

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Raíra Mesquita Maschmann

**Avaliação do tempo decorrido desde
o diagnóstico de câncer de mama
até o início do tratamento em
pacientes brasileiras:**

**Um sub estudo do projeto
“AMAZONA III – Avaliação
prospectiva da Casuística de Câncer
de Mama em Instituições de Saúde
Brasileiras”**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2020**

Catálogo na Publicação

Maschmann, Raíra Mesquita

Avaliação do tempo decorrido desde o diagnóstico de câncer de mama até o início do tratamento em pacientes brasileiras: Um sub estudo do projeto "AMAZONA III - Avaliação prospectiva da casuística de câncer de mama em instituições de saúde brasileiras" / Raíra Mesquita Maschmann. -- 2020.

47 f. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2020.

Orientador(a): Daniela Dornelles da Rosa.

1. Câncer de mama. 2. Intervalo para iniciar tratamento. 3. Sistema de saúde. I. Título.

Ráira Mesquita Maschmann

**Avaliação do tempo decorrido desde
o diagnóstico de câncer de mama
até o início do tratamento em
pacientes brasileiras:
Um sub estudo do projeto
“AMAZONA III – Avaliação
prospectiva da Casuística de Câncer
de Mama em Instituições de Saúde
Brasileiras”**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como
requisito para a obtenção do grau de
Mestre

Orientadora: Dra. Daniela Dornelles
Rosa

Porto Alegre
2020

AGRADECIMENTOS

À Dra. Daniela Dornelles Rosa, minha dedicada orientadora, por ter me incentivado a embarcar neste projeto e por ter compartilhado comigo sua visão de mundo acadêmico e de pesquisa clínica.

À minha família, de forma muito especial, aos meus pais, por terem sempre incentivado a educação e por sempre se orgulharem de cada uma das minhas conquistas.

Ao meu marido Matheus, que apoia toda a evolução da minha carreira e o meu desenvolvimento.

À equipe do GBECAM e do LACOG, que se dedica diariamente à pesquisa em oncologia na América Latina e que foi essencial na condução deste trabalho.

RESUMO

Introdução: Câncer de mama é a principal causa de morte em mulheres brasileiras e, frequentemente, pergunta-se se os atrasos para início do tratamento contribuem para piores desfechos. Mesmo sem consenso definitivo no intervalo ideal para o tratamento iniciar, estudos mostram que atrasos para iniciar tratamento estão associados a aumento na mortalidade. Ainda, no Brasil, a lei 12.732/2012, indica que é direito do paciente oncológico iniciar tratamento em até sessenta dias do diagnóstico. **Objetivos:** Descrever o intervalo de tempo entre diagnóstico até início do tratamento para câncer de mama e comparar entre os diferentes sistemas de saúde e regiões do Brasil. **Pacientes e Métodos:** Sub análise do estudo AMAZONA III. Análise do intervalo entre diagnóstico e tratamento apresentada em mediana em dias foi realizada comparando sistemas público e privado em diferentes estratificações: de acordo com o tipo de tratamento recebido, estágio clínico e região de origem da participante. **Resultados:** Das 2374 pacientes avaliadas, 59,7% delas receberam cirurgia como primeiro tratamento, seguidas por 38,9% que receberam quimioterapia neoadjuvante. Cirurgia foi o primeiro tratamento indicado para pacientes diagnosticados com estágios I e II e quimioterapia neoadjuvante foi a primeira opção para mulheres em estágio III. A mediana de dias para o tratamento iniciar foi significativamente maior no sistema público quando comparado ao privado (60 vs 34 dias). Notou-se intervalo significativamente menor para início do tratamento de mulheres em estágio III (48 dias) quando comparado a estágios I e II (63 e 59 dias, respectivamente) no sistema público. **Conclusão:** Para aproximadamente 60% das mulheres brasileiras, o tratamento para câncer de mama iniciou dentro

de 60 dias do diagnóstico. Ainda permanece necessário identificar as razões para tamanha diferença no intervalo identificado entre sistemas público e privado.

Palavras-chave: câncer de mama, intervalo para iniciar tratamento, sistema de saúde

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the leading cause of death in Brazilian women and, often, it is inquired whether delays in start of treatment contribute to poorer outcomes. Even without a definitive consensus on the ideal interval of time to begin treatment, studies show that delay in beginning treatment is associated with increased mortality. Besides, Brazilian Law 12,732/2012 indicates that it is the right of a cancer patient to have treatment started within sixty days from diagnosis. **Objectives:** To describe the interval of time from diagnosis to beginning of first treatment to breast cancer and compare different health systems and regions in Brazil. **Patients and methods:** Subanalysis of AMAZONA III study. Analysis of interval from diagnosis to start of treatment presented in median in days were performed comparing public versus private health coverage in different stratifications: according to type of first treatment given, clinical stage and region from which patient is from. **Results:** Of 2374 patients evaluated, for 59.7% of them surgery was first treatment received, followed by 38.9% that received neoadjuvant chemotherapy. Surgery was the first treatment indicated for patients in stages I and II and neoadjuvant chemotherapy was the first option for women staged III. Median of days first treatment was initiated was significantly greater in public setting when compared to private system (60 days vs 34 days). It was noted significantly lower interval to start treatment in stage III women (48 days) when compared to stages I and II (63 and 59 days, respectively) in the public system. **Conclusion:** For approximately 60% of Brazilian women, treatment for breast cancer was initiated within sixty days from diagnosis. It still is necessary to identify the reasons for

such a difference in this interval between public and private systems.

Keywords: breast cancer, interval to start treatment, health system

SUMÁRIO

1	REFERENCIAL TEÓRICO	9
2	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
3	OBJETIVOS	18
3.1	Objetivo geral	18
3.2	Objetivos específicos	18
4	ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	19
5	CONCLUSÕES	39
6	ANEXOS	41
6.1	Parecer do Comitê de Ética do Hospital Moinhos de Vento.....	41

1 REFERENCIAL TEÓRICO

Não raro pensamos no câncer como uma doença moderna. Basta olhar um pouco para o passado, para percebermos que a realidade não é mais esta. O câncer ao lado das doenças cardíacas são as doenças mais comuns e principais causas de óbito na terceira idade. Foi apenas no final do século XX que grande parte da população passou a viver sétima, oitava e nona décadas de vida, faixa etária na qual as doenças crônicas apresentam-se mais comuns (Boyle; Levin, 2008).

Observando a nível nacional, é possível ver que o perfil das enfermidades que acometem a população tem se modificado. Observações datadas da década de 60 indicam que doenças infecciosas e parasitárias deixaram de ser a principal causa de morte, tendo sido substituídas por doenças crônicas, destacando-se doenças cardíacas e neoplasias. O principal motivo para esta transição é o envelhecimento da população, resultante, por sua vez, fundamentalmente por ações de promoção e recuperação da saúde, além, é claro, de avanços no tratamento, controle e até mesmo cura de doenças antes consideradas fatais: cólera, diabetes, desnutrição, tuberculose, entre outros, por exemplo (INCA, 2011; Boyle; Levin, 2008).

Pensando em saúde da mulher especificamente, políticas visando principalmente questões relacionadas à gestação e ao parto passaram a ser incentivadas no Brasil no início do século XX. Esses eram programas com uma visão restrita, focando na mulher enquanto mãe e dona de casa. Somente na década de 80 é que programas deste teor passar a ser reavaliados e então

surgem estratégias focando a saúde da mulher em um âmbito geral e não somente em relação a aspectos reprodutivos (UFMA, 2013). Neste contexto, é visível o quanto o câncer de mama passou a se tornar pauta, sendo hoje prioridade na agenda de saúde do país (Brasil, 1984).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que neoplasias são as segundas maiores responsáveis pelas causas de morte no mundo. Tendo, em 2018, contribuído com 9,6 milhões de mortes (WHO, 2018; DECIT, 2007). Projetando para o futuro, estima-se que os números devem continuar crescendo, devendo, em 2030, contribuir com 13,1 milhões de mortes no mundo (WHO, 2018).

A respeito do câncer de mama, é uma doença que se apresenta como a neoplasia maligna mais incidente em mulheres (Bray et al., 2018). No Brasil, estima-se a ocorrência de 66.280 novos casos e 16.927 mortes pela doença em 2020 (INCA, 2020). As diferenças entre as regiões do país apresentam-se diversas em relação à sua frequência e taxas de mortalidade, sendo que é uma doença mais frequente nas regiões Sul e Sudeste, porém com mortalidade maior nas regiões Norte e Nordeste (INCA, 2014; Freitas-Junior et al., 2012).

Esta disparidade é evidenciada também pelo método de rastreamento da doença. O percentual de mulheres entre 50 e 69 anos que realizaram mamografia nos últimos dois anos variou de 38,7% no Norte para 67,9% no Sudeste. O percentual nos demais estados foi de 47,9%, 55,6% e 64,5% no Norte, Centro-oeste e Sul, respectivamente (IBGE, 2014). Da mesma forma, identifica-se diferença na distribuição de casos considerados como doença avançada (estágios III e IV) e doença inicial (estágios 0, I e II) ao diagnóstico, sendo que a maior proporção de casos avançados (50,1%) é realizada na região

Norte, enquanto que no Sul e no Sudeste a proporção de mulheres diagnosticadas em estágios 0, I e II é de 66,6% e 65,1%, respectivamente (INCA, 2019).

O SUS organiza o fluxo dos usuários no sistema de acordo com suas necessidades individuais, com estratégias desde a atenção básica, voltadas para ações de prevenção e detecção precoce, passando pela investigação diagnóstica, quando for o caso e, por fim, oferecendo o tratamento possível. No entanto, como o exemplo do acesso às mamografias de rastreamento, citado anteriormente, e ainda, mesmo frente à expansão de recursos para tratamento, encontra-se muitas dificuldades na estruturação das redes assistenciais focadas no diagnóstico e tratamento precoces que seriam resultados da plena implementação do SUS (INCA, 2019). É em função deste tipo de cenário que o sistema privado, na grande maioria das vezes, por meio de planos de saúde, acaba sendo uma opção para garantia de mais agilidade no diagnóstico e tratamento de uma malignidade.

Quando se trata de saúde suplementar, alcançada por meios dos planos de saúde, os prazos, tratamentos e demais questões são regulamentados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar. Esta determina como as operadoras de saúde devem atuar e quais os procedimentos mínimos que devem ser oferecidos, desde exames, tratamentos e outros procedimentos. Esta listagem, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é atualizado a cada dois anos de forma a incorporar novas tecnologias em saúde (ANS, 2020). Por tratar-se de um serviço em que configura relação clara de consumidor e fornecedor, tem-se, na maioria das vezes resultados superiores aos do SUS, em termos de diagnóstico e tratamento,

Tais diferenças entre as características da doença nas regiões e serviço de saúde disponível fazem levantar a questão dos tempos decorridos tanto para diagnóstico quanto para início de tratamento. Não há uma concordância definitiva indicando o tempo ideal para início do tratamento para câncer de mama. No entanto, considerando a ênfase que se tem para detecção precoce, é de se esperar ênfase similar em relação ao começo do tratamento (Sainsbury et al., 1999). Além disto, no Brasil, desde 2013 está em vigor a lei 12.732/2012 que determina que ao paciente com neoplasia é garantido o direito de que o primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) inicie em até 60 dias da confirmação do diagnóstico (Brasil, 2012).

Na Colômbia o tempo médio da primeira consulta até o diagnóstico foi de 91 dias e o tempo médio do diagnóstico até o início do tratamento foi de 137 dias em um estudo retrospectivo incluindo diferentes instituições da cidade de Bogotá, sendo que os menores intervalos de tempo estavam relacionados a mulheres com maior nível educacional e socioeconômico, com acesso a melhores planos de saúde, além de terem sido diagnosticadas por meio de exames de rastreamento (Piñeros et al., 2011). Já na França, o intervalo entre a primeira detecção (por exame de imagem) do câncer de mama e o início do diagnóstico é de 34 dias. Para mulheres que tinham confirmação patológica da doença antes da cirurgia, este tempo caiu para sete dias (Molinié et al., 2013). Vujovic e colaboradores (2009), após estudo retrospectivo, sugerem que um intervalo maior do que 12 semanas entre o diagnóstico de doença inicial (estadiamento IIA) e a cirurgia podem estar associados com menor sobrevida em pacientes rastreadas por mamografia. Outro estudo retrospectivo com objetivos semelhantes a esse, este realizado no Canadá, identificou que a média

geral de tempo entre a detecção da doença e o início de tratamento com terapia adjuvante foi de 91 dias. Esse intervalo foi maior em pacientes com estágio I quando comparadas a pacientes com doença mais avançada (Rayson et al., 2004). Valor similar foi identificado em estudo retrospectivo em hospital no Quênia, onde o intervalo de tempo entre a primeira visita ao hospital até o início do tratamento definitivo foi de 87,9 dias (Otieno et al., 2010).

Outra iniciativa que tentou identificar este intervalo de tempo comparou ainda as diferenças entre mulheres brancas e afro-americanas em instituições de Nova Jérsei, sendo que as últimas apresentaram risco de demora de mais de dois meses para diagnóstico e início de tratamento (George et al., 2015). Tais resultados são semelhantes aos encontrados por Williams e colaboradores (2010), que indicam que mulheres afro-americanas tiveram atrasos no diagnóstico da doença quando comparado a mulheres brancas.

No Brasil, dados deste tipo ainda são escassos. Tendo sido o Projeto AMAZONA I, uma coorte retrospectiva que incluiu quase cinco mil mulheres diagnosticadas com câncer de mama nos anos de 2001 e 2006, o maior estudo brasileiro publicado sobre o assunto. O primeiro dos projetos AMAZONA fez um amplo levantamento da casuística de câncer de mama em 35 instituições de saúde públicas e privadas considerando aspectos epidemiológicos, de diagnósticos e de tratamento, e visando também a descrição de sobrevida com o objetivo de traçar um cenário da doença frente a tantos novos agentes terapêuticos disponíveis (Liedke, 2014). Por mais que esta iniciativa tenha demonstrado diferenças no prognóstico da doença conforme o tipo de instituição (quando comparando público e privado), entre outros aspectos, ainda não foi possível estabelecer informações mais detalhadas e precisas, de forma a se

obter um retrato da situação do câncer de mama no país.

Levando em consideração que a demora no tratamento pode ocasionar progressão de doença, potencial piora no prognóstico e pior tempo de sobrevida (McLaughlin et al., 2012; Chavez-Macgregor et al., 2015) e que grande parte dos estudos publicados sobre o assunto são retrospectivos, ressalta-se a relevância de um estudo prospectivo e realizado a nível nacional.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. O que é o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/737-rol-de-procedimentos>>. Acesso em: 14 jul 2020.
- Boyle, P.; Levin, B. (Ed.). World Cancer Report 2008. Geneva: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- Brasil. Lei n. 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 União. De novembro de 2012. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12732.htm
- Brasil. Ministério da Saúde. Assistência integral à saúde da mulher: bases de ação programática. Brasília: Ministério da Saúde, 1984. 27p.
- 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 [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424
- Chaves-Macgregor, M et al. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients with Breast Cancer. JAMA Oncology. 2(3):322-329, 2016.
- DECIT – Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. Integração de informações dos registros de câncer brasileiros. Rev Saúde Pública. v. 41, n. 5, p. 865-68, 2007.
- Freitas-Junior, R. et al. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. Clinics. Jul;67(7):731-7, 2012.
- George et al. Diagnosis and Surgical Delays in African American and White Women with Early-stage Breast Cancer. Journal of Women's Health. 24(3): 209-217, 2015.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas - Brasil, grandes regiões e unidades de federação. Rio de Janeiro: IBGE, 2014.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação

do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de mama 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Acesso em: 14 de jul 2020.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa de câncer 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa>. Acesso em: 8 de jan. 2015.

Liedke, PE et al. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jan;23(1):126-33, 2014.

McLaughlin et al. Effect on Survival of Longer Intervals Between Confirmed Diagnosis and Treatment Initiation Among Low-income Women with Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 30(36): 4493-4500, 2012.

Molinié et al. Waiting time disparities in breast cancer diagnosis and treatment: A population-based study in France. *The Breast.* 22(2013): 810-816, 2013.

Otieno et al. Provider delay in the diagnosis and initiation of definitive treatment for breast cancer patients. *East Afr Med J.* 87(4): 146-6, 2010.

Piñeros et al. Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia. *Salud pública de México.* 53(6): 478-7485, 2011.

Rayson et al. Elapsed time from breast cancer detection to first adjuvant therapy in a Canadian province, 1999-2000. *CMAJ.* 170(6): 957-961, 2004.

Sainsbury et al. Effect on survival of delays in referral of patients with breast-cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet.* 353(9159): 1132-5, 1999.

Universidade Federal do Maranhão. UNASUS/UFMA. Saúde da mulher. São Luís, 2013.

Vujovic et al. Effect of Interval to Definitive Breast Surgery on Clinical Presentation and Survival in Early-stage Invasive Breast Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 75(3): 771-774, 2009.

WHO. Cancer fact sheet. Disponível em: <https://www.who.int/en/news->

room/fact-sheets/detail/cancer >. Acesso em: 15 jan. 2020.

Williams et al. Factors associated with delays to diagnosis and treatment of breast cancer in women in a Louisiana urban safety net hospital. *Women Health*. 50(8): 705-18, 2010.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o tempo decorrido desde o diagnóstico inicial de câncer de mama até o início do tratamento para a doença em mulheres brasileiras.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever o tipo de tratamento realizado para doença inicial.
- b) Descrever o tipo de tratamento inicial fornecido conforme estadiamento clínico, bem como conforme sistema de saúde (público ou privado).
- c) Avaliar o tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento para doença inicial e comparar as diferenças deste intervalo entre as regiões do país, entre os sistemas de saúde público e privado e, por fim, conforme estadiamento clínico.

4 ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

“Interval from Breast Cancer Diagnosis to First Treatment in Brazilian Women: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115)”

Raíra Mesquita Maschmann, Daniela Dornelles Rosa, Rafaela G. De Jesus, Gustavo Werutsky, Sérgio Simon, José Bines, Carlos Barrios, Eduardo Cronemberger, Geraldo Silva Queiroz, Vladimir Cordeiro de Lima, Ruffo Freitas Júnior, José Couto, Karla Emerenciano, Heloísa Resende, Susanne Crocamo, Tomás Reinert, Brigitte Van Eyll, Yeni Nerón, Vanessa Dybal, Nicolas Lazaretti, Rita de Cassia Costamillan, Diocésio Alves Pinto de Andrade, Clarissa Mathias, Giovana Zerwes Vacaro, Giuliano Borges.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of death by cancer in women worldwide and, often, it is inquired whether delays in the start of treatment contribute to poorer outcomes. Although, there is no consensus on the ideal time from diagnosis to the start of treatment, many studies have shown that delay in beginning of treatment is associated with increased mortality. Besides that, in Brazil, Law 12.732/2012 has been valid since 2013 and it indicates that it is the right of a cancer patient to have his/her treatment started in the public health system no longer than sixty days after confirmation of diagnosis.

Objectives: To describe first treatment given, the interval of time from diagnosis to the beginning of first treatment to breast cancer and to compare different health systems in Brazil and clinical stage of disease.

Patients and methods: Subanalysis of AMAZONA III study, with 2374 patients that had valid and complete data from diagnosis and first treatment received. Analysis of interval from diagnosis to start of treatment is presented in median in days and interquartile range and were performed comparing patients that had public versus private health coverage in different stratifications: according to type of first treatment given, clinical stage at diagnosis and region from which patient is from.

Results: Of 2374 patients evaluated for treatment information, for 59.7% of them surgery was first treatment received, followed by 38.9% that received neoadjuvant chemotherapy. Surgery was the first treatment indicated for patients diagnosed with stages I and II of BC and neoadjuvant chemotherapy was the first option for women with stage III. Median of days first treatment was initiated was significantly greater in public setting when compared to private health system (60 days vs 34 days). It was noted a significantly lower interval to start treatment in stage III women (48 days) when compared to stages I and II in the public system.

Conclusion: This study has been able to demonstrate that for approximately 60% of Brazilian women, treatment for breast cancer has been initiated within sixty days from diagnosis, as proposed by Law 12.732/2012. It is still necessary to identify the reasons for such a difference in this interval between public and private systems and, possibly, decrease or even eliminate this gap.

Keywords: breast cancer, interval to start treatment, health system

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of death by cancer in women worldwide [1].

Although there is no consensus on the ideal time from diagnosis to the start of treatment for breast cancer, many studies have shown that delay in starting treatment is associated with increased mortality [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Such delays can result in increased risk of local recurrence and are generally known to cause anxiety and distress [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Given the widespread idea associated with screening exams that an early detection of breast cancer contributes to much better outcomes, it is understandable that patients also expect such expedite in beginning treatment once their diagnosis has been properly confirmed.

Nonetheless, many countries have determined within their regulations or public policies an acceptable timeframe in which treatment should start once diagnosis has been confirmed [15, 16, 17]. In Brazil, Law 12.732/2012 has been valid since 2013 and indicates that it is the right of a cancer patient to have his/her treatment started in the public health system no longer than sixty days after confirmation of cancer diagnosis [18].

Such determination in the ways of a law are noteworthy, considering about 75% of Brazilian patients rely on the public system for their healthcare [19]. Many studies have presented differences between care in public and private systems in different scenarios of breast cancer from screening to treatment. Their results cite, among other findings in public system, limitation in drug access, fewer

requests for screening exams, patients diagnosed in more advanced stages, indicating that a disparity in the access to optimal treatment is evident and results in impacts in patients outcomes [20, 21, 22, 23].

In a country as continental as Brazil is, not only in different settings of health systems, but there is also considerable variations in the access of health care along the different Brazilian regions. The AMAZONA III is a prospective cohort evaluating almost 3,000 women with the first diagnosis of breast cancer (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02669373). Our study is a subanalysis of AMAZONA III, with the main objective to describe the interval from diagnosis to the first treatment of breast cancer.

PATIENTS AND METHODS

AMAZONA III (GBECAM 0115) is a prospective registry of 2,950 women from the moment of their diagnosis up until five years of follow up, from 22 Brazilian institutions, representing all five Brazilian geographical regions, included from January 2016 to March 2018. Written informed consent was obtained from all participants. Variables regarding medical history, demographic data, health system in which patients are treated, pathological characteristics of tumor, details of the treatment received, among many others, are collected from both interview and medical chart and are entered into the electronic database OpenClinica.

A subanalysis of AMAZONA III study was performed to compare the interval from diagnosis to the start of treatment between the public and the private health system in Brazil. Regarding data from diagnosis and first treatment

received, 2374 patients had valid and complete data. Analysis of interval from diagnosis to start of treatment was presented in median days and interquartile range and were performed comparing patients that had public versus private health coverage in different stratifications: type of first treatment, clinical stage at diagnosis and region from which patient comes from. We was also described the first treatment received and compared it with different stages of disease and health system coverage (public or private).

Quantitative variables were described by median and interquartile range while categorical variables were described by absolute and relative frequencies. For mean comparison, Wilcoxon rank-sum test, the alternative nonparametric test used when conditions for t test are not met, was used. The cut-off point for statistical significance was 0.05. All analyses were performed using the SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute, Inc. Cary, NC). The AMAZONA III study was approved by the local ethics committees of each institution involved.

RESULTS

The baseline characteristics of patients were already described elsewhere [24]. For 2950 patients, the median age was 53 years old, 58.6% were white, 34.4% had brown skin-color, and 63.1% had public health insurance. The stage of breast cancer at diagnosis was I (26.4%), II (41.6%), III (27%) and IV (5%) [19]. More information about the patient population can be found in previous publications [24, 25].

Of 2374 patients with complete treatment information, 59.7% was submitted to frontline surgery, 38.9% received neoadjuvant chemotherapy,

1.18% received neoadjuvant endocrine therapy and 0.21% received biological agents as first treatment. When all patients were analyzed according to stage of disease, surgery was the first treatment in 94.8% of patients diagnosed with stages I and for 60.7% of those with stage II breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy was the first option for 81.1% of women with stage III breast cancer (Table 1).

When stratified by type of health system, 52.7% of women treated in public system received surgery as first treatment and 45.9% received neoadjuvant chemotherapy. In the private health setting, surgery was the first treatment for 73.9% of women, while neoadjuvant chemotherapy was given frontline for 24.7% of patients (Table 1).

The interval from diagnosis to the first treatment was significantly greater for women treated in the public setting when compared to those treated in the private health system (60 vs. 34 days, respectively; $p < 0.0001$). When analyzed according to type of treatment, the interval from diagnosis to treatment was significantly greater when surgery was the first treatment compared with frontline neoadjuvant chemotherapy, both in public and private settings (69 vs. 49 days respectively in the public setting, $p < 0,0001$; and 34 vs. 29 days in the private setting, $p = 0.047$) (Table 2).

The interval of diagnosis to the start of treatment was not different when patients were analyzed according to breast cancer setting (curable or stages I to III vs. non-curable or stage IV), being 25 days for curable disease and 34 days for the metastatic setting in private system. However, for patients treated in the public system, women with stage III breast cancer received treatment faster than

women with stage II and I breast cancer (Table 2).

When considering the state of origin of patients, 671 of them were from south region, 645 from northeast, 547 southeast, 484 midwest and only 5 from north region of the country. Table 2 shows data regarding the interval from diagnosis to starting treatment according to each Brazilian region. In private system it was found a significantly higher interval ($p < 0,0001$) when comparing southeast (38 days) and south (28 days). In public system, the interval was significantly greater ($p < 0,0001$) when comparing southeast region (76 days) with northeast, Midwest and south region (55, 56 and 62 days, respectively).

DISCUSSION

We described the interval from diagnosis to the beginning of first treatment for breast cancer in women participants of the AMAZONA III Project and compared this data in the public and in the private health system. In this prospective cohort treatment was started no longer than 60 days after diagnosis, reinforcing Brazilian's law 12.732/2012. It should be noted that the North region is underrepresented in this cohort.

Our findings of upfront surgery for 94.8% of stage I and 60.7% of stage II women are in accordance with international guidelines and with other studies [26, 27]. Polverini et al. suggested that, at least regarding surgical treatment, the survival benefit of expedited time in initiating treatment seems to have greatest impact in early-stage disease [28]. In regards of neoadjuvant systemic treatment, Gagliato et al. demonstrated that delaying treatment initiation in more than 61 days after diagnosis of breast cancer was associated with a significant increased

risk of death [29].

Although we have showed that Brazilian women with breast cancer are treated according to law 12.732/2012, we found a shorter interval from the diagnosis to the start of treatment for patients treated in the private system, when compared to the public one. Results reported by McLaughlin et al. in North Carolina showed a median time of 22 days from diagnosis confirmation with biopsy and initiation of treatment, with 66% of women receiving the first course of treatment within 30 days of diagnosis, and 90% of women were being treated within 60 days of their diagnosis [27]. The retrospective study of Yoo et al., from Seoul National University Hospital, showed a median of 23 days from diagnosis to the start of treatment with 66.6% of patients treated within 30 days of diagnosis [30]. A registry from France has shown very similar intervals with a median of 34 days from first radiological detection to the start of treatment for breast cancer [31]. A Brazilian prospective study carried out by Souza et al., including only elderly breast cancer patients treated at a public women's health reference center, identified a median time between diagnosis and start of treatment of 45 days [32].

Regarding differences in the time from diagnosis to starting treatment in the public and private health systems, a Brazilian retrospective cohort with over a hundred thousand women (75.3% of them being treated in the public health system) found that women from public system presented longer waiting times to starting treatment. They found a greater interval to starting treatment in the Southeast region, just like we found for patients in the public system. Their greatest interval, however, was found in the North region (49 days) [33]. Data

from national hospital cancer registries (RHC), compiled and published by INCA (National Cancer Institute in Brazil) indicates a median waiting time of 61, 53 and 58 days in South, Northeast and Mid-west regions, respectively, very similar to the data we presented, Just like the greatest interval they found was in Southeast region (65 days), also consistent with our findings [34].

The findings we presented regarding the differences in first treatment given in the different health settings with most women (73.9%) seen in the private system receiving neoadjuvant chemotherapy and only 45.9% of women in public setting receiving this treatment might be explained by the stage in which women are diagnosed in each system. In private system, 81.6% of women were diagnosed in earlier stages (I and II) and only 17% were diagnosed in stage III, which justifies having more women having frontline surgery as an option of treatment, while in public system, 58.7% of women are diagnosed in stages I or II and 37.1% in stage III.

Our study has shown that patients wait more to perform surgery than neoadjuvant chemotherapy. This should be carefully evaluated in order to raise the problems that may be associated to this finding. One hypothesis is that there are more places available in chemotherapy units than in operation rooms around the country. Other factors should also be accounted for, such as lack of skilled workforce, availability of hospital beds, besides social economic conditions and level of education.

Our study found no differences in the interval from diagnosis to the start of treatment for breast cancer according to cancer stage. Opposite to our findings, a Brazilian retrospective study showed that women with *in situ* and stage I breast

cancer started treatment earlier than those with more advanced stages [32]. A similar scenario was described by Dedey et al. in a retrospective study of 205 breast cancer patients treated in a teaching hospital in Ghana. With respect to the disease stage, patient stages I and II had significantly shorter waiting times when compared to those with stage III and IV [35]. Similar results were found by a study of Chukmaitov et al., where more patients in stages III and IV breast cancer presented delays in beginning treatment when compared to stages I and II [36].

There are certainly several variables that impact the time to starting treatment for breast cancer, such as level of education, age, income, marital status, ethnicity, among others [35, 37, 38]. More studies to be conducted to address such variables and their impact.

CONCLUSION

This study showed that for approximately 60% of Brazilian women, treatment for breast cancer is initiated within sixty days from diagnosis, as proposed by Law 12.732/2012. It is still necessary to identify the reasons for differences in the interval from diagnosis to treatment among patients treated in public and private health systems and, possibly, decrease or even eliminate this gap.

This study has limitations since it over represents the south region and barely represents the north region in number of cases of breast cancer which differs from the reality of our country. In spite of that, we have been able to present important results regarding public health issues.

Table 1. First treatment received

First treatment received		First treatment received in each clinical stage				First treatment received according to health system	
Information	Total n (%)	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	Public n (%)	Private n (%)
Surgery for Breast Cancer	1418 (59.73)	417 (94.77)	460 (60.69)	97 (17.32)	12 (24.49)	835 (52.68)	569 (73.99)
NEOADJUVANT Chemotherapy	923 (38.88)	21 (4.77)	289 (38.13)	454 (81.07)	33 (67.35)	727 (45.87)	190 (24.71)
(NEO)ADJUVANT Biological agent therapy	5 (0.21)	0	1 (0.13)	2 (0.36)	2 (4.08)	5 (0.32)	0
NEOADJUVANT Endocrine Therapy	28 (1.18)	2 (0.45)	8 (1.06)	7 (1.25)	2 (4.08)	18 (1.14)	10 (1.30)

Table 2. Interval from diagnosis to start of treatment

Treatment	Public median in days (IQR)	Private median in days (IQR)
Overall	60 (37 - 91)	34 (21 - 49)
First treatment received		
Surgery for Breast Cancer	69 (43 - 103)	34 (21 - 50)
NEOADJUVANT Chemotherapy (NEO)ADJUVANT	49 (34 - 75)	29 (21 - 45)
Biological agent therapy NEOADJUVANT	143 (57 - 227)	-
Endocrine Therapy	65 (49 - 84)	28 (15 - 56)
Clinical stage at initial diagnosis		
I	63 (36 - 96)	34 (22 - 48)
II	59 (36 - 95)	34 (22 - 52)
III	48 (32 - 74)	34 (22 - 49)
IV	52 (35 - 90)	25 (20 - 37)
Region		
South	62 (42 - 85)	28 (17 - 45)
Southeast	76 (54 - 122)	38 (25 - 52)
Northeast	55 (35 - 81)	32 (21 - 52)
North	39 (10 - 76)	34 (27 - 42)
Mid-west	56 (29 - 90)	24 (13 - 41)

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 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
- 2 Khorana AA, Tullio K, Elson P, Pennell NA, Grobmyer SR, Kalady MF, Raymond D, Abraham J, Klein EA, Walsh RM, Monteleone EE, Wei W, Hobbs B, Bolwell BJ. Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study. *PLoS One.* 2019 Mar 1;14(3):e0213209. doi: 10.1371/journal.pone.0213209. Erratum in: *PLoS One.* 2019 Apr 4;14(4):e0215108. PMID: 30822350; PMCID: PMC6396925.
- 3 McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, Seiber EE, Balkrishnan R, Paskett ED. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 20;30(36):4493-500. doi: 10.1200/JCO.2012.39.7695. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23169521; PMCID: PMC3518728.
- 4 Shin DW, Cho J, Kim SY, Guallar E, Hwang SS, Cho B, Oh JH, Jung KW, Seo HG, Park JH. Delay to curative surgery greater than 12 weeks is associated with increased mortality in patients with colorectal and breast cancer but not lung or thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Aug;20(8):2468-76. doi: 10.1245/s10434-013-2957-y. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23529782.

- 5 Downing A, Twelves C, Forman D, Lawrence G, Gilthorpe MS. Time to begin adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer patients: a retrospective observational study using latent class analysis. *Breast J.* 2014 Jan-Feb;20(1):29-36. doi: 10.1111/tbj.12209. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24438064.
- 6 Gagliato Dde M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, Hortobagyi GN, Chavez-Macgregor M. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Mar 10;32(8):735-44. doi: 10.1200/JCO.2013.49.7693. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24470007; PMCID: PMC3940536.
- 7 Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1353-60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.048. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16765531.
- 8 Desai S, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Rodgers SE, Wright JL. Impact of surgery-radiation interval on locoregional outcome in patients receiving neo-adjuvant therapy and mastectomy. *Breast J.* 2013 Jul-Aug;19(4):427-30. doi: 10.1111/tbj.12140. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23750652.
- 9 Cordeiro E, Dixon M, Coburn N, Holloway CM. A Patient-Centered Approach to Wait Times in the Surgical Management of Breast Cancer in the Province of Ontario. *Ann Surg Oncol.* 2015 Aug;22(8):2509-16. doi: 10.1245/s10434-014-4320-3. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25564166.
- 10 Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong YN, Patel SA, Boraas M, Chang EI, Topham NS, Egleston BL. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):330-9. doi:

- 10.1001/jamaoncol.2015.4508. Erratum in: JAMA Oncol. 2016 Sep 1;2(9):1244. PMID: 26659430; PMCID: PMC4788555.
- 11 Miles A, McClements PL, Steele RJ, Redeker C, Sevdalis N, Wardle J. Perceived diagnostic delay and cancer-related distress: a cross-sectional study of patients with colorectal cancer. *Psychooncology*. 2017 Jan;26(1):29-36. doi: 10.1002/pon.4093. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26868950.
- 12 Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Buchmann LO, Compas B, Deshields TL, Dudley MM, Fleishman S, Fulcher CD, Greenberg DB, Greiner CB, Handzo GF, Hoofring L, Hoover C, Jacobsen PB, Kvale E, Levy MH, Loscalzo MJ, McAllister-Black R, Mechanic KY, Palesh O, Pazar JP, Riba MB, Roper K, Valentine AD, Wagner LI, Zevon MA, McMillian NR, Freedman-Cass DA. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Feb 1;11(2):190-209. doi: 10.6004/jnccn.2013.0027. PMID: 23411386.
- 13 Posluszny DM, Dougall AL, Johnson JT, Argiris A, Ferris RL, Baum A, Bovbjerg DH, Dew MA. Posttraumatic stress disorder symptoms in newly diagnosed patients with head and neck cancer and their partners. *Head Neck*. 2015 Sep;37(9):1282-9. doi: 10.1002/hed.23760. Epub 2014 Sep 17. PMID: 24817018; PMCID: PMC4229455.
- 14 Robinson KM, Christensen KB, Ottesen B, Krasnik A. Diagnostic delay, quality of life and patient satisfaction among women diagnosed with endometrial or ovarian cancer: a nationwide Danish study. *Qual Life Res*. 2012 Nov;21(9):1519-25. doi: 10.1007/s11136-011-0077-3. Epub 2011 Dec 4. PMID: 22138966.
- 15 Cancer care Ontario. Ontario Cancer Plan 5 2019–2023 [Internet]. Ontario, 2019

- [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/cancerplan>.
- 16 England Department of Health, Public Health England and NHS England. Improving Outcomes: A Strategy for Cancer [Internet]. England, 2014 [cited 2020 Jan 17]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/388160/fourth_annual_report.pdf.
- 17 République Française. Plan Cancer 2014–2019. France, 2014 [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>.
- 18 Law 12,732 of Nov, 22, 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Published at Diário Oficial da União on Nov, 23, 2012. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12732.htm
- 19 Agência Nacional de Saúde Suplementar: General data. Brazil, 2020 [cited 2020 May 28]; Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
- 20 Debiasi M, Reinert T, Kaliks R, Amorim G, Caleffi M, Sampaio C, Fernandes GDS, Barrios CH. Estimation of Premature Deaths From Lack of Access to Anti-HER2 Therapy for Advanced Breast Cancer in the Brazilian Public Health System. *J Glob Oncol*. 2016 Jul 20;3(3):201-207. doi: 10.1200/JGO.2016.005678. PMID: 28717761; PMCID: PMC5493223.
- 21 Silva GAE, Souza-Júnior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Early detection of breast cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. *Rev Saude Publica*. 2017 Jun 1;51(suppl 1):14s. doi: 10.1590/S1518-

- 8787.2017051000191. PMID: 28591356; PMCID: PMC5676402.
- 22 Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, Vasconcelos C, Simon SD, Goss PE. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jan;23(1):126-33. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0693. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24165578.
- 23 Werutsky G, Nunes P, Barrios C. Locally advanced breast cancer in Brazil: current status and future perspectives. *Ecancermedicalscience.* 2019 Jan 22;13:895. doi: 10.3332/ecancer.2019.895. PMID: 30792812; PMCID: PMC6372296.
- 24 D Rosa, C Barrios, J Bines, G Werustky, E Cronemberger, GS Queiroz, VC Lima, R Freitas-Júnior, J Couto, K Emerenciano, H Resende, S Crocamo, T Reinert, B Van Eyil, Y Néron, V Dybal, N Lazaretti, RC Costamilan, DA Andrade, C Mathias, GZ Vacaro, G Borges, KL Torres, A Morelle, CA Sampaio Filho, M Mano, F Zaffaroni and S Simon. Abstract P1-08-29: Current status of clinical and pathological characteristics of breast cancer patients in Brazil: Results of the AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Cancer Res* February 15 2019 (79) (4 Supplement) P1-08-29; DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P1-08-29.
- 25 Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, Barrios C, Cronemberger E, Queiroz GS, Cordeiro de Lima V, Júnior RF, Couto J, Emerenciano K, Resende H, Crocamo S, Reinert T, Van Eyli B, Nerón Y, Dybal V, Lazaretti N, de Cassia Costamillan R, Pinto de Andrade DA, Mathias C, Vacaro GZ, Borges G, Morelle A, Filho CAS, Mano M, Liedke PER. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with

- Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 2019 Nov;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263. PMID: 31730380; PMCID: PMC6882517.
- 26 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3. 2019. [cited 2020 Mar 09]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- 27 McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, Seiber EE, Balkrishnan R, Paskett ED. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4493-500. doi: 10.1200/JCO.2012.39.7695. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23169521; PMCID: PMC3518728.
- 28 Polverini AC, Nelson RA, Marcinkowski E, Jones VC, Lai L, Mortimer JE, Taylor L, Vito C, Yim J, Kruper L. Time to Treatment: Measuring Quality Breast Cancer Care. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(10):3392-402. doi: 10.1245/s10434-016-5486-7. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27503492.
- 29 Gagliato DM, Lei X, Giordano SH, Valero V, Barcenas CH, Hortobagyi GN, Chavez-MacGregor M. Impact of delayed neoadjuvant systemic chemotherapy on overall survival among breast cancer patients. *Oncologist*. 2020 May 20. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0744. Epub ahead of print. PMID: 32431013.
- 30 Yoo TK, Han W, Moon HG, Kim J, Lee JW, Kim MK, Lee E, Kim J, Noh DY. Delay of Treatment Initiation Does Not Adversely Affect Survival Outcome in Breast Cancer. *Cancer Res Treat*. 2016 Jul;48(3):962-9. doi: 10.4143/crt.2015.173. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26511801; PMCID: PMC4946375.

- 31 Molinié F, Leux C, Delafosse P, Ayrault-Piault S, Arveux P, Woronoff AS, Guizard AV, Velten M, Ganry O, Bara S, Daubisse-Marliac L, Tretarre B. Waiting time disparities in breast cancer diagnosis and treatment: a population-based study in France. *Breast*. 2013 Oct;22(5):810-6. doi: 10.1016/j.breast.2013.02.009. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23473773.
- 32 Souza CB, Fustinoni SM, Amorim MH, Zandonade E, Matos JC, Schirmer J. Breast cancer: diagnosis-to-treatment waiting times for elderly women at a reference hospital of São Paulo, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2015 Dec;20(12):3805-16. English, Portuguese. doi: 10.1590/1413-812320152012.00422015. PMID: 26691805.
- 33 Medeiros GC, Bergmann A, Aguiar SS, Thuler LC. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil [Determinants of the time between breast cancer diagnosis and initiation of treatment in Brazilian women]. *Cad Saude Publica*. 2015 Jun;31(6):1269-82. Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00048514. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26200374.
- 34 INCA Instituto Nacional de Câncer. Breast cancer in Brazil: synthesis of information. Brazil, 2020 [cited 2020 Jul 14]; Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf.
- 35 Dedey F, Wu L, Ayettey H, Sanuade OA, Akingbola TS, Hewlett SA, Tayo BO, Cole HV, de-Graft Aikins A, Ogedegbe G, Adanu R. Factors Associated With Waiting Time for Breast Cancer Treatment in a Teaching Hospital in Ghana.

Health Educ Behav. 2016 Aug;43(4):420-7. doi: 10.1177/1090198115620417. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091222.

- 36 Chukmaitov AS, Kaidarova DR, Talaeyva ST, Sheppard VB, Xu H, Siangphoe U, Ettner SL. Analysis of Delays in Breast Cancer Treatment and Late-Stage Diagnosis in Kazakhstan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Sep 26;19(9):2519-2525. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2519. PMID: 30256046; PMCID: PMC6249466.
- 37 Piñeros M, Sánchez R, Perry F, García OA, Ocampo R, Cendales R. Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia [Delay for diagnosis and treatment of breast cancer in Bogotá, Colombia]. *Salud Publica Mex*. 2011 Nov-Dec;53(6):478-85. Spanish. PMID: 22282140.
- 38 Bleicher RJ. Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(10):2829-2838. doi: 10.1245/s10434-018-6615-2. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29968031; PMCID: PMC6123282.

5 CONCLUSÕES

O presente estudo trata-se de uma sub análise do projeto “AMAZONA III - Avaliação prospectiva da Casuística de Câncer de Mama em Instituições de Saúde Brasileiras”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Moinhos de Vento – HMV (parecer nº 1.234.499), que foi o centro coordenador do estudo no Brasil. O estudo também foi aprovado pelos comitês de ética locais de todas as outras 21 instituições participantes.

A partir da avaliação dos dados deste estudo, foi possível demonstrar que, para a aproximadamente 60% das mulheres brasileiras, o tratamento para câncer de mama iniciou dentro de sessenta dias desde o diagnóstico, como proposto pela Lei 12.732/2012. Identificamos, no entanto, que para mulheres pertencentes ao sistema privado de saúde, este intervalo foi significativamente menor quando comparado ao de mulheres atendidas no sistema público. Nosso levantamento não permitiu identificar e apontar os motivos pelos quais tal diferença existe, bem como não teve como objetivo associar se este intervalo maior acarretou em prejuízos para esta população.

Futuramente, considerando o banco de dados do AMAZONA III e a expectativa de coleta de dados durante cinco anos de acompanhamento, existe a possibilidade de que tais perguntas sejam respondidas. Cita-se aqui a importância de procurar relações em fatores sociais como grau de escolaridade, estado civil, distância da residência até o local de referência para diagnóstico e tratamento e, ainda, se possui algum vínculo trabalho. Mesmo com estas limitações, consideramos que as informações apresentadas, principalmente por serem provenientes de um estudo prospectivo e multicêntrico, por si só, já tem grande valia em um cenário de discussão

do panorama nacional do câncer de mama.

Ainda, os achados em relação ao tipo de tratamento recebido conforme estágio clínico foram muito satisfatórios considerando que foi possível identificar, de maneira bem generalizada, que há uma consistência entre o tratamento que é esperado para cada estágio, ou seja, pacientes com estágios mais iniciais, em sua maioria são tratadas com cirurgia e pacientes em estágio avançado, recebem, primeiramente, tratamento com quimioterapia neoadjuvante, com o intuito de reduzir o tumor antes de uma intervenção cirúrgica.

A discussão destes e, certamente, muitos outros aspectos relacionados ao câncer de mama são essenciais a nível nacional e, trabalhos como este, apesar de suas limitações, tem seu papel em contribuir com informações que montam um cenário para identificar o estado do câncer de mama, hoje, no país.

6 ANEXOS

6.1 Parecer do Comitê de Ética do Hospital Moinhos de Vento



HOSPITAL MOINHOS DE VENTO - HMV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DA CASUÍSTICA DE CÂNCER DE MAMA EM INSTITUIÇÕES DE SAÚDE BRASILEIRAS - estudo AMAZONA III

Pesquisador: Daniela Dornelles Rosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48573015.5.1001.5330

Instituição Proponente: Hospital Moinhos de Vento - HMV

Patrocinador Principal: GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DO CANCER DE MAMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.234.499

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, analítico denominado: Estudo AMAZONA III. O projeto propõe avaliar a casuística de câncer de mama em mulheres da população brasileira. Para serem incluídas no estudo as pacientes deverão apresentar as seguintes características:

1. Mulheres com idade maior ou igual a 18 anos;
2. Histologia ou citologia comprovada de câncer de mama invasor estágio I à IV; carcinoma in situ de mama associado é permitido no caso de doença invasora concomitante;
3. Diagnóstico patológico de câncer de mama invasor durante o período de recrutamento (6 meses da ativação do centro ou até atingir o n de 3000 pacientes incluídos, o que ocorrer antes);
4. Pacientes com recidiva loco regional ou à distância não serão elegíveis, exceto novo primário na mesma mama ou contralateral.
5. Ter o prontuário disponível e adequado para a coleta de dados;
6. Aceitar participar da pesquisa e assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

De acordo com a proposta do projeto, será solicitado aos investigadores e instituições participantes que convidem para participar do estudo todas as pacientes candidatas (conforme critérios de inclusão).

As entrevistas serão realizadas pelos investigadores envolvidos no projeto, e consistirão de um

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 910 - Bloco D

Bairro: Floresta

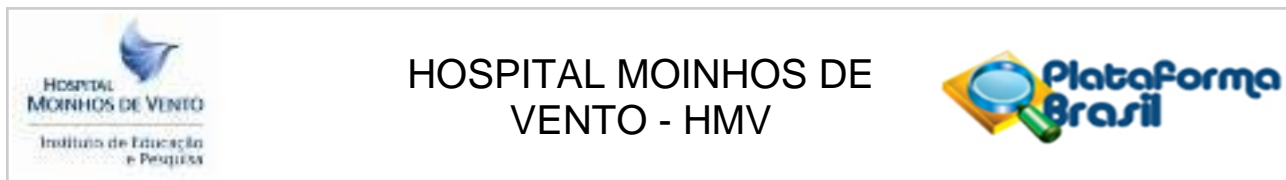
CEP: 90.035-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.iep@hmv.org.br



Continuação do Parecer: 1.234.499

questionário de avaliação, exame físico (e.x. para coleta de dados antropométricos) além de dados coletados do prontuário médico. As informações das pacientes serão coletadas numa visita inicial e após anualmente pelo período de 5 anos. Todas as informações coletadas serão inseridas em uma base de dados eletrônica, que será acessada pela internet pela equipe autorizada em cada instituição participante. A plataforma online utilizada será do OpenClinica <https://www.openclinica.com>. Não foi definido cálculo de tamanho amostral à priori. Estimou-se que o número de pacientes a serem incluídas no projeto AMAZONA III seria em torno de 3000 no período máximo de 6 meses de inclusão, tendo como base o projeto AMAZONA I onde foram incluídas 4.912 pacientes em 28 instituições brasileiras de forma retrospectiva. As análises serão realizadas com a “população do por protocolo”, isto é, todas as pacientes incluídas que preencham os critérios de inclusão sem desvios e que tenham dados coletados corretamente.

O projeto será patrocinado pelo Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama -GBECAM e financiado por doações do Instituto AVON e do programa Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (PRONON) do Ministério da Saúde sob o número SIPAR 25000.173.901/2013-73.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

- Descrever a epidemiologia do câncer de mama na população brasileira.

Objetivos específicos

- Avaliar o perfil demográfico, socio-econômico, comorbidades e os fatores de risco reprodutivos, familiares e antropométricos das pacientes incluídas;
- Caracterizar o perfil imunofenotípico (subtipos) dos tumores de mama através dos dados anatomopatológicos (laboratório da instituição) tais como: grau tumoral, ER, PgR, HER2, Ki67;
- Descrever os exames de rastreamento, sintomas principal e estágio do câncer de mama no momento do diagnóstico;
- Descrever o tratamento realizado para câncer de mama inicial e localmente avançado tais como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia endócrina;
- Descrever o tratamento paliativo realizado para câncer de mama recorrente ou metastático e sua sequência tais como: quimioterapia, terapia endócrina, bifosfonatos, entre outros;
- Avaliar os desfechos clínicos da doença tais como: recidiva local, regional e a distância; tempo até progressão nos tratamentos na doença metastática; sobrevida global e sobrevida câncer de mama específico;
- Avaliar complicações clínicas na doença metastática tais como: metástase cerebral, compressão

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 910 - Bloco D

Bairro: Floresta

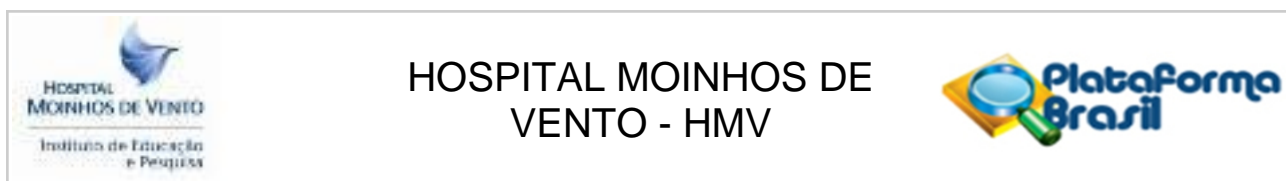
CEP: 90.035-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.iep@hmv.org.br



Continuação do Parecer: 1.234.499

medular e eventos relacionados ao esqueleto;

- Analisar as características demográficas, socioeconômicas, clínico-patológicas do tumor, de tratamento e desfechos clínicos quanto ao tipo de instituição (pública vs. privada) e outros fatores que possam impactar o desfecho clínico (ex. nível educacional, distância da residência até a instituição, etc.).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores, por se tratar de um estudo observacional, não serão esperados riscos diretos. Não está descartado, no entanto, o remoto risco relacionado à quebra de confidencialidade dos participantes.

Relacionado aos Benefícios:

Não há benefícios diretos às pacientes, pois se trata de um Estudo Epidemiológico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexados todos os termos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo é de relevância epidemiológica e apresenta metodologia adequada para que seja executado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este projeto de pesquisa foi APROVADO na sua totalidade, seguindo as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os aspectos que foram considerados para que esta decisão fosse tomada constam no parecer. O projeto de pesquisa poderá ser iniciado e toda e qualquer alteração no projeto deverá ser comunicada ao CEP/IEP-AH MV, assim como relatórios semestrais e finais, notificação de eventos adversos e eventuais emendas ou modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado	1_Protocolo_do_estudo_GBECAM011	25/08/2015	Daniela Dornelles	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 910 - Bloco D
Bairro: Floresta **CEP:** 90.035-001
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3314-3537 **E-mail:** cep.iep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 1.234.499

/ Brochura Investigador	5_versao_1_0_de_04_de_Maio_de_2015.docx	10:48:56	Rosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_versao_04_de_Maio_de_2015.docx	25/08/2015 10:50:16	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	3_Declaracao_de_responsabilidades_do_patrocinador.pdf	25/08/2015 10:51:53	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	3_Declaracao_de_responsabilidades_do_patrocinador.doc	25/08/2015 10:52:21	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	4_Declaracao_sobre_o_nao_manuseio_de_amostras_biologicas.pdf	25/08/2015 10:53:48	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	4_Declaracao_sobre_o_nao_manuseio_de_amostras_biologicas.doc	25/08/2015 10:54:05	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	5_Paises_participantes_e_planejamento_do_estudo.doc	25/08/2015 10:55:27	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	5_Paises_participantes_e_planejamento_do_estudo.pdf	25/08/2015 10:56:09	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Dra_Daniela_Rosa.pdf	25/08/2015 10:46:14	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	6_Declaracao_de_propriedade_e_publicacao_dos_dados.pdf	25/08/2015 10:58:16	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	6_Declaracao_de_propriedade_e_publicacao_dos_dados.doc	25/08/2015 10:58:28	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	7_Esclarecimento_sobre_confidencialidade.pdf	25/08/2015 10:58:58	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	7_Esclarecimento_sobre_confidencialidade.doc	25/08/2015 10:59:16	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Orçamento	8_Orçamento.pdf	25/08/2015 10:59:37	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Orçamento	8_Orçamento.doc	25/08/2015 10:59:47	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	9_Ausencia_de_seguro_internacional.pdf	25/08/2015 11:04:49	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração do Patrocinador	9_Ausencia_de_seguro_internacional.doc	25/08/2015 11:05:01	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Cronograma	10_Cronograma_de_execucao.pdf	25/08/2015 11:06:13	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Cronograma	10_Cronograma_de_execucao.doc	25/08/2015 11:06:27	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	11_HMV_Declaracao_do_investigador_de_concordancia_com_o_protocolo.pdf	25/08/2015 11:09:56	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	11_HMV_Declaracao_do_investigador_de_concordancia_com_o_protocolo.doc	25/08/2015 11:10:36	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de	12_HMV_Declaracao_de_confidenciais	25/08/2015	Daniela Dornelles	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 910 - Bloco D

Bairro: Floresta

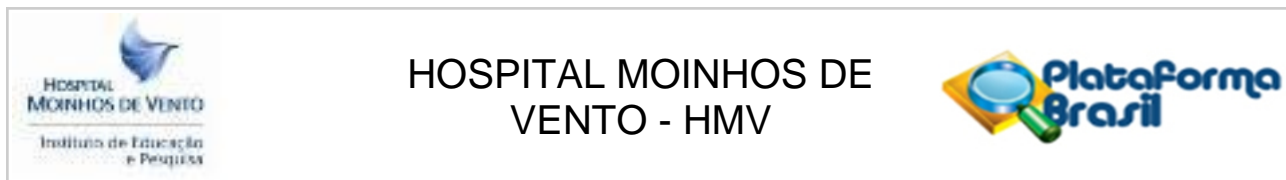
CEP: 90.035-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.iep@hmv.org.br



Continuação do Parecer: 1.234.499

Pesquisadores	dade.pdf	11:11:38	Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	12_HMV_Declaracao_de_confidencialidade.doc	25/08/2015 11:12:06	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	13_HMV_Termo_de_compromisso_do_pesquisador_responsavel_e_da_instituicao.pdf	25/08/2015 11:12:37	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	13_HMV_Termo_de_compromisso_do_pesquisador_responsavel_e_da_instituicao.doc	25/08/2015 11:12:53	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	14_HMV_Plano_de_recrutamento_dos_sujeitos_circunstancias_de_obtencao_do_TCLE_e_quem_ira_obter_lo.pdf	25/08/2015 11:13:12	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	14_HMV_Plano_de_recrutamento_dos_sujeitos_circunstancias_de_obtencao_do_TCLE_e_quem_ira_obter_lo.doc	25/08/2015 11:13:45	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	15_HMV_Declaracao_de_Infraestrutura_e_instalacoes.docx	25/08/2015 11:14:50	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	15_HMV_Declaracao_de_infraestrutura_e_instalacoes.pdf	25/08/2015 11:15:08	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Outros	HMV_Carta_de_submissao_AMAZONA_III.pdf	25/08/2015 11:40:54	Daniela Dornelles Rosa	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_572947.pdf	25/08/2015 11:47:20		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Setembro de 2015

Assinado por:
Sérgio Luís Amantéa
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 910 - Bloco D

Bairro: Floresta

CEP: 90.035-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.iep@hmv.org.br