indicated. Percentages for categories consider patients with available information. Percentages for “Data missing” refer to the total number of patients. *Combined treatments may have been performed in any order. ☐ Considers patients ever submitted to mastectomy † Municipalities were classified according to its population size and density (rural, intermediate or urban) and geographic isolation index (remote or adjacent).

Overall and disease-specific five-year survival probabilities were 0.73 (95%CI 0.72-0.73) and 0.78 (95%CI 0.78-0.78), with differences among race/skin color groups (figure 2). Five-year disease-specific survival was, respectively, 0.95 (95%CI 0.95-0.96) for stage I; 0.89 (95%CI 0.88-0.89) for stage II; 0.71 (95%CI 0.70-0.71) for stage III; and 0.42 (95%CI 0.41-0.44) for stage IV. With exception of stage I patients, survival of black women was lower than survival of brown and white women, and the difference was higher the more advanced the disease at diagnosis (figure 3).

Disease-specific survival probabilities for the three race/skin color groups was lower for patients from the youngest and oldest age groups. As shown in figure 3, the survival probability difference between the white skin color group and the black skin color group increases from stage I to stage IV. Treatment wise, patients submitted to conservative surgery presented higher survival probability when compared to patients submitted to mastectomy or not submitted to surgery; and patients submitted to hormonal therapy presented higher survival than those not submitted to it, irrespective of race/skin color for the whole cohort (table 2).

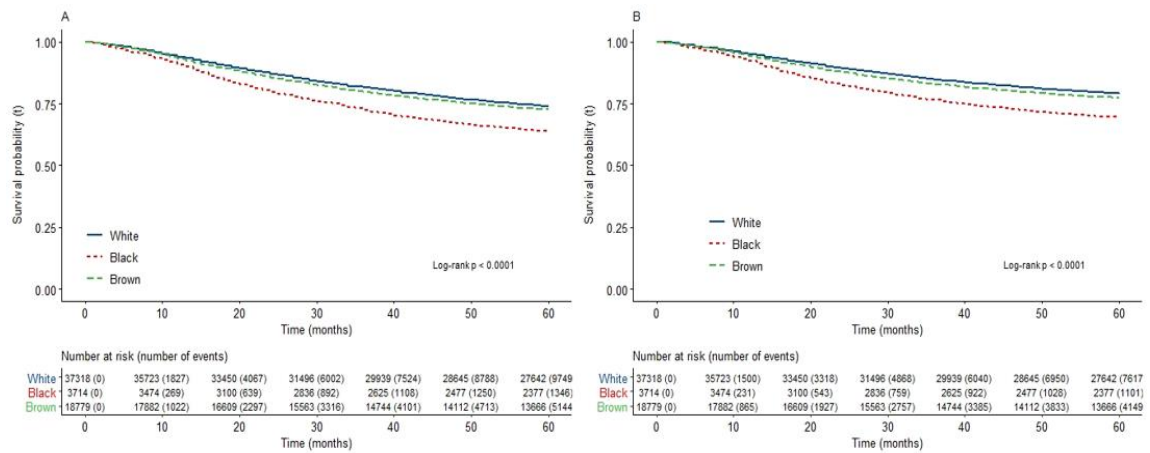


Figure 2. Kaplan-Meier curves of breast cancer 5-year survival from treatment start to death by any cause (A) or censorship, and from treatment start to disease-related death (B) or censorship of patients treated by SUS according to race/skin color, Brazil, 2008-15

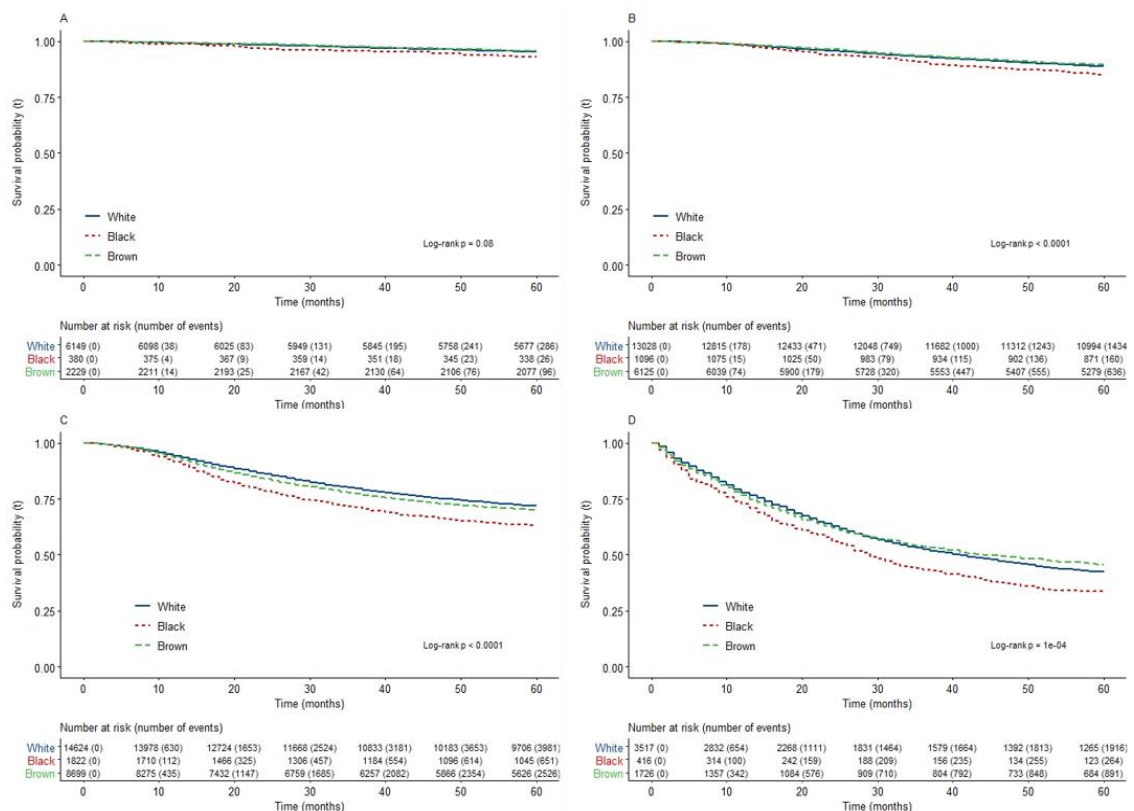


Figure 3. Kaplan-Meier curves of breast cancer 5-year survival from start of treatment to cancer-related death or censorship of stage I (A), stage II (B), stage III (C), and stage IV (D) patients treated by SUS according to race/skin color, Brazil, 2008-15

In all five geographical regions of the county, the five-year cancer specific survival probability of black skin color women was the lowest. In the North and Midwest regions the highest survival probability was observed for the brown skin color group, which represents 77% and 50% of the study population in these regions, respectively. In the South region there was no difference in five-year survival probability of black and brown skin color groups (figure S1 and figure S2). For white and brown skin women there was a tendency of increased survival with increase of HDI. Black women living in intermediate and remote municipalities presented the worst survival, however this estimate is fragile since only 5 (0.1%) black skin patients resided in such municipalities (table 2).

In all five geographical regions of the county, the five-year cancer specific survival probability of black skin color women was the lowest. In the North and Midwest regions the highest survival probability was observed for the brown skin color group, which represents 77% and 50% of the study population in these regions, respectively. In the South region there was no difference in five-year survival probability of black and brown skin color groups (figure S1 and figure S2). For white and brown skin women there was a tendency of increased survival with increase of HDI. Black women living in intermediate and remote municipalities presented the worst survival, however this estimate is fragile since only 5 (0.1%) black skin patients resided in such municipalities (table 2).

Table 2. Five-year disease-specific survival probabilities of breast cancer patients treated by Sistema Único de Saúde, by race/skin color, Brazil, 2008-15

	White (n= 37,318)			Brown (n= 18,779)			Black (n= 3,714)		
	SP	95%CI	Log-rank p-value	SP	95%CI	Log-rank p-value	SP	95%CI	Log-rank p-value
Race/skin color	0.79	0.79-0.80		0.77	0.77-0.78		0.70	0.68-0.71	
Age at treatment start			<0.001			<0.001			<0.001
19-39	0.74	0.73-0.75		0.72	0.70-0.74		0.63	0.58-0.67	
40-49	0.82	0.81-0.83		0.79	0.78-0.80		0.73	0.70-0.76	
50-59	0.80	0.79-0.81		0.78	0.76-0.79		0.69	0.67-0.72	
60-69	0.80	0.79-0.81		0.79	0.78-0.81		0.71	0.68-0.74	
70-79	0.78	0.77-0.79		0.77	0.75-0.79		0.70	0.65-0.74	
80+	0.67	0.65-0.70		0.75	0.71-0.79		0.56	0.45-0.69	
Stage at diagnosis			<0.001			<0.001			<0.001
I	0.95	0.95-0.96		0.96	0.95-0.96		0.93	0.90-0.96	
II	0.89	0.88-0.89		0.89	0.89-0.90		0.85	0.83-0.87	
III	0.72	0.71-0.73		0.70	0.69-0.71		0.63	0.61-0.65	
IV	0.42	0.41-0.44		0.46	0.43-0.48		0.34	0.29-0.39	
Comorbidities in the 1st year (Elixhauser score)			<0.001			<0.001			0.002
0	0.79	0.79-0.80		0.78	0.77-0.78		0.70	0.68-0.72	
1+	0.74	0.71-0.76		0.71	0.67-0.75		0.59	0.51-0.68	
Chemotherapy			<0.001			<0.001			<0.001
Yes	0.76	0.76-0.77		0.75	0.74-0.75		0.67	0.66-0.69	
No	0.89	0.89-0.90		0.89	0.88-0.90		0.80	0.77-0.83	

(Table 2 continues on next page)

Table 2. Five-year disease-specific survival probabilities of breast cancer patients treated by Sistema Único de Saúde, by race/skin color, Brazil, 2008-15

	White (n= 37,318)			Brown (n= 18,779)			Black (n= 3,714)		
	SP	95%CI	Log-rank p-value	SP	95%CI	Log-rank p-value	SP	95%CI	Log-rank p-value
Radiotherapy			<0.001			<0.001			<0.001
Yes	0.82	0.82-0.83		0.80	0.80-0.81		0.73	0.71-0.74	
No	0.71	0.70-0.72		0.70	0.69-0.71		0.63	0.60-0.66	
Surgery			<0.001			<0.001			<0.001
Conservative	0.88	0.87-0.90		0.86	0.85-0.87		0.82	0.79-0.85	
Mastectomy	0.75	0.74-0.76		0.74	0.73-0.75		0.67	0.64-0.70	
No	0.78	0.78-0.79		0.77	0.76-0.78		0.68	0.66-0.70	
Hormone therapy			<0.001			<0.001			<0.001
Yes	0.86	0.86-0.87		0.85	0.85-0.86		0.80	0.79-0.82	
No	0.66	0.65-0.67		0.67	0.66-0.68		0.56	0.53-0.58	
Region of residence at diagnosis			<0.001			0.002			0.003
North	0.64	0.60-0.70		0.79	0.76-0.81		0.52	0.41-0.66	
Northwest	0.76	0.75-0.78		0.78	0.77-0.79		0.67	0.64-0.71	
Midwest	0.71	0.69-0.74		0.76	0.74-0.78		0.70	0.63-0.77	
Southwest	0.80	0.79-0.81		0.78	0.77-0.79		0.71	0.69-0.73	
South	0.80	0.79-0.81		0.70	0.66-0.74		0.68	0.64-0.73	
Started treatment in different State of residence			0.9			0.6			0.6
Yes	0.80	0.77-0.83		0.77	0.73-0.80		0.68	0.57-0.80	
No	0.79	0.79-0.80		0.77	0.77-0.78		0.70	0.68-0.71	

(Table 2 continues on next page)

Table 2. Five-year disease-specific survival probabilities of breast cancer patients treated by Sistema Único de Saúde, by race/skin color, Brazil, 2008-15

	White (n= 37,318)			Brown (n= 18,779)			Black (n= 3,714)		
	SP	95%CI	Log-rank p-value	SP	95%CI	Log-rank p-value	SP	95%CI	Log-rank p-value
Human development index of the municipality of residence†			<0.001			0.006			0.3
<0.600	0.70	0.66-0.73		0.77	0.75-0.79		0.65	0.57-0.73	
0.600-0.699	0.77	0.76-0.78		0.76	0.75-0.78		0.68	0.64-0.72	
0.700-0.799	0.80	0.79-0.80		0.77	0.76-0.78		0.70	0.68-0.72	
>0.799	0.79	0.78-0.79		0.80	0.78-0.82		0.70	0.67-0.74	
Typology of the municipality of residence†			0.07			0.1			<0.001
Urban	0.79	0.79-0.79		0.77	0.77-0.78		0.70	0.68-0.72	
Intermediate and adjacent to an urban area	0.80	0.78-0.82		0.79	0.76-0.82		0.67	0.60-0.75	
Intermediate and remote	0.78	0.64-0.95		0.71	0.61-0.84		0.20	0.03-1.00	
Rural adjacent to an urban area	0.80	0.79-0.81		0.77	0.75-0.79		0.67	0.62-0.73	
Rural and remote	0.69	0.60-0.80		0.71	0.63-0.79		0.67	0.47-0.95	

CI= confidence interval· SP= survival probability· Q= quintile·*Combined treatments may have been performed in any order· † We joined patients from the very low (0.000-0.499) and low human (0.500-0.599) development indexes in the level <0.600

In the adjusted model for the whole cohort, black women presented 36% higher risk of cancer-related death than white women. Women living in the North and Midwest geographical regions, in municipalities with the two lowest HDI levels, and in municipalities adjacent to urban areas presented a higher risk of death when compared to the corresponding reference levels. As for the proximal variables, patients of the younger (18-39 years old) and the oldest age groups (70-79 and 80+ years old) presented a higher risk of death when compared to the reference age group of 50-59 years old. Patients diagnosed in advanced stages and patients with Elixhauser comorbidities presented a

higher risk of cancer-related death (figure 4 and table S1). The examination of the Schoenfeld residuals revealed that the proportional hazard assumption was not violated.

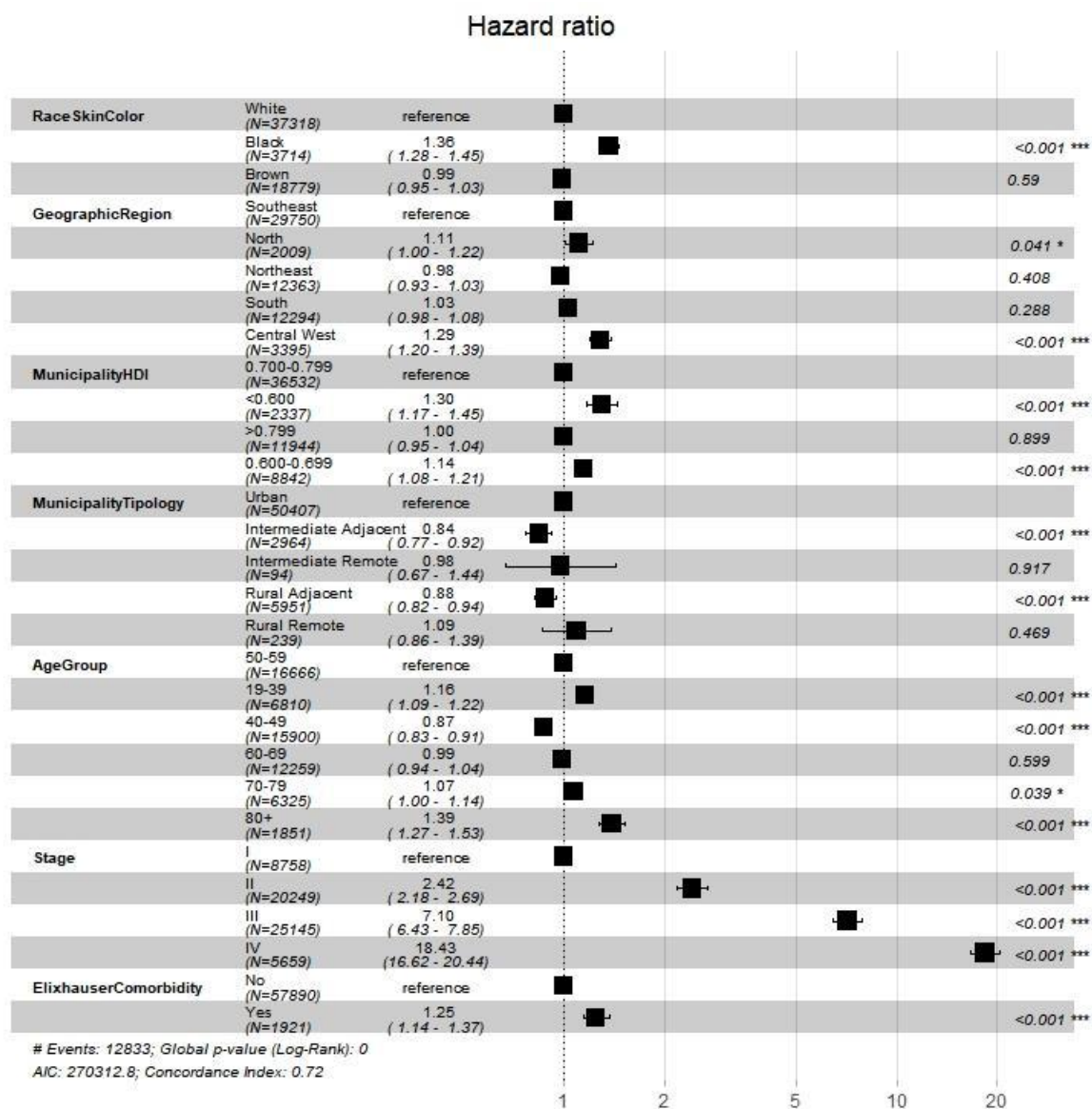


Figure 4. Forest plot of the hazard ratios with 95% confidence intervals by variables included in the final adjusted model.

6.1.5 Discussion

In this study we showed that among women who initiated treatment for breast cancer by the Sistema Único de Saúde between 2008 and 2010, black women presented a lower five-year cancer-specific survival probability than white women. There was no difference between brown and white skin color groups in survival probability. Race/skin color remained a significant survival predictor in the final regression model, along with stage

at diagnosis, Elixhauser comorbidity, age group, geographic region of residence and the HDI and urban/rural typology of the municipality of residence.

Women from the North and the Midwest regions presented higher risk of death from cancer when compared to the Southeast region. When we analyzed the five-year survival probability per race/skin color we observed that although black skin color group consistently presented the lowest probability of death than the other groups across geographical regions, the best results were not always observed for the white skin color group – for instance, in the North and in the Midwest regions the brown skin color group presented the best result. Also, the magnitude of the differences between groups varied among regions. In 2008 the Brazilian Institute of Geography and Statistics conducted the Pesquisa das Características Étnico-raciais da População (PCERP) in one state of each geographic region of the country and the Federal District. When respondents were asked to inform their race/skin color, up to 80 different terms arose. This contrasts with the five possible options available for inhabitants to assign themselves in official documents. Another interesting finding of the survey is that 63.7% of the study sample responded “yes” to the question: “In your opinion, in Brazil, are people's lives influenced by their skin color or race?”. Amazonas, one state of the North region presented the lower percentage of positive answers (54.8%), and the Federal District, part of the Midwest region, the highest (77%). In Amazonas and the Federal District more men than women recognized the influence of skin color, the opposite was found in the other states.²⁶

In our study we chose to respect the race/skin color women self-reported. If we had joined brown and black women, as some authors have done,²⁷ we would probably not see differences in survival, given the relatively small number of self-reported black women in the cohort. This decision interfered in our ability to perform direct comparisons with other countries. Nevertheless, it is important to note that race is a construct with different and ever changing meaning in each country/region, and that while in the USA race is strongly related to ancestry, in Brazil this appears to be less important than physical aspects and self-perception of social position.²⁸

A study with data of SEER Program ranging from 2004-2014, revealed that black women were less likely to be diagnosed with stage I cancer than non-Hispanic white women in all age groups, and that the risk of death was higher for black women. The authors suggest

that biological features account for much of the difference.²⁹ In our study, hormone therapy was less used by black and brown women which may indicate a lower frequency of hormone receptor positive tumors in these groups of patients. However, although black women present more aggressive and difficult to treat disease than white women in the United States,³⁰ in Brazil where population is highly mixed, this is yet to be shown. Anyway, even if biological factors are involved in the observed difference in survival, we believe that they would contribute only a small part in the result.

In this sense we emphasize the use of race/skin color in this study as a “risk marker”, and important for policy-making, rather than a “risk factor”, where a causal relationship may be suggested.^{28,31,32} The reasons why survival is lower for black women are multifactorial, and in addition to the relationship with socioeconomic position, it has to do with racial discrimination that interferes with the women's perception of herself, and with the perception and treatment of health professionals and the health system as a whole.²⁸

In our study, the survival difference between white and black women increased from stage I to IV, suggesting that early detection could be one way to decrease inequity in survival results. This result is aligned with previous research.⁸ In Brazil, guidelines for early detection of breast cancer recommend, in addition to actions for early diagnosis, mammographic screening. These recommendations are based on results achieved in developed countries,³³ and national data indicate that this strategy has not been effective.⁹ Inequities in access to breast cancer screening were acknowledged,³⁴ and in 2017 the federal law that warrants mammography screening was altered to establish active search of women facing social, geographical or cultural access barriers, however it is pending regulation.³⁵

Differences in treatment experiences are also thought to explain the racial differences in survival. In 2012, the Brazilian parliament issued “The 60 days law”, establishing this as the maximum interval from diagnosis to treatment initiation in SUS. A cohort study with women diagnosed with breast cancer between 2011 and 2013 revealed that a delay of 60 days or more between diagnosis and start of treatment negatively affected 3-year survival, but not 5-year survival.³⁶ Data from the Registros Hospitalares de Cancer (RHC) of 2000 to 2011, revealed that among other factors, being non-white increased the chance of an interval of 60 days or more between diagnosis and treatment initiation.³⁷ This was also

reported in a Southeast state capital, where women in greater vulnerability, non-white with less years of schooling, were more likely to suffer delay between diagnosis and the start of treatment.³⁸ Because of unavailability of data, we were unable to explore in depth treatment-related factors that could have contributed to the racial difference in survival, such as use of inappropriate chemotherapy and radiotherapy regimens, appropriateness of surgical procedure, and treatment delays. Also, we were unable to explore socioeconomic status and schooling,

Our study has some limitations. We understand that relative survival analysis eliminates the influence of other causes of death from the results, however because of the unavailability of race/skin color life tables we were unable to perform such analysis. Thus, we opted to use cancer specific survival instead of all-cause survival. Another limitation is the fact that as BaseOnco derived from two SUS administrative databases that collect treatment production, our survival analysis considered treatment initiation date, not diagnosis date, as commonly done in population-based registry studies. As there are probably treatment access differences between skin color groups, we believe the difference in survival we found would be greater if we were analyzing data from a registry. Also, because of the nature of these databases, we lack detailed information on patient characteristics that could have helped explain survival differences among races/skin colors, such as income, educational level, and tumor subtype. This study included women who started treatment between 2008 and 2010, however, we have no reason to believe that the scenario presented has changed. In fact, recent studies show racial inequities in health care access and mortality from COVID-19.^{39,40}

Cancer is an increasing burden to low- and middle-income countries, where health problems compete for a limited budget, in an environment where health as a whole is not always a priority in public spending. The economic recession derived from the COVID-19 pandemic will force great budgetary constraints and challenge health managers to reorganize health policies focusing on maximum efficiency. This study has shown lower survival for black women, information that should be used in the reformulation of health policies. Also, we have shown that the breast cancer survival difference between black and white women is higher for individuals diagnosed in advanced stages, suggesting early detection as a way to decrease this health inequality.

6.1.6 Data sharing agreements

Deidentified data can be made available in accordance with the Universidade Federal de Minas Gerais data-sharing policies upon reasonable request to the database holders (MLC and AAGJ).

6.1.7 References

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2020.
2. Instituto Nacional de Câncer. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. 2019.
3. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6):229–39.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb;caac.21660.
5. INCA. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
6. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet (London, England).* 2018 Mar;391(10125):1023–75.
7. Britt KL, Cuzick J, Phillips K-A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2020;20(8):417–36. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
8. Nogueira MC, Guerra MR, Cintra JRD, Corrêa CSL, Fayer VA, Bustamante-Teixeira MT. Disparidade racial na sobrevivência em 10 anos para o câncer de mama: uma análise de mediação usando abordagem de respostas potenciais . Vol. 34, *Cadernos de Saúde Pública* . scielo ; 2018.
9. Dos-Santos-Silva I, De Stavola BL, Renna Junior NL, Nogueira MC, Aquino EML, Bustamante-Teixeira MT, et al. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001-14: a case only analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2019 Jun;7(6):e784–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097280>
10. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol.* 2012

Mar;13(3):e95–102.

11. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* (London, England). 2019 Jul;394(10195):345–56.
12. Porto MAT, Teixeira LA, Silva RCF da. Aspectos Históricos do Controle do Câncer de Mama no Brasil. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2013;59(3):331–9. Available from: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_59/v03/pdf/03-artigo-aspectos-historicos-controle-cancer-mama-brasil.pdf
13. Chehuen Neto JA, Fonseca GM, Brum IV, dos Santos JLCT, Rodrigues TCGF, Paulino KR, et al. [The National Comprehensive Health Policy for the Black Population: implementation, awareness and socioeconomic aspects from the perspective of this ethnic group]. *Cien Saude Colet*. 2015 Jun;20(6):1909–16.
14. Clegg LX, Li FP, Hankey BF, Chu K, Edwards BK. Cancer survival among US whites and minorities: a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Program population-based study. *Arch Intern Med*. 2002 Sep;162(17):1985–93.
15. Deshpande AD, Jeffe DB, Gnerlich J, Iqbal AZ, Thummalakunta A, Margenthaler JA. Racial disparities in breast cancer survival: an analysis by age and stage. *J Surg Res*. 2009 May;153(1):105–13.
16. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224064.
17. Oliveira BMC, Kubiak F. Racismo institucional e a saúde da mulher negra: uma análise da produção científica brasileira . Vol. 43, *Saúde em Debate* . scielo ; 2019. p. 939–48.
18. Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. *As Causas Sociais das Iniquidades em Saúde no Brasil* [Internet]. 2008. Available from: <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/Determinantes-de-Saude-causas-sociais-iniquidade-2009.pdf>
19. Junior AAG, Acurcio FA, Reis A, Santos N, Ávila J, Dias LV, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci* [Internet]. 2018 Nov 14;3(1 SE-Research Articles). Available from: <https://ijpds.org/article/view/446>
20. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio F de A, Meira Júnior W, et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico . Vol. 24, *Revista Brasileira de Estudos de População* . scielo ; 2007. p. 163–7.
21. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998 Jan;36(1):8–27.

22. PNUD, IPEA, FJP. O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro [Internet]. 2013. 95 p. Available from: atlasbrasil.org.br/acervo/biblioteca#publicacoes
23. IBGE. Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação [Internet]. IBGE, Coordenação de geografia, editors. 2019. 78 p. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2100643>
24. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria; 2019. Available from: <https://www.r-project.org/>
25. Wickham H, Navarro D, Pedersen TL. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis [Internet]. New York; 2016. Available from: <https://ggplot2-book.org/#welcome>
26. Petrucelli JL, Saboia AL. Características Étnico-Raciais da População - Classificações e Identidades. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013. 208 p.
27. Guerra MR, Silva GA e, Nogueira MC, Leite ICG, Oliveira R de VC de, Cintra JRD, et al. Breast cancer survival and health inequities. *Cad Saude Publica*. 2015 Aug;31(8):1673–84.
28. Travassos C, Williams DR. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cad Saude Publica*. 2004;20(3):660–78.
29. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA*. 2015 Jan;313(2):165–73.
30. Daly B, Olopade OI. A perfect storm: How tumor biology, genomics, and health care delivery patterns collide to create a racial survival disparity in breast cancer and proposed interventions for change. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(3):221–38.
31. Osborne NG, Feit MD. The Use of Race in Medical Research. *JAMA*. 1992 Jan;267(2):275–9.
32. Ioannidis JPA, Powe NR, Yancy C. Recalibrating the Use of Race in Medical Research. *JAMA*. 2021 Feb;325(7):623–4.
33. Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MDPE, Sant’Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. *Cad Saude Publica*. 2018;34(6):e00074817.
34. Silva GAE, Souza-Júnior PRB de, Damacena GN, Szwarcwald CL. Early detection of breast cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. *Rev Saude Publica*. 2017 Jun;51(suppl 1):14s.
35. Brasil, Atos do Poder Legislativo. Lei nº 11.664, de 29 de abril de 2008. Dispõe

sobre a efetivação de ações de saúde que assegurem a prevenção, a detecção, o tratamento e o seguimento dos cânceres do colo uterino e de mama, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Of [da República Fed do Bras. 2008;82:Seção 1, 1.

36. Silva IF d., Monteiro SDO, Koifman RJ. Delays on Breast Cancer Treatment in Brazil: Implications on Survival. *J Glob Oncol* [Internet]. 2018 Sep 28;4(Supplement 2):64s-64s. Available from: <https://doi.org/10.1200/jgo.18.59700>
37. Medeiros GC, Bergmann A, Aguiar SS de, Thuler LCS. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil . Vol. 31, *Cadernos de Saúde Pública* . scielo ; 2015. p. 1269–82.
38. Cabral ALLV, Giatti L, Casale C, Cherchiglia ML. Social vulnerability and breast cancer: differentials in the interval between diagnosis and treatment of women with different sociodemographic profiles. *Cien Saude Colet*. 2019 Feb;24(2):613–22.
39. de Souza Santos D, de Oliveira Menezes M, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Knobel R, Katz L, et al. Disproportionate Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Among Pregnant and Postpartum Black Women in Brazil Through Structural Racism Lens. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Jun 1;72(11):2068–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1066>
40. Marinho MF, Torrens A, Teixeira R, Brant LCC, Malta DC, Nascimento BR, et al. Racial disparity in excess mortality in Brazil during COVID-19 times. *Eur J Public Health* [Internet]. 2021 Jun 17; Available from: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab097>

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência do câncer de mama tem aumentado no Brasil e em países em desenvolvimento da América Latina e Caribe (BRAY *et al.*, 2018). Apesar de fatores de risco para a doença serem conhecidos, nenhuma medida de saúde foi capaz de demonstrar redução do risco absoluto do desenvolvimento do câncer de mama. Por isso, existe consenso de que a detecção precoce é a principal forma de se combater a doença, que quando diagnosticada em fase inicial e tratada de forma oportuna tem bom prognóstico (ANDERSON *et al.*, 2008). No país, o controle do câncer de mama é reconhecido como prioridade em saúde pública desde os primórdios da implementação do Sistema Único de Saúde (PORTO; TEIXEIRA; FERREIRA DA SILVA, 2013). Com o intuito de auxiliar na avaliação e reorientação das políticas e diretrizes de câncer de mama, esta tese avaliou a proporção de diagnóstico em estágio avançado da doença no Brasil e demais países da América Latina e Caribe e a sobrevivência de mulheres tratadas pelo SUS tendo como prisma a iniquidade racial.

A revisão sistemática com metanálise mostrou que a proporção de diagnósticos em estágio avançado da doença é alta na América Latina e Caribe, de aproximadamente 40%. Entretanto, esse resultado apresentou alta heterogeneidade, que não foi explicada pelas variáveis incluídas na metarregressão. Um dos fatores que podem ter contribuído para a heterogeneidade é que, com exceção do Brasil e outros poucos, os países foram representados por vários estudos com população relativamente reduzida e provavelmente heterogênea entre si.

Os países da América Latina e Caribe compartilham várias características socioculturais e econômicas, especialmente na história recente, tendo vários países passado por governos autoritários (MACHADO; LIMA, 2017). Entretanto, os sistemas de saúde desenvolveram-se de forma independente e possuem estruturas e coberturas diferenciadas, com semelhanças, como a prevalência de modelos segmentados (VIANA; FONSECA; DA SILVA, 2017). Além disso, observa-se variação na distribuição de renda, geralmente injusta, e na composição racial da população (COMISIÓN ECONÓMICA PARA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE - CEPAL, 2019). Essas características provavelmente também contribuíram para a heterogeneidade da estimativa.

No Brasil, a proporção de mulheres diagnosticadas com câncer de mama avançado apresentou tendência à queda, mas ainda é alta, de mais de 40% no estudo mais recente incluído na revisão sistemática que avaliou dados dos Registros Hospitalares de Câncer de 2000-2011 (MEDEIROS *et al.*, 2015). Pesquisa com dados de 2004 a 2014 mais recentes da mesma base de dados mostrou estabilidade dessa proporção e informou que mulheres negras (pardas e pretas) têm mais probabilidade de serem diagnosticadas com doença avançada do que mulheres brancas (DOS-SANTOS-SILVA *et al.*, 2019).

A presença de desigualdades em saúde injustas, ou seja, de iniquidades em saúde, sinaliza uma sociedade de alicerces fracos, na qual um indivíduo é “mais cidadão” que o outro. No *ranking* de indicadores sociais e de saúde, as mulheres negras frequentemente estão em último lugar, sendo os indivíduos “menos cidadãos” de todos, pois aliam a iniquidade de gênero à iniquidade racial. Ao avaliar o câncer de mama feminina, é possível isolar a vertente racial dessa situação. O estudo de coorte não concorrente que compõe essa tese junta-se à escassa literatura sobre a saúde da mulher negra no país (OLIVEIRA; KUBIAK, 2019).

Ao avaliar as mulheres que iniciaram o tratamento para câncer de mama no SUS entre 2008 e 2010 da BaseOnco, foi possível observar que maior proporção de pretas foi diagnosticada em estágio avançado da doença comparadas a pardas e brancas. Em relação à renda, foi possível constatar que aproximadamente metade das mulheres autodeclaradas pretas e pardas vivia em setores censitários com as mais baixas rendas médias *per capita*, enquanto que para mulheres brancas esse percentual foi de aproximadamente 35%. Esse dado refere-se ao subgrupo de pacientes do Sudeste, região na qual residia a maioria das pacientes do estudo e que apresentava o segundo maior preenchimento desse dado na BaseOnco.

O principal achado do estudo é que a sobrevida específica em cinco anos, avaliada desde o início do tratamento até a morte por câncer ou censura, foi diferente entre pretas e brancas e que a diferença entre esses grupos foi maior quanto mais avançada a doença. Esses fatos sugerem que a adoção de políticas de detecção precoce específicas para as mulheres pretas pode ser uma maneira de diminuir a iniquidade racial detectada. No país, as diretrizes de detecção precoce do câncer de mama recomendam, além de ações para o diagnóstico precoce, o rastreamento mamográfico. Essas recomendações apoiam-se em resultados alcançados em

países desenvolvidos (MIGOWSKI *et al.*, 2018), sendo que dados nacionais indicam que essa estratégia não tem sido efetiva no Brasil (DOS-SANTOS-SILVA *et al.*, 2019).

O câncer de mama afeta a vida de milhares de mulheres no Brasil e no mundo. É um problema de saúde pública que deve ser enfrentado com seriedade pelos governos. Os resultados desta investigação apoiam a revisão da estratégia de enfrentamento no país, na medida em que evidenciam a alta proporção de diagnósticos em estágio avançado da doença e que demonstram que se esse problema for mais bem endereçado, a iniquidade racial em relação à sobrevivência pode ser mitigada.

REFERÊNCIAS

- ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 17 Mar. 2018.
- AMARAL, P. *et al.* **Distribuição Espacial de equipamentos de mamografia no Brasil**. [s.l.] UFMG, 2014. Disponível em: <<https://diamantina.cedeplar.ufmg.br/2014/site/arquivos/distribuicao-espacial-de-equipamentos-de-mamografia-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ANDERSON, B.O. *et al.* Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. **Cancer**, v. 113, n. S8, p. 2221–2243, 2008.
- ARCAYA, M.C.; ARCAYA, A.L.; SUBRAMANIAN, S.V. Inequalities in health: definitions, concepts, and theories. **Global Health Action**, v. 8, p. 27106, 24 Jun. 2015.
- ASCO - AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. **Breast Cancer: Stages** | Cancer.Net. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>>. Acesso em: 10 Jan. 2018.
- AYALA, A.M.L. Sobrevida de mulheres com câncer de mama, de uma cidade no sul do Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 65, n. 4, 2012.
- BAIROS, F.S. *et al.* Racial inequalities in access to women's health care in southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2011001200008>>. Acesso em: fevereiro de 2020.
- BARRETO, M.L. Desigualdades em saúde: uma perspectiva global. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017227.02742017>>. Acesso em: fevereiro de 2020.
- BATISTA, L.E.; MONTEIRO, R.B.; MEDEIROS, R.A. Iniquidades raciais e saúde: o ciclo da política de saúde da população negra. **Saúde em Debate**, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-11042013000400016>>. Acesso em: janeiro de 2020.
- BENCHIMOL, E.I. *et al.* The Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. **PLoS medicine**, v. 12, n. 10, p. e1001885, Oct. 2015.
- BOCCOLINI, C.S.; CARVALHO, M.L; OLIVEIRA, M.I.C. Factors associated with exclusive breastfeeding in the first six months of life in Brazil: a systematic review. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Atos do Poder Legislativo. Lei nº 11.664, de 29 de abril de 2008. Dispõe sobre a efetivação de ações de saúde que assegurem a prevenção, a detecção, o tratamento e o seguimento dos cânceres do colo uterino e de mama, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 1, p. 1, 30 abr. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atos do Poder Legislativo. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, n. 226, p. 1, 23 nov. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atos do Poder Legislativo. Lei nº 13.522, de 27 de novembro de 2017. Altera a Lei no 11.664, de 29 de abril de 2008, para estabelecer que serão desenvolvidas estratégias intersetoriais específicas para mulheres com dificuldade de acesso às ações de saúde relativas a prevenção, detecção, tratamento e controle dos cânceres do colo uterino e de mama. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 1, p. 1, 28 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atlas on-line de mortalidade**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em: 07 mai 2020. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atos do Poder Legislativo. Lei nº 13.896, de 30 de outubro de 2019. Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasia maligna sejam realizados no prazo de 30 (trinta) dias, no caso em que especifica. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 1, p. 1, 31 out. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, v. 1, n. 81, p. 44–45, 29 abr. 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 483, de 1º de abril de 2014. Redefine a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, v. 50-52, n. 63, 2 abr 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.220, de 3 de junho de 2014. Altera o art. 3º da Portaria nº 876/GM/MS, de 16 de maio de 2013, que dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 105, p. 91, 4 jun. 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Ação para o Controle do Cânceres do Colo do Útero e da Mama 2005–2007**: diretrizes e estratégias. 28 nov 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.439 de 8 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 236, p. 80–81, 9 dez 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 252, de 19 de fevereiro de 2013. Institui a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 34, p. 71, 20 fev 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 94, p. 129–, 17 maio 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 876, de 16 de maio de 2013. Dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, n. 94, p. 135–137, 17 maio 2013c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013d.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Projeto de Decreto Legislativo (SF) nº 377, de 2015**. Disponível em: <<https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/123768>>. Acesso em: 27 abr. 2020. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. **Relatório do intervalo entre diagnóstico e início do tratamento do câncer no SUS**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//relatorio_painel_oncologia_sus_maio2020.pdf>. Acesso em: 19 maio 2020. 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Síntese das estimativas de incidência de câncer para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 28 jul. 2018. 2018.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal For Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, Nov. 2018.

BRITO, C.; PORTELA, M.C.; DE VASCONCELLOS, M.T.L. Avaliação da concordância de dados clínicos e demográficos entre autorizações de procedimento de alta complexidade oncológica e prontuários de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde no estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2005000600032>>. Acesso em: abril de 2020.

BRUM, I.V. *et al.* Metastatic breast cancer: clinicopathological features and survival according to the site of metastasis. **Medicina**, v. 50, n. 3, p. 158, 8 Jun. 2017.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cadernos de Saúde Pública**, Statistical Models Based on Counting Process, v. 18, n. 3, p. 579–594, jun. 2002.

CABRAL, A.L.L.V. *et al.* Social vulnerability and breast cancer: differentials in the interval between diagnosis and treatment of women with different sociodemographic profiles. **Ciencia & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 613–622, Feb. 2019.

CARRARA, G.F.A. *et al.* Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up. **Clinics**, v. 72, n. 3, p. 134–142, mar. 2017.

CARVALHO, M.S. *et al.* **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7476/9788575413029>>. Acesso em: fevereiro de 2020.

CHERCHIGLIA, M.L. *et al.* A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira De Estudos De População**, v. 24, n. 1, 2007.

CHUBAK, J. *et al.* Threats to validity of nonrandomized studies of postdiagnosis exposures on cancer recurrence and survival. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 19, p. 1456–1462, 2 Oct. 2013.

COLEMAN, M.P. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. **The Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 564–573, Feb. 2014.

COMISIÓN ECONÓMICA PARA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE - CEPAL. **Panorama social de América Latina 2019**. Santiago, Chile: CEPAL, 2019.

COMISSÃO NACIONAL SOBRE DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE - CNDSS. **As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil**, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7476/9788575415917>>. Acesso em: março de 2020.

CSERNI, G. *et al.* The new TNM-based staging of breast cancer. **Virchows Archiv: An International Journal Of Pathology**, v. 472, n. 5, p. 697–703, May, 2018.

DA SILVA MEDINA, I.R. **Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/tipologias-do-territorio/15790-classificacao-e-caracterizacao-dos-espacos-rurais-e-urbanos-do-brasil.html?=&t=o-que-e>>. Acesso em: 31 jan. 2020.

DIETERICH, M. *et al.* Influence of lifestyle factors on breast cancer risk. **Breast Care**, v. 9, n. 6, p. 4–4, 2014.

DOS-SANTOS-SILVA, I. *et al.* **Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001–14: a case only analysis** *The Lancet Global Health*, 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30151-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30151-2)>. Acesso em: fevereiro de 2020.

ELIXHAUSER, A. *et al.* **Comorbidity measures for use with administrative datamedical care**, 1998. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199801000-00004>>. Acesso em: dezembro de 2019.

ENG, A.; MCCORMACK, V.; DOS-SANTOS-SILVA, I. Receptor-defined subtypes of breast cancer in indigenous populations in Africa: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 9, p. e1001720, Sep. 2014.

FAYER, V.A. *et al.* Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201600040007>>. Acesso em: março de 2020.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal Of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–86, 1 Mar. 2015.

FERREIRA, A.P.S. *et al.* Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190024>>. Acesso em: novembro de 2019.

FUJIMOTO, R.H.P.; KOIFMAN, R.J.; SILVA, I.F. Survival rates of breast cancer and predictive factors: a hospital-based study from western Amazon area in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 261–273, Jan. 2019.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION. *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncology**, 27 set. 2019.

GOSS, P.E. *et al.* Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 5, p. 391–436, Apr. 2013.

GUERRA JÚNIOR, A.A.G. *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.23889/ijpds.v3i1.446>>. Acesso em: janeiro de 2020.

GUERRA, M.R. *et al.* Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 2455–2466, nov. 2009.

HUMAN DEVELOPMENT INDEX/ HUMAN DEVELOPMENT REPORTS – HDI/HDR. Disponível em: <<http://hdr.undp.org/en/content/human-development-index-hdi>>. Acesso em: 31 jan. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil**: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. Controle do câncer do colo do útero. Gestor e Profissional de Saúde. **Histórico das ações**. 2020. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/historico-das-acoes>> Acesso em: 28 jan. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **Onde tratar pelo SUS**. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/onde-tratar-pelo-sus>>. Acesso em: 28 jan. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. Controle do câncer de mama: documento de consenso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 30, n. 2, p. 77–90, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **Encontro Internacional sobre Rastreamento do Câncer de Mama – Resumos das Apresentações. Rio de Janeiro, 2009**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/161966004eb69a7eb537b7f11fae00ee/Encontro_internacional_Rastreamento_cancer_mama_resumo_cap1.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 12 jan 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro. RJ: Ministério da Saúde, 2015b.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA – IPEA. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Fundação João Pinheiro (FJP). **Atlas of Human Development in Brazil**. Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/en/>>. Acesso em: 17 set. 2019.

JEDY-AGBA, E. *et al.* Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Global Health**, v. 4, n. 12, p. e923–e935, Dec. 2016.

JUSTO, N. *et al.* A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. **The oncologist**, v. 18, n. 3, p. 248–256, 2013.

LUCIANI, S. *et al.* Cervical and female breast cancers in the Americas: current situation and opportunities for action. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, n. 9, p. 640–649, 1 Sep. 2013.

MACHADO, C.V.; LIMA, L.D. Health policies and systems in Latin America: regional identity and national singularities. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. Suppl 2, p. e00068617, 27 Jul. 2017.

MAKDISSI, F.B. *et al.* Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. **Mastology**, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.29289/2594539420190000437>>. Acesso em: janeiro de 2020.

MALTA, D.C.; MOURA, L.; BERNAL, R.T.I. Differentials in risk factors for chronic non-communicable diseases from the race/color standpoint. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 3, p. 713–725, Mar. 2015.

MCPHERSON, K. ABC of breast diseases: Breast cancer: epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ**, v. 321, n. 7261, p. 624–628, 2000.

MEDEIROS, G.C. *et al.* Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, p. 1269–1282, jun. 2015.

MEDEIROS, J.M. *et al.* Perfil epidemiológico e estudo de sobrevivência dos pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba. **PRRevista Brasileira de Mastologia**, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5327/z0104-8058201600030005>>. Acesso em: dezembro de 2019.

MIGOWSKI, A. *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00074817>>. Acesso em: outubro de 2019.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, p. 1, 1 Jan. 2015.

MORAES, A.B. *et al.* Estudo da sobrevivência de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2219–2228, 2006.

NATIONAL CANCER CONTROL PROGRAMMES - (NCCP). **Planning, implementation, management and evaluation**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/nccp/planning/en/index3.html>>. Acesso em: 11 jan. 2018.

NOGUEIRA, M.C. *et al.* Racial disparity in 10-year breast cancer survival: a mediation analysis using potential responses approach]. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 9, p. e00211717, 6 Sep. 2018.

OBJETIVOS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL - ODS. Disponível em: <<http://www.itamaraty.gov.br/pt-BR/politica-externa/desenvolvimento-sustentavel-e-meio-ambiente/134-objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel-ods>>. Acesso em: 27 jul. 2018.

OLIVEIRA, B.M.C.; KUBIAK, F. Racismo institucional e a saúde da mulher negra: uma análise da produção científica brasileira. **Saúde em Debate**, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104201912222>>. Acesso em: janeiro de 2020.

OLIVEIRA, E.X.G. *et al.* Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. **Cadernos de Saúde Pública**, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2011000200013>>. Acesso em: fevereiro de 2020.

PORTO, M.A.T.; TEIXEIRA, L.A.; FERREIRA DA SILVA, R.C. Aspectos históricos do controle do câncer de mama no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 331–339, 2013.

SALDANHA, R.F. *et al.* Estudo de análise de rede do fluxo de pacientes de câncer de mama

no Brasil entre 2014 e 2016. **Cadernos de Saúde Pública**, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00090918>>. Acesso em: janeiro de 2020.

SCHNEIDER, I.J.C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1285–1296, 2009.

SCHWARZER, G.; CARPENTER, J. R.; RÜCKER, G. *Meta-analysis with R (Use-R!). Switzerland: Springer International Publishing*, 2015.

SCHWARZER, G. General Package for Meta-Analysis. **Meta: an r package for meta-analysis**. v. 7, 2007.

SILVA, G.A.E. *et al.* Early detection of breast cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. **Revista de Saude Pública**, v. 51, n. suppl 1, p. 14s, 1º jun. 2017.

STEWART, B.W.; WILD, C.P. **World Cancer Report 2014**. IARC Press, 2014.

STIVAL, R.A.; DE ALMEIDA MARTINS, L.R. Impacto do fenótipo triplo-negativo no prognóstico de pacientes com câncer de mama de uma unidade de referência no Brasil central. **Rev Bras Mastologia**, v. 22, n. 1, p. 6–12, 2012.

STOETERAU, R. **Censo Demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE**. 2010. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9662-censo-demografico-2010.html?=&t=downloads>>. Acesso em: 31 jan. 2020.

THERNEAU, T.A. **Package for Survival Analysis in S. version 3.1-12**, 2020. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=survival>>. Acesso em: fevereiro de 2020.

TOMAZELLI, J.G. *et al.* Rastreamento do câncer de mama no Brasil: uma avaliação da oferta e utilização da rede assistencial do Sistema Único de Saúde no período 2010-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000400004>>. Acesso em: janeiro de 2020.

VAZQUEZ, F.L. *et al.* Retrospective analysis of breast cancer prognosis among young and older women in a Brazilian cohort of 738 patients, 1985-2002. **Oncology Letters**, v. 12, n. 6, p. 4911–4924, 1 Dec. 2016.

VIANA, A.L.D.; FONSECA, A.M.M.; DA SILVA, H.P. Proteção social na América Latina e Caribe: mudanças, contradições e limites. **Cadernos de Saúde Pública**, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00216516>>. Acesso em: março de 2020.

VIECHTBAUER, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. **Journal of statistical software**, v. 36, n. 3, 2010.

WALTERS, S. *et al.* Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 5, p. 1195–1208, 19 Mar. 2013.

WEIGELT, B.; REIS-FILHO, J.S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy?: nature reviews. **Clinical Oncology**, v. 6, n. 12, p. 718–730, Dec. 2009.

WELLS, G.A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.** Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer country profiles 2014.** Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/country-profiles/en/>>. Acesso em: 19 jul. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHA58.22: Cancer prevention and control. **Fifty-eighth World Health Assembly**, 25 maio 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHA70.12: Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. **Seventieth World Health Assembly**, 31 maio 2017.

APÊNDICES

Apêndice A – *Supporting information* (Artigo 1)

S1 File: Systematic Review Protocol

Review title: Stage at presentation and stage-specific survival of female breast cancer in Latin America and the Caribbean: a systematic review of the literature

Review question:

What is the proportion of patients diagnosed with advanced stage breast cancer in Latin America and the Caribbean?

What is the survival probability by stage of female breast cancer in Latin America and the Caribbean?

Searches:

We will search the following electronic bibliographic databases: MEDLINE, EMBASE and LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature). The search strategy will include the terms: "breast cancer" (and synonyms), and the names of Latin American and Caribbean countries (as defined by the United Nations), along with adjectives describing nationality (e.g., Argentina OR Argentinean).

Additional searches will be conducted on:

- the reference lists of included studies
- systematic reviews retrieved during the searches
- PAHO Virtual Health Library regional databases (Argentina, Belize, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, Guyana, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguai, Peru, Puerto Rico, Dominican Republic, Trinidad and Tobago, Uruguay)

- Scientific Electronic Library Online (SciELO) regional databases (Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Mexico, Peru, Uruguay and Venezuela)

- MedCarib (via PAHO Virtual Health Library)

Grey literature (abstracts, thesis and reports) retrieved by the additional searches will be considered for inclusion for countries for which we do not include any peer-reviewed articles.

The searches will be re-run prior to the final analysis and additional studies retrieved for inclusion.

Participants/population:

We will include studies evaluating women:

- With confirmed diagnosis of invasive breast cancer; AND
- Living in Latin American and the Caribbean.

We will not evaluate:

- Patients diagnosed with Phyllodes tumor of the breast;
- Patients born in Latin Americans and Caribbean living outside Latin America and the Caribbean;
- Pregnant and lactating women;
- Male patients*

*Considering that the incidence of male breast cancer is very low, studies that involve both sexes will not be excluded, even if results are not presented separately.

Types of study to be included:

Inclusion criteria:

- Observational studies (case series, cohort studies, cross-sectional studies, nested case-controlled studies, hospital based registries and population-based registries) reporting stage at diagnosis and/or stage-specific survival probability;
- Clinical trials reporting stage-specific survival of breast cancer;
- Studies published in any language (no language restrictions will be imposed).

Exclusion criteria:

- Studies not conducted in humans;
- Studies not conducted with Latin America and/or the Caribbean populations;
- Studies reporting only Hazard Ratios/Odds Ratios;
- Studies reporting aggregated stages including in situ stage (e.g., 0-IIa)
- Studies with a smaller population from the same location/registry of an included study (to avoid inclusion of repeated patients);
- Studies assessing patients with a specific disease stage (for stage at presentation);
- Multi-country studies that do not present results per country.

Main outcomes:

- 1) Proportion of patients diagnosed with advanced-stage breast cancer (stages III-IV).
- 2) Five-year stage-specific survival of patients diagnosed with invasive breast cancer.

Timing and effect measures

- 1) We will calculate the proportion of patients diagnosed with advanced stage breast cancer by subtracting the number of stage III-IV patients from the total number of staged patients. This value will be divided by the total number of staged patients and multiplied by 100 to obtain the percentage.
- 2) Five-year survival of patients with invasive breast cancer with T0 defined as the date of diagnosis and failure defined as death from all causes.

Additional outcome(s):

- 1) Proportion of patients diagnosed with late stage breast cancer (as considered by authors).
- 2) Stage-specific survival of patients diagnosed with invasive breast cancer in other time points.

Timing and effect measures

- 1) We will calculate the proportion of patients diagnosed with late stage advanced breast cancer, as considered by authors, by subtracting the number of late stage patients from the total number of staged patients. This value will be divided by the total number of staged patients and multiplied by 100 to obtain the percentage.
- 2) Survival probability of each stage or aggregated stage (e.g., I-II) at any time from T0 which may any given date (date of diagnosis, date of treatment start, date of hospitalization etc.). Failure may be death from all causes or cancer related death. Age-standardized relative survival at any time from T0 will also be collected.

Data extraction (selection and coding):

The titles and/or abstracts of articles retrieved will be screened to identify studies which potentially meet the inclusion criteria. The full texts of these articles will then be retrieved and comprehensively assessed for eligibility. All articles from the same study will be screened, even if they have not been retrieved by the search strategy, or were not considered to be potentially eligible after title/abstract screening. A final list of articles for inclusion will be determined after this process, and from these, data collection will be performed using a standardized, pre-piloted form.

Extracted information will include: study setting; study population; details of the intervention/exposure and control conditions (for clinical trials and comparative effectiveness studies); recruitment and study completion rates (for clinical trials); study methodology; stage at presentation; histopathologic results; survival probability (global and/or stage-specific); and information for assessment of the risk of bias and quality. Missing data will be requested from study authors.

Eligibility assessment and data collection will be performed in duplicate and independently by the review authors, with discrepancies being identified and resolved through discussion (with a third author, if necessary).

Risk of bias (quality) assessment:

Included studies will be evaluated according to the outcome of interest (stage at presentation or survival). Studies included for both outcomes will be evaluated for each outcome separately. Two reviewers will independently conduct the assessment using a standardized form that will capture three domains: minimizing selection bias; minimizing information bias; and assessment of other important variables.

The assessment of the study quality was inspired by the quality assessment tool designed by Eng *et al.* [1] and adapted by Jedy-Agba *et al.* 2016 [2]. For studies evaluating stage

at presentation the assessment is exactly the same from Jedy-Agba *et al.* [2] with exception of the addition of item 3.5.

The items for the quality assessment of studies evaluating survival were defined taking into account the sources of bias in longitudinal studies exemplified by Chubak *et al.* [3] and The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [4].

The overall quality of each study will be expressed as the sum of its item-specific scores. The higher the score attained by a study, the higher the methodological quality, that is, the lower the risk that its findings may have been affected by bias.

Strategy for data synthesis:

We will analyze data with meta-analysis depicting (i) the proportion of patients diagnosed in advanced stages (as reported by authors) in each study and (ii) the five-year survival probability from diagnosis. Potential sources of heterogeneity will be evaluated with meta-regression. We will use the random-effect model. We will consider heterogeneity present when the P value of the Cochran's Q test is $< .1$ and I^2 statistic is $>50\%$. Potential publication bias was estimated with the Egger's test.

The meta-analysis of the proportion of patients diagnosed in advanced stages will be conducted using the R package Meta (metaprop function) [5,6]. To be included studies must directly report the proportion of patients diagnosed in advanced stages or give ways for this to be calculated.

The meta-analysis of survival will be conducted using the R package metafor (rma.mv function) [7]. To be included studies must provide the standard error or the number of

patients at risk and the number of events at five years. Each stage will be analyzed as a subgroup.

Analysis of subgroups or subsets:

The region of residence (Central America, Caribbean, and South America) will be considered for stage at presentation and survival assessments.

References

1. Eng A, McCormack V, dos-Santos-Silva I. Receptor-defined subtypes of breast cancer in indigenous populations in Africa: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; **11**: e1001720.
2. Jedy-Agba E, McCormack V, Adebamowo C, Dos-Santos-Silva I. Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2016; **4**: e923–35.
3. Chubak J, Boudreau DM, Wirtz HS, McKnight B, Weiss NS. Threats to validity of nonrandomized studies of postdiagnosis exposures on cancer recurrence and survival. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**: 1456–62.
4. Wells GA, Shea B, O’Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital - Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed Nov 21, 2017).
5. Schwarzer G. meta: An R Package for Meta-Analysis. 2007.
6. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Meta-analysis with R (Use-R!). Switzerland: Springer International Publishing 2015. <https://svsl46kph01.storage.googleapis.com/MzMxOTIxNDE1Mg==01.pdf>.
7. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010; **36**. <http://brieger.esalq.usp.br/CRAN/web/packages/metafor/vignettes/metafor.pdf>.



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	S1 Appendix
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	S2 Appendix
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	6 S2 Table S3 Table
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	7
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	7
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	7
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	7
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	8
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Table 1 S4 Table S6 Table
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	S2 Table S3 Table
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	S5 Table S7 Table



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	10
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	S2 Table S3 Table
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	11
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	16
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	19
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	20
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1

GRENADINAS/EP") or "SAO VICENTE E GRANADINAS") or "SAO VICENTE E GRANADINAS/EP") or "GRENADINES") or "GRENADINES/EP") or "GRENADINAS") or "GRENADINAS/EP") or "GRANADINAS") or "GRANADINAS/EP") or "Sint maarten") or "sao martinho") or "TRINIDAD AND TOBAGO") or "TRINIDAD AND TOBAGO/EP") or "TRINIDAD E TOBAGO") or "TRINIDAD E TOBAGO/EP") or "TRINIDAD Y TOBAGO") or "TRINIDAD Y TOBAGO/EP") or "TRINIDADE") or "turks and caicos islands") or "Islas Turcas y Caicos") or "Ilhas Turks e Caicos") or "UNITED STATES VIRGIN ISLANDS") or "UNITED STATES VIRGIN ISLANDS/EP") or "VIRGIN ISLANDS OF THE UNITED STATES") or "VIRGIN ISLANDS OF THE UNITED STATES/EP") or "ISLAS VIRGENES DE LOS ESTADOS UNIDOS") or "ISLAS VIRGENES DE LOS ESTADOS UNIDOS/EP") or "ISLAS VIRGENES DE LOS ESTADOS UNIDOS") or "ISLAS VIRGENES DE LOS ESTADOS UNIDOS/EP") or "ILHAS VIRGENS AMERICANAS") or "ILHAS VIRGENS AMERICANAS/EP") or "BELIZE") or "BELIZE/EP") or "BRITISH HONDURAS") or "BRITISH HONDURAS/EP") or "BELICE") or "BELICE/EP") or "HONDURAS BRITANICAS") or "HONDURAS BRITANICAS/EP") or "COSTA RICA") or "COSTA RICA/EP") or "EL SALVADOR") or "EL SALVADOR/EP") or "GUATEMALA") or "GUATEMALA/EP") or "HONDURAS") or "HONDURAS/EP") or "MEXICO") or "MEXICO/EP") or "MEXICO/EPIDEMIOLOGY") or "NICARAGUA") or "NICARAGUA/EP") or "PANAMA") or "PANAMA/EP") or "ARGENTINA") or "ARGENTINA/EP") or "BOLIVIA") or "BOLIVIA/EP") or "bouvet island") or "Ilha bouvet") or "Isla bouvet") or "BRAZIL") or "BRAZIL-EPIDEMIOLOGY") or "BRAZIL/EP") or "BRASIL") or "BRASIL-EPIDEMIOLOGIA") or "BRASIL/EP") or "CHILE") or "CHILE/EP") or "COLOMBIA") or "COLOMBIA/EP") or "ECUADOR") or "ECUADOR/EP") or "EQUADOR") or "EQUADOR/EP") or "GALAPAGOS ISLANDS") or "GALAPAGOS ISLANDS/EP") or "ISLAS GALAPAGOS") or "ISLAS GALAPAGOS/EP") or "ILHAS GALAPAGOS") or "ILHAS GALAPAGOS/EP") or "FALKLANDS") or "Falkland Islands") or "MALVINAS") or "ILHAS MARIANAS") or "FRENCH GUIANA") or "FRENCH GUIANA/EP") or "GUYANA FRANCESA") or "GUYANA FRANCESA/EP") or "GUIANA FRANCESA") or "GUIANA FRANCESA/EP") or "GUYANA") or "GUYANA/EP") or "BRITISH GUIANA") or "BRITISH GUIANA/EP") or "GUYANA BRITANICA") or "GUYANA BRITANICA/EP") or "GUIANA") or "GUIANA BRITANICA") or "GUIANA BRITANICA/EP") or "PARAGUAY") or "PARAGUAY/EP") or "PARAGUAI") or "PARAGUAI/EP") or "PERU") or "PERU/EP") or "south georgia and the south sandwich islands") or "Georgia del sur y las islas Sandwich del sur") or "Geórgia do Sul e Sandwich do Sul") or "SURINAME") or "SURINAME/EP") or "DUTCH GUIANA") or "DUTCH GUIANA/EP") or "NETHERLANDS GUIANA") or "NETHERLANDS GUIANA/EP") or "GUYANA DE HOLANDA") or "GUYANA DE HOLANDA/EP") or "GUYANA HOLANDESA") or "GUYANA HOLANDESA/EP") or "SURINAM") or "SURINAM/EP") or "GUIANA HOLANDESA") or "GUIANA HOLANDESA/EP") or "URUGUAY") or "URUGUAY/EP") or "ORIENTAL REPUBLIC OF URUGUAY") or "REPUBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY") or "REPUBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY/EP") or "URUGUAI") or "URUGUAI/EP") or "REPUBLICA ORIENTAL DO URUGUAI") or "REPUBLICA ORIENTAL DO URUGUAI/EP") or "VENEZUELA") or "VENEZUELA/EP" [Palavras]

EMBASE:

Cochrane Central:

#1MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #2Breast Neoplasms (Word variations have been searched) #3breast neoplasm (Word variations have been searched) #4breast carcinoma (Word variations have been searched) #5breast sarcoma (Word variations have been searched) #6breast tumor (Word variations have been searched) #7breast malignanc (Word variations have been searched) #8 {or#1-#7} #9MeSH descriptor: [Caribbean Region] explode all trees #10Caribbean Region)Word variations have been searched) #11 MeSH descriptor: [Latin America] explode all trees #12 Latin America (Word variations have been searched) #13 caribbean (Word variations have been searched) #14central america (Word variations have been searched) #15south america (Word variations have been searched) #16caribbean (Word variations have been searched) #17central america (Word variations have been searched) #18south america (Word variations have been searched) #19anguilla (Word variations have been searched) #20 antigua and barbuda (Word variations have been searched) #21barbuda (Word variations have been searched) #22aruba (Word variations have been searched) #23bahamas (Word variations have been searched) #24bahamian (Word variations have been searched) #25barbados (Word variations have been searched) #26 bonaire, sint eustatius and saba (Word variations have been searched) #27british virgin islands (Word variations have been searched) #28cayman islands (Word variations have been searched) #29cuba (Word variations have been searched) #30 cuban (Word variations have been searched) #31curacao (Word variations have been searched) #32dominica (Word variations have been searched) #33dominican (Word variations have been searched) #34dominican republic (Word variations have been searched) #35 grenada (Word variations have been searched) #36 grenadian (Word variations have been searched) #37 haitian (Word variations have been searched) #38haiti (Word variations have been searched) #39jamaica (Word variations have been searched) #40 jamaican (Word variations have been searched) #41 martinique (Word variations have been searched) #42 montserrat (Word variations have been searched) #43puerto rico (Word variations have been searched) #44puerto rican (Word variations have been searched) #45puerto rican (Word variations have been searched) #46saint kitts and nevis (Word variations have been searched) #47saint lucia (Word variations have been searched) #48saint martin (Word variations have been searched) #49saint vincent and the grenadines (Word variations have been searched) #50 vincentian (Word variations have been searched) #51sint maarten (Word variations have been searched) #52trinidad and tobago (Word variations have been searched) #53trinbagonian (Word variations have been searched) #54turks and caicos islands (Word variations have been searched) #55united states virgin islands (Word variations have been searched) #56belize (Word variations have been searched) #57belizean (Word variations have been searched) #58 costa rica (Word variations have been searched) #59costa rican (Word variations have been searched) #60el salvador (Word variations have been searched) #61salvadoran (Word variations have been searched) #62guatemala (Word variations have been searched) #63guatemalan (Word variations have been searched) #64honduras (Word variations have been searched) #65 honduran (Word variations have been searched) #66 mexico (Word variations have been searched) #67mexican (Word variations have been searched) #68nicaragua (Word variations have been searched) #69nicaraguan (Word variations have been searched) #70 panama (Word variations have been searched) #71panamanian (Word variations have been searched) #72argentina (Word variations have been searched) #73argentinean (Word variations have been searched) #74bolivia (Word variations have been searched) #75 bolivian (Word variations have been searched) #76bouvet island (Word variations have

been searched) #77brazil (Word variations have been searched) #78brazilian (Word variations have been searched) #79chile (Word variations have been searched) #80chilean (Word variations have been searched) #81colombia (Word variations have been searched) #82colombian (Word variations have been searched) #83ecuador (Word variations have been searched) #84ecuadorian (Word variations have been searched) #85falkland islands (malvinas) (Word variations have been searched) #86french guiana (Word variations have been searched) #87guyana (Word variations have been searched) #88guyanese (Word variations have been searched) #89paraguay (Word variations have been searched) #90paraguayan (Word variations have been searched) #91peru (Word variations have been searched) #92peruvian (Word variations have been searched) #93south georgia and the south sandwich islands (Word variations have been searched) #94surinamensis (Word variations have been searched) #95uruguay (Word variations have been searched) #96uruguayan (Word variations have been searched) #97venezuela (bolivariana republic of) (Word variations have been searched) #98venezuela (Word variations have been searched) #99Venezuelan (Word variations have been searched) #100{or #9-#99} #101 #8 and #100

Quality assessment of studies evaluating stage at diagnosis

1) Minimizing selection bias (max: 12):

1.1) Timing of data collection: Score 0 if unclear; Score 2 if retrospective; Score 4 if prospective.

1.2) Study design (regarding sampling): Score 0 if unclear; Score 1.5 if opportunistic case series/convenience sample; Score 2.5 if consecutive case series/random sample; Score 4 if population-based registry.

1.3) Percentage of overall study population for which information on stage at diagnosis is provided: Score 0 if unclear; Score 2 if $< 80\%$ of total cases; Score 4 if $\geq 80\%$ of total cases.

2) Minimizing information bias (max: 12):

2.1) What staging criteria was used? Score 0 if staging criteria was not reported; Score 4 if staging criteria was reported.

2.2) Staging methods: Score 0 if unclear; Score 2 if clinical only; Score 4 if clinical and imaging and/or other complementary exams.

2.3) How were data on stage at presentation reported? Score 0 if unclear; Score 2 if only data for aggregated categories of early (stages I and II combined) and late stage (stages III and IV combined) were given; Score 4 if data provided separately for each one of the four stages (I, II, III and IV).

3) Assessment of other important variables related to stage at diagnosis (max: 5):

3.1) Age at diagnosis (e.g. mean, median or age-categories): Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

3.2) Menopausal status at diagnosis: Score 0 if not described; Score 1 if described.

3.3) Year of diagnosis: Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

3.4) Tumor grade Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype: Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

The overall quality of each study will be expressed as the sum of its item-specific scores. The higher the score attained by a study, the higher the methodological quality, that is, the lower the risk that its findings may have been affected by bias.

S2 Table. Quality assessment of studies included for the outcome of stage at diagnosis

Country Code- Author (year)	1) Minimizing selection bias			2) Minimizing information bias			3) Assessment of other important variables related to stage at presentation					Final score
	1.1) Timing of data collection	1.2) Study design (regarding sampling)	1.3) Percentage of overall study population for which information on stage at diagnosis is provided	2.1) What staging criteria was used?	2.2) Staging methods	2.3) How were data on stage at presentation reported?	3.1) Age at diagnosis	3.2) Menopausal status	3.3) Year of diagnosis	3.4) Tumor grade	3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype	
Caribbean												
BHS-Mungrue (2016)	2	4	2	4	4	4	1	0	1	1	0	23
BRB-Nemesure (2009)	2	4	0	4	0	4	1	1	1	0	1	18
CUB-Viera-Hernández (2011)	2	2.5	4	4	4	4	1	0	1	0	0	22.5
CUB-Ruiz-Lorente (2010)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	1	0	0	18.5
CUB-González-Longoria Boada and Lemes-Báez (2011)	0	4	4	4	0	4	1	0	0	0	0	17
CUB-Garrote (2011)	2	4	4	4	0	4	1	0	0	0	0	19
CUB-Milián-Mosquera (2015)	2	0	4	4	0	4	1	0	0	0	0	15
CUB-Gómez-Delgado (2017)	2	2.5	4	0	0	4	1	0	1	0	0	14.5
HTI-DeGennaro (2018)	2	2.5	4	4	4	4	1	1	1	1	1	25.5
JAM-Alfred (2012)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	1	1	1	21.5
PRI-Ortiz (2010)	4	2.5	4	4	0	4	1	0	1	1	1	22.5
TTO-Warner (2015)	2	4	4	4	0	2	1	0	1	1	0	19
TTO-Raju (1989)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	0	0	17.5
Central America												
CRI-Ortiz-Barboza (2011)	0	4	4	0	0	2	1	0	1	0	0	12
HND-Munoz (2011)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	1	0	0	19.5

Country Code- Author (year)	1) Minimizing selection bias			2) Minimizing information bias			3) Assessment of other important variables related to stage at presentation					Final score
	1.1) Timing of data collection	1.2) Study design (regarding sampling)	1.3) Percentage of overall study population for which information on stage at diagnosis is provided	2.1) What staging criteria was used?	2.2) Staging methods	2.3) How were data on stage at presentation reported?	3.1) Age at diagnosis	3.2) Menopausal status	3.3) Year of diagnosis	3.4) Tumor grade	3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype	
MEX-Pérez-Michel (2009)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	1	1	19.5
MEX-Arce-Salinas (2012)	0	2.5	4	4	0	4	0	0	1	0	1	16.5
MEX-Lara-Medina (2011)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	0	1	1	20.5
MEX-Reynoso-Noverón (2017)	2	2.5	4	4	4	4	1	1	1	1	1	25.5
MEX-Maffuz-Aziz (2016)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	0	1	18.5
MEX-Ortega-Cervantes (2013)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	1	0	0	18.5
MEX-Leon-Rodríguez (2017)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	1	0	0	19.5
MEX-Álvarez-Bañuelos (2016)	2	1.5	4	4	0	2	1	1	1	1	1	18.5
MEX-Medina-Franco (2017)	2	2.5	4	4	0	4	0	0	0	0	0	16.5
MEX-Ángeles-Llerenas (2016)	2	1.5	4	4	0	4	1	0	1	0	0	17.5
South America												
ARG-Bianco (1985)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	0	0	0	18.5
ARG-Juarez (2009)	2	1.5	4	0	0	4	1	0	1	0	0	13.5
ARG-Elizalde (2013)	2	4	4	4	0	4	1	1	0	0	0	20
ARG-Grippio (2015)	2	2.5	4	4	0	4	0	0	0	1	1	18.5
ARG-Meiss (2016)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	0	1	1	20.5
ARG-Palazzo (2016)	2	4	2	0	0	2	1	0	1	0	0	12
BRA-Antunes (2015)	2	2.5	4	4	0	4	0	0	1	0	0	17.5

Country Code- Author (year)	1) Minimizing selection bias			2) Minimizing information bias			3) Assessment of other important variables related to stage at presentation					Final score
	1.1) Timing of data collection	1.2) Study design (regarding sampling)	1.3) Percentage of overall study population for which information on stage at diagnosis is provided	2.1) What staging criteria was used?	2.2) Staging methods	2.3) How were data on stage at presentation reported?	3.1) Age at diagnosis	3.2) Menopausal status	3.3) Year of diagnosis	3.4) Tumor grade	3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype	
BRA-Medeiros (2015)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	1	0	0	18.5
BRA-Thuler and Mendonça (2005)	2	2.5	4	4	0	4	0	0	0	0	0	16.5
CHL-Peralta (1995)	0	2.5	4	4	4	4	1	1	1	0	1	22.5
CHL-Pietro (2011)	2	2.5	4	4	0	2	0	0	1	0	0	15.5
COL-González-Mariño (2005)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	1	1	0	19.5
COL-Martínez (2012)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	0	1	1	20.5
COL-Pardo (2015)	2	2.5	4	4	0	2	1	0	1	0	0	16.5
COL-Piñeros (2008)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	0	1	18.5
COL-Robledo-Abad (2005)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	1	0	1	19.5
COL-Pardo (2003)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	1	0	0	18.5
COL-Angarita (2010)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	1	0	1	20.5
COL-González-Mariño (2006)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	1	1	0	19.5
COL-Lenis and Esparza (1998)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	1	0	0	19.5
COL-Ramírez-Martínez (2015)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	0	1	18.5
COL-García (2012)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	0	1	1	20.5
ECU-Cueva and Yepez (2014)	0	4	4	4	0	4	1	0	1	0	0	18
ECU-Cueva and Yepez (2009)	0	4	4	4	0	4	1	0	1	0	0	18
ECU-Martínez (2015)	2	4	4	4	0	4	1	0	1	0	0	20

Country Code- Author (year)	1) Minimizing selection bias			2) Minimizing information bias			3) Assessment of other important variables related to stage at presentation					Final score
	1.1) Timing of data collection	1.2) Study design (regarding sampling)	1.3) Percentage of overall study population for which information on stage at diagnosis is provided	2.1) What staging criteria was used?	2.2) Staging methods	2.3) How were data on stage at presentation reported?	3.1) Age at diagnosis	3.2) Menopausal status	3.3) Year of diagnosis	3.4) Tumor grade	3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype	
GUY-Taioli (2010)	2	4	4	0	0	2	1	0	1	0	0	14
GUF-Roué (2016)	4	4	4	4	0	4	1	0	1	1	1	24
PRY-Yoffe de Quiroz (2005)	2	2.5	4	0	0	4	0	0	0	0	0	12.5
PER-Diaz (1999)	2	2.5	4	4	4	4	1	1	0	0	0	22.5
PER-Diaz-Valez (2013)	0	2.5	2	0	0	4	0	0	0	0	0	8.5
PER-Larrea-Fernandez (2016)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	1	1	1	21.5
PER-Gutierrez (2008)	2	2.5	2	4	0	4	0	0	0	0	0	14.5
PER-Infanzon (2000)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	0	0	17.5
SUR-vanLeeuwaarde (2011)	2	4	4	4	0	2	1	0	1	1	1	20
URY-Carnejo (2013)	2	2.5	4	4	4	4	1	0	1	1	1	24.5
URY-Malvasio (2017)	2	2.5	4	4	0	4	1	1	1	1	1	21.5
VEN-Ferri (2012)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	0	0	17.5
VEN-Rebolledo (2012)	2	2.5	4	4	0	4	1	0	0	1	1	19.5

Study references are given on S3 File.

Quality assessment of studies evaluating survival probability

1) Minimizing selection bias (max: 12):

1.1) Timing of data collection: Score 0 if unclear; Score 2 if retrospective; Score 4 if prospective.

1.2) Study design (regarding sampling): Score 0 if unclear; Score 1.5 if opportunistic case series/convenience sample; Score 2.5 if consecutive case series/random sample; Score 4 if population-based registry.

1.3) Left-truncation: Is it possible that patients may have died before inclusion in the study? Score 0 if unclear (studies do not describe what date was used as reference for survival analysis); Score 1 if left truncation was not avoided (by design or analysis). E.g.: The study included only patients who underwent surgery and evaluated survival from diagnosis or from an unspecified date; Score 4 if left truncation was avoided (by design or analysis). E.g.: All diagnosed patients were included in the survival analysis considered the date of diagnosis, or the study included only patients who underwent surgery were survival analysis considered the date of surgery.

2) Minimizing information bias (max: 12):

2.1) Vital status assignment Score 0 if unclear; Score 2 if passive; Score 4 if passive with active component or active.

2.2) Failure definition: Score 0 if unclear; Score 4 if reported (all-cause mortality, disease related mortality, analysis of relative survival).

2.3) Survival analysis method: Score 0 if unclear; Score 4 if reported (actuarial, Kaplan-Meier, relative survival).

3) Assessment of other important variables related to survival analysis (max: 5):

3.1) Treatment received: Score 0 if not described; Score 1 if described.

3.2) Age at diagnosis (e.g. mean, median or age-categories): Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

3.3) Year of diagnosis: Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

3.4) Tumor grade Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype: Score 0 if not reported; Score 1 if reported.

The overall quality of each study will be expressed as the sum of its item-specific scores. The higher the score attained by a study, the higher the methodological quality, that is, the lower the risk that its findings may have been affected by bias.

S3 Table. Quality assessment of studies included for the outcome of survival probability

Country Code- Author (year)	1) Minimizing selection bias			2) Minimizing information bias			3) Assessment of other important variables related to survival analysis					Final score
	1.1) Timing of data collection	1.2) Study design (regarding sampling)	1.3) Left- truncation	2.1) Vital status assignment	2.2) Failure definition	2.3) Survival analysis method	3.1) Age at presentation	3.2) Treatment received	3.3) Year of diagnosis:	3.4) Tumor grade	3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype:	
Caribbean												
CUB-Diaz (2004)	2	0	0	0	0	4	1	1	1	0	0	9
CUB-Moreno (1998)	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	4
CUB-Ricardo- Ramirez (2013)	2	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	6
CUB- González- Longoria Boada and Lemes-Báez (2011)	0	4	4	2	4	4	1	1	0	0	0	20
CUB-Garrote (2011)	2	4	1	2	0	4	1	0	0	0	0	14
CUB-Fernández- Garrote (1998)	2	4	4	2	0	4	1	0	0	0	0	17
HTI-DeGennaro (2018)	2	2.5	4	2	0	0	1	1	1	1	1	15.5
Central America												
CRI-Quiros- Alpizar (2017)	2	2.5	0	2	0	4	1	1	1	1	1	15.5
CRI-Ortiz-Barboza (2011)	0	4	1	2	0	4	1	0	1	0	0	13
EX-Flores-Luna (2008)	2	2.5	1	0	4	4	1	1	0	1	0	16.5
MEX-Álvarez- Bañuelos (2016)	2	1.5	1	2	4	4	1	1	1	1	1	19.5
MEX-Ángeles- Llerenas (2016)	4	1.5	4	2	4	4	1	0	1	0	0	21.5
MEX-Lara-Medina (2011)	2	2.5	4	0	4	4	1	1	0	1	1	20.5
MEX-Reynoso- Noverón (2017)	2	2.5	4	0	4	4	1	1	1	1	1	21.5
MEX-di Filippo- Echeverri (2004)	2	0	1	0	0	4	1	1	1	1	0	11
MEX-Maffuz-Aziz (2016)	2	2.5	0	0	0	4	1	0	0	0	1	10.5

Country Code- Author (year)	1) Minimizing selection bias			2) Minimizing information bias			3) Assessment of other important variables related to survival analysis					Final score
	1.1) Timing of data collection	1.2) Study design (regarding sampling)	1.3) Left- truncation	2.1) Vital status assignment	2.2) Failure definition	2.3) Survival analysis method	3.1) Age at presentation	3.2) Treatment received	3.3) Year of diagnosis:	3.4) Tumor grade	3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype:	
MEX-Ramirez- Torres (2016)	2	2.5	1	0	4	4	1	1	0	1	1	17.5
MEX-Leon- Rodriguez (2017)	2	2.5	0	0	0	4	1	1	1	0	0	11.5
South America												
ARG-Iturbe (2011)	2	1.5	4	0	4	0	1	1	1	0	1	15.5
ARG-Arce (2013)	2	2.5	0	4	4	4	0	1	1	0	0	18.5
ARG-Berra (2016)	2	1.5	4	0	0	4	1	1	0	1	1	15.5
BRA-Stival (2012)	2	0	0	0	4	4	1	0	1	1	1	14
BRA-Ayala (2012)	2	1.5	4	2	4	4	1	0	1	0	0	19.5
BRA-Guerra (2009)	2	2.5	1	4	4	4	1	1	1	0	0	20.5
BRA-Schneider (2009)	2	2.5	4	2	4	4	1	1	1	0	0	21.5
BRA-Moraes (2006)	2	2.5	4	2	4	4	1	1	1	1	1	23.5
BRA-Vazquez (2016)	2	2.5	4	0	4	4	1	1	0	1	1	20.5
BRA-Fayer (2016)	2	2.5	0	4	4	4	1	1	1	0	1	20.5
BRA-Carrara (2017)	2	2.5	4	0	0	4	1	1	1	1	1	17.5
CHL-Peralta (1995)	0	2.5	0	0	0	4	1	1	1	0	1	10.5
CHL-Jurgensen (2009)	2	2.5	0	0	0	4	1	0	1	0	0	10.5
CHL-Acevedo (2006)	2	2.5	0	0	0	4	1	1	1	0	0	11.5
COL-Robledo- Abad (2005)	2	2.5	1	0	4	4	1	1	1	0	1	17.5
COL-Ospino (2010)	2	2.5	4	2	4	4	1	1	1	1	1	23.5
COL-Ospino (2011)	2	2.5	4	2	4	4	1	1	1	1	1	23.5

Country Code- Author (year)	1) Minimizing selection bias			2) Minimizing information bias			3) Assessment of other important variables related to survival analysis					Final score
	1.1) Timing of data collection	1.2) Study design (regarding sampling)	1.3) Left- truncation	2.1) Vital status assignment	2.2) Failure definition	2.3) Survival analysis method	3.1) Age at presentation	3.2) Treatment received	3.3) Year of diagnosis:	3.4) Tumor grade	3.5) Hormone receptor and/or HER2 status and/or molecular subtype:	
COL-Zuluaga- Liberato (2016)	2	2.5	0	4	4	4	1	1	0	1	1	20.5
ECU-Jorge (1994)	2	2.5	0	0	0	4	1	1	1	0	0	11.5
PER-Diaz (1999)	2	2.5	4	4	4	4	1	1	0	0	0	22.5
PER-Larrea- Fernandez (2016)	2	2.5	4	0	0	4	1	1	1	1	1	17.5
URY-Vazquez (2005)	2	0	0	0	4	4	1	1	0	0	1	13
VEN-Hung (2012)	2	2.5	4	0	4	4	1	0	1	1	1	20.5
VEN-Godoy (2000)	2	2.5	0	0	0	4	1	1	0	1	1	12.5
VEN-Pacheco- Soler (2000)	2	0	0	0	0	4	1	1	0	1	0	9
VEN-Ravelo-Celis (2007)	0	2.5	0	0	0	4	1	0	0	0	1	8.5
VEN-Acosta-Marin (2011)	2	0	0	0	0	4	1	1	0	0	0	8
VEN-Vera (2002)	2	2.5	0	0	0	4	1	1	0	0	0	10.5

Study references are given on S3 File.

S3 File: References of the included studies

In the main text, figures and tables the included studies as referred as: Country Code-Name of first author(s) (date of publication). Below are the complete references of the studies organized by region (Caribbean, Central America, and South America)

Caribbean

Bahamas

BHS-Mungrue (2016)

Mungrue K, Chase H, Gordon J, et al. Breast Cancer in the Bahamas in 2009–2011. *Breast Cancer* 2016; **10**: BCBCR.S32792.

Barbados

BRB-Nemesure (2009)

Nemesure B, Wu S-Y, Hambleton IR, Leske MC, Hennis AJ, Barbados National Cancer Study Group. Risk factors for breast cancer in a black population--the Barbados National Cancer Study. *Int J Cancer* 2009; **124**: 174–9.

Cuba

CUB-Mora-Díaz (2004)

Mora-Díaz I, Sánchez-Redonet E. Estado actual de las pacientes con cáncer de mama en estadio I y II. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2004; **30**: 1–6.

CUB-Moreno de Miguel (1998)

Moreno de Miguel LF, Pérez-Brajo I, Sánchez-Varela I, Rodríguez-Díaz R. Cirugía conservadora+ radioterapia en el cáncer temprano de mama. *Rev Cubana de Oncol* 1998; **14**: 143–8.

CUB-Ricardo-Ramírez (2013)

Ricardo-Ramírez JM, Mustelier-Santana LR, Pérez-Acosta J, Ferrer-Aguirre M, Romero-García LI. Supervivencia y seguimiento clínico de mujeres mastectomizadas durante una década. *MEDISAN* 2013; **17**: 4073–80.

CUB-Viera-Hernández (2011)

Viera-Hernández RV, Amaro-Areas E, Barro-Blanco A, Rodríguez-Hernández A, Perez-Pozo M. Caracterización del cáncer de mama. Isla de la Juventud. 2000-2010. *Revista de Medicina Isla de la Juventud* 2011; **12**: 74–87.

CUB-Ruiz-Lorente (2011)

Ruiz-Lorente R, Hernández-Rubio MC, Durán-Hernández D, Lien-Tamayo TG. Experiencia en mujeres con cáncer de mama durante un trienio. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2011; **37**: 349–58.

CUB-González-Longoria Boada and Lemes-Báez (2011)

González-Longoria Boada LB, Lemes-Báez JJ. Supervivencia del cáncer de mama. *Rev Arch Bibl Mus* 2011; **15**: 983–92.

CUB-Garrote (2011)

Garrote LF, Alvarez YG, Babie PT, Yi MG, Alvarez MG, Cicili ML. Cancer survival in Cuba, 1994-1995. *IARC Sci Publ* 2011; **10**: 89–95.

CUB-Fernandez-Garrote (1998)

Fernandez-Garrote L, Graupera-Boschmonar M, Galan-Alvarez Y, Lezcano-Cicilli M, Martin-Garcia A, Camacho-Rodriguez R. Cancer survival in Cuba. *IARC Sci Publ* 1998; **8**: 51–9.

CUB-Milián-Mosquera (2015)

Milián-Mosquera EN, Rodríguez-Feliz T, Justo-Celorrio MV, Batista-Serrano R, Algarin-Mariño JC. Características de pacientes con cáncer de mama diagnosticado en el año 2013 en el municipio de Las Tunas. *Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta* 2015; **40**: 1-10
<http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/37> (accessed April 6, 2018).

CUB-Gómez-Delgado (2017)

Gómez-Delgado I, Estévez-Cobo L, Estévez-Gómez L. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama. Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau, 2010-2014. *Medicentro Electrónica* 2017; **21**: 57–60.

Haiti

HTI-DeGennaro (2018)

DeGennaro V, Jiwani F, Patberg E, et al. Epidemiological, Clinical, and Histopathological Features of Breast Cancer in Haiti. *Journal of Global Oncology* 2018; **4**: 1–9.

Jamaica

JAM-Alfred (2012)

Alfred R, Chin SN, Williams E, Walters C, Barton EN, Shah D. The prevalence and significance of oestrogen receptor (ER) positivity in breast cancer at the University Hospital of the West Indies, Jamaica. *West Indian Med J* 2012; **61**: 795–801.

Puerto Rico

PRI-Ortiz (2010)

Ortiz AP, Frías O, González-Keelan C, et al. Clinicopathological factors associated to HER-2 status in a hospital-based sample of breast cancer patients in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2010; **29**: 265–71.

Trinidad and Tobago

TTO-Warner (2015)

Warner WA, Morrison RL, Lee TY, et al. Associations among ancestry, geography and breast cancer incidence, mortality, and survival in Trinidad and Tobago. *Cancer Med* 2015; **4**: 1742–53.

TTO-Raju and Naraynsingh (1989)

Raju GC, Naraynsingh V. Breast cancer in West Indian women in Trinidad. *Trop Geogr Med* 1989; **41**: 257–60.

Central America

Costa Rica

CRI-Quirós-Alpizar (2017)

Quirós-Alpizar JL, Espinoza-Morales K. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Medicina Legal de Costa Rica* 2017. **34**: 1–14. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100059.

CRI-Ortiz-Barboza (2011)

Ortiz-Barboza A, Gomez L, Cubero C, Bonilla G, Mena H. Cancer survival in Costa Rica, 1995-2000. *IARC Sci Publ* 2011; **9**: 85–8.

Honduras

NHD-Muñoz (2011)

Muñoz FD, Cáliz ES, Santos R. Caracterización Epidemiológica de Pacientes con Cáncer de Mama, Admitidas en el Centro de Cáncer ‘Emma Romero De Callejas’ 1999 a 2009. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2011; **8**: 32–44.

Mexico

MEX-Pérez-Michel (2009)

Pérez-Michel L, González-Lizarraga M, Ornelas-Aguirre JM. Recurrencia de cáncer de mama en mujeres del Noroeste de México. *Cirugía y Cirujanos* 2009; **77**: 179–85.

MEX-Flores-Luna (2008)

Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Pública Méx* 2008; **50**: 119–25.

MEX-Álvarez-Bañuelos (2016)

Álvarez-Bañuelos MT, Rosado-Alcocer LM, Morales-Romero J, Román-Álvarez LS, García REG-, Carvajal-Moreno M. Prognostic Factors Associated with Survival in Women with Breast Cancer from Veracruz, Mexico. *J Cancer Sci Ther* 2016; **8**. DOI:10.4172/1948-5956.1000398.

MEX-Arce-Salinas (2012)

Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, et al. Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México. *Revista de Investigación Clínica* 2012; **64**: 9–16.

MEX-Ángeles-Llerenas (2016)

Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E, et al. Effect of care-delivery delay on the survival of Mexican women with breast cancer. *Salud Pública Mex* 2016; **58**: 237–50.

MEX-Lara-Medina (2011)

Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011; **117**: 3658–69.

MEX- Reynoso-Noverón (2017)

Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol* 2017; **3**: 757–64.

MEX- di Filippo-Echeverri (2004)

di Filippo-Echeverri B, Miranda-Hernández H, Luján-Castilla P, Serrano-Migallón J, Ávila-Medrano L, Pacheco-Álvarez I. Manejo conservador del cáncer mamario. Experiencia en el servicio de Oncología del Hospital General de México. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2004; **3**: 59–63.

MEX-Maffuz-Aziz (2016)

Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Ginecol Obstet Mex* 2016; **84**: 498–506.

MEX-Ortega-Cervantes (2013)

Ortega-Cervantes L, Rojas-García AE, Robledo-Marengo M de L, et al. Morbidity of breast cancer and cervico-uterine cancer in women from the occidental region of Mexico. *Rev Invest Clin* 2013; **65**: 221–7.

MEX-Ramírez-Torres (2016)

Ramírez-Torres N, Pérez-Puentes A, Rivas-Ruiz R, Talavera JO, Astudillo-de la Vega H. Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2016; **15**: 128–37.

MEX-Leon-Rodriguez (2017)

Leon-Rodriguez E, Molina-Calzada C, Rivera-Franco MM, Campos-Castro A. Breast self-exam and patient interval associate with advanced breast cancer and treatment delay in Mexican women. *Clin Transl Oncol* 2017; **19**: 1276–82.

MEX-Medina-Franco (2017)

Medina-Franco H, Gaona-Luviano P. Disparities in Breast Cancer Characteristics in Mexico. *GAMO* 2017; **16**. DOI:10.24875/j.gamo.17000017.

South America

Argentina

ARG-Bianco (1985)

Bianco M, Heller L, Meiss R. Estudio epidemiológico colaborativo de cáncer de mama en la Argentina. *Bol A N de Medicina* 1985; **63**: 485–94.

Arg-Juarez (2009)

Juarez AM. Edad y estadio de las mujeres con cáncer de mama. Hospitales públicos. Córdoba 1998/2003. *Revista de Salud Pública* 2009; **13**: 33–42.

ARG-Iturbe (2011)

Iturbe J, Zwenger A, Leone JP, et al. Treatment of early breast cancer, a long-term follow-up study: the GOCS experience. *Breast J* 2011; **17**: 630–7.

ARG-Arce (2013)

Arce C, Luque R, Ruiz Díaz L, et al. Experiencia sobre mil cánceres de mama en Posadas, Misiones. *Revista Argentina de Mastología* 2013; **32**: 148–59.

ARG-Berra (2016)

Berra MG, Morcos PS, Sarrouf MC, Galleano J, Sarrouf J. Influencia del perfil inmunohistoquímico sobre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. *Revista Argentina de Mastología* 2016; **36**: 75–89.

ARG-Elizalde (2013)

Elizalde R, Bustos J, Perrier GM, et al. Características Epidemiológicas del Cáncer de Mama en el Área Metropolitana de Buenos Aires y La Plata: Estudio de una serie de 4.041 casos del Registro de Cáncer de Mama (RCM). *Revista Latinoamericana de Mastología* 2013; **7**. <http://www.flamastologia.org/flamastologia/index.php/journal/article/view/74>.

ARG-Grippo (2015)

Grippo NM, Raineri E, Yapur R, Romero P, López Raffo MM. Análisis de las variables clinicopatológicas e inmunohistoquímicas del cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* 2015; **34**: 14–26.

ARG-Meiss (2016)

Meiss RP, Chuit R. Caracterización del Cáncer de Mama en mujeres de la República Argentina. *Revista Argentina de Mastología* 2016; **36**: 65–91.

ARG-Palazzo (2016)

Palazzo A, Perinetti A, Vacchino M. Estadio clínico del cáncer de mama y nivel socioeconómico en el partido de General Pueyrredón, Argentina, 2013. *Revista Argentina de Salud Pública* 2016; **7**: 16–20.

Brazil

BRA-Antunes (2015)

Antunes Y, Bugano DDG, Giglio A, Kaliks RA, Karnakis T, Pontes LB. Características clínicas e de supervivencia global em pacientes oncológicos idosos num centro oncológico terciário. *Einstein* 2015; **13**: 487–91.

BRA-Medeiros (2015)

Medeiros GC, Bergmann A, Aguiar SS de, Thuler LCS. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2015; **31**: 1269–82.

BRA-Stival (2012)

Stival RA, de Almeida Martins LR. Impacto do fenótipo triplo-negativo no prognóstico de pacientes com câncer de mama de uma unidade de referência no Brasil central. *Rev Bras Mastologia* 2012; **22**: 6–12.

BRA-Ayala (2012)

Ayala AML. Sobrevida de mulheres com câncer de mama, de uma cidade no sul do Brasil. *Rev Bras Enferm* 2012; **65**. <http://www.redalyc.org/html/2670/267024790003/>.

BRA-Guerra (2009)

Guerra MR, Mendonça GA e. S, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM de, Magalhães LMPV de. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2009; **25**: 2455–66.

BRA-Schneider (2009)

Schneider IJC, d’Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2009; **25**: 1285–96.

BRA-Moraes (2006)

Moraes AB de, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR de. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; **22**: 2219–28.

BRA-Thuler and Mendonça (2005)

Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; **27**: 656–60.

BRA-Vazquez (2016)

Vazquez F de L, Silva TB, Vieira RA da C, et al. Retrospective analysis of breast cancer prognosis among young and older women in a Brazilian cohort of 738 patients, 1985–2002. *Oncol Lett* 2016; **12**: 4911–24.

BRA-Fayer (2016)

Fayer VA, Guerra MR, Cintra JRD, Bustamante-Teixeira MT. Ten-year survival and prognostic factors for breast cancer in the southeast region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2016; **19**: 766–78.

BRA-Carrara (2017)

Carrara GFA, Scapulatempo-Neto C, Abrahão-Machado LF, et al. Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up. *Clinics* 2017; **72**: 134–42.

Chile

CHL-Peralta (1995)

Peralta OM, Alfonso JM, Rencoret CV, Del Castillo CS, Solé JB, Campodónico IG. Cancer de Mama. Resultados del Programa de Pesquisa y Tratamiento del Servicio de Salud Central. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995; **60**: 417–27.

CHL-Prieto (2011)

Prieto MM. Epidemiología del cáncer de mama en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2011; **22**: 428–35.

CHL-Jurgensen (2009)

Jürgensen C M, Chacón C R, Baeza R C, Riveros P R. Cánceres de mama multifocales-multicéntricos: ¿Son realmente de peor pronóstico? *Rev Chil Cir* 2009; **61**. DOI:10.4067/S0718-40262009000200004.

CHL-Acevedo (2006)

Acevedo B, Carlos J, Rossat A, et al. Cáncer de mama: experiencia del Centro Integral de la Mama de Clínica Las Condes 1996-2005. *Rev Méd Clín Condes* 2006; **17**: 248–55.

Colombia

COL-González-Mariño (2005)

González-Mariño MA. Cáncer mamario Registro de Cáncer Clínica San Pedro Claver, 2003. *Revista Colombiana de Cirugía* 2005; **20**. <http://www.redalyc.org/html/3555/355534449003/>.

COL-Martínez (2012)

Martínez SP, Segura AR, Arias SA, Mateus G. Caracterización de los tiempos de atención y de mujeres con cáncer de mama que asistieron a un hospital de tercer nivel, 2005-2009. *Facultad Nacional de Salud Pública* 2012; **30**: 183–91.

COL-Pardo (2015)

Pardo C, de Vries E, Duarte JM, Piñeros M. Cáncer en la Unidad de Cáncer del Hospital Departamental de Villavicencio, Colombia, 2006-2008. *Revista Colombiana de Cancerología* 2015; **19**: 125–32.

COL-Piñeros (2008)

Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, et al. Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. *Revista Colombiana de Cancerología* 2008; **12**: 181–90.

COL-Robledo-Abad (2005)

Robledo-Abad JF, Caicedo-Mallarino JJ, DeAntonio-Suárez R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *Revista Colombiana de Cirugía* 2005; **20**: 4–20.

COL-Pardo (2003)

Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro MÁ. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; **7**: 4–19.

COL-Ospino (2010)

Ospino R, Cendales R, Cifuentes J, Sánchez Z, Galvis J, Bobadilla I. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia posterior a mastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología* 2010; **14**: 210–24.

COL-Ospino (2011)

Ospino R, Cendales R, Sánchez Z, Bobadilla I, Galvis J, Cifuentes J. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora asociada a radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología* 2011; **15**: 75–84.

COL-Angarita (2010)

Angarita FA, Acuña SA, Torregrosa L, Tawil M, Ruiz ÁJ. Presentación inicial de las pacientes con diagnóstico de cáncer de seno en el Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio. *Revista Colombiana de Cirugía* 2010; **25**: 19–26.

COL-González-Mariño (2006)

González-Mariño MA. Cáncer de seno en la Clínica San Pedro Claver de Bogotá, 2004. *Rev Salud Pública* 2006; **8**: 163–9.

Col-Zuluaga-Liberato (2016)

Zuluaga-Liberato A, Zuluaga-Cristancho A. Estadio de la enfermedad, receptores hormonales y sobreexpresión de HER2: factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá (2005-2013). *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* 2016; **3**: 17–23.

COL-Lenis and Esparza (1998)

Lenis N, Esparza CA. Cáncer de mama: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Hospital de Caldas. *Rev Col Cirugía* 1998; **13**: 251–8.

COL-Ramírez-Martínez (2015)

Ramírez-Martínez C, Clavijo-Rodríguez J, Estrada-Restrepo JDJ, Restrepo-Ramírez CA. Description of clinic, anatomopathologic and treatment characteristics of patients with breast cancer a senology unit in Medellin, Colombia; 2006-2013. *CES Medicina* 2015; **29**: 181–90.

COL-García (2012)

García Ó, Ossa CA, Beltrán MI, Cano M, Villamizar L, Arias AM. Descripción de una cohorte de pacientes con cáncer de mama triple-negativo subtipo basal-like, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología y en el Hospital de San José durante el periodo 2006-2008. *Revista Colombiana de Cancerología* 2012; **16**: 91–9.

Ecuador

ECU-Cueva and Yépez (2014)

Cueva P, Yépez J. Cancer Epidemiology in Quito 2006-2010. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer - Solca Quito - *Registro Nacional De Tumores* 2014; **15**: 8–241.

ECU-Cueva and Yépez (2009)

Cueva P, Yépez J. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003-2005. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer - Solca Quito - Registro Nacional De Tumores 2009. <http://www.solcaquito.org.ec/index.php/publicaciones/epidemiologia/cancer-en-quito-2003-2005> (accessed Feb 17, 2018).

ECU-Martínez (2015)

Martínez F, Abril L, Pérez L. Sexto Informe Registro de Tumores Cuenca 2005-2009. Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca Epidemiología del Cáncer en el Cantón Cuenca 2015; 1: 1–400.

French Guiana

GUF-Roué (2016)

Roué T, Labbé S, Belliardo S, Plenet J, Douine M, Nacher M. Predictive Factors of the Survival of Women With Invasive Breast Cancer in French Guiana: The Burden of Health Inequalities. *Clin Breast Cancer* 2016; **16**: e113–8.

Guyana

GUY-Taioli (2010)

Taioli E, Attong-Rogers A, Layne P, Roach V, Ragin C. Breast cancer survival in women of African descent living in the US and in the Caribbean: effect of place of birth. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **122**: 515–20.

Paraguay

PRY-Yoffe de Quiroz (2005)

Yoffe de Quiroz I. Retardo en el diagnóstico de los pacientes con cáncer. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas* 2005. **38**: 22–28 http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1816-89492005000100003&script=sci_arttext.

Peru

PER-Días (1999)

Días J, Salgado L, Roeder R. Sobrevida con mastectomía radical en cáncer de mama invasor. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 1999; **45**: 97–1105.

PER-Díaz-Vélez (2013)

Díaz-Vélez C. Informe del registro Hospitalario de Cáncer 2007-2012. Red Asistencial Lambayeque, 2013.

PER- Larrea-Fernandez (2016)

Larrea-Fernandez L. Características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres menores de cincuenta años, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2009 – 2010. *Revista Medica Carrionica* 2016; **3**. <http://cuerpom medico.hdosdemayo.gov.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/31> (accessed April 7, 2018).

PER-Gutiérrez and Alarcón (2008)

Gutiérrez C, Alarcón E. Nivel de pobreza asociado al estadio de gravedad del cáncer ginecológico. In: Anales de la Facultad de Medicina. UNMSM. Facultad de Medicina, 2008: 239–43.

PER-Infanzón (2000)

Infanzón M. Cáncer de mama en pacientes mayores de 70 años. *Ginecol e Obstet* 2000; **46**: 65–9.

Suriname

SUR-van Leeuwaarde (2011)

van Leeuwaarde RS, Vrede MA, Henar F, et al. A nationwide analysis of incidence and outcome of breast cancer in the country of Surinam, during 1994-2003. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **128**: 873–81.

Uruguay

URY-Camejo (2015)

Camejo N, Castillo C, Richter L, et al. Evaluación de la calidad de la asistencia en la Unidad Docente Asistencial de Mastología del Hospital de Clínicas. *Revista Médica del Uruguay* 2015; **31**: 165–71.

URY-Vázquez (2005)

Vázquez T, Krygier G, Barrios E, et al. Análisis de sobrevida de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1.311 pacientes seguidas durante 230 meses. *Revista Médica del Uruguay* 2005; **21**: 107–21.

URY-Malvasio (2012)

Malvasio S, Schiavone A, Camejo N. Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. *Rev Méd Urug* 2017; **33**: 94-101.

Venezuela

VEN-Hung (2012)

Hung CY, López L, Lizardo A, et al. Expresión de KI-67 Como Factor Pronóstico en las Clases Moleculares de Carcinoma de Mama. *Revista Venezolana de Oncología* 2012; **24**: 107-24.

VEN-Godoy (2000)

Godoy AJB, Betancourt L, Taronna I, Martirené E, Higuerey J. Evaluación del Carcinoma de Mama Estadio III en el Instituto de Oncología 'Luis Razetti'. *Revista Venezolana de Oncología* 2000; **12**. <http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/Godoy.pdf>.

VEN-Pacheco-Soler (2000)

Pacheco-Soler C, Barrios G, Tejada A, et al. Tratamiento del cáncer de mama en pacientes ancianas. *Revista Venezolana de Oncología* 2000; **12**: 56–66.

VEN-Ravelo-Celis (2007)

Ravelo-Celis JA, Ravelo-Pagés R. Tratamiento preservador del cáncer de la mama. Experiencia personal en 15 años. *Colección Razetti* 2007; **3**: 463–516.

VEN-Acosta-Marín (2011)

Acosta-Marín V, Acosta F. V, Marín E, et al. ¿Es carcinoma lobulillar infiltrante igual a carcinoma ductal infiltrante? Seguimiento a largo plazo. *Revista Venezolana de Oncología* 2011; **23**: 56–65.

VEN-Vera (2002)

Vera A, Urdaneta N, Gutiérrez E, et al. Veinte años de experiencia en el tratamiento del cáncer mamario precoz: con preservación del seno: análisis retrospectivo de 569 casos. *Revista Venezolana de Oncología* 2002; **14**: 66–73.

VEN-Ferri (2012)

Ferri N, Contreras AC, Payares E, et al. Cirugía del carcinoma mamario revisión de 20 años. *Revista Venezolana de Oncología* 2012; **24**: 132–42.

VEN-Rebolledo (2012)

Rebolledo VE, Ferri N, Reigosa A, Caleiras E, Fernández Y. Perfil inmunohistoquímico y la caracterización molecular del carcinoma de mama en una población venezolana. *Revista Venezolana de Oncología* 2012; **24**: 42–51.

S4 Table. Characteristics of the studies included for the outcome of stage at diagnosis

Country Code-Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
Caribbean											
BHS-Mungrue (2016)	270	134 (49.6)	56.6 ± 13.8‡	2009-2011	Population-based/ Case series	Bahamas	National Oncology Board	Public	TNM	Clinical and imaging	23
BRB-Nemesure (2009)	222	222 (100)	56.8 ± 14.3‡	2002-2006	Population-based/ Case series	Barbados	Barbados National Cancer Study	Public	TNM	NR	18
CUB-Viera-Hernández (2011)	156	141 (90.4)	≥60†	2000-2010	Consecutive/ Case series	Isla de la Juventud	1 center (Hospital General Docente Héroes del Baire)	Public	TNM (6 th ed.)	Clinical and imaging	22,5
CUB-Ruiz-Lorente (2010)	128	128 (100)	≥40 <60†	2006-2009	Consecutive/ Case series	Havana	1 center (Servicio de Oncología del Hospital Ramón González Coro)	Public	TNM	NR	18,5
CUB-González-Longoria Boda (2011)	171	170 (99.4)	58.2‡	1997-1998	Population-based/ Cohort	Granma province	Registro Nacional de Cáncer	Public	TNM (5 th ed.)	NR	17
CUB-Garrote (2011)	2169	1772 (81.7)	≥40 <60†	1994-1995	Population-based/ Cohort	Cuba	Registro Nacional de Cáncer	Public	TNM	NR	19
CUB-Milián-Mosquera (2015)	59	54 (91.5)	≥40 <60†	2013	Unclear/ Case series	Las Tunas	NR	Public	TNM	NR	15
CUB-Gómez-Delgado (2017)	1315	1315 (100)	(24-97)	2010-2014	Consecutive/ Case series	Santa Clara	1 center (Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau)	Public	NR	NR	14,5
HTI-DeGennaro (2018)	525	445 (84.8)	59 ± 13‡	2013-2017	Consecutive/ Cohort	Port-au-Prince	1 center (started at Hospital Bernard Mevs, then moved to St Luke's Hospital)	Private	TNM (6 th ed.)	Clinical and imaging	25,5
JAM-Alfred (2012)	199	184 (92.5)	≥40 <60†	2002-2009	Consecutive/ Case series	Kingston	1 center (University Hospital of the West Indies)	Public	TNM	NR	21,5
PRI-Ortiz (2010)	985	867	58.3 ± 14‡	2000-2005	Consecutive/ Case series	San Juan	2 centers (González Martínez Oncologic Hospital and Auxilio Mutuo Hospital)	Private	SEER Summary Staging 2002	NR	22,5
TTO-Warner (2015)	3767	3095 (82.2)	56.6 ± 14.6‡	1995-2007	Population-based/ Case series	Trinidad and Tobago	Cancer Registry of Trinidad and Tobago	Public and private	NR	NR	19
TTO-Raju and Naraynsingh (1989)	363	363 (100)	(23-92)	1976-1980	Consecutive/ Case series	Port of Spain	1 center (Port of Spain General Hospital)	Public	Manchester	NR	17,5

Country Code-Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
Central America											
CRI-Ortiz-Barboza (2011)	2462	2105 (85.5)	≥40 <60†	1995-2000	Population-based/ Cohort	Costa Rica	National tumour registry	Public and private	TNM	NR	12
HND-Muñoz (2011)	685	653 (95.3)	(22-102)	1999-2009	Consecutive/ Case series	Tegucigalpa	1 center (Centro de Cáncer Emma Romero Callejas)	NR	TNM	NR	19,5
MEX-Pérez-Michel (2009)	397	397 (100)	≥40 <60†	2002-2007	Consecutive/ Case series	Obregón	1 center (Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social)	Public	NR	NR	19,5
MEX-Álvarez-Bañuelos (2016)	114	104 (91.2)	≥40 <60†	2009	Consecutive/ Cohort	Xalapa	1 center (Centro Estatal de Cancerología)	Public	TNM (7 ^a ed.)	NR	18,5
MEX-Arce-Salinas (2012)	1247	1132 (90.8)	≥40 <60†	2008-2009	Consecutive/ Case series	Mexico city	1 center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM	NR	16,5
MEX-Ángeles-Llerenas (2016)	854	816 (95.6)	51 (IQR= 44.2-60.3)	2007-2009	Convenience/ Cohort	Mexico	11 centers	Public	TNM	NR	17,5
MEX-Lara-Medina (2011)	2074	2074 (100)	50 (19-96)	1998-2008	Consecutive/ Cohort'	México City	1 center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM (6 ^a ed.)	NR	20,5
MEX-Reynoso-Noverón (2017)	4300	4300 (100)	52 ± 12.1‡	2007-2013	Consecutive/ Cohort	México City	1 center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM	Clinical and imaging	25,5
MEX-Maffuz-Aziz (2016)	4902	4361 (89.0)	53.7 ± 12.2‡	2005-2014	Consecutive/ Cohort	México City	1 center (Instituto de Enfermedades de la Mama)	Public	TNM (7 ^a ed.)	NR	18,5
MEX-Ortega-Cervantes (2013)	406	358 (88.2)	(25-85)	2006-2010	Consecutive/ Case series	Tepic	1 center (Centro Estatal de Cancerología)	Public	TNM (7 ^a ed.)	NR	18,5
MEX-Leon-Rodríguez (2017)	291	250 (85.9)	57 (27-89)	2000-2016	Consecutive/ Cohort	Mexico City	1 center (National Institute of Health Sciences and Nutrition Salvador Zubiran)	Public	TNM	NR	19,5
MEX-Medina-Franco (2017)	230	186 (80.9)	≥40 <60†	2001-2016	Consecutive/ Case series	México City	1 center (Hospital Médica Sur)	Private	TNM	NR	16,5
South America											
ARG-Bianco (1985)	1658	1650 (99.5)	56.1	1983-1984	Consecutive/ Case series	Argentina	86 centers	Public and private	TNM	NR	18,5

Country Code-Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
ARG-Juarez (2009)	307	281 (91.5)	≥40 <60†	1998-2003	Convenience/ Case series	Cordoba	4 centers (Hospital Nacional de Clínicas; Maternidad Nacional; Maternidad Provincial; and Hospital San Roque)	Public	NR	NR	13,5
ARG-Elizalde (2013)	4041	3383 (83.7)	57.7±13.2‡	2010-2012	Consecutive/ Case series	Buenos Aires and La Plata	16 centers	NR	TNM (7 ^a ed.)	NR	20
ARG-Grippio (2015)	303	303 (100)	NR	2008-2013	Consecutive/ Case series	General Roca	1 center (Unidad Integral de Oncología)	NR	TNM	NR	18,5
ARG-Meiss (2016)	1732	1470 (84.9)	59 (23-92)	2012-2014	Consecutive/ Case series	Argentina	81 centers	NR	TNM	NR	20,5
ARG-Palazzo (2016)	413	257 (62.2)	Public: 55.3 ± 13.1‡ Private: 61.8 ± 12.7‡	2013	Population-based/ Case series	Partido de General Pueyrredón	Multicentric (Registro de Cáncer de Base Poblacional)	Public and private	TNM (6 ^a ed.)	NR	12
BRA-Antunes (2015)	152	133 (87.5)	≥60†	2007-2011	Consecutive/ Case series	São Paulo city	1 center (Hospital Israelita Albert Einstein)	Public and private	TNM (7 ^a ed.)	NR	17,5
BRA-Medeiros (2015)	137593	113877 (82.8)	54 (18-80)	2000-2011	Consecutive/ Case series	Brazil	239 centers (Registros Hospitalares de Câncer)	Public	TNM (6 ^a ed.)	NR	18,5
BRA-Thuler and Mendonça (2005)	50900	40879 (80.3)	NR	1990-2002	Consecutive/ Case series	Brazil	Registros Hospitalares de Câncer 1990-1994: 18 centers 1995-2002: 96 centers	Public	TNM	NR	16,5
CHL-Peralta (1995)	357	357 (100)	(22-92)	1985-1995	Consecutive/ Cohort	Región Metropolitana de Chile	Multicentric (Servicio de Salud Metropolitano Central)	Public	TNM	Clinical and imaging	22,5
CHL-Prieto (2011)	23000	21120 (91.8)	NR	2000-2009	Consecutive/ Case series	Chile	29 centers (Sistema Nacional de Servicios de Salud)	Public	TNM	NR	15,5
COL-González-Mariño (2005)	207	187 (90.3)	54 (31-85)	2003	Consecutive/ Case series	Bogota	1 center (Clínica San Pedro Claver)	Public	TNM	NR	19,5
COL-Martínez (2012)	308	299 (97.1)	55.2 ± 12.6‡	2005-2009	Consecutive/ Case series	Ibaqué	1 center (Hospital Federico Lleras Acosta)	Public	TNM	NR	20,5
COL-Pardo (2015)	169	135 (86.8)	55‡	2006-2008	Consecutive/ Case series	Villavicencio	1 center (Unidad de Cáncer del Hospital Departamental de Villavicencio)	Public	TNM	NR	16,5
COL-Piñeros (2008)	1106	1004 (90.8)	53.4	2006	Consecutive/ Case series	Bogota	15 centers	NR	TNM	NR	18,5
COL-Robledo-Abad (2005)	1328	1216 (91.6)	53 (25-92)	1989-2003	Consecutive/ Cohort	Bogota	1 center (Unidad Oncológica del Country)	Private	TNM (5 ^a ed.)	NR	19,5

Country Code-Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
COL-Pardo (2003)	608	528 (86.8)	NR	2002	Consecutive/ Case series	Bogota	1 center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM	NR	18,5
COL-Angarita (2010)	232	216 (93.1)	55 ± 13.5‡	2004-2007	Consecutive/ Case series	Bogota	1 center (Clínica de Seno y Tejidos Blandos del Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio)	Private	TNM	NR	20,5
COL-González-Mariño (2006)	220	193 (87.7)	59‡	2004	Consecutive/ Case series	Bogota	1 center (Clínica San Pedro Claver)	NR	TNM	NR	19,5
COL-Lenis and Esparza (1998)	296	281 (94.9)	52.6 ± 13.4‡	1984-1996	Consecutive/ Case series	Manizales	1 center (Hospital de Caldas)	Public	TNM	NR	19,5
COL-Ramírez-Martínez (2015)	1480	1262 (85.3)	54‡	2006-2013	Consecutive/ Case series	Medellín	1 center	NR	TNM	NR	18,5
COL-García (2012)	84	84 (100)	54.2 ± 11.8‡	2006-2008	Consecutive/ Case series	Bogota	2 centers (Instituto Nacional de Cancerología and Hospital de San José)	Public	TNM	NR	20,5
ECU-Cueva and Yepez (2014)	1398	1157 (82.8)	≥40 <60†	2006-2010	Population-based	Quito	Registro Nacional de Tumores	Public and private	TNM	NR	18
ECU-Cueva and Yepez (2009)	732	620 (84.7)	≥40 <60†	2003-2005	Population-based	Quito	Registro Nacional de Tumores	Public and private	TNM	NR	18
ECU-Martínez (2015)	308	302 (98.1)	≥40 <60†	2005-2009	Population-based	Cuenca	Registro Nacional de Tumores	Public and private	TNM	NR	20
GUY-Taioli (2010)	499	445 (89.2)	53.1 ± 12.7‡	1995-2007	Population-based	Guyana	Guyana Registry	NR	NR	NR	14
GUF-Roué (2016)	269	239 (88.8)	52 (27-94)	2003-2009	Population-based	French Guiana	Cancer Registry of French Guiana	Public and private	TNM	NR	24
PRY-Yoffe de Quiroz (2005)	80	80 (100)	≥40 <60†	2004-2005	Consecutive/ Case series	Asunción	1 center (Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas UNA)	Public	NR	NR	12,5
PER-Díaz (1999)	279	263 (94.3)	≥40 <60†	1966-1995	Consecutive/ Cohort	Trujillo	1 center (Hospital Belén)	Public	TNM (5 th ed.)	Clinical and imaging	22,5
PER-Díaz-Vélez (2013)	742	545 (73.5)	NR	2007-2012	Consecutive/ Case series	Lambayeque	multicentric (Registro Hospitalario de cáncer de EsSalud)	Public	NR	NR	8,5

Country Code-Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
PER-Larrea-Fernández (2016)	75	75 (100)	42 (27-49)	2009-2010	Consecutive/ Cohort	Lima	1 center (Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen)	Public	TNM (7 th ed.)	NR	21,5
PER-Gutiérrez and Alarcón (2008)	2956	1505 (50.9)	NR	2000-2004	Consecutive/ Case series	Lima	1 center (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas)	Public	TNM (6 th ed.)	NR	14,5
PER-Infanzón (2000)	126	126 (100)	76,1‡	1990-1995	Consecutive/ Case series	Lima	1 center (Servicio de Oncología Ginecológica de Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud)	Public	TNM	NR	17,5
SUR-van Leeuwen (2011)	419	351 (83.8)	55 (26-90)	1994-2003	Population-based/ Case series	Surinam	Registry	Public and private	TNM	NR	20
URY-Camejo (2013)	115	109 (94.8)	63 (35-89)	2009-2014	Consecutive/ Case series	Montevideo	1 center (Unidad Docente Asistencial de Mastología)	Public	TNMp	Clinical and imaging	24,5
URY-Malvasio (2017)α	107	107 (100)	(24-39)	2006-2012	Consecutive/ Case series	Montevideo	3 centers (Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas; Centro Hospitalario Pereira Rossell; and Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay-Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales sin fines de lucro)	Public and private	TNM	NR	21,5
VEN-Ferri (2012)	446	411 (92.2)	(22- 91)	1990-2009	Consecutive/ Case series	Valencia	1 center (Unidad de Mastología, Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez)	Private	TNM (6 th ed.)	NR	17,5
VEN-Rebolledo (2012)	179	179 (100)	(28-87)	1999-2007	Consecutive/ Case series	Valencia	1 center (Hospital Metropolitano del Norte)	Private	TNM	NR	19,5

ed., Edition; NR, Not reported; TNM, tumor, Lymph Node, Metastasis staging system; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

* Age is given as median (range) unless otherwise indicated.

‡ mean age ± standard deviation.

† studies provided age as the distribution among age groups; the indicated age group includes most participants.

α URY-Malvasio (2017) analyzed women younger than 40 years old. Study references are given on S3 File.

S5 Table. Percentage of patients diagnosed at each stage

Country Code-Author (year)	Stage at diagnosis (%)								
	I	I-IIa	I-II	II	I-III	IIb-III	III	III-IV	IV
Caribbean									
TTO-Raju and Naraynsingh (1989)	51.0	-	-	34.0	-	-	10.0	-	5.0
CUB-Milián-Mosquera (2015)	24.1	-	-	46.3	-	-	24.1	-	5.6
JAM-Alfred (2012)	9.8	-	-	47.3	-	-	34.8	-	8.2
CUB-Viera-Hernández (2011)	12.8	-	-	35.5	-	-	39.0	-	12.8
CUB-Gómez-Delgado (2017)	24.6	-	-	2.0	-	-	54.8	-	18.6
BHS-Mungrue (2016) (C)	-	44.1	-	-	-	54.2	-	-	1.7
CUB-González-Longoria Boada (2011)	-	34.1	-	-	-	62.9	-	-	2.9
CUB-Ruiz-Lorente (2010)	-	32.9	-	-	-	62.5	-	-	4.6
BHS-Nemesure (2009)	-	54.5	-	-	-	39.2	-	-	6.3
BHS-Mungrue (2016) (B)	-	51.7	-	-	-	41.4	-	-	6.9
BHS-Mungrue (2016) (A)	-	42.3	-	-	-	47.9	-	-	9.9
HTI-DeGennaro (2018)	-	6.1	-	-	-	65.4	-	-	28.5
PRI-Ortiz (2010)	-	-	64.0	-	-	-	33.8	-	2.2
CUB-Garrote (2011)	-	-	53.2	-	-	-	40.8	-	6.0
TTO-Warner (2015)	-	-	48.6	-	-	-	41.0	-	10.4
Central America									
MEX-Pérez-Michel (2009)	32.2	-	-	38.3	-	-	26.7	-	2.8
MEX-Ángeles-Llerenas (2016)	10.8	-	-	39.7	-	-	41.9	-	7.6
MEX-Lara-Medina (2011)	9.7	-	-	34.6	-	-	44.0	-	11.7
MEX-Reynoso-Noverón (2017)	14.2	-	-	36.6	-	-	36.2	-	13.0
MEX-Ortega-Cervantes (2013) (A)	-	21.9	-	-	-	75.0	-	-	3.1
MEX-Medina-Franco (2017)	-	79.0	-	-	-	17.7	-	-	3.2
MEX-Ortega-Cervantes (2013) (C)	-	29.8	-	-	-	64.8	-	-	5.4
MEX-Leon-Rodríguez (2017)	-	66.0	-	-	-	28.4	-	-	5.6
MEX-Ortega-Cervantes (2013) (B)	-	30.0	-	-	-	63.5	-	-	6.5
MEX-Maffuz-Aziz (2016)	-	41.5	-	-	-	50.6	-	-	7.9
MEX-Arce-Salinas (2012) (A)	-	23.0	-	-	-	65.4	-	-	11.7
MEX-Ortega-Cervantes (2013) (E)	-	17.1	-	-	-	71.0	-	-	11.9
MEX-Ortega-Cervantes (2013) (D)	-	34.7	-	-	-	53.0	-	-	12.3
HND-Muñoz (2011) (A)	-	34.9	-	-	-	52.4	-	-	12.7
MEX-Arce-Salinas (2012) (B)	-	23.5	-	-	-	63.0	-	-	13.6
HND-Muñoz (2011) (C)	-	34.4	-	-	-	51.5	-	-	14.1
HND-Muñoz (2011) (B)	-	30.9	-	-	-	51.6	-	-	17.6
MEX-Álvarez-Bañuelos (2016)	-	-	50.0	-	-	-	-	50.0	-
South America									
ARG-Elizalde (2013)	45.9	-	-	41.4	-	-	11.6	-	1.1
VEN-Rebolledo (2012)	5.6	-	-	59.2	-	-	34.1	-	1.1
VEN-Ferri (2012)	27.3	-	-	54.0	-	-	17.5	-	1.2
PER-Larrea-Fernández (2016)	14.7	-	-	48.0	-	-	34.7	-	2.7
ARG-Bianco (1985)	30.7	-	-	43.6	-	-	22.1	-	3.5
ARG-Grippo (2015)	36.0	-	-	43.9	-	-	16.5	-	3.6
URY-Malvasio (2017)	21.5	-	-	43.9	-	-	30.8	-	3.7
BRA-Antunes (2015)	48.9	-	-	29.3	-	-	16.5	-	5.3
CHL-Peralta (1995)	9.0	-	-	49.6	-	-	35.0	-	6.4
ECU-Martínez (2015)	18.2	-	-	51.0	-	-	23.5	-	7.3
URY-Camejo (2013)	24.8	-	-	45.9	-	-	22.0	-	7.3
PER-Díaz-Vélez (2013)	7.2	-	-	51.9	-	-	33.0	-	7.9
BRA-Medeiros (2015)	18.1	-	-	40.8	-	-	31.9	-	9.1

Country Code-Author (year)	Stage at diagnosis (%)									
	I	I-IIa	I-II	II	I-III	IIb-III	III	III-IV	IV	
ECU-Cueva and Yopez (2014)	21.1	-	-	45.3	-	-	22.1	-	11.6	
PER-Gutiérrez and Alarcón (2008)	6.4	-	-	42.9	-	-	39.1	-	11.6	
ARG-Juarez (2009)	20.6	-	-	35.2	-	-	30.6	-	13.5	
COL-Lenis and Esparza (1998)	2.1	-	-	31.3	-	-	49.8	-	16.7	
ECU-Cueva and Yopez (2009)	15.5	-	-	46.4	-	-	20.6	-	17.6	
PRY-Yoffe de Quiroz (2005)	1.3	-	-	27.5	-	-	43.8	-	27.5	
ARG-Meiss (2016)	-	71.4	-	-	-	25.8	-	-	2.8	
COL-Ramírez-Martínez (2015)	-	39.7	-	-	-	56.8	-	-	3.5	
COL-González-Mariño (2005)	-	39.0	-	-	-	57.2	-	-	3.7	
COL-Robledo-Abad (2005)	-	55.5	-	-	-	40.5	-	-	3.9	
PER-Infanzón (2000)	-	61.4	-	-	-	34.6	-	-	4.0	
COL-Piñeros (2008)	-	32.1	-	-	-	62.9	-	-	5.0	
COL-García (2012)	-	15.5	-	-	-	78.6	-	-	6.0	
COL-González-Mariño (2006)	-	30.1	-	-	-	63.7	-	-	6.2	
COL-Angarita (2010)	-	36.1	-	-	-	56.0	-	-	7.9	
COL-Pardo (2015)	-	29.6	-	-	-	60.7	-	-	9.6	
ARG-Palazzo (2016)	-	63.0	-	-	-	23.0	-	-	14.0	
COL-Martínez (2012)	-	23.1	-	-	-	55.9	-	-	21.1	
COL-Pardo (2003)	-	10.2	-	-	-	68.4	-	-	21.4	
CHL-Prieto (2011) (D)	-	-	68.2	-	-	-	26.2	-	5.6	
CHL-Prieto (2011) (G)	-	-	68.2	-	-	-	26.2	-	5.6	
CHL-Prieto (2011) (E)	-	-	68.9	-	-	-	25.3	-	5.8	
CHL-Prieto (2011) (J)	-	-	68.0	-	-	-	26.1	-	5.9	
CHL-Prieto (2011) (H)	-	-	70.3	-	-	-	23.7	-	6.1	
CHL-Prieto (2011) (F)	-	-	69.6	-	-	-	24.3	-	6.1	
CHL-Prieto (2011) (I)	-	-	67.6	-	-	-	26.3	-	6.1	
CHL-Prieto (2011) (B)	-	-	67.5	-	-	-	25.4	-	7.1	
GUF-Roué (2016)	-	-	36.8	-	-	-	55.2	-	7.9	
CHL-Prieto (2011) (C)	-	-	62.3	-	-	-	25.0	-	12.7	
CHL-Prieto (2011) (A)	-	-	44.9	-	-	-	35.3	-	19.9	
CRI-Ortiz-Barboza (2011)	-	-	35.4	-	-	-	38.6	-	26.1	
GUY-Taioli (2010)	-	-	-	-	93.0	-	-	-	7.0	
SUR-van Leeuwen (2011)	-	-	72.6	-	-	-	-	27.4	-	
BRA-Thuler and Mendonça (2005) (B)	-	-	54.7	-	-	-	-	45.3	-	
PER-Díaz (1999)	-	-	51.3	-	-	-	-	48.7	-	
BRA-Thuler and Mendonça (2005) (A)	-	-	47.5	-	-	-	-	52.5	-	

Percentage of T3/T4 cancers were used as proxy of stages III/IV for SUR-van Leeuwen (2011). Localized, regional and distant disease were considered as stages I-II, III and IV for CRI-Ortiz-Barboza (2011), CUB-Garrote (2011), and PRI-Ortiz (2010). Recruitment or diagnosis years: BHS-Mungrue (2016) A→C=2009→2011; BRA-Thuler and Mendonça (2005) A=1990-1994 B=1995-2002; CHL-Prieto (2011) A→J= 2000→2011; HND-Muñoz (2011) A=1999 B=2000-2004 C=2005-2009; MEX-Ortega-Cervantes (2013) A→E=2006→2010; MEX-Arce-Salinas (2012) A=2008 B=2009. Study references are given on S3 File.

S6 Table. Characteristics of the studies included for the outcome survival probability

Country Code- Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
Caribbean											
CUB-Mora-Díaz (2004)	167	167 (100)	57.9 ± 14.1‡	1989-1998	Unclear/ Cohort	Havana	1 Center (Hospital Docente Julio Trigo López)	Public	TNM (UICC 4 ^a ed.)	NR	9
CUB-Moreno de Miguel (1998)	145	145 (100)	NR	1985-1989	Unclear/ Cohort	Havana	1 Center (Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología)	Public	TNM (5 ^a ed.)	NR	4
CUB-Ricardo- Ramírez (2013)	132	132 (100)	NR	2002-2012	Unclear/ Cohort	Santiago de Cuba	1 Center (Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico Saturnino Lora Torres)	Public	TNM	NR	6
CUB-González- Longoria Boada (2011)	171	170 (99.4)	58.2‡	1997-1998	Population- based/ Cohort	Granma province	Registro Nacional de Cáncer	Public	TNM (5 ^a ed.)	NR	20
CUB-Garrote (2011)	2169	1772 (81.7)	NR	1994-1995	Population- based/ Cohort	Cuba	Registro Nacional de Cáncer	Public	TNM	NR	14
CUB-Fernández- Garrote (1998)	2375	2375 (100)	NR	1988-1989	Population- based/ Cohort	Cuba	Registro Nacional de Cáncer	Public	TNM	NR	17
HTI-DeGennaro (2018)	525	127 (24.2)	49.1	2013-/2017	Consecutive/ Cohort	Port-au-Prince	1 Center (started at Hospital Bernard Mevs then moved to St Luke's Hospital)	Private	TNM (6 ^a ed.)	Clinical and imaging	15,5
Central America											
CRI-Quirós- Alpizar and Espinoza-Morales (2017)	221	221 (100)	NR	2006	Consecutive/ Cohort	San José	1 Center (Hospital San Juan de Dios)	Public	NR	NR	15,5
CRI-Ortiz- Barboza (2011)	2462	2105 (85.5)		1995-2000	Population- based/ Cohort	Costa Rica	National tumor registry	Public and private	TNM	NR	13
MEX-Flores- Luna (2008)	432	431 (99.8)	NR	1990-1999	Consecutive/ Cohort	Ciudad de México	1 Center (Servicio de Oncología del Hospital General de la Ciudad de México)	Public	TNM (5 ^a ed.)	Clinical and imaging	16,5
MEX-Álvarez- Bañuelos (2016)	114	52 (45.6)		2009	Consecutive/ Cohort	Xalapa (estado de Veracruz)	1 Center (Centro Estatal de Cancerología)	Public	TNM (7 ^a ed.)	NR	19,5
MEX-Ángeles- Llerenas (2016)	854	816 (95.6)	51 (IQR= 44.2- 60.3)	2007-2009	Convenience/ Cohort	México	11 Centers	Public	TNM	NR	21,5
MEX-Lara- Medina (2011)	2074	2074 (100)	50 (19- 96)	1998-2008	Consecutive/ Cohort	Ciudad de México	1 Center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM (6 ^a ed.)	NR	20,5

Country Code- Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
MEX-Reynoso- Noverón (2017)	4300	4300 (100)	NR	2007-2013	Consecutive/ Cohort	Ciudad de México	1 Center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM	Clinical and imaging	21,5
MEX-di Filippo- Echeverri (2004)	111	49 (44.1)	(31-88)	1994-2002	Unclear/ Cohort	Ciudad de Mexico	1 Center (Hospital General de México)	Public	TNM	NR	11
MEX-Maffuz- Aziz (2016)	4902	3762 (76.7)	NR	2005-2014	Consecutive/ Cohort	Ciudad de México	1 Center (Instituto de Enfermedades de la Mama)	Public	TNM (7 ^a ed.)	NR	10,5
MEX-Ramírez- Torres (2016)	120	120 (100)	≥40 <60†	2003-2010	Consecutive/ Cohort	Ciudad de Mexico	1 Center (Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia n.º. 3 Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social)	Public	TNM (6 ^a ed.)	NR	17,5
MEX-Leon- Rodriguez (2017)	291	250 (85.9)	57 (27- 89)	2000-2016	Consecutive/ Cohort	Ciudad de Mexico	1 Center (National Institute of Health Sciences and Nutrition Salvador Zubiran)	Public	TNM	NR	11,5
South America											
ARG-Iturbe (2011)	927	927 (100)	51 (28- 92)	1978-2004	Consecutive/ Cohort	Argentina	6 centers (Grupo Oncologico Cooperativo del Sur)	NR	TNM (6 ^a ed.)	Clinical and imaging	15,5
ARG-Arce (2013)	824	770 (93.4)	≥40 <60†	1994-2012	Consecutive/ Cohort	Posadas (povíncia de Misiones)	1 center (Sanatorio Boratti)	NR	TNM (6 ^a ed.)	Clinical and imaging	18,5
ARG-Berra (2016)	131	131 (100)	≥40 <60†	2004-2014	Convenience/ Cohort	Mendoza	1 center (Servicio de Ginecología, Hospital Lagomaggiore)	Public	TNM	NR	15,5
BRA-Stival (2012)	345	333 (96.5)	≥40 <60†	1998-2002	Unclear/ Cohort	Goiânia	1 Center (Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás)	Private	TNM	NR	14
BRA-Ayala (2012)	655	655 (100)	55.1 ± 13.3‡	2000-2009	Convenience/ Cohort	Joinville	1 Center (Unidade de Especialidades Médicas do Sistema Único de Saúde)	Public	TNM (6 ^a ed.)	NR	19,5
BRA-Guerra (2009)	745	726 (97.4)	56.0 (25-91)	1998-2000	Consecutive/ Cohort	Juiz de Fora	Multicentric	Public and private	TNMP (6 ^a ed.)	NR	20,5
BRA-Schneider (2009)	1002	861 (85.9)	52 (13- 89)	2000-2002	Consecutive/ Cohort	Florianópolis	2 Centers (Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina; and Hospital de Caridade-Irmandade Nosso Senhor dos Passos)	Private	NR	NR	21,5
BRA-Moraes (2006)	252	252 (100)	54.0 (21-89)	1980-2000	Consecutive/ Cohort	Santa Maria	1 Center (Ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário de Santa Maria)	Public	TNM (5 ^a ed.)	Clinical	23,5

Country Code- Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
BRA-Vazquez (2016)	738	652 (88.3)	≥40 <60†	1985-2002	Consecutive/ Cohort	Barretos	1 Center (Barretos Cancer Hospital)	Private	TNM (6 ^a ed.)	NR	20,5
BRA-Fayer (2016)	195	192 (98.5)	57	2000-2001	Consecutive/ Cohort	Juiz de Fora	1 Center	Public	TNM	NR	20,5
BRA-Carrara (2017)	98	98 (100)	48.5 ± 11.4‡	2005-2012	Consecutive/ Cohort	Barretos	1 Center (Hospital de Câncer de Barretos)	Private	TNM (7 ^a ed.)	Clinical	17,5
CHL-Peralta (1995)	357	357 (100)	(22-92)	1985-1995	Consecutive/ Cohort	Región Metropolitana de Chile	Multicentric (Servicio de Salud Metropolitano Central)	Public	TNM	Clinical and imaging	10,5
CHL-Jürgensen (2009)	589	541 (91.6)	≥40 <60†	1972-2007	Consecutive/ Cohort	Santiago	1 Center (Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile)	Public	TNM	NR	10,5
CHL-Acevedo (2006)	501	420 (83.8)	53 (29- 96)	1996-2005	Consecutive/ Cohort	Las Condes (Santiago)	1 Center (Centro Integral de la Mama de Clínica Las Condes)	NR	TNM (7 ^a ed.)	NR	11,5
COL-Robledo- Abad (2005)	1328	1216 (91.6)	53 (25- 92)	1989-2003	Consecutive/ Cohort	Bogotá	1 Center (Unidad Oncológica del Country)	Private	TNM (5 ^a ed.)	NR	17,5
COL-Ospino (2010)	174	174 (100)	NR	2003-2004	Consecutive/ Cohort	Bogotá	1 Center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM (6 ^a ed.)	NR	23,5
COL-Ospino (2011)	75	75 (100)	NR	2003-2004	Consecutive/ Cohort	Bogotá	1 Center (Instituto Nacional de Cancerología)	Public	TNM (6 ^a ed.)	NR	23,5
COL-Zuluaga- Liberato and Zuluaga- Cristancho (2016)	228	197 (86.4)	49.6	2005-2013	Consecutive/ Cohort	Bogotá	1 Center (consultorio médico especializado en oncología)	NR	TNM	NR	20,5
ECU-Jorge (1994)	21	21 (100)	(32-87)	1982-1992	Consecutive/ Cohort	Guayaquil	1 Center (Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo)	Public	TNM	NR	11,5
PER-Díaz (1999)	279	72 (25.8)	≥40 <60†	1966- 1995	Consecutive/ Cohort	Trujillo	1 Center (Hospital Belén)	Public	TNM (5 ^a ed.)	Clinical and imaging	22,5
PER-Larrea- Fernández (2016)	75	75 (100)	42 (27- 49)	2009-2010	Consecutive/ Cohort	Lima	1 Center (Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen)	Public	TNM (7 ^a ed.)	NR	17,5
URY-Vázquez (2005)	1311	1185 (90.4)	61 (26- 93)	1985-2003	Unclear/ Cohort	Montevideo	1 Center (Centro de Diagnóstico Mamario de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos)	Private	TNM	NR	13
VEN-Hung (2012)	312	312 (100)	≥40 <60†	2000-2008	Consecutive/ Cohort	La Yaguara	1 Center (Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño)	Public	NR	Clinical	20,5
VEN-Godoy (2000)	249	249 (100)	60 (27- 88)	1988-1992	Consecutive/ Cohort	Caracas	1 Center (Instituto Oncológico Luis Razetti)	Public	TNM (4 ^a ed.)	NR	12,5
VEN-Pacheco- Soler (2000)	143	139 (97.2)	76.3 (70-98)	1985-1993	Unclear/ Cohort	Caracas	1 Center (Hospital Oncológico Padre Machado)	Public	TNM (4 ^a ed.)	NR	9

Country Code- Author (year)	Patients with breast cancer	Patients with known breast cancer stage (%)	Age*	Year of diagnosis	Sampling/ Study type	Country/ Province/ City	Location	Type of facility	Staging system	Staging method	Quality score
VEN-Ravelo- Celis and Ravelo Pagés (2007)	102	102 (100)	(27-90)	1981-1997	Consecutive/ Cohort	Caracas	1 Center (Instituto Diagnóstico)	Private	TNM	NR	8,5
VEN-Acosta- Marín (2011)	492	492 (100)	≥40 <60†	NR	Unclear/ Cohort	Caracas	1 Center (Centro Clínico de Estereotaxia)	Private	NR	NR	8
VEN-Vera (2002)	569	569 (100)	(23-81)	1978-1998	Consecutive/ Cohort	Caracas	1 Center (Servicio de Radioterapia Oncológica del Instituto Médico La Floresta)	Private	TNM	Clinical and imaging	10,5

ed., Edition; NR, Not reported; TNM, tumor, Lymph Node, Metastasis staging system; UICC, Union for International Cancer Control

* Age is given as median (range) unless otherwise indicated.

‡ mean age ± standard deviation.

† studies provided age as the distribution among age groups; the indicated age group includes most participants.

Study references are given on S3 File.

S7 Table. Survival results of the included studies

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
Caribbean							
CUB-Mora-Diaz (2004)	1989-1998	Single-center retrospective	Clinical and therapeutic characterization and survival of early stages breast cancer	Kaplan-Meier (diagnosis, unclear)	HR+: NR HER-2+: NR	167 Stage I: 52 Stage II: 115	5-year: Stage I: 90 Stage II: 82 12-year: Stage I: 82 Stage II: 54 (unclear)
CUB-Moreno de Miguel (1998)	1985-1989	Single-center retrospective	Clinical characterization and survival of early stages breast cancer patients (<65 yo) who underwent conservative surgery followed by radiotherapy and chemotherapy	Not reported (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	145 Stage I: 74 Stage IIa: 56 Stage IIb: 15	5-year: Stage I: 98.5 Stage IIa: 94.1 Stage IIb: 85.6 12-year: Stage I: 83.9 Stage IIa: 77.7 Stage IIb: 72.4 (unclear)
CUB-Ricardo- Ramirez (2013)	2002-2012	Single-center retrospective	Histopathologic characterization and survival of early breast cancer	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	132	10-year: Stage I: 92.5 Stage IIa: 77.6 Stage IIb: 54.7 (unclear)
CUB-González- Longoria Boada (2011)	1997-1998	Population-based	Prognostic factors and survival analysis of breast cancer	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	170 Stage I: 12 Stage IIa: 46 Stage IIb: 34 Stage IIIa: 28 Stage IIIb: 45 Stage IV: 5	2-year: Stage I: 91.7 Stage IIa: 93.5 Stage IIb: 73.5 Stage II: 86.3 Stage IIIa: 60.7 Stage IIIb: 40 Stage III: 49.3 Stage IV: 0.0 5-year: Stage I: 83.3 Stage IIa: 78.3 Stage IIb: 61.8 Stage II: 52.3 Stage IIIa: 32.1 Stage IIIb: 31.1 Stage III: 31.5

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
							Stage IV: 0.0 (DDS)
CUB-Garrote (2011)	1994-1995	Population-based retrospective Median follow-up: 54 months	Survival analysis of breast cancer	Actuarial (diagnosis, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	Localized: 944 Regional: 722 Distant: 106	5-year: localized: 81.6 regional: 58.9 distant: 30.2
CUB-Fernández- Garrote (1998)	1988-1989	Population-based retrospective	Survival analysis of breast cancer	Actuarial (diagnosis, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	2375	5-year: localized: 70.9 regional: 46.4 distant: 20.4
HTI-DeGennaro (2018)	2013-/2017	Single-center retrospective	Epidemiological, clinical, and histopathological characterization of breast cancer	Unclear (date of first consultation, unclear)	Grade III: 29/2018 (13.3%) ER+: 127/245 (51.8%) HER-2+: 35/179 (19.6%)	525 (all stages)	1-year: Stage IV: 73.5 2-year: Stage IV: 28.2
Central America							
CRI-Quirós- Alpízar (2017)	2006	Single-center retrospective	Histopathologic characterization and survival analysis of breast cancer (<50 yo)	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: 128/188 (68.0%) ER+: 158/219 (72.1%) PR+: 135/221 (61.6%) HER-2+: 35/221 (16.0%)	221 (all stages)	5-year: Stage I: 96.0 (74.8- 99.4) Stage II: 82.6 (69.3- 90.6) Stage III: 87.5 (70.1- 95.1)
CRI-Ortiz- Barbosa (2011)	1995-2000	Population-based Median follow-up: 45 months	Survival analysis of breast cancer	Actuarial (diagnosis, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	2462 (all stages)	5-year: Localized: 89.9 Regional: 77.1 Distant: 3
MEX-Flores- Luna (2008)	1990-1999	Single-center retrospective	Prognostic factors and survival analysis of breast cancer	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: 8/432 (1.9%) HR+: NR HER-2+: NR	432 Stage I: 42 Stage IIa: 98 Stage IIb: 129 Stage IIIa: 71 Stage IIIb: 79 Stage IV: 12	5-year: Stage I: 82 Stage IIa: 65.3 Stage IIb: 70.4 Stage IIIa: 44.2 Stage IIIb: 47.5 Stage IV: 15

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
MEX-Álvarez- Bañuelos (2016)	2009	Single-center retrospective	Prognostic factors and survival analysis of breast cancer	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: 43/80 (53.8%) ER+: 47/70 (67.1%) PR+: 32/65 (49.2%) HER-2+: 24/74 (32.4%)	52	5-year: Stage IIb: 38 Stage IV: 10
MEX-Ángeles- Llerenas (2016)	2007-2009	11 centers prospective	Analysis care-delivery delays on survival among women with breast cancer	Kaplan-Meier (start of treatment, cancer- specific)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	854 Stages I-IIa: 281 Stages IIb-IV: 553	5-year: Stage I-IIa: 92.1 (87.8- 95.0) Stage IIb-IV: 69.8 (63.2-75.4)
MEX-Lara- Medina (2011)	1998-2008	Single-center retrospective Median follow-up: 17 months	Prevalence and survival analysis of triple-negative breast cancer (survival is given for all histological types)	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: 1054/2074 (50.8%) HR+: 1172/2074 (56.5%) HER-2+: 423/2074 (20.4%)	2074 Stage I: 201 Stage II: 718 Stage III: 913 Stage IV: 243	5-year: Stage I: 94.20 (88.91- 99.49) Stage II: 89.90 (84.81- 94.99) Stage III: 73.80 (67.53- 80.07) Stage IV: 33.80 (32.24- 35.36)
MEX-Reynoso- Noverón (2017)	2007-2013	Single-center retrospective Median follow-up: 40.5 months	Survival analysis of breast cancer patients from Seguro Popular	Kaplan-Meier (diagnosis, all-cause)	Grade III: 2063/4300 (51.3%) HR+: NR HER-2+: 979/4300 (23.2%)	4300	5-year: Stages I-IIa: 97 (95-98) Stages IIb-IIIc: 82 (80- 84) Stage IV: 36 (30-42)
MEX-Di Filippo- Echeverri (2004)	1994-2002	Single-center retrospective Mean follow-up: 45.75±18.4 months	Survival analysis of early stage breast cancer patients who underwent conservative surgery	Kaplan-Meier (diagnosis, unclear)	Grade III: 19/98 (19.4%) HR+: NR HER-2+: NR	111	5-year: Stages I-II: 87
MEX-Maffuz- Aziz (2016)	2005-2014	Single-center retrospective Mean follow-up: 28 (1-266) months	Global and disease-free survival analysis of patients with breast cancer analyzed by risk groups	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	3762	5-year: Stage I-IIa: 96.8 ±0.6 Stage IIb-IIIc: 74.6 ±1.7 Stage IV: 35.9 ±5.1
MEX-Ramirez- Torres (2016)	2003-2010	Single-center retrospective Median follow-up: 53 (12-85) months	Survival analysis of patients with advanced breast cancer treated with high doses of neoadjuvant epirubicin and different periods	Kaplan-Meier (diagnosis, all-cause)	Grade III: 79/120 (65.8%) ER+: 80/120 (66.7%) PR+: 68/120 (56.7%) HER-2+: 31/120 (25.8%)	120 Stage IIIa: 76 Stage IIIb-IIIc: 44	5-year: Stage IIIa: 80 Stages IIIb-IIIc: 58

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
MEX-Leon- Rodriguez (2017)	2000-2016	Single-center retrospective Median follow-up: 40 months	Assessment of treatment intervals in breast cancer patients according to the detection method (breast self-examination vs. screening)	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	291 Selfexam: Stage I-IIa: 85 Stage IIb-IIIc: 65 Screening: Stages I-IIa: 80 Stages IIb-IIIc: 6	40-month: Selfexam: Stages I-IIa: 93 Stages IIb-IIIc: 65 Screening: Stages I-IIa: 97.5 Stages IIb-IIIc:100
South America							
ARG-Iturbe (2011)	1978-2004	6 centers retrospective Median follow-up: 8.4 (0,3-30) years	Report the incidence of local and distant recurrence, disease free interval and OS in patients with stage I and stage II breast cancer over a period of 26 years	Kaplan-Meier (diagnosis, all-cause)	Grade III: NR ER+: 460/628 (73.2%) PR+: 366/530 (69.1%) HER-2+: NR	927 Stage I: 350 Stage II: 577	5-year: 82 10-years: 62 15 years: 49 20 years: 39 25 years: 28
ARG-Arce (2013)	1994-2012	Single-center retrospective Median follow-up: 50,5 (1-218) months	Analysis of 1000 consecutive patients diagnosed and operated on for breast over a period of 18 years	Kaplan-Meier (unclear, all-cause)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	770 Stage I: 213 Stage IIa: 207 Stage IIb: 170 Stage IIIa: 99 Stage IIIb: 41 Stage IIIc: 40	18-year: Stage I: 88.3 Stage IIa: 84.5 Stage IIb: 72.4 Stage IIIa: 61.6 Stage IIIb: 56.1 Stage IIIc: 55
ARG-Berra (2016)	2004-2014	Single-center retrospective	Assessment of the influence of the immunohistochemical profile on disease-free survival and global survival in locally advanced breast cancer	Kaplan-Meier (diagnosis, unclear)	HER-2+: 15 Triple-negative: 23 Grade III: NR HR+: NR HER-2+: 15/131 (11.5%)	131 (Stages IIb- IIIb) Luminal A: 70 Luminal B: 23 HER-2+: 15	2-year: Luminal A: 95.28 Luminal B: 88.14 HER-2+: 82.9 Triple- negative: 75.7 4-year: Luminal A: 78.56 Luminal B: 61.7 HER-2+:20.1 Triple- negative: 51.2 6-year: Luminal A: 60.23 Luminal B: 52.9 HER-2+: NR

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
							Triple- negative: 37 10-year: Luminal A: 36.97 Luminal B: NR HER-2+: NR Triple- negative: 18
BRA-Stival (2012)	1998-2002	Single-center retrospective	Assess the clinical and pathological aspects of breast cancer patients to compare the impact of triple-negative phenotype prognosis	Kaplan-Meier (diagnosis, all-cause)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	333 Stage I: 31 Stage II: 182 Stage III: 101 Stage IV: 19	5-year: Stage I: 93.5 Stage II: 75.8 Stage III: 43.6 Stage IV: 31.6
BRA-Ayala (2012)	2000-2009	Single-center retrospective	Survival analysis according to stage at diagnosis	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	655 Stage I: 131 Stage II: 315 Stage III: 178 Stage IV: 31	5-year: Stage I: 97 Stage II: 88 Stage III: 51 Stage IV: 17
BRA-Guerra (2009)	1998-2000	Multicentric retrospective	Analysis of five-year survival and the main prognostic factors among women with invasive breast cancer that had undergone surgical treatment	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	745 Stage I: 125 Stage II: 343 Stage III: 227 Stage IV: 31	5-year: Stage I: 92.7 Stage II: 88.3 Stage III: 67 Stage IV: 54
BRA-Schneider (2009)	2000-2002	2 centers retrospective	Analysis of breast cancer survival and associated factors, based on a historical cohort of women with breast cancer diagnosis	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	861	5-year: Stage I: 93.6 (89.8- 97.5) Stage II: 87.8 (84.6- 91.1) Stage III: 62.5 (56.3- 69.5) Stage IV: 27.3 (19.6- 38.1)
BRA-Moraes (2006)	1980-2000	Single-center retrospective Median follow-up: 62 (0,4-241) months	Description of health conditions and to estimate the survival of patients diagnosed with breast cancer	Kaplan-Meier (date of surgery, cancer- specific)	Grade III: 18/252 (9.6%) ER+: 119/171 (69.6%) PR+: 21/39 (53.8%) HER-2+: NR	252	5-year: 87.7 Stage I: 97 Stage IIa: 96 Stage IIb: 90 Stage IIIa-IIIb: 73 Stage IV: 57

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
BRA-Vazquez (2016)	1985-2002	Single-center retrospective Mean follow-up: 6.1 (0-22.6) months	Comparison of socio-demographic, clinical and pathological characteristics with long-term survival, between young (≤ 40 yo) and older (50-69 yo) patients with breast cancer	Kaplan-Meier (diagnosis, all-cause)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	652 ≤ 40 years: 319 Stage I: 38 Stage II: 136 Stage III: 101 Stage IV: 44 50-69 years: 333 Stage I: 37 Stage II: 135 Stage III: 122 Stage IV: 39	10-year: ≤ 40 years: Stage I: 90.9 Stage II: 66.2 Stage III: 20.4 Stage IV: 0.049 50-69 years: Stage I: 66.8 Stage II: 67.6 Stage III: 28.3 Stage IV: 0
BRA-Fayer (2016)	2000-2001	Single-center retrospective	Analysis of ten-year survival and prognostic factors in women with invasive breast cancer	Kaplan-Meier (diagnosis, all-cause)	Grade III: NR ER+: 109/146 (74.7%) PR+: 101/145 (69.7%) HER-2+: 54/127 (42.5%)	192 (all stages)	10-year: Stage I: 75.1 (57.1- 86.3) Stage II: 63 (51.7-72.4) Stage III: 26.3 (12.9- 41.8) Stage IV: 14.3 (0.71- 46.5)
BRA-Carrara (2017)	2005-2012	Single-center retrospective Mean follow-up: 64.1 (13.4-105.7) months	Assessment of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery for locally advanced breast cancer	Actuarial (unclear, unclear)	Grade III: 40/98 (41.7%) ER+: 53/98 (54.1%) PR+: 46/98 (46.9%) HER-2+: NR	98 Stage IIb: 13 (13.3) Stage III: 85 (86.7)	5-year: 81.2 8-year: 71.4
CHL-Peralta (1995)	1985-1995	Multicentric Median follow-up: 47.3 months	Clinical and pathological assessment and survival analysis of breast cancer patients	Actuarial (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: 150/208 (72.1%) HER-2+: NR	357 (all stages)	5-year: Stage IV: 9.3 8-year: Stage I: 100 Stage II 57.1 Stage III: 42.9
CHL-Jurgensen (2009)	1972-2007	Single-center retrospective	Establish if the presence of multifocal-multicentric breast cancer, in comparison to the unifocal breast cancer, is associated to worse prognosis	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	541 (underwent surgery) Stage I: 151 Stage II: 233 Stage III: 103 Stage IV: 54	5-year: Stage I: 89.4 Stage II: 75.5 Stage III: 55.3 Stage IV: 33.3
CHL-Acevedo (2006)	1996-2005	Single-center retrospective Median follow-up: 63 (3-120) months	Clinical and pathological assessment and survival analysis of breast cancer patients	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	420 Stage I: 145 Stage II: 210 Stage III: 55 Stage IV: 10	5-year: Stage I: 99.3 Stage II: 93.3 Stage III: 92.9 Stage IV: 63.9

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
COL-Robledo- Abad (2005)	1989-2003	Single-center retrospective Mean follow-up: 43.9 (1-173) months	Assessment of characteristics and survival of patients with of breast carcinoma	Kaplan-Meier (diagnosis, all-cause)	Grade III: NR HR+: 771/982 (78.5%) HER-2+: NR	1216	5-year: Stage I: 94.4 Stage IIa: 88.2 Stage IIb: 85.1 Stage III: 63.1 Stage IV: 33.4 8-year: Stage I: 91.9 Stage IIa: 83.1 Stage IIb: 71.5 Stage III: 56.4 Stage IV: 22.3
COL-Ospino (2010)	2003-2004	Single-center retrospective	Analysis of survival after treatment with mastectomy and radiotherapy with curative purposes for locally advance breast cancer	Kaplan-Meier (end of treatment, all-cause)	Grade III: 46/163 (28.2%) ER+: 108/168 (64.3%) PR+: 111/169 (65.7%) HER-2+: 17/28 (60.7%)	174	5-year: Locally advanced: 84.4
COL-Ospino (2011)	2003-2004	Single-center retrospective	Assessment of the results of patients with early breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy	Kaplan-Meier (end of treatment, all-cause)	Grade III: 11/69 (15.9%) ER+: 52/71 (73.2%) PR+: 52/71 (73.2%) HER-2+: 2/6 (33.3%)	75	5-year: Early stage: 92.9 (84.7- 100)
COL-Zuluaga- Liberato (2016)	2005-2013	Single-center retrospective Median follow-up: 49.6 (2-116) months	Histopathological and survival analysis of breast cancer patients	Kaplan-Meier (unclear, all-cause)	Grade III: 69/223 (30.9%) ER+: 206/225 (91.6%) PR+: 179/225 (79.6%) HER-2+: NR	197 Stage II: 144 Stage III: 47 Stage IV: 6	5-year: Stage II: 85.9 Stage III: 66.9 Stage IV: 50
ECU-Jorge (1994)	1982-1992	Single-center retrospective Range of follow- up: 6-126 months	Assessment of the clinical evolution of patients diagnosed with breast cancer	Actuarial (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	21	48 months: Locally advanced: 5
PER-Diaz (1999)	1966- 1995	Single-center retrospective	Comparison of the long - term surgical rates according to different clinical-pathologic and therapeutic factors, and the 10- year surgical and recurrence rates after classic radical mastectomy	Kaplan-Meier (surgery, cancer- specific)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	72	5-year: Stages I-II: 71 12-year: Stages I-II: 59

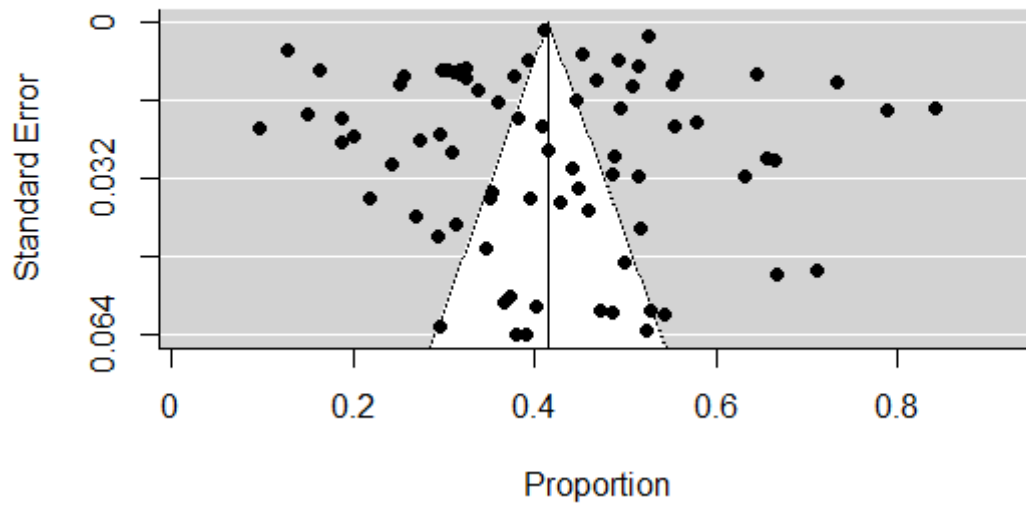
Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
PER-Larea- Fernández (2016)	2009-2010	Single-center retrospective Median follow-up: 27.7 months	Description of the main clinical and pathological features, subtypes of breast cancer by immunohistochemistry, most frequently stage and survival rates in women (<50 yo)	Kaplan-Meier (date of hospital admission, unclear)	Grade III: 46/75 (61.3%) ER+: 45/75 (60.0%) PR+: 45/75 (60.0%) HER-2+: 22/75 (29.3%)	75 Stage I: 11 Stage II: 36 Stage III: 26 Stage IV: 2	3-year: Stage I: 100 Stage II: 89.3 Stage III: 74.7 Stage IV: 57.8
URY-Vázquez (2005)	1985-2003	Single-center retrospective Median follow-up: 72.2 months	Characterization and survival analysis of breast cancer patients	Kaplan-Meier (unclear, all-cause)	Grade III: NR ER+: 362/552 (65.6%) PR+: 290/552 (52.5%) HER-2+: NR	1185 Stage I: 415 Stage II: 529 Stage III: 225 Stage IV: 16	5-year: Stage I: 98 (97-99) Stage II: 88 (85-91) Stage III: 79 (73-85) Stage IV: 40 (13-67) 10-year: Stage I: 97 (95-99) Stage II: 79 (75-83) Stage III: 65 (57-73) Stage IV: 30 (4-56)
VEN-Hung (2012)	2000-2008	Single-center retrospective	Determination if the proliferation index based on the Ki-67 antigen's expression is a prognostic factor in the molecular classes of the breast carcinoma	Kaplan-Meier (diagnosis, cancer- specific)	Grade III: 99/312 (31.7%) HR+: NR HER-2+: NR	312 (ductal carcinoma)	5-year: Stage I: 52.7 (45.9- 59.6) Stage II: 53.0 (50.4- 55.7) Stage III: 46.2 (43.3- 49.1) Stage IV: 27.8 (20.0- 35.7)
VEN-Godoy (2000)	1988-1992	Single-center retrospective Mean follow-up: 63 (6-124) months	Assessment of the incidence, prognosis and treatment of stage III breast carcinoma	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: 91/249 (37.0%) HR+: 74/97 (76.3%) HER-2+: NR	249	5-year: Stages IIIa-IIIb: 67
VEN-Pacheco- Soler (2000)	1985-1993	Single-center retrospective Mean follow-up: 35.65 (1-120) months	Characterization and survival analysis of elderly breast cancer patients (>70 yo)	Actuarial (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	139	5-year: Stage I: 100 Stage IIa: 76 Stage IIb: 70 Stage IIIa: 44 Stage IIIb: 48 Stage IV: 46
VEN-Ravelo- Celis (2007)	1981-1997	Single-center Mean follow-up: 54 months	Describe the experience of one care center with stage I-II breast cancer	Actuarial (unclear, unclear)	Grade III: NR ER+: 52/74 (70.3%) HER-2+: NR	102	5-year: Stage I: 93 Stage IIa: 82 Stage IIb: 60 Stage IIIa: 56

Country Code- Author (year)	Year of diagnosis	Study type and length of follow- up	Study description	Survival analysis type (start point, cause of death)	Tumor grade, hormone receptors and HER-2 positivity	Population and stage at diagnosis*	Stage-specific survival (OS, DSS, unclear)
VEN-Acosta- Marín (2011)	NR	Single-center retrospective Mean follow-up: 5 years	Comparison of infiltrante lobulillar carcinoma and ductal carcinoma in long-term follow up by stage surgical treatment, neoadyvant, adjuvant therapy	Kaplan-Meier (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	492 (ductal or lobular)	5-year: Lobular Stage I: 96.3 Stage II: 94.4 Stage III: 90.5 Ductal Stage I: 90.5 Stage II: 88.4 Stage III: 83.2 10-year: Lobular Stage I: 94.3 Stage II: 91 Stage III: 88.6 Ductal Stage I: 88.6 Stage II: 85.3 Stage III: 81.8 12-year: Lobular Stage: 92.5 Stage II: 88 Stage III: 81.3 Ductal Stage I: 87 Stage II: 82.4 Stage III: 74.9
VEN-Vera (2002)	1978-1998	Single-center retrospective Mean follow-up: 62 months	Analysis of the results of the breast cancer conservative treatment followed by postoperative radiotherapy	Actuarial (unclear, unclear)	Grade III: NR HR+: NR HER-2+: NR	569 (adjuvant radiotherapy)	5-year: Stage Ia: 89 Stage Ib: 82 Stage IIa: 88 Stage IIb: 78 10-year: Stage Ia: 81 Stage Ib: 63 Stage IIa: 73 Stage IIb: 56

DDS: Disease specific survival; IQR: Interquartile range; OS: Overall survival; unclear: study author did not clearly state what causes of death were considered for survival analysis

* Reference values for Grade III, HR, ER, PR, and HER-2 may be greater than the number of staged patients because it refers to the study population with information for these parameters. ER+: Estrogen receptor positive. HR+: Hormone receptor positive. HER-2+: Human Epidermal growth factor Receptor 2 positive. PG+: Progesterone receptor positive. Study references are given on S3 File.

S1 Fig. Publication Bias Analysis



S1 Fig. Funnel chart

Regression Test for Funnel Plot Asymmetry

model: mixed-effects meta-regression model

predictor: standard error

test for funnel plot asymmetry: $z = 0.9613$, $p = 0.3364$

Apêndice B – *Appendix* (Artigo 2)

Appendix

The RECORD statement. Checklist of items, extended from the STROBE statement, that should be reported in observational studies using routinely collected health data.

Figura S1. Kaplan-Meier curves of breast cancer 5-year survival from treatment start to disease-related death or censorship of patients treated by SUS according to race/skin color, for all cohort and for the geographical regions North, Northeast, Midwest, Southeast and South, 2008-15

Figure S2. Frequencies of white, brown and black skin colors in the study and the 2010 census by geographic region of Brazil. Edited from Sistema IBGE de Recuperação Automática – Censo Demográfico

Table S1. Unadjusted and adjusted models of disease specific survival by stage at diagnosis for all breast cancer patients included in the study, Brazil, 2010-1

The RECORD statement. Checklist of items, extended from the STROBE statement, that should be reported in observational studies using routinely collected health data.

	Item No.	STROBE items	Location in manuscript where items are reported	RECORD items	Location in manuscript where items are reported
Title and abstract					
	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found		<p>RECORD 1.1: The type of data used should be specified in the title or abstract. When possible, the name of the databases used should be included.</p> <p>RECORD 1.2: If applicable, the geographic region and timeframe within which the study took place should be reported in the title or abstract.</p> <p>RECORD 1.3: If linkage between databases was conducted for the study, this should be clearly stated in the title or abstract.</p>	<p>Abstract</p> <p>Title</p> <p>Abstract</p>
Introduction					
Background rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported			Introduction section

Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses			Introduction section, last paragraph
Methods					
Study Design	4	Present key elements of study design early in the paper			Methods section, Data source and quality control selection subsection
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection			Methods section, Participant selection and follow-up period subsection
Participants	6	<p><i>(a) Cohort study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p><i>Case-control study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources</p>		<p>RECORD 6.1: The methods of study population selection (such as codes or algorithms used to identify subjects) should be listed in detail. If this is not possible, an explanation should be provided.</p> <p>RECORD 6.2: Any validation studies of the codes or algorithms used to select the population should be referenced. If validation was conducted for this study and not published elsewhere, detailed methods and results should be provided.</p>	<p>Methods section, Participant selection and follow-up period subsection</p> <p>Methods section, Data source and quality control selection subsection</p>

		<p>and methods of selection of participants</p> <p><i>(b) Cohort study</i> - For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i> - For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>		<p>RECORD 6.3: If the study involved linkage of databases, consider use of a flow diagram or other graphical display to demonstrate the data linkage process, including the number of individuals with linked data at each stage.</p>	<p>Methods section, Data source and quality control selection subsection. Linkage of databases was briefly explained. The article in which the whole process was explained is cited.</p>
Variables	7	<p>Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable.</p>		<p>RECORD 7.1: A complete list of codes and algorithms used to classify exposures, outcomes, confounders, and effect modifiers should be provided. If these cannot be reported, an explanation should be provided.</p>	<p>Methods section, Outcomes and interest variables subsection</p>
Data sources/ measurement	8	<p>For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement).</p> <p>Describe comparability of assessment methods if there is more than one group</p>			<p>Methods section, Outcomes and interest variables subsection</p>
Bias	9	<p>Describe any efforts to address potential sources of bias</p>			<p>Methods section, Outcomes and</p>

					interest variables subsection
Study size	10	Explain how the study size was arrived at			Methods section, Participant selection and follow-up period subsection and Figure 1
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why			Methods section, Outcomes and interest variables subsection and Statistical analysis subsection
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <p>(d) <i>Cohort study</i> - If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p>			Methods section, Statistical analysis subsection

		<p><i>Case-control study</i> - If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed</p> <p><i>Cross-sectional study</i> - If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>			
Data access and cleaning methods		..		<p>RECORD 12.1: Authors should describe the extent to which the investigators had access to the database population used to create the study population.</p> <p>RECORD 12.2: Authors should provide information on the data cleaning methods used in the study.</p>	<p>Methods section, Data source and quality control subsection and Participant selection and follow-up period subsection</p>
Linkage		..		<p>RECORD 12.3: State whether the study included person-level, institutional-level, or other data linkage across two or more databases. The methods of linkage and methods of linkage quality evaluation should be provided.</p>	<p>Methods section, Data source and quality control subsection. Linkage of databases was briefly explained. The article in which the whole process was explained is cited</p>

Results					
Participants	13	<p>(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study (<i>e.g.</i>, numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed)</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage.</p> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>		<p>RECORD 13.1: Describe in detail the selection of the persons included in the study (<i>i.e.</i>, study population selection) including filtering based on data quality, data availability and linkage. The selection of included persons can be described in the text and/or by means of the study flow diagram.</p>	Figure 1
Descriptive data	14	<p>(a) Give characteristics of study participants (<i>e.g.</i>, demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest</p> <p>(c) <i>Cohort study</i> - summarise follow-up time (<i>e.g.</i>, average and total amount)</p>			Table 1
Outcome data	15	<p><i>Cohort study</i> - Report numbers of outcome events or summary measures over time</p>			Figures 2 and 3

		<p><i>Case-control study</i> - Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <p><i>Cross-sectional study</i> - Report numbers of outcome events or summary measures</p>			
Main results	16	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <p>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized</p> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>			Table 2; Figure 4; Supplementary Appendix
Other analyses	17	Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses			Not performed
Discussion					

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives			Discussion section, first paragraph
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias		RECORD 19.1: Discuss the implications of using data that were not created or collected to answer the specific research question(s). Include discussion of misclassification bias, unmeasured confounding, missing data, and changing eligibility over time, as they pertain to the study being reported.	Discussion section; 8 th paragraph
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence			Discussion section; last paragraph
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results			Not applicable
Other Information					
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based			Methods section, Role of the funding source subsection
Accessibility of protocol, raw data,		..		RECORD 22.1: Authors should provide information on how to access any supplemental information such as the	Data sharing agreements

and programming code				study protocol, raw data, or programming code.	
----------------------	--	--	--	--	--

*Reference: Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM, the RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLoS Medicine* 2015; in press.

*Checklist is protected under Creative Commons Attribution ([CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)) license.

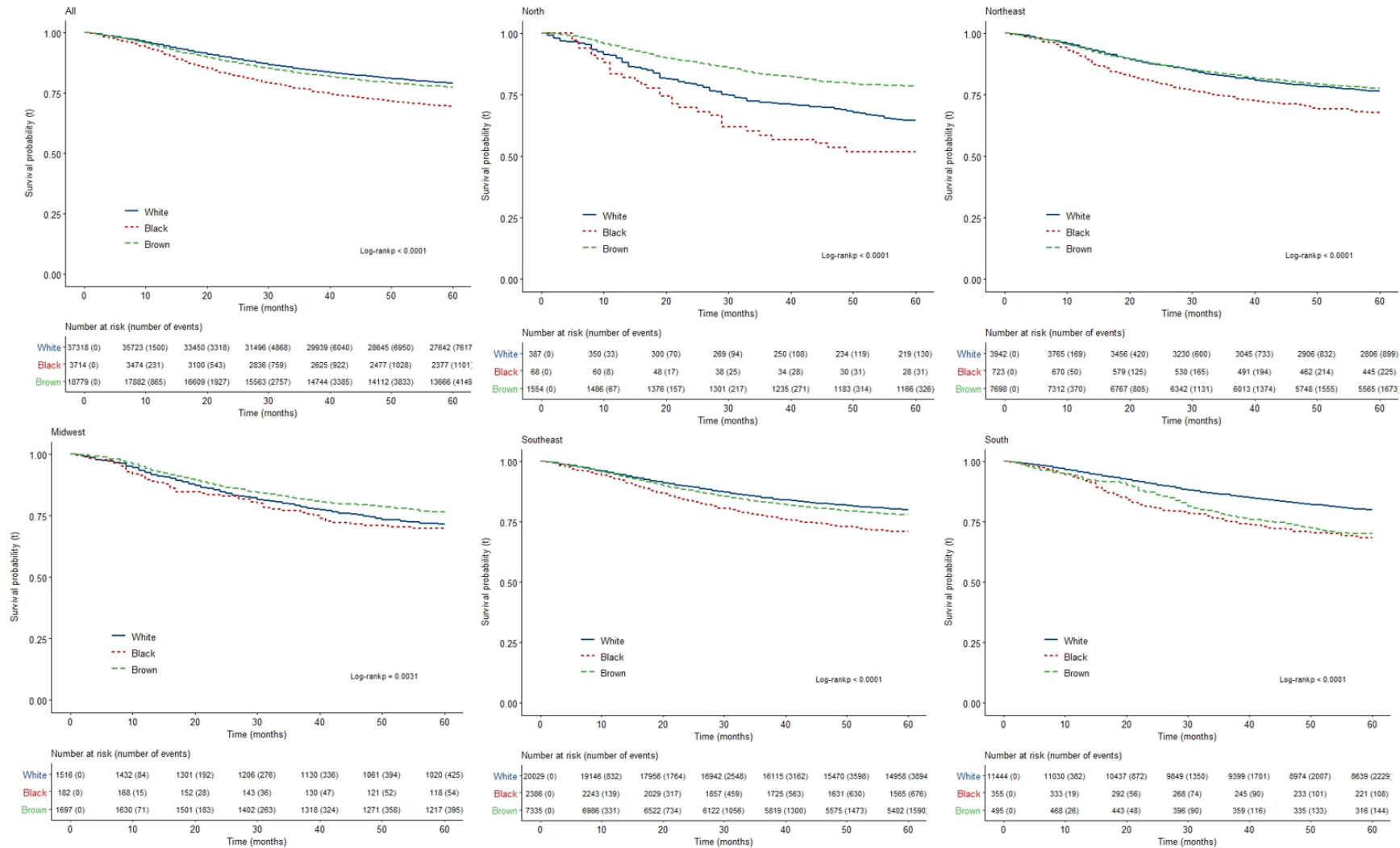


Figure S1. Kaplan-Meier curves of breast cancer 5-year survival from treatment start to disease-related death or censorship of patients treated by SUS according to race/skin color, for all cohort and for the geographical regions North, Northeast, Midwest, Southeast and South, 2008-15

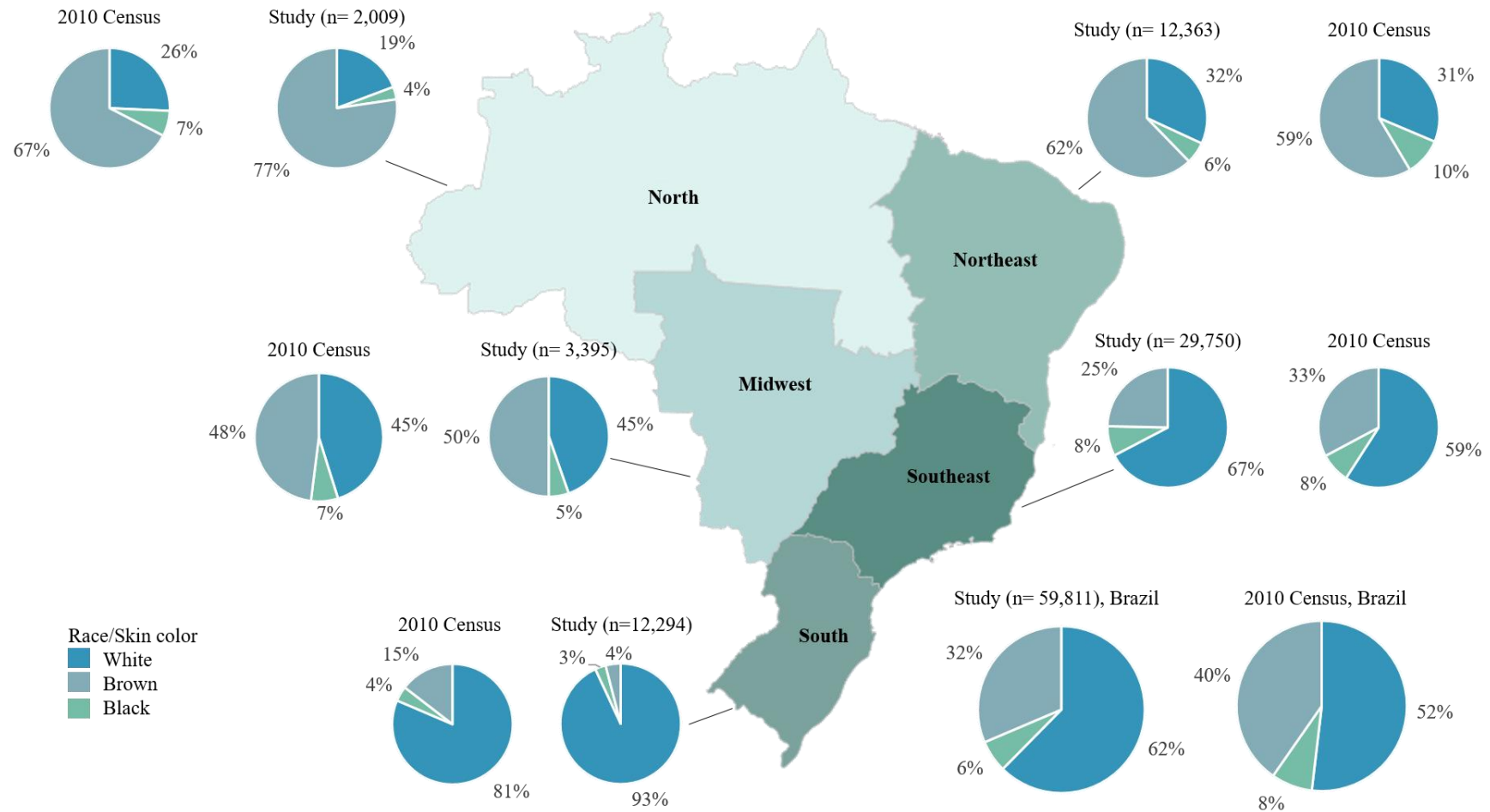


Figure S2. Frequencies of white, brown and black skin colors in the study and the 2010 census in the country and by geographic region of Brazil. Edited from Sistema IBGE de Recuperação Automática – Censo Demográfico

Table S1. Unadjusted and adjusted models of disease specific survival by stage at diagnosis for all breast cancer patients included in the study, Brazil, 2010-15

	Unadjusted			Model with distal determinants			Final adjusted model (distal determinants with p-value <0.10 + proximal variables*)		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Distal determinants									
Race/skin color									
White	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
Brown	1.10	1.06-1.14	<0.001	1.02	(0.98-1.07)		0.99	0.95-1.03	
Black	1.57	1.47-1.67	<0.001	1.53	(1.43-1.63)	<0.001	1.36	1.28-1.45	<0.001
Region of residence at diagnosis									
Southwest	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
North	1.21	1.10-1.32	<0.001	1.19	(1.08-1.31)	<0.001	1.11	1.00-1.22	<0.05
Northwest	1.11	1.07-1.16	<0.001	1.05	(0.99-1.11)		0.98	0.92-1.03	
Midwest	1.27	1.18-1.36	<0.001	1.29	(1.20-1.39)	<0.001	1.29	1.19-1.38	<0.001
South	0.96	0.97-1.01		1.00	(0.95-1.05)		1.03	0.98-1.08	
Started treatment in different State of residence									
No	1 (ref)			1 (ref)					
Yes	1.02	0.91-1.15		1.10	(0.97-1.23)				
Human development index of the municipality of residence†									
<0.600	1.24	1.14-1.35	<0.001	1.33	(1.19-1.48)	<0.001	1.30	1.17-1.45	<0.001
0.600-0.699	1.13	1.07-1.19	<0.001	1.16	(1.10-1.24)	<0.001	1.14	1.08-1.21	<0.001
0.700-0.799	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
>0.799	1.00	0.96-1.05		1.02	(0.98-1.07)		1.00	0.95-1.04	

	Unadjusted			Model with distal determinants			Final adjusted model (distal determinants with p-value <0.10 + proximal variables*)		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Typology of the municipality of residence									
Urban	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
Intermediate and adjacent to an urban area	0.94	0.86-1.02		0.86	(0.79-0.94)		0.84	0.77-0.92	<0.001
Intermediate and remote	1.44	0.99-2.10		1.10	(0.75-1.61)	<0.001	0.98	0.67-1.44	
Rural adjacent to an urban area	0.99	0.93-1.05		0.88	(0.82-0.95)	<0.001	0.88	0.82-0.94	<0.001
Rural and remote	1.45	1.15-1.83	<0.01	1.10	(0.87-1.40)		1.09	0.86-1.39	
Proximal variables									
Age at treatment start									
19-39	1.32	1.24-1.39	<0.001				1.16	1.09-1.22	<0.001
40-49	0.90	0.86-0.94	<0.001				0.87	0.83-0.91	<0.001
50-59	1 (ref)						1 (ref)		
60-69	0.96	0.91-1.01					0.99	0.94-1.04	
70-79	1.07	1.01-1.14	<0.05				1.07	1.00-1.14	<0.05
80+	1.57	1.43-1.72	<0.001				1.39	1.27-1.53	<0.001
Stage at diagnosis									
I	1 (ref)						1 (ref)		
II	2.45	2.21-2.73	<0.001				2.42	2.18-2.69	<0.001
III	7.24	6.55-8.00	<0.001				7.10	6.43-7.85	<0.001
IV	19.12	17.25-21.21	<0.001				18.43	16.62-20.44	<0.001

	Unadjusted			Model with distal determinants			Final adjusted model (distal determinants with p-value <0.10 + proximal variables*)		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Comorbidities in the 1st year (Elixhauser score)									
0	1 (ref)						1 (ref)		
1+	1.37	1.26-1.50	<0.001				1.25	1.14-1.37	<0.001

p-values not informed if higher than 0.05. CI= confidence interval. HR= hazard ratio. † We joined patients from the very low (0.000-0.499) and low human (0.500-0.599) development indexes in the level <0.600

* After inclusion of proximal variables, all presented a significant p-value

ANEXOS

Anexo A - Estadiamento anatômico do câncer da mama segundo a sétima edição do sistema TNM, Tumor, LinfoNodo, Metástase

Estádio	Descrição
0	A doença está nos ductos e lóbulos do tecido mamário e não se espalhou para o tecido circundante da mama (<i>in situ</i>).
IA	O tumor mede 2 cm ou menos, invasivo e não se espalhou para os gânglios linfáticos.
IB	O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos axilares e mede entre 0,2 mm e 2 cm. Não há evidência de tumor na mama ou o tumor na mama tem 2 cm ou menos.
IIA	O câncer se espalhou para os linfonodos axilares e mede pelo menos 2 cm (linfonodos móveis). Não há evidência de tumor na mama. Ou O tumor mede 2 cm ou menos e se espalhou para os linfonodos axilares, onde mede pelo menos 2 cm (linfonodos móveis). Ou O tumor mede entre 2 cm e 5 cm e não se espalhou para os linfonodos axilares.
IIB	O tumor mede entre 2 e 5 cm e se espalhou para linfonodos axilares, onde mede pelo menos 2 cm (linfonodos móveis). Ou O tumor mede mais de 5 cm, mas não se espalhou para os linfonodos axilares.
IIIA	O tumor tem qualquer tamanho (ou não há evidência de tumor na mama) e se espalhou para linfonodos axilares (linfonodos fixos) ou para linfonodos da cadeia mamária interna. Ou O tumor mede mais de 5 cm e se espalhou para linfonodos axilares (linfonodos móveis).
IIIB	O tumor se espalhou para a parede torácica ou causou inchaço ou ulceração da mama ou é diagnosticado como câncer de mama inflamatório. Pode ou não ter se espalhado para gânglios linfáticos. Quando há metástase em gânglios linfáticos essa pode envolver (1) linfonodos axilares móveis ou (2) linfonodos axilares fixos ou linfonodos da cadeia mamária interna.
IIIC	O tumor tem qualquer tamanho (ou não há evidência de tumor na mama) e se espalhou para os gânglios linfáticos, a qual pode ser: (1) a cadeia linfática supraclavicular; (2) linfonodos axilares e linfonodos da cadeia mamária interna; ou (3) linfonodos da cadeia deltopeitorais.
IV	O tumor pode ser de qualquer tamanho, ter ou não se espalhado para linfonodos próximos, mas se espalhou para outros órgãos, como ossos, pulmões, cérebro, fígado, linfonodos distantes ou parede torácica.

Fonte: ASCO (2017).

Anexo B - Pareceres éticos

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde

Pesquisador: Mariangela Leal Cherchiglia

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44121315.2.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.072.253

Data da Relatoria: 20/05/2015

Apresentação do Projeto:

O Sistema Único de Saúde (SUS) conta com um conjunto de sistemas de informação que possibilitam a avaliação de políticas e programas de saúde, bem como da assistência prestada. Apesar de conterem informações clínicas e financeiras relativas aos procedimentos realizados pelos cidadãos com financiamento público, esses dados estão fragmentados, muitas vezes têm finalidade puramente administrativo/financeiro e também não estão centradas no paciente. O monitoramento das linhas de cuidado da alta complexidade no SUS pode ser realizado a partir da integração dos dados do Sistema de Informação de Alta Complexidade/custo (APAC/SIA), que tem como finalidade registrar a produção, a cobrança e o pagamento de procedimentos de alto custo (quimioterapia, radioterapia, medicamentos excepcionais e terapia de substituição renal) com outros sistemas de informação tais como o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH). Grandes bases de dados administrativas vêm sendo cada vez mais empregadas na elaboração de políticas, no planejamento e gestão, avaliação e controle dos serviços de saúde prestados à população. O uso desses bancos possui algumas vantagens, como o grande número de casos registrados, o reduzido tempo entre a ocorrência do evento e seu registro no sistema e a possibilidade de identificação do paciente. Além disso, a integração entre

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.072.253

dados primários e secundários oferece novas oportunidades para a investigação em serviços de saúde. As vantagens de ambas as fontes de dados podem ser utilizadas sinergicamente e desta forma as suas desvantagens podem ser superadas. O relacionamento de registros, ou record linkage, representa uma alternativa para integrar dados dos sistemas de informação em saúde e/ou com dados primários de pesquisas, ampliando o escopo de perguntas a serem respondidas, além de contribuir para a melhoria da qualidade dos dados registrados e permitir o seguimento longitudinal da assistência ao paciente. Tal procedimento permite encontrar registros diferentes de uma mesma entidade em bases de dados distintas, ou identificar registros duplicados em uma mesma base de dados, podendo ser determinístico ou probabilístico. A proposta desse projeto dá continuidade às pesquisas que realizam e utilizam bases de dados integradas a partir dos sistemas de informação do SUS. Tem por objetivo construir uma base de dados com abrangência nacional a partir da integração dos registros dos sistemas de informação em saúde do SUS centrada no paciente. Visa, assim, habilitar o seguimento de coortes históricas de pacientes atendidos no segmento de alta complexidade, bem como compor indicadores epidemiológicos, de resultado da assistência prestada e de gastos com o tratamento desses pacientes no período entre 2000 a 2010. Para o desenvolvimento de base de dados integrada com registros eletrônicos em Saúde (RES) centradas no indivíduo serão utilizadas duas estratégias: o pareamento de bases de dados e a paralelização das técnicas de pareamento.

Uma vez desenvolvida a base de dados de pacientes que utilizam procedimentos de alta complexidade/custo no SUS, etapa fundamental deste projeto, as avaliações a serem realizadas considerarão, dentre outros, os seguintes aspectos: a) construção da linha de base desses pacientes de 2000 a 2010, com o perfil desses pacientes e de séries históricas por regiões geográficas (taxas de prevalência, incidência, letalidade e probabilidade de mudanças de tratamento - linha de cuidado). A análise estatística dos dados incluirá, além da análise descritiva das características e indicadores selecionados, (utilizando-se o teste do 2 para verificar diferenças de proporções entre variáveis categóricas e o teste t de Student para comparação de variáveis contínuas), análise univariada e multivariada para estimar a relação de uma ou mais variáveis explicativas com os custos diretos de atenção e com os resultados na saúde (efetividade). Para isto serão utilizados modelos de regressão linear múltipla, modelos de regressão logística e modelos de risco proporcional de Cox. O nível de significância adotado será de 5%; b) análise do resultado-efetividade, tendo como principal medida de efetividade o tempo de sobrevivência dos pacientes. Para as análises de sobrevivência variável dependente será o tempo (em meses) decorrido entre a data de entrada em tratamento até data do óbito do paciente. Serão censurados os pacientes que

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.072.253

receberam alta, que permaneceram vivos até o término do estudo (dezembro de 2010) ou que foram a óbito por outras causas. As funções de sobrevivência serão calculadas a partir do método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis explicativas do estudo e o teste de Log-rank será empregado para compará-las. Para avaliação dos fatores associados à sobrevivência, será empregado o Modelo de Cox, computando-se os hazard-ratios com os respectivos IC 95%; c) análise de gastos: Na análise dos gastos será adotada a perspectiva do financiador público, limitando-se aos gastos diretos da atenção à saúde (total, por procedimentos, outros exames complementares, medicamentos de uso excepcional). Também poderão ser computados os valores pagos pelo SUS com internações hospitalares e outras intercorrências. Será construída uma tabela com as informações de valores mensais totais despendidos (em R\$) por paciente. Será calculado o gasto médio anual atualizado para Dezembro/2010 com base no Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA-IBGE). A análise econômica será realizada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica para o Ministério da Saúde (2007). Para avaliar os determinantes do gasto médio anual nos anos de 2000 a 2010, serão construídos um modelo de regressão linear múltipla, incluindo-se como co-variáveis os atributos individuais, os fatores clínicos e de contexto. A variável dependente será o logaritmo do gasto médio anual durante o período 2000-2010.

Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Primário:

+ A proposta desse projeto dá continuidade às pesquisas que realizam e utilizam bases de dados integradas a partir dos sistemas de informação do SUS. Tem por objetivo construir uma base de dados com abrangência nacional a partir da integração dos registros dos sistemas de informação em saúde do SUS centrada no paciente. Visa, assim, habilitar o seguimento de coortes históricas de pacientes atendidos no segmento de alta complexidade, bem como compor indicadores epidemiológicos, de resultado da assistência prestada e de gastos com o tratamento desses pacientes no período entre 2000 a 2010.

- Objetivo Secundário:

- i) Obter uma série histórica nacional de trajetórias assistenciais de pacientes atendidos no segmento de alta complexidade do SUS;
- ii) Mapear a distribuição de oferta de serviços de alta complexidade e tecnologia no território nacional;
- iii) Compilar indicadores epidemiológicos, de resultado da assistência prestada e dos gastos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.072.253

realizados pelo SUS; iv) Desenvolver software para a integração de diferentes bases de dados administrativas do SUS em uma base de registros eletrônicos em saúde centrada no paciente; v) Análise de situações na alta complexidade para orientar o planejamento de ações, serviços e incorporação de tecnologias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos:

+ Pelo descrito pelos pesquisadores, o risco do estudo está centralizado na possibilidade de não anonimato dos participantes. Entretanto, eles propõe a estratégia que se segue para manutenção do anonimato: "A pesquisa proposta será desenvolvida de acordo com os princípios éticos de respeito pela pessoa, beneficência e justiça, seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras da Resolução CNS n° 466 1212/2012 do Ministério da Saúde. Para o linkage de dados, tomou-se como referência os mesmos princípios adotados pelo Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS, 2008). São previstas normas restritas visando garantir a segurança dos dados e a confidencialidade das informações. As bases utilizadas durante o processo de linkage probabilístico somente incluirão os campos de identificação necessários para o processo de linkage, i.e., nenhum campo adicional que possa armazenar informações potencialmente sensíveis (ex. causas de óbitos) estará disponível conjuntamente com as informações de identificação do participante durante a execução dos procedimentos de linkage probabilístico. Ao final do processo de linkage, serão apagadas todas as informações de identificação na base resultante, sendo mantidos apenas o campo com a informação do identificador unívoco (ID UNICO). Esse último será, então, empregado para a recuperação, de forma determinística, das informações de interesse nas demais bases (ex. causa do óbito). Nas análises das bases os dados disponibilizados para os pesquisadores os dados não estarão mais identificados.

- Benefícios:

+ Os pacientes constantes nessas bases de dados não serão diretamente beneficiadas, entretanto, o estudo permitirá obter informações sobre o perfil epidemiológico, clínico e gastos em saúde com pacientes em terapias renais e em tratamento oncológico no SUS, Brasil. Estas informações poderão favorecer o desenvolvimento de políticas públicas para melhor abordagem, acompanhamento e prevenção da doença renal crônica e do câncer no país. Além disso, poderá favorecer o planejamento dessas ações e sustentar o uso mais racional dos recursos econômicos direcionados a essa terapêutica de alto custo pelo Ministério da Saúde.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.072.253

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de grande relevância científica, social e econômica que poderá impactar no dispêndio financeiro no tratamento de pacientes com doenças crônicas pelo Sistema Único de Saúde, em especial, as renais e os cânceres.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Informações básicas do projeto de pesquisa;
- Projeto de pesquisa na íntegra;
- Folha de rosto devidamente assinada pelo pesquisador responsável e pelo vice-diretor da Faculdade de Medicina da UFMG;
- Parecer consubstanciado da Câmara do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da UFMG;
- Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados assinado pelos pesquisadores devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes;
- Memorando nº 126 da Coordenadoria Geral de Sistemas de Informação autorizando a liberação dos dados dos Sistemas de Informação Ambulatorial e Hospitalar (SIA/SIH) do SUS para a realização da pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, sou, SMJ dos demais membros do COEP/UFMG pela aprovação do projeto de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.072.253

BELO HORIZONTE, 21 de Maio de 2015

Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde

Pesquisador: Mariangela Leal Cherchiglia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44121315.2.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.302.522

Apresentação do Projeto:

O Sistema Único de Saúde (SUS) conta com um conjunto de sistemas de informação que possibilitam a avaliação de políticas e programas de saúde, bem como da assistência prestada. Apesar de conterem informações clínicas e financeiras relativas aos procedimentos realizados pelos cidadãos com financiamento público, esses dados estão fragmentados, muitas vezes têm finalidade puramente administrativo/financeiro e também não estão centradas no paciente. O monitoramento das linhas de cuidado da alta complexidade no SUS pode ser realizado a partir da integração dos dados do Sistema de Informação de Alta Complexidade/custo (APAC/SIA), que tem como finalidade registrar a produção, a cobrança e o pagamento de procedimentos de alto custo (quimioterapia, radioterapia, medicamentos excepcionais e terapia de substituição renal) com outros sistemas de informação tais como o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH). Grandes bases de dados administrativas vêm sendo cada vez mais empregadas na elaboração de políticas, no planejamento e gestão, avaliação e controle dos serviços de saúde prestados à população. O uso desses bancos possui algumas vantagens, como o grande número de casos registrados, o reduzido tempo entre a ocorrência do evento e seu registro no sistema e a possibilidade de identificação do paciente. Além disso, a integração entre

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.302.522

dados primários e secundários oferece novas oportunidades para a investigação em serviços de saúde. As vantagens de ambas as fontes de dados podem ser utilizadas sinergicamente e desta forma as suas desvantagens podem ser superadas. O relacionamento de registros, ou record linkage, representa uma alternativa para integrar dados dos sistemas de informação em saúde e/ou com dados primários de pesquisas, ampliando o escopo de perguntas a serem respondidas, além de contribuir para a melhoria da qualidade dos dados registrados e permitir o seguimento longitudinal da assistência ao paciente. Tal procedimento permite encontrar registros diferentes de uma mesma entidade em bases de dados distintas, ou identificar registros duplicados em uma mesma base de dados, podendo ser determinístico ou probabilístico. A proposta desse projeto dá continuidade às pesquisas que realizam e utilizam bases de dados integradas a partir dos sistemas de informação do SUS. Tem por objetivo construir uma base de dados com abrangência nacional a partir da integração dos registros dos sistemas de informação em saúde do SUS centrada no paciente. Visa, assim, habilitar o seguimento de coortes históricas de pacientes atendidos no segmento de alta complexidade, bem como compor indicadores epidemiológicos, de resultado da assistência prestada e de gastos com o tratamento desses pacientes no período entre 2000 a 2010. Para o desenvolvimento de base de dados integrada com registros eletrônicos em Saúde (RES) centradas no indivíduo serão utilizadas duas estratégias: o pareamento de bases de dados e a paralelização das técnicas de pareamento. Uma vez desenvolvida a base de dados de pacientes que utilizam procedimentos de alta complexidade/custo no SUS, etapa fundamental deste projeto, as avaliações a serem realizadas considerarão, dentre outros, os seguintes aspectos: a) construção da linha de base desses pacientes de 2000 a 2016, com o perfil desses pacientes e de séries históricas por regiões geográficas (taxas de prevalência, incidência, letalidade e probabilidade de mudanças de tratamento - linha de cuidado). A análise estatística dos dados incluirá, além da análise descritiva das características e indicadores selecionados, (utilizando-se o teste do 2 para verificar diferenças de proporções entre variáveis categóricas e o teste t de Student para comparação de variáveis contínuas), análise univariada e multivariada para estimar a relação de uma ou mais variáveis explicativas com os custos diretos de atenção e com os resultados na saúde (efetividade). Para isto serão utilizados modelos de regressão linear múltipla, modelos de regressão logística e modelos de risco proporcional de Cox. O nível de significância adotado será de 5%; b) análise do resultado-efetividade, tendo como principal medida de efetividade o tempo de sobrevida dos pacientes. Para as análises de sobrevida variável dependente será o tempo (em meses) decorrido entre a data de entrada em tratamento até data do óbito do paciente. Serão censurados os pacientes que receberam alta, que permaneceram vivos até o término do estudo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.302.522

(dezembro de 2016) ou que foram a óbito por outras causas. As funções de sobrevida serão calculadas a partir do método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis explicativas do estudo e o teste de Log-rank será empregado para compará-las. Para avaliação dos fatores associados à sobrevida, será empregado o Modelo de Cox, computando-se os hazard-ratios com os respectivos IC 95%; c) análise de gastos: Na análise dos gastos será adotada a perspectiva do financiador público, limitando-se aos gastos diretos da atenção à saúde (total, por procedimentos, outros exames complementares, medicamentos de uso excepcional). Também poderão ser computados os valores pagos pelo SUS com internações hospitalares e outras intercorrências. Será construída uma tabela com as informações de valores mensais totais despendidos (em R\$) por paciente. Será calculado o gasto médio anual atualizado para Dezembro/2016 com base no Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE). A análise econômica será realizada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica para o Ministério da Saúde (2007). Para avaliar os determinantes do gasto médio anual nos anos de 2000 a 2016, serão construídos um modelo de regressão linear múltipla, incluindo-se como co-variáveis os atributos individuais, os fatores clínicos e de contexto. A variável dependente será o logaritmo do gasto médio anual durante o período 2000-2016.

Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Primário:

+ A proposta desse projeto dá continuidade às pesquisas que realizam e utilizam bases de dados integradas a partir dos sistemas de informação do SUS. Tem por objetivo construir uma base de dados com abrangência nacional a partir da integração dos registros dos sistemas de informação em saúde do SUS centrada no paciente. Visa, assim, habilitar o seguimento de coortes históricas de pacientes atendidos no segmento de alta complexidade, bem como compor indicadores epidemiológicos, de resultado da assistência prestada e de gastos com o tratamento desses pacientes no período entre 2000 a 2016.

- Objetivo Secundário:

- i) Obter uma série histórica nacional de trajetórias assistenciais de pacientes atendidos no segmento de alta complexidade do SUS;
- ii) Mapear a distribuição de oferta de serviços de alta complexidade e tecnologia no território nacional;
- iii) Compor de indicadores epidemiológicos, de resultado da assistência prestada e dos gastos realizados pelo SUS;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.302.522

- iv) Desenvolver software para a integração de diferentes bases de dados administrativas do SUS em uma base de registros eletrônicos em saúde centrada no paciente;
- v) Análise de situações na alta complexidade para orientar o planejamento de ações, serviços e incorporação de tecnologias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos:

+ Pelo descrito pelos pesquisadores, o risco do estudo está centralizado na possibilidade de não anonimato dos participantes. Entretanto, eles propõe a estratégia que se segue para manutenção do anonimato: "A pesquisa proposta será desenvolvida de acordo com os princípios éticos de respeito pela pessoa, beneficência e justiça, seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras da Resolução CNS n° 466/2012 do Ministério da Saúde. Para o linkage de dados, tomou-se como referência os mesmos princípios adotados pelo Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS, 2008). São previstas normas restritas visando garantir a segurança dos dados e a confidencialidade das informações. As bases utilizadas durante o processo de linkage probabilístico somente incluirão os campos de identificação necessários para o processo de linkage, i.e., nenhum campo adicional que possa armazenar informações potencialmente sensíveis (ex. causas de óbitos) estará disponível conjuntamente com as informações de identificação do participante durante a execução dos procedimentos de linkage probabilístico. Ao final do processo de linkage, serão apagadas todas as informações de identificação na base resultante, sendo mantidos apenas o campo com a informação do identificador unívoco (ID UNICO). Esse último será, então, empregado para a recuperação, de forma determinística, das informações de interesse nas demais bases (ex. causa do óbito). Nas análises das bases os dados disponibilizados para os pesquisadores os dados não estarão mais identificados.

- Benefícios:

+ Os pacientes constantes nessas bases de dados não serão diretamente beneficiadas, entretanto, o estudo permitirá obter informações sobre o perfil epidemiológico, clínico e gastos em saúde com pacientes em terapias renais e em tratamento oncológico no SUS, Brasil. Estas informações poderão favorecer o desenvolvimento de políticas públicas para melhor abordagem, acompanhamento e prevenção da doença renal crônica e do câncer no país. Além disso, poderá favorecer o planejamento dessas ações e sustentar o uso mais racional dos recursos econômicos direcionados a essa terapêutica de alto custo pelo Ministério da Saúde.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.302.522

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de primeira emenda a projeto de pesquisa previamente aprovado por este CEP. Os autores solicitam o acréscimo dos anos 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 e 2016 referentes as bases de dados APAC/SAI/SUS, SIH/SUS e SIM/SUS. Tal solicitação permitirá uma melhor análise temporal dos dados e não comprometem ou alteram os riscos e benefícios aos participantes da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados ao projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, salvo melhor juízo dos demais membros do CEP/UFMG, sou pela aprovação da emenda ao projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_974750 E1.pdf	22/08/2017 14:52:38		Aceito
Outros	Carta_encaminhamento.pdf	22/08/2017 14:49:53	Mariangela Leal Cherchiglia	Aceito
Outros	Transferência dados UFMG.pdf	17/04/2015 11:29:51		Aceito
Outros	UFMG_SIPAR_25000-133199-2012-24.PDF	17/04/2015 11:29:14		Aceito
Outros	Aprovação_Parecer_Camara.pdf	17/04/2015 11:28:29		Aceito
Outros	Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados assinado.pdf	17/04/2015 11:27:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Integração_Dados.pdf	17/04/2015 11:27:15		Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.302.522

Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	10/12/2014 14:42:23		Aceito
Outros	441213152emendaassinada.pdf	28/09/2017 09:53:26	Vivian Resende	Aceito
Outros	441213152pareceremassinado.pdf	28/09/2017 09:53:35	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 28 de Setembro de 2017

**Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br