Chamada em colaboração FAPESP:

CENTROS DE CIÊNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO

Proposta FOSP:

Centro de Ciência para o Desenvolvimento ConeCta-SP (CCD ConeCta-SP)

Projeto FOSP:

Control**e** do **C**âncer no es**ta**do de **S**ão **P**aulo (ConeCta-SP): do conhecimento à ação

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO

Centro de Ciência para o Desenvolvimento: **ConeCta-SP**

Instituição Sede:

Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP)

Instituições Parceiras:

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP)

Instituições Associadas:

Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/WHO)
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP)
Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (FM/UNESP)
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP)
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)
Instituto Mauá de Tecnologia (IMT)
Instituto Oncoguia

Pesquisador responsável (PR):

Victor Wünsch Filho, FOSP e Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP/USP)

Pesquisadores principais (PP):

Cristiane Murta Nascimento, Faculdade de Medicina da UNESP (FM/UNESP)
Rossana Verônica Mendoza López, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)
Tatiana N. Toporcov, FSP/USP
Vanderlei Cunha Parro, IMT

Pesquisadores associados (PA):

Alexandre Muxfeldt Ab'Saber, FOSP
Lise Cristina Baltar Cury, FOSP
Marcelo Luiz Balancin, FOSP
Stela Verzinhasse Peres, FOSP
Ulysses Ribeiro Júnior, Faculdade de Medicina da USP (FM/USP)

Pesquisador Visitante (PV):

André Lopes Carvalho, IARC/WHO

Pesquisadores Associados de Organizações Parceiras (PA-OP):

Arnaldo Sala, SES, Coordenadoria das Regionais de Saúde (CRS), Assistência Básica (AB)
Luciana Holtz de Camargo Barros, Instituto Oncoguia
Marisa Ferreira da Silva Lima, SES, CRS, AB, Núcleo de Ciclos de Vida
Renatha Santana, Instituto Oncoguia
Sonia Aparecida Alves, SES, Rede Hebe Camargo de Combate ao Câncer
Sonia Dias Lanza Freire, SES, CRS, Grupo de Planejamento e Avaliação
Suzete dos Santos Alves, SES, CRS, AB, Núcleo de Ciclos de Vida

Comitê Executivo do CCD ConeCta-SP:

Diretor:	Victor Wünsch Filho, FOSP e FSP/USP
Vice-Diretor:	Sonia Dias Lanza Freire, SES, CRS
Gestor Executivo:	Humberto Narifussa Fukuhara, FOSP
Coordenador de comunicação:	Cristiane Murta Nascimento, FM/UNESP
Gestor de comunicação:	Valter Bezerra Leite, FOSP
Coordenador de parcerias:	Tatiana Toporcov, FSP/USP
Gestor de parcerias:	Lise Cristina Baltar Cury, FOSP
Gestor de Informática:	Eduardo Oliveira de Souza

Comitê Consultivo Internacional:

Gulnar de Azevedo e Silva, Instituto de Medicina Social, UERJ

José Eduardo Levi, Instituto de Medicina Tropical, FM/USP

José Eluf Neto, FM/USP

Luiz Carlos Zeferino, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP

Partha Basu, IARC/WHO

RESUMO

A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando continuamente no mundo e também no estado de São Paulo, cujas taxas de incidência estão entre as mais altas no país e a doença se impõe como a segunda causa de morte. É este o enorme desafio que buscamos enfrentar com este projeto. A equipe de pesquisa é formada por pesquisadores líderes em epidemiologia e patologia da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), profissionais da Secretaria de Estado da Saúde e de ONG com experiência na comunicação em oncologia, e ainda pesquisadores de universidades e da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC/WHO). Este grupo multidisciplinar projeta estratégias que possam, em espaço de tempo relativamente curto, contribuir para o controle do câncer no estado. O Eixo 1 do projeto insere-se no contexto do apelo da Organização Mundial da Saúde para eliminação do câncer do colo uterino como problema de saúde pública, propondo como meta mais próxima a redução da carga da doença em 30% até 2030, e a redução da mortalidade por câncer de mama em 2,5% ao ano até 2040. Para atingir tais metas é necessário implementar rastreamentos efetivos com ampla cobertura populacional para estes dois tumores femininos. Os desafios no cenário do estado de São Paulo incluem a falta histórica da cultura de prevenção, a desigualdade no acesso aos cuidados de saúde, os mitos e estigmas da comunidade sobre câncer, todos resultando em baixas coberturas e falhas de acompanhamento das mulheres, mesmo onde serviços de triagem, confirmação diagnóstica e tratamento estão disponíveis. Portanto, o objetivo no Eixo 1 desta proposta é, por meio de todo um ciclo de pesquisa de implementação, estruturar programas de rastreamento organizados, escaláveis e com base populacional para os tumores do colo do útero e de mama. No Eixo 2 são propostos seis subprojetos utilizando a grande base de dados (cerca de 1 milhão de casos) do Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC/SP), coordenado pela FOSP, para gerar informações relevantes sobre os tumores mais incidentes no estado e subsidiar o planejamento da prevenção e a melhoria da qualidade do atendimento oncológico. A FOSP será a sede do CCD ConeCta-SP, uma vez que é responsável pela coordenação do Programa Estadual de Combate ao Câncer do Colo do Útero e de Mama em São Paulo e, também, pela coordenação do RHC/SP. A área de comunicação é parte essencial na concepção do projeto, no sentido de alcançar a população-alvo para rastreamento e, também, de divulgar os resultados produzidos em todo ecossistema de saúde e para a sociedade.

Palavras-chave: Detecção precoce de câncer; Programas de rastreamento; Planos governamentais de saúde; Estudos epidemiológicos; Registros de câncer.

SUMÁRIO

A Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), que executa atividades de prevenção em câncer no estado de São Paulo, será a instituição sede do CCD ConeCta-SP. O Programa Estadual de Combate ao Câncer do Colo de Útero e de Mama é coordenado pela FOSP e, no âmbito desta responsabilidade, executa 11% dos exames de citologia cérvico vaginal realizados no estado. A FOSP também é responsável pela coordenação do Registro Hospitalar de Câncer do estado de São Paulo, gerenciando grande base de dados sobre a assistência oncológica, com série histórica de mais de 20 anos e cerca de 1 milhão de tumores cadastrados.

A missão do CCD ConeCta-SP será aplicar métodos de pesquisa para a prevenção e controle do câncer no estado de São Paulo, em colaboração com órgãos e entidades reconhecidas nas áreas de tecnologia, pesquisa e gestão em saúde: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Universidades, ONG Instituto Oncoguia e Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/WHO). A proposta estrutura-se em dois eixos de pesquisa e ação:

1. **Diagnóstico precoce e prevenção do câncer de colo uterino e câncer de mama**: implementação de programas organizados de rastreamento destes tumores e, assim, promover abordagens efetivas para prevenção e diagnóstico precoce, com foco no aumento de sobreviventes e na qualidade de vida da população feminina do estado de São Paulo. **Objetivo**: Desenvolver rastreamentos organizados, escaláveis, e de base populacional para o câncer de colo do útero e de mama em mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde de São Paulo e, desta forma, alcançar em 2030 a meta 3.4 dos Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas e os intentos da Organização Mundial da Saúde de acelerar a diminuição de casos de câncer do colo do útero e da mama.
2. **Análise de dados para o gerenciamento de câncer**: subsidiar informações qualificadas para o controle do câncer no estado de São Paulo. **Objetivo**: Realizar análises sobre fatores prognósticos e sobrevida, padrões espaciais e migração de pacientes com câncer entre as regiões de saúde, e modelos preditivos em câncer que permitam melhorar o gerenciamento dos cuidados de saúde de alguns dos tumores malignos mais frequentes no estado de São Paulo.

O CCD ConeCta-SP justifica-se para enfrentar o desafio do contínuo aumento da incidência e da mortalidade por câncer no estado de São Paulo e pelo histórico do alto investimento financeiro em programas de rastreamento com resultados limitados, pois em grande porcentagem dos casos, as neoplasias são detectadas em estádios avançados, com vultosos custos de tratamento e resultados decepcionantes.

Embora iniciativas de rastreamento de câncer do colo do útero e câncer de mama, de caráter oportunista, existam há mais de 20 anos as evidências mostram que tais abordagens entre as usuárias do SUS têm baixa cobertura, longos períodos entre a detecção de exame alterado e o diagnóstico e, também, para início do tratamento. São fatores que têm impacto na sobrevida e na mortalidade. Muitas das mulheres atingidas por estes tumores são mães, cujas mortes prematuras traduzem-se em instabilidade familiar e empobrecimento geracional, com efeitos devastadores para o desenvolvimento social e econômico.

No primeiro eixo do projeto buscar-se-á, por meio da pesquisa de implementação aqui proposta, modificar este cenário em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde, que articula as atividades junto às coordenações municipais e os níveis mais complexos de atenção à saúde. A ampliação do rastreamento bem sucedido destes tumores, juntamente com o diagnóstico e o tratamento permitirá ganhos imediatos com a redução da mortalidade por câncer cervical e câncer de mama no estado de São Paulo, em linha com as recomendações da Organização Mundial da Saúde.

A curadoria da FOSP da base de dados hospitalares de câncer (RHC/SP) exige muitos procedimentos para sua validação, todavia, este banco de dados tem sido pouco aproveitado para pesquisas que possam agregar informações relevantes para o controle da doença. Assim, no segundo eixo, serão avaliados múltiplos aspectos referentes aos dados de alguns dos tumores mais frequentes na população paulista para fundamentar as políticas públicas de

controle do câncer. Os seguintes subprojetos compõem o Eixo 2 da proposta: 1) Sobrevida condicional em pacientes com câncer gástrico; 2) Fatores prognóstico para câncer do colo do útero com diagnóstico em estádios precoces ou avançados; 3) Mapeamento imuno-histoquímico do fenótipo Transição Epitélio-Mesênquima (TEM) e prognóstico do câncer do colo do útero; 4) Padrões da assistência oncológica e fluxo migratório de pacientes com câncer no estado de São Paulo; 5) Barreiras geoespaciais para o acesso ao cuidado do câncer de mama feminina e câncer colorretal; 6) Uso da Inteligência Artificial na predição da sobrevida de pacientes com câncer no período da epidemia da COVID-19 (2020/21) e anos não epidêmicos.

Nos seus dois eixos, as atividades dependem da estrita articulação com os parceiros, mediante o aporte do conhecimento e experiência nas suas respectivas áreas de competência. A estratégia colaborativa implícita neste projeto torna os resultados almejados viáveis e plausíveis, podendo alavancar a pesquisa em câncer, lograr melhores indicadores oncológicos e, consequentemente, contribuir para o desenvolvimento social do estado de São Paulo.

O componente da comunicação é parte integrante do plano metodológico. O sucesso dos subprojetos de rastreamento do câncer do colo uterino e do câncer de mama dependem de uma estrutura de comunicação eficiente com as mulheres nas faixas etárias alvo e, também, com *stakeholders*. Por outro lado, será importante manter canais de comunicação permanentes com os gestores de saúde e a sociedade para informar o progresso do projeto e disseminação dos resultados obtidos.

A FOSP na qualidade de instituição sede do CCD ConeCta-SP disponibilizará a participação de profissionais altamente treinados, envolvidos e motivados em oncologia, e o espaço físico e sua manutenção, bem como equipamentos necessários para a condução do projeto.

FUNDAMENTOS E RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA E O DESENVOLVIMENTO

Alcançar a meta da Agenda de Desenvolvimento Sustentável da ONU em 2030 para as doenças crônicas não transmissíveis (Meta 3.4) requer múltiplos esforços, não apenas reduzir a exposição a fatores de risco para essas doenças. Será necessário implementar melhorias contínuas no acesso a serviços de saúde qualificados e estruturar programas para o controle dessas doenças (UN Sustainable Development Goals, Anderson et al., 2021). As doenças crônicas não transmissíveis determinam 63% das mortes no mundo (World Health Organization, 2011). No Brasil são a causa de 72% dos óbitos (Schmidt et al., 2011).

O câncer, como grupo de doenças, representa uma das principais causas de morte prematura (< 70 anos) no mundo (Soerjomataram & Bray, 2021). Tanto a incidência quanto a mortalidade por câncer vêm aumentando rapidamente, refletindo o crescimento e o envelhecimento da população, bem como mudanças na distribuição da prevalência dos principais fatores de risco para o câncer, vários dos quais associados ao desenvolvimento socioeconômico (Sung et al. 2021). No Brasil, em 2017, a taxa de mortalidade por câncer para ambos os sexos (90,2/100 mil) foi semelhante às taxas de países de alta renda (Azevedo e Silva et al., 2020), embora as taxas de incidência ajustadas por idade, à exceção do câncer de pele não melanoma, em homens (215,8/100 mil) e mulheres (145/100 mil) sejam intermediárias, compatíveis com países de renda média, abaixo de países de alta renda (INCA, 2019). No estado de São Paulo, as taxas de incidência ajustadas nos homens (378,88/100 mil) e nas mulheres (151,38/100 mil) estão acima das taxas para o conjunto da população brasileira (INCA, 2019).

Na população feminina do estado de São Paulo os tumores mais frequentes em ordem decrescente são: mama, colorretal, tireoide, pulmão e colo do útero. Nos homens a sequência é: próstata, colorretal, pulmão, estômago e cavidade oral (INCA, 2019).

O Centro de Ciência para o Desenvolvimento aqui proposto (CCD ConeCta-SP) será hospedado na Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) e tem o objetivo de aplicar métodos efetivos na prevenção e controle do câncer, em colaboração com órgãos e entidades reconhecidas na pesquisa, tecnologia e gestão em saúde: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES), em particular a Coordenadoria de Regiões de Saúde (CRS) e a Rede Hebe Camargo de Combate ao Câncer, Universidades, ONG Instituto Oncoguia e a Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/WHO).

Este empenho cooperativo permitirá impulsionar a pesquisa, estabelecer programas de rastreamento resolutivos e subsidiar informações para o controle do câncer e, assim, melhorar a qualidade de vida das pessoas e contribuir para o desenvolvimento do estado de São Paulo.

PARTE 1: PROJETOS, OBJETIVOS E METAS

A proposta geral estrutura-se em dois eixos de pesquisa e ação:

1. **Diagnóstico precoce e prevenção do câncer de colo uterino e câncer de mama**, com a implementação de programas organizados de rastreamento destes tumores e, assim, promover melhorias na saúde e na qualidade de vida da população feminina de São Paulo. Este eixo comporta dois subprojetos.
2. **Análise de dados para o gerenciamento do câncer**, subsidiando informações para o controle do câncer no estado de São Paulo. Este eixo abrange seis subprojetos.

EIXO 1: Diagnóstico precoce e prevenção do câncer de colo uterino e câncer de mama

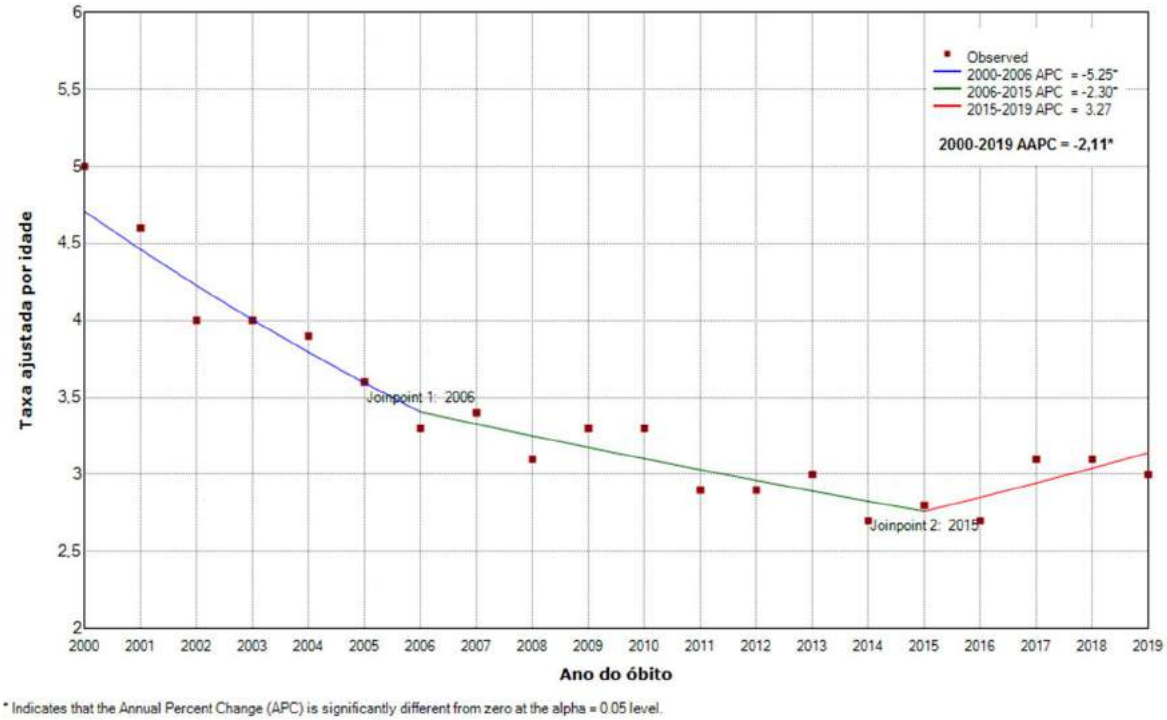
O rastreamento é uma poderosa estratégia de prevenção para alguns tipos de câncer, como do colo uterino e mama (Toporcov & Wünsch Filho, 2018). No Brasil e em São Paulo os programas de rastreamento para estas duas neoplasias têm caráter oportunístico e há evidências que não atingem os resultados esperados. Portanto, a proposta de estruturar programas de rastreamento organizados para estes tumores busca enfrentar um dos grandes desafios do Sistema Único de Saúde (SUS) em São Paulo.

Dois subprojetos formam o Eixo 1. Tanto no subprojeto 1, de rastreamento do câncer do colo do útero, quanto no subprojeto 2, de rastreamento de câncer de mama, as atividades foram planejadas em quatro fases.

SUBPROJETO 1: Implementação de rastreamento de câncer do colo do útero organizado, escalável e de base populacional em mulheres usuárias do SUS no estado de São Paulo.

A cada ano são esperados 604.127 casos novos de câncer cervical no mundo, com 341.831 óbitos. A carga da doença atinge particularmente países de baixa e média renda (Sung et al. 2021). Este tipo de câncer mantém-se como o terceiro mais incidente na população feminina brasileira (taxa ajustada de 13/100 mil) e quinto nas mulheres paulistas, com taxa ajustada de 6/100 mil (INCA, 2019). A taxa de mortalidade no Brasil é mais alta na região das Américas do que Canadá, Chile, Colômbia, Costa Rica, Estados Unidos e México (Arbyn et al., 2020). Em São Paulo, análise de tendência das taxas ajustadas de mortalidade por câncer cervical mostra decréscimo entre 2000 e 2015, seguida de inversão da curva até 2019. Porém, neste último período não se observou tendência estatisticamente significante, assim é provável que a mortalidade tenha se estabilizado (Figura 1 – dados tratados na FOSP, não publicados). Tal interrupção de queda na tendência da mortalidade requer atenção, pois sugere mudanças prévias na incidência e sobrevida (Ellis et al., 2014).

Figura 1 - Tendência das taxas de mortalidade, ajustadas por idade, por câncer uterino. Estado de São Paulo, 2000 a 2019. (APC = Annual Percent Change; AAPC = Average Annual Percent Change)



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.

O câncer do colo do útero é doença prevenível e curável se detectada em estádios iniciais. No Brasil as estimativas de detecção de tumores de colo uterino em estádios avançados situam-se em torno de 45% (Thuler et al., 2005). As primeiras iniciativas de detecção precoce do câncer do colo do útero no país foram isoladas, com populações restritas. Em 1998, o Ministério da Saúde (MS) estruturou programa nacional de rastreamento oportunístico. Em 1999, implantou o SISCOLO (Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero). O uso obrigatório do SISCOLO para faturamento dos exames junto ao MS possibilitou obter base de dados em escala municipal, estadual e nacional para acompanhamento das população-alvo de rastreamento no SUS. Em 2013 foi disponibilizado o SISCAN (Sistema de Informação do Câncer) com a proposta de integrar e substituir os sistemas SISCOLO e SISMAMA (Sistema de Informação do Câncer de Mama). Desenvolvido em plataforma web, o SISCAN oferece perspectiva de aprimoramento, pois está integrado ao Cadastro Nacional do Cartão de Saúde (CadSUS) e ao Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES). Porém, o SISCAN continua com problemas operacionais, assim tanto o SISCOLO como o SISMAMA permanecem vigentes. Em São Paulo aproximadamente 40% dos exames citopatológicos e das biópsias do colo do útero são registrados no SISCAN e o restante no SISCOLO. Tais sistemas têm lógica de informação passiva e apesar de oferecerem área específica para seguimento dos resultados alterados, na prática, a rotina estabelecida na rede pública não favorece a obtenção das informações para

abastecer este módulo, revelando descompasso entre as rotinas da rede pública de saúde e a concepção dos sistemas de informação.

Na Tabela 1 observa-se que a cobertura do exame de Papanicolaou tem variações entre diferentes populações femininas. De acordo com estudos que utilizaram a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), na capital de São Paulo a cobertura é de 85% a 89% nas mulheres em geral (Oliveira MM et al., 2018, dos-Santos-Silva et al., 2019). As taxas de cobertura identificadas pela PNS mostram valores mais elevados em mulheres brancas, de maior escolaridade e residentes em áreas urbanas. Em relação ao VIGITEL, apesar do uso de ponderação dos dados, a amostra é restrita aos indivíduos residentes em capitais que possuem telefone fixo, o que limita sua representatividade.

Em São Paulo, entre usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) a cobertura é de 63%, abaixo do preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A cobertura real é certamente menor. Foi considerado para a estimativa o número de citologias cérvico-vaginal faturadas em mulheres na faixa etária elegível (25 a 64 anos) e não o número de mulheres submetidas ao exame. Ainda, problemas com citologias realizadas em intervalos menores que os preconizados dificultam o conhecimento preciso das taxas de cobertura.

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (INCA, 2016) recomendam o teste Papanicolaou a cada três anos, após dois exames normais consecutivos, com intervalo de um ano entre eles, para mulheres imunocompetentes, prioritariamente com idade entre 25 e 64 anos. Em estudo recente (Ribeiro et al., 2021), os autores identificaram sérias distorções no programa de rastreamento do câncer do colo do útero no estado de São Paulo. A média de tempo entre a detecção de exame de citologia alterado e a conclusão diagnóstica foi de 190 dias, e entre o diagnóstico e o início do tratamento 81 dias. Ainda, observaram que em 35,2% das mulheres com citologia alterada não foram encontrados dados sobre o diagnóstico nos sistemas de informação.

Tabela 1 - Cobertura de exames Papanicolaou no Brasil e no estado de São Paulo.

EXAME	PNS/VIGITEL*		USUÁRIAS SUS SP**	RECOMENDADO OMS***
	Brasil	São Paulo Capital		
Papanicolaou	79,4% (PNS)	84,8% (PNS) 89,1% (VIGITEL)	63%	80%

* Oliveira MM et al., 2018.
** Secretaria de Estado da Saúde: Matriz de indicadores. Exames de citologia cérvico-vaginal faturados/população feminina na faixa etária usuária do SUS, disponível em https://www.saude.sp.gov.br/links/matriz
*** Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002).

Em 2020, a OMS aprovou a estratégia global para acelerar a eliminação do câncer do colo do útero como problema de saúde pública e propôs a estratégia da tripla intervenção **90-70-90** até 2030 (WHO, 2020): **90%** das meninas até 15 anos de idade com duas doses da vacina contra o papilomavírus humano (HPV); **70%** das mulheres triadas com teste de alto desempenho aos 35 anos de idade e aos 45 anos de idade; **90%** das mulheres identificadas com lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas em estádios precoces devem ter a confirmação diagnóstica e receber tratamento.

O propósito deste subprojeto 1 do Eixo 1 é implementar ações para aumentar a cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero entre mulheres usuárias do SUS e buscar atingir em São Paulo a meta proposta pela OMS de 90% das mulheres com lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas em estádios precoces, tratadas e acompanhadas.

O HPV-DNA como teste de alto desempenho é viável, mais sensível e econômico a longo prazo em relação ao rastreamento com citologia convencional atualmente em uso no sistema público de saúde (Levi et al., 2019; Vale et al., 2021). Por outro lado, foi averiguado que é a organização do programa o determinante para o sucesso do rastreamento e não a escolha do tipo de teste (Batla et al., 2021). Ressalta-se que não há intenção no âmbito desta proposta de alterar o exame de rastreamento do câncer do colo do útero utilizado na rotina dos serviços de saúde. A citologia cérvico-vaginal é o teste indicado hoje. Caso durante a condução do projeto mudar a diretriz para o teste HPV-DNA, essa modificação não influenciará sua dinâmica. Portanto, é a ampliação do

rastreamento estruturado com monitoramento da redução do tempo para confirmação diagnóstica e tratamento que permitirá ganhos imediatos, pela diminuição da mortalidade por câncer cervical em São Paulo.

Objetivos

1. Avaliar nas unidades básicas de saúde (UBS) e em outros níveis do SUS os obstáculos existentes para o rastreamento do câncer do colo do útero e identificar os desafios que as mulheres usuárias do SUS enfrentam no acesso ao diagnóstico e tratamento da doença.
2. Juntamente com as partes interessadas (mulheres, agentes comunitários de saúde, profissionais de saúde, oncologistas/ginecologistas, gestores de saúde) implementar programa de rastreamento organizado e de base populacional para detecção precoce do câncer do colo do útero em São Paulo.

Metas ao final de cinco anos

1. Atingir na população-alvo (mulheres de 25 a 64 anos de idade usuárias do SUS) 80% de cobertura de rastreamento do câncer do colo do útero, recomendada pela OMS.
2. Reduzir o tempo médio entre o exame citológico alterado e o diagnóstico dos atuais 190 dias para 30 dias.
3. Reduzir o tempo entre diagnóstico e início do tratamento dos atuais 81 dias para 10 dias.
4. Reduzir as perdas nos sistemas de informação do seguimento e diagnóstico de mulheres com citologia alterada de 35,2% para 10%.

Plano de pesquisa, metodologia e dados

Ao longo de cinco anos, a proposta é conduzir um completo ciclo de pesquisa de implementação considerando as seguintes fases: 1) análise situacional (12 meses); 2) planejar procedimentos de implementação (3 meses); 3) implementação do rastreamento organizado e avaliação da experiência de implementação e da sustentabilidade (33 meses); 4) manter a sustentabilidade do rastreamento organizado no SUS, disseminação do conhecimento e divulgação dos resultados (12 meses). A implantação desta proposta de rastreamento para o câncer cervical será feita em todas as regiões do estado de São Paulo. Nos 17 Departamentos Regionais de Saúde (DRS) há variados níveis de cobertura do teste de Papanicolaou e, também, distintos períodos de tempo entre a citologia alterada e a confirmação diagnóstica.

Fase 1 – Análise situacional (meses 1-12). Nesta fase serão conduzidas pesquisas de campo com o objetivo de avaliar as barreiras existentes no sistema atual para o rastreamento do câncer do colo do útero em São Paulo. A aproximação proposta está embasada nos conceitos do pensamento sistêmico, reconhecendo que a tecnologia isoladamente não pode superar problemas em sistemas adaptativos complexos. Assim, serão reunidos dados para criar compreensão compartilhada das forças e comportamentos que influenciam o desempenho do programa atual (Gravitt et al., 2020, Gravitt et al., 2021). A partir de amostra das UBS, mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e agentes comunitários de saúde serão entrevistados por meio de questionário semiestruturado para mapear os obstáculos para o rastreamento e, desta forma, obter subsídios para o planejamento. Atividades a serem realizadas na Fase 1:

1. Proceder o levantamento de dados sumariados dos municípios/DRS sobre número de mulheres rastreadas, referidas e tratadas nos últimos 5 anos. Adicionalmente, obter informações sobre os hospitais de referência nos DRS que prestam assistência ao câncer cervical (casos reportados, casos diagnosticados). Para se obter as informações do percurso de pacientes na rede assistencial serão utilizadas as bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS), Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) e a base de Autorização de Procedimentos de Alto Custo e Complexidade (APAC/SUS). Os dados serão vinculados pela técnica de *linkage* probabilístico (Peres et al., 2014).
2. Realizar em parceria com a SES, o Conselho de Secretarias Municipais de Saúde do estado de São Paulo (COSEMS-SP), e os DRS reuniões com os gestores municipais para obter a adesão ao projeto e compor grupo multidisciplinar que inclua todos os níveis de atenção à saúde. Com este grupo traçar as melhores estratégias para identificar a dinâmica, os pontos facilitadores e as barreiras presentes na rotina do rastreamento, de acordo com as evidências científicas relacionadas.
3. Manter reuniões periódicas online com secretários municipais de saúde e/ou responsáveis pelos programas de saúde da mulher por regiões do estado de São Paulo para identificar as dificuldades no nível local para o rastreamento para o câncer do colo do útero.

4. Avaliar com a Central de Regulação de Oferta de Serviços de Saúde (CROSS) as dificuldades nos encaminhamentos das usuárias das UBS para os níveis secundário e terciário que prejudicam a rápida confirmação diagnóstica dos casos com citologia alterada e tratamento.
5. Elaborar questionários e conduzir entrevistas semiestruturadas com as usuárias de UBS selecionadas por amostragem do total de 4.798 UBS no estado de São Paulo. Nestas mesmas UBS amostradas serão entrevistados os profissionais de saúde. Este inquérito será conduzido no período de 6 meses no primeiro ano do projeto (**meses 4 do 9**).
6. Plano amostral do inquérito

a) Cálculo do tamanho da amostra: Definiu-se dois tamanhos de amostra para cada uma das populações de interesse: mulheres na faixa etária de 25 a 69 anos que fazem uso de UBS e profissionais de saúde. O tamanho da amostra foi calculado considerando que pelo menos 50% das mulheres a pesquisar e agentes de saúde identificam algum tipo de barreira para o rastreamento de câncer (Augusto et al., 2013). O tamanho de amostra com erro tipo I de 5%, margem de erro de 5% para mulheres e para agentes, será de 400 mulheres e 400 profissionais de saúde, considerando-se possíveis perdas na realização das entrevistas.

b) Amostragem: Para a estratificação os Departamentos Regionais de Saúde (DRS) do Estado de São Paulo foram agrupados em três estratos:
Estrato I: Grande São Paulo
Estrato II: São Paulo interior prioritário (DRS de Bauru, Sorocaba e Registro). Interior prioritário: DRS de Bauru e Sorocaba pelas baixas coberturas de rastreamento para câncer cervical e de mama. O DRS Registro por apresentar característica de vazio assistencial, com baixa distribuição de equipamentos de saúde.
Estrato III: São Paulo interior outras regiões (DRS não incluídos nos estratos anteriores)
Realizou-se uma amostragem estratificada proporcional com seleção em dois estágios.
O tamanho de cada estrato foi definido em função do número de médicos em cada UBS.
Estágio 1: foram selecionadas as UBS aleatoriamente de acordo com a proporcionalidade mostrada na Tabela 2.
Estágio 2: selecionou-se um número fixo de mulheres e de profissionais de saúde para serem entrevistados em cada UBS selecionada. A distribuição da amostra está na Tabela 2.

Tabela 2. Amostra para identificação de barreiras ao rastreamento do câncer do colo do útero e mama nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do estado de São Paulo.

Estratos	DRS	UBS		Estágio 1	Estágio 2
		Frequência N (%)	Médicos N (%)	UBS N (%)	Mulheres/Profissionais saúde N (%)
I	Grande São Paulo	1078 (22,5)	11858 (36,5)	18 (36)	144 (36)
II	Sorocaba, Bauru e Registro	782 (16,3)	4047 (12,4)	6 (12)	48 (12)
III	Araçatuba, Araraquara, Baixada Santista, Barretos, Campinas, Franca, Marília, Piracicaba, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, São João da Boa Vista, São José do Rio Preto, Taubaté	2938 (61,2)	16602 (51,1)	26 (56)	208 (52)
	Total	4798 (100)	32507 (100)	50 (100)	**400 (100)**

7. Desenvolver *software* para acompanhamento das mulheres nas fases Fases 3 e 4. Este novo programa deverá interagir com o SISCOLO e SISCAN para viabilizar o seguimento das mulheres na atenção secundária e terciária. O software será essencial para o monitoramento e geração de dados para a avaliação.

Elegibilidade e recrutamento das mulheres e profissionais de saúde participantes do estudo para avaliar as barreiras para o rastreamento. A faixa etária para o levantamento será de 25 a 69 anos, abrangendo mulheres nas faixas etárias prioritárias para o rastreamento do câncer do colo do útero (25 a 64 anos) e câncer de mama (50 a 69 anos). As mulheres nesta faixa etária que procurarem a UBS por um, dois ou três dias consecutivos, dependendo do tamanho da UBS, serão convidadas a participar do estudo. A seguir os profissionais da UBS

diretamente envolvidos com a atenção aos pacientes (enfermeiros, médicos, auxiliares e agentes comunitários de saúde) serão também convidados a participar.

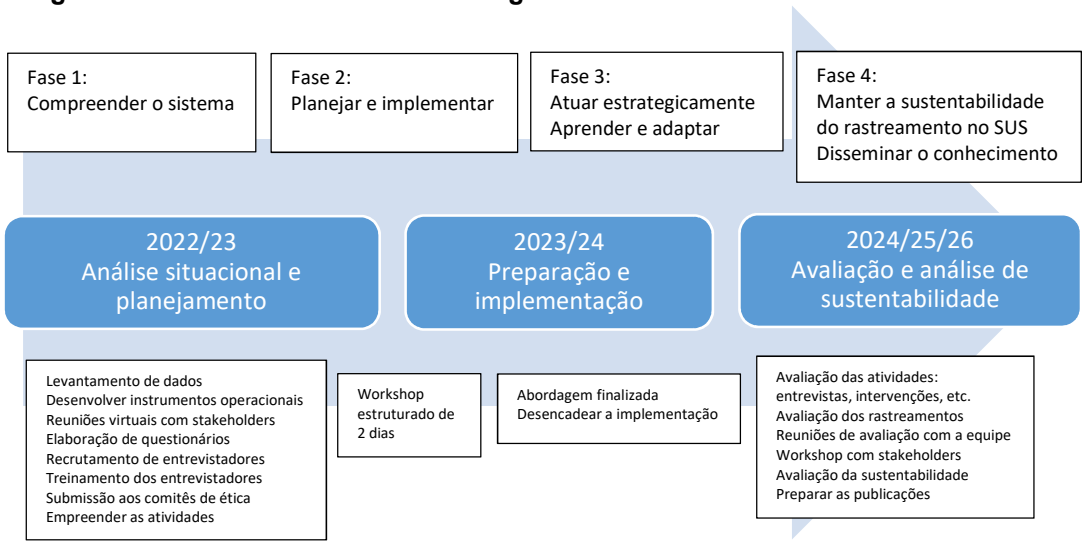
Procedimentos éticos. As mulheres e os profissionais de saúde elegíveis para inclusão no estudo serão solicitados a participar da pesquisa e, se concordarem, assinar consentimento informado de participação.

Fase 2 – Planejamento da implementação (meses 13-15). Ao término da Fase 1 serão desenvolvidas as seguintes ações: a) realizar workshop online com pesquisadores das instituições parceiras para preparar síntese dos resultados da análise situacional; b) debater as áreas problemáticas; c) estabelecer evidências com base no conhecimento obtido; d) usar a análise de múltiplos cenários para identificar pontos de alavancagem para mudanças positivas; e e) desenvolver plano estratégico de comunicação para atingir a população-alvo.

Nesta Fase 2 será projetada abordagem melhor adaptada ao estado de São Paulo com suas diferentes realidades. Após o feedback do workshop o Comitê Executivo do CCD ConeCta-SP, juntamente com gestores de saúde e pesquisadores das instituições parceiras, definirá parâmetros das ações de implementação, locais de atendimento, rotas do material coletado aos laboratórios, meios para garantir padronização e qualidade dos exames, procedimentos de triagem e trajetórias clínicas para diagnóstico e tratamento e, finalmente, construir a estrutura do banco de dados e os fluxos para gerenciar a implementação.

Fase 3 – Aprender e adaptar. Implementar o rastreamento organizado e avaliar a experiência e sua sustentabilidade (meses 16-48). Com base na teoria da mudança (Gravitt et al., 2020) serão empregados métodos mistos de análise (abordagens qualitativas e quantitativas). Indicadores relevantes serão definidos na implementação e comparados com os dados anteriores de rastreamento. No Fluxograma 1 a síntese das etapas do rastreamento.

Fluxograma 1 – Fases do rastreamento organizado de câncer do colo do útero*.



*Adaptado de modelo proposto por Gravitt et al., 2020.

Seguimento das mulheres com diagnóstico confirmado e requerendo tratamento: As mulheres serão direcionadas a hospitais de referência a serem identificados na Fase 2 em comum acordo com o definido pelas Redes Regionais de Atenção à Saúde por meio da CROSS ou da central de regulação vigente em determinado município. A trajetória de cada mulher no sistema de saúde será acompanhada pela equipe do projeto e, se necessário, com intervenções para acelerar determinadas etapas, que serão registradas para posterior análise.

Gerenciamento e análise de dados: Na Fase 1 será feita avaliação do programa atual de rastreamento e identificação de barreiras que impedem resultados satisfatórios. Instrumentos operacionais padronizados apoiarão a coleta de dados, com dados regularmente verificados quanto à integridade e qualidade. Os dados coletados nas Fases 1 a 4 de componentes específicos da análise de situação, implementação, monitoramento e avaliação serão registrados e inseridos nas ferramentas de captura de dados eletrônicos por membro da equipe. As respostas

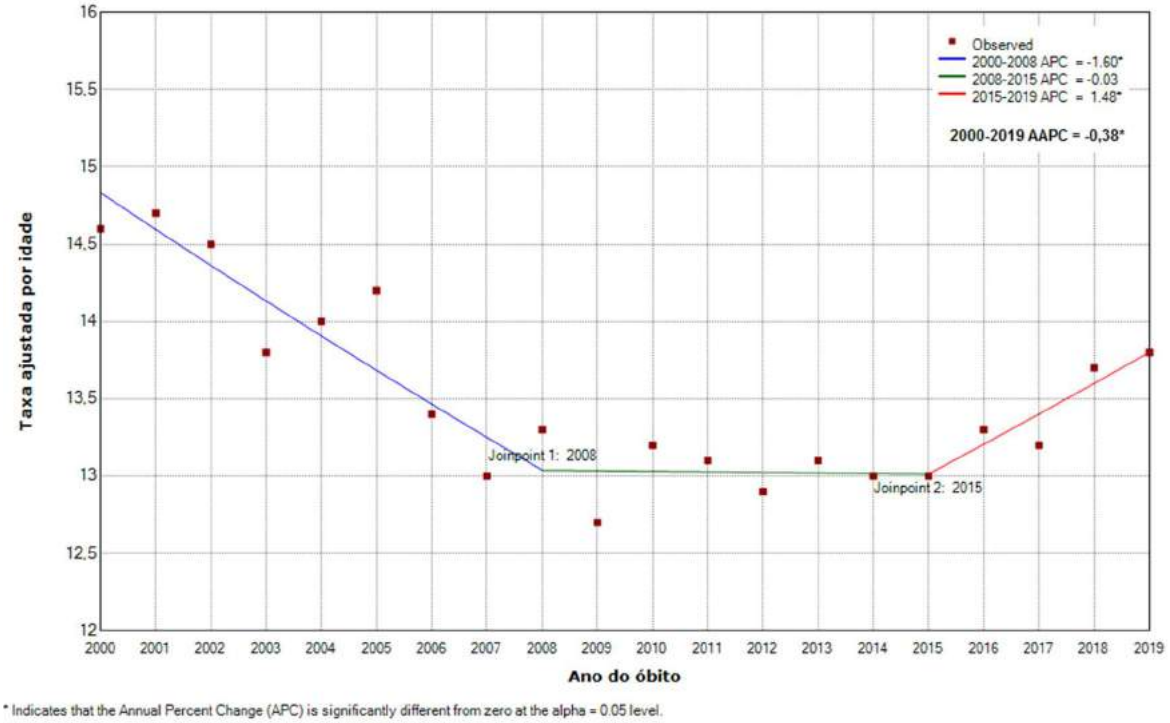
serão registradas em papel e, posteriormente, digitalizadas. Os dados anonimizados serão coletados e gerenciados por meio de aplicativo seguro baseado na web.

Fase 4 – Manter a sustentabilidade do rastreamento no SUS, disseminação do conhecimento e divulgação dos resultados (meses 49-60). O objetivo aqui é consolidar o rastreamento e manter os procedimentos estabelecidos na rotina do SUS. Espera-se nesta fase que a cultura da prevenção proposta esteja assimilada pelas equipes de saúde nos diferentes níveis do sistema e pela população-alvo. A logística dos procedimentos e do uso do software será gradativamente transferida para os gestores municipais e equipes locais, bem como para os gestores de saúde estaduais, permitindo que os procedimentos operacionais sejam estabelecidos na rede do SUS e continuamente melhorados no futuro. Ainda nesta fase, o propósito será a disseminação do conhecimento e a publicação dos resultados. A ação de comunicação será contínua no período de execução do projeto, buscando sempre alcançar o público-alvo, os profissionais de saúde em todos níveis do sistema, e os gestores. Porém, nesta última fase a ênfase será direta na mensagem de prevenção e implementação de procedimentos sistemáticos e efetivos para detecção precoce como meio para mudar o cenário do câncer de colo uterino no estado de São Paulo. A disseminação do conhecimento será realizada em veículos de divulgação científica nacionais e internacionais. Todavia, é inegável que o acesso à informação divulgada em periódicos científicos é limitado pelas equipes de saúde. Para garantir a manutenção da sustentabilidade dos programas de rastreamento organizados serão desenvolvidos protocolos digitais, em linguagem acessível e objetiva, que poderão ser impressos e distribuídos amplamente nas redes municipais e regionais de saúde.

SUBPROJETO 2: Implementação de rastreamento do câncer de mama organizado, escalável e de base populacional em mulheres usuárias do SUS no estado de São Paulo

Estima-se que 2.261.419 mulheres no mundo recebem o diagnóstico de câncer de mama por ano e cerca de 684.996 morrem da doença (Sung et al., 2021). No Brasil, assim como em São Paulo, é o de maior incidência (INCA, 2019) e principal causa de morte por câncer em mulheres (INCA, Atlas online de mortalidade por câncer). Em São Paulo entre 2000 e 2008 as taxas de mortalidade ajustadas por idade declinaram, estabilizaram-se até 2015, seguindo-se elevação de 1,5% até 2019 (Figura 2 – dados tratados na FOSP, não publicados). Este cenário indica a premência de ações efetivas para o controle da doença. O câncer de mama é prevenível e tratável se diagnosticado em estágio inicial. A detecção precoce tem o objetivo de reduzir a mortalidade e outras consequências da doença avançada (Sankaranarayanan, 2000).

Figura 2 - Tendência das taxas de mortalidade, ajustadas por idade, por câncer de mama. Estado de São Paulo, 2000 a 2019. (APC = Annual Percent Change; AAPC = Average Annual Percent Change)



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.

O rastreamento bienal com mamografia em mulheres de 50 a 69 anos de idade representa a melhor perspectiva de prognóstico da doença, tratamento mais efetivo e menor morbidade associada. As políticas públicas direcionadas ao diagnóstico precoce do câncer de mama têm sido desenvolvidas desde meados dos anos 1980, mas foram impulsionadas a partir de 1998 com o Programa Viva Mulher do MS. O programa nacional de rastreamento do câncer de mama por mamografia, de caráter oportunístico, foi implantado em 2004 (dos-Santos-Silva et al., 2019). Em 2009, foi elaborado o SISMAMA (Sistema de Informação para o Câncer da Mama). O uso obrigatório do sistema para faturamento das citologias, punções e biópsias mamárias, e mamografias junto ao MS originou este banco de dados nos planos municipal, estadual e nacional para acompanhamento das usuárias do SUS. Em 2013, o MS tornou acessível o SISCAN, sistema de informação com o objetivo de fundir e substituir os sistemas SISMAMA e o SISCOLO. Porém, atualmente os três sistemas operam simultaneamente sendo que para rastreamento do câncer do câncer de mama cerca de 60% das mamografias realizadas no estado de São Paulo estão registradas no SISMAMA. Tais sistemas geram informações retardadas e as evidências mostram que o rastreamento do câncer de mama não tem sido efetivo (Liedke et al., 2014, Azevedo e Silva et al. 2017). A OMS é enfática, não recomendando programas de rastreamento oportunísticos com mamografia, pois os danos à saúde da população feminina seriam maiores que os benefícios (WHO, 2014).

Na Tabela 3 nota-se que as coberturas por mamografia são mais altas na região Sudeste em relação a outras regiões, porém entre as usuárias do SUS no estado de São Paulo a cobertura de mamografia não ultrapassa 50%, embora com grandes variações entre os DRS.

Tabela 3 - Cobertura de mamografia no Brasil e no estado de São Paulo.

EXAME	PNS/VIGITEL*		USUÁRIAS SUS SP**	RECOMENDADO OMS***
	Brasil	São Paulo		
Mamografia	27%[#]-51%[##]	67,9%[###]	50%	70%

* Dos-Santos Silva, 2019.
** Secretaria de Estado da Saúde: Matriz de indicadores. Razão de mamografia de rastreamento em mulheres de 50 a 69 anos SUS dependentes, disponível em http://tabnet.saude.sp.gov.br/deftohtm.exe?tabnet/ind54b_matriz.def
*** Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002).
[#] Análise com dados do SUS. https://www.saude.sp.gov.br/links/matriz
[##] Análise com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS).
[###] Sudeste.

No Brasil, as mulheres usuárias do SUS em geral são diagnosticadas com câncer de mama em estádios avançados e, consequentemente, com pior sobrevida do que mulheres com cobertura de planos de saúde suplementares. Ainda, as usuárias do SUS levam períodos de tempo mais longos para iniciar o tratamento após o diagnóstico (Liedke et al., 2014; Azevedo e Silva et al., 2017). No estado de São Paulo, estudo realizado com mulheres tratadas em hospitais públicos identificou que 38% foram diagnosticadas em estádios avançados da doença (Almeida et al. – submetido para publicação, com dados da FOSP), proporção semelhante à observada no Brasil (40%), mas muito acima das porcentagens de tumores detectados em estádios avançados reportadas nos países de alta renda (dos-Santos-Silva et al., 2019).

O propósito neste subprojeto 2 é implementar um programa organizado de rastreamento por mamografia, com base populacional, aumentando a cobertura do rastreamento do câncer de mama entre as usuárias do SUS e, assim, possibilitar atingir as metas da Iniciativa Global para o Câncer de Mama da OMS, com redução da mortalidade em 2,5% ao ano até 2040 (Anderson et al., 2021) no estado de São Paulo.

Objetivos

1. Avaliar os obstáculos existentes nas UBS e em outros níveis do sistema de saúde para o rastreamento do câncer de mama, identificando dificuldades que mulheres usuárias do SUS enfrentam para acesso ao diagnóstico e tratamento da doença.
2. Implementar com a colaboração das partes interessadas (mulheres, agentes comunitários de saúde, profissionais de saúde, oncologistas/ginecologistas, gestores de saúde) programa de rastreamento organizado e de base populacional para o câncer de mama em São Paulo.

Metas ao final de cinco anos

1. Atingir na população-alvo (mulheres de 50 a 69 anos de idade usuárias do SUS) 70% de cobertura de rastreamento do câncer de mama, recomendada pela OMS.
2. Reduzir na população-alvo a porcentagem dos tumores de mama diagnosticados em estádios avançados (III e IV TNM) em 10% (dos atuais 38% para 28%).

Plano de pesquisa, metodologia e dados

O plano de implementação do rastreamento organizado com base populacional para o câncer de mama seguirá a mesma lógica proposta para o rastreamento do câncer do colo do útero, ou seja, os dois subprojetos serão desenvolvidos em paralelo.

Fase 1 – Análise situacional (meses 1-12). Será conduzida pesquisa para avaliar as barreiras existentes no sistema atual ao rastreamento do câncer de mama. Em amostra das UBS, mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos e agentes comunitários de saúde serão entrevistados com questionário semiestruturado para identificar obstáculos no rastreamento por mamografia e obter subsídios para o planejamento. Métodos a serem empregados:

1. Levantamento de dados sumários nos DRS do número de mulheres rastreadas, referidas e tratadas nos últimos 5 anos. Obter informações sobre hospitais de referência que efetuam assistência ao câncer de mama nos DRS (casos reportados, casos diagnosticados).
2. Avaliar as dificuldades da CROSS nos encaminhamentos das UBS para níveis de maior complexidade, que prejudicam o rápido diagnóstico de casos com mamografia alterada e tratamento dos casos com confirmação diagnóstica.
3. Organizar com apoio da SES e do COSEMS-SP reuniões online de forma regionalizada com os Secretários Municipais de Saúde para identificar na perspectiva do gestor local as dificuldades para implantação do rastreamento organizado para câncer de mama.
4. Organizar com o Colégio Brasileiro de Radiologia reuniões online para debater o controle de qualidade das mamografias realizadas na rede do SUS em São Paulo. Este já é um procedimento em prática no programa de caráter oportunístico atual.
5. Elaborar questionários e realizar entrevistas semiestruturadas com as usuárias de UBS selecionadas por amostragem do total de 4.798 UBS no estado de São Paulo e, nestas mesmas UBS, entrevistar profissionais de saúde. Nestas entrevistas serão avaliadas as barreiras para o rastreamento do câncer de mama. Este inquérito será conduzido no período de 6 meses no primeiro ano do projeto (**meses 4 do 9**).
6. Plano amostral do inquérito (ver Subprojeto 1 do Eixo 1, Fase 1, Atividade 6 – Plano amostral).
7. Desenvolver *software* para acompanhamento das mulheres no programa de rastreamento. Este novo programa deverá interagir com o SISMAMA e SISCAN.

Fase 2 – Planejamento da implementação (meses 13-15). Serão desenvolvidas as seguintes ações: a) workshop online com os pesquisadores das instituições parceiras para preparar síntese dos resultados da análise situacional; b) debater as áreas problemáticas; c) estabelecer evidências com base no conhecimento; d) usar a análise de múltiplos cenários para identificar pontos de alavancagem para mudanças; e e) desenvolver plano estratégico de comunicação para atingir a população-alvo.

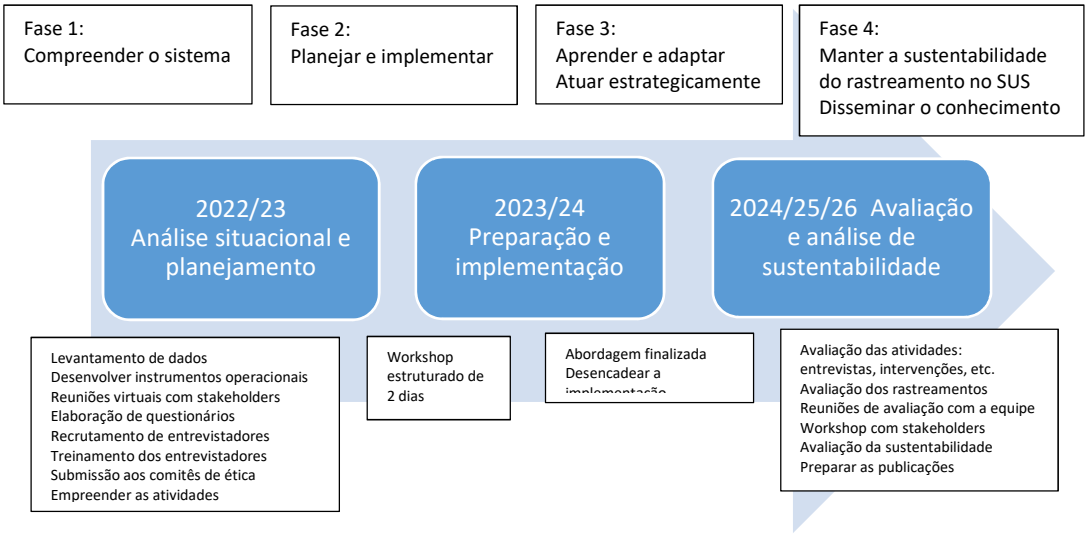
O objetivo da Fase 2 é projetar abordagem que melhor se adapte ao contexto do estado de São Paulo. Seguindo as conclusões do workshop, o Comitê Executivo do CCD ConeCta-SP conjuntamente com gestores de saúde e pesquisadores das instituições parceiras definirão parâmetros das ações de implementação, locais de atendimento e roteiros para a realização de mamografias, procedimentos de triagem e encaminhamentos para diagnóstico e tratamento e, finalmente, a estrutura do banco de dados e os fluxos para gerenciar a implementação.

Fase 3 – Aprender e adaptar. Implementar rastreamento organizado, avaliar a experiência e sua sustentabilidade (meses 16-48). Serão empregados métodos mistos de análise (abordagens qualitativas e quantitativas). Serão definidos indicadores relevantes nos braços de implementação e comparados com dados anteriores, relativos ao rastreamento oportunístico.

Gerenciamento e análise de dados: Na Fase 1 será avaliado o programa atual de rastreamento, buscando-se identificar barreiras que impedem resultados satisfatórios. Os dados coletados de componentes/atividades específicos da análise de situação, implementação, monitoramento e avaliação nos locais de estudo serão registrados em questionários. Esses registros serão inseridos nas ferramentas de captura de dados eletrônicos por membro da equipe do projeto. Dados anonimizados serão coletados e gerenciados utilizando aplicativo seguro baseado na web. Instrumentos padronizados apoiarão a coleta de dados, com dados regularmente verificados

quanto à integridade e qualidade. Com base na análise dos dados da Fase 3 será avaliada a sustentabilidade da incorporação pela rede da implementação realizada. No Fluxograma 2 a síntese das etapas do rastreamento organizado.

Fluxograma 2 – Fases do programa de rastreamento organizado de câncer de mama*.



*Adaptado de modelo proposto por Gravitt et al. 2020.

Fase 4 – Manter a sustentabilidade do rastreamento no SUS, disseminação do conhecimento e divulgação dos resultados (meses 49-60). Nesta última fase o objetivo é consolidar o rastreamento e manter os procedimentos estabelecidos na rotina do SUS. Espera-se que nesta fase a cultura da prevenção esteja amplamente assimilada tanto pelas equipes de saúde nos diferentes níveis do sistema quanto pela população-alvo. Toda a logística dos procedimentos e do uso do software será gradativamente transferida para os gestores de saúde municipais e equipes locais, bem como para os gestores do planejamento de saúde estaduais, permitindo que os procedimentos operacionais sejam estabelecidos na rede do SUS e continuamente melhorados.

Ainda nesta fase, o propósito será a disseminação do conhecimento e a publicação dos resultados. A ação de comunicação será contínua em todo período de execução do projeto, buscando sempre alcançar o público-alvo e profissionais de saúde nos distintos níveis do sistema, bem como os gestores. Porém, nesta última fase do projeto a ênfase da comunicação será direta na sua mensagem de prevenção e implementação de procedimentos sistemáticos e efetivos para a detecção precoce como meio para mudar o cenário do câncer de mama no estado de São Paulo. A disseminação do conhecimento será realizada em veículos de divulgação científica nacionais e internacionais. Todavia, é inegável que o acesso à informação divulgada em periódicos científicos é limitado pelas equipes de saúde. Para garantir a manutenção da sustentabilidade dos programas de rastreamento organizados serão desenvolvidos protocolos digitais, em linguagem acessível e objetiva, que poderão ser impressos e distribuídos amplamente nas redes municipais e regionais de saúde.

EIXO 2: Análise de dados para o gerenciamento de câncer

Os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) do SUS incluem, entre outros, o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), e os Registros de Câncer de base hospitalar e de base populacional. São ferramentas capazes de traçar o perfil de saúde de uma população de forma ágil e não onerosa. Os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) têm por finalidade apoiar o planejamento dos serviços de saúde a uma doença cuja magnitude envolve enorme fardo econômico e psicológico para a sociedade (IARC, 2021; Peres et al., 2016). A FOSP, responsável pela coordenação do Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC/SP), gerencia base de dados de assistência oncológica proveniente de 77 hospitais, formando série histórica de mais de 20 anos e cerca de um milhão de tumores cadastrados.

O volume e a ampla flexibilidade caracterizam o RHC/SP como repertório essencial para a realização de estudos com foco na tríade “informação-decisão-ação”. A integração dos dados do

RHC/SP com os de outras bases dos SIS amplia as possibilidades de análises e viabiliza o apoio à gestão subsidiada nos indicadores de oportunidade, atualidade, disponibilidade e cobertura, que caracterizam a qualidade da informação (Ministério da Saúde, 2009)

Seis subprojetos de pesquisa configuram o Eixo 2, que utilizam dados do RHC/SP integrados a outras bases de dados para melhorar a qualidade da informação, e enceram amplo espectro de objetivos: avaliar sobrevida, examinar fatores prognósticos, avaliar o processo de migração de pacientes com câncer entre as regiões de saúde e construir modelos preditivos.

SUBPROJETO 1: Sobrevida condicional em pacientes com câncer gástrico.

Introdução. O envelhecimento saudável também se aplica a pacientes sobreviventes do câncer. Para o planejamento, o sistema de saúde precisa conhecer quem são e quantos são os pacientes tratados por determinado câncer que permanecem vivos após períodos fixos de seguimento. Embora com incidência em declínio constante, o câncer gástrico continua sendo uma das neoplasias mais comuns e mortais do mundo, especialmente entre homens idosos. Mais de um milhão de casos de câncer gástrico são diagnosticados a cada ano globalmente (Ferlay et al., 2020), sendo o 5º câncer mais incidente no mundo e o 7º mais prevalente. No estado de São Paulo é o 4º câncer com maior incidência em homens e 7º em mulheres (INCA, 2019). A sobrevida global em cinco anos é variável de acordo com a região anatômica (cárdia vs. não-cárdia) e o estadiamento clínico. Pacientes com estadiamento clínico avançado apresentam menor sobrevida. Estudo preliminar no estado de São Paulo, com dados do Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC/SP), indicou que 64% dos pacientes com câncer gástrico têm diagnóstico em fase avançada (FAPESP 2016/21769-9). Após o tratamento com potencial curativo, via de regra, a chance de recidiva diminui com o passar do tempo e é baixa decorridos cinco anos. Geralmente, a abordagem utilizada para o cálculo da sobrevida é a probabilidade pelo método atuarial, que permite obter a informação da sobrevida no momento do diagnóstico. Alternativamente, a metodologia de sobrevida condicional possibilita estimar a probabilidade de um paciente sobreviver determinado período após o diagnóstico, caracterizando modelo de sobrevida dinâmica, ao contrário do método atuarial que descreve a sobrevida estática (Jung et al., 2017). **Justificativa.** Pelo nosso conhecimento, não existem estudos brasileiros de sobrevida condicional para o câncer gástrico. Assim, este método será aplicado para avaliar a sobrevida de grande coorte de pacientes acompanhados por mais de 10 anos no estado de São Paulo. Os resultados auxiliarão clínicos e gestores de saúde estimar o ganho do tempo de sobrevida para grupos específicos de pacientes e implementar medidas de seguimento desta população de forma mais eficaz. **Objetivos.** Avaliar a sobrevida condicional e atuarial em 1, 3 e 5 anos em pacientes com câncer gástrico por ano de diagnóstico. **Métodos.** Serão utilizados dados RHC/SP de pacientes com câncer gástrico de ambos os sexos, com idade igual ou maior de 18 anos. De 2000 a 2015 foram registrados no RHC/SP cerca de 29.000 casos de tumores de estômago (CID-O C16). O seguimento dos pacientes será conduzido até dezembro de 2022. Características sociodemográficas e clínicas a serem incluídas no estudo: sexo, idade (faixas etárias: <40 anos, de 40 a 65 anos e acima de 65 anos), estadiamento clínico, localização do tumor, tipo histológico e tratamento realizado. A sobrevida global será calculada em meses a partir do diagnóstico até o óbito por câncer ou outra causa, ou a última informação de seguimento. A sobrevida condicional será calculada utilizando valores das probabilidades de sobrevida das tábuas do produto-limite, pela fórmula:

$S(t_i \mid x_j)=S(t_i+x_j)/S(x_j)$; i=1,2,3; j=0,1,2,3,4,5 onde:
$t1$=1 ano; $t2$=3 $anos$; $t3$=5 $anos$; x0=0 até x5=5 $anos$ após o $diagn$óstico

Adicionalmente, serão construídas as curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para as características de interesse e comparadas pelo teste log-rank. O nível de significância adotado será de 5% para todos os testes de hipóteses. As análises serão realizadas no software estatísticos SPSS for Windows v.25. **Cronograma.** Revisão da literatura (meses 01-02); anuência do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e preparação do banco de dados e consistência das informações (meses 03-08); seguimento dos casos utilizando outras bases de dados disponíveis (meses 09-26); análises dos dados (meses 27-32); elaboração dos relatórios e artigos científicos (meses 33-36).

SUBPROJETO 2: Fatores prognóstico para o câncer do colo do útero com diagnóstico em estádios precoces ou avançados.

Introdução. Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou a “Estratégia Global para Acelerar a Eliminação do Câncer do Colo de Útero como Problema de Saúde Pública”, com base

na denominada tripla intervenção, “90-70-90” (WHO, 2020; Ginsburg et al., 2021). Iniciativas para vacinação e triagem com HPV introduzidas no contexto de amplo acesso ao diagnóstico, com a detecção precoce, tratamento pré-câncer, tratamento eficazes com cirurgia, quimioterapia e radioterapia, significaram o aumento na sobrevida de 5 anos para o câncer do colo do útero (CCU), observado em países de alta renda (Allemani et al., 2018). O rastreamento do CCU pelo teste Papanicolau em mulheres brasileiras, na faixa etária elegível entre 25 a 64 anos apresenta taxa de cobertura de 79,4%, de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). Ainda por este levantamento, no município de São Paulo a taxa de cobertura é de 84,8% (Oliveira et al., 2018). No entanto, dados recentes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo mostram que a taxa de cobertura no ano de 2020 foi de 63% (SES/Matriz de indicadores, 2021) entre as usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS), abaixo dos 80% recomendado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002). **Justificativa.** Na avaliação das ações na atenção básica que têm sido empregadas para a cobertura pelo teste Papanicolau na população feminina é essencial analisar o perfil das mulheres usuárias do SUS que se submeteram ao rastreamento e, assim, subsidiar informações para o planejamento futuro e melhorar a qualidade do rastreamento e do tratamento do CCU. **Objetivo.** Avaliar o estadiamento clínico ao diagnóstico de mulheres que realizaram o rastreamento para CCU, segundo características demográficas, clínicas, tratamento, tipo de habilitação hospitalar e contexto socioeconômico. **Métodos.** Estudo de coorte composto por cerca de 800 mil mulheres acima de 24 anos de idade, residentes do estado de São Paulo e usuárias do SUS, registradas na base de dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), recrutadas a partir de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2013, e Sistema de Informação de Câncer (SISCAN), recrutadas entre 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018. A partir destas bases de dados serão identificadas as mulheres que tiveram citologia oncótica alterada e resultados de biópsia. Para identificação do estadiamento clínico, informações do local de atendimento e tipo de tratamento serão utilizadas as bases de dados do Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC/SP), Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS), Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) e a base de Autorização de Procedimentos de Alto Custo e Complexidade (APAC/SUS). Esta coorte de mulheres será seguida até 31 de dezembro de 2021. A variável dependente será o estadiamento clínico estratificado em *in situ*, I/II e I/IV. As variáveis independentes idade, morfologia e tratamento proposto serão classificadas como individuais; as variáveis socioeconômicas serão agrupadas em determinantes estruturais: escolaridade, tipo de assistência à saúde e local de residência. O contexto dos serviços de saúde será composto pela densidade de ginecologistas, número de equipamentos em saúde e tipo de habilitação hospitalar (CACON e UNACON). O cenário sociopolítico incluirá Índice de Gini [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/censo/cnv/ginisp.def], Índice Brasileiro de Privação (IBP) [https://cidacs.bahia.fiocruz.br/ibp/], Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) [http://ivs.ipea.gov.br/] e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) [http://www.atlasbrasil.org.br], cujos dados serão coletados via web. A vinculação das bases de dados será feita por relacionamento probabilístico. Nesta etapa, será utilizado o programa Open Reclink 3.4 que seguirá as etapas de blocagem e pareamento. As chaves de blocagem serão formadas pela combinação do nome, sobrenome, data de nascimento e/ou idade da paciente. Os nomes serão transformados em código fonético, permitindo que grafias diferentes, mas com o mesmo som, apresentem valores concordantes. No processo de pareamento serão definidos os campos para a construção do escore para identificar quão verossimilhante os registros pareados pertencem a mesma pessoa. A partir desta etapa, será calculado o escore dado pela soma ponderada dos campos empregados (Coeli et al., 2002). Nos casos em que o escore máximo não for atingido, será realizada a inspeção manual seguindo-se os critérios utilizados no estudo de Peres et al. (2014), onde foram utilizadas bases de dados similares e com valores de sensibilidade e especificidade de 97,5% e 99,3%, respectivamente. Modelos de regressão de Poisson multiníveis serão construídos para estimar os riscos e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Estes modelos serão baseados na concepção teórica dos Determinantes Sociais em Saúde (SDH), desenvolvido pela *Commission of the Social Determinants of Health* (CSDH) (WHO, 2021). Para a significância estatística será assumido p≤ 0,050. As análises estatísticas serão realizadas no programa STATA versão 15 para Windows. **Cronograma.** Revisão bibliográfica (meses 01-06); anuência do CEP e solicitação das bases de dados (meses 07-12); preparação, vinculação das bases de dados e identificação dos pares verdadeiros (meses 13-24); análise dos dados (meses 25-30); Relatório e artigos científicos (meses 31-36).

SUBPROJETO 3: Mapeamento imuno-histoquímico do fenótipo Transição Epitélio-Mesênquima (TEM) e prognóstico do câncer de colo do útero.

Introdução. O fenótipo transição epitélio-mesênquima (TEM) é um dado translacional caracterizado a partir da análise imuno-histoquímica da expressão dos marcadores vimentina e e-caderina (Zidar et al., 2018). Postula-se que a classificação do carcinoma de células escamosas (CEC) em fenótipo TEM agregue características prognósticas a seu manejo, especialmente no cenário de câncer de cabeça e pescoço (Mandal et al., 2008; Smith et al., 2013). No câncer do colo uterino há evidências de seu valor prognóstico, porém não há clareza quanto sua utilidade para a incorporação à rotina clínica diagnóstica (Umbreit et al., 2014). **Justificativa**. O câncer de colo do útero é um dos tipos mais incidentes e, em geral, diagnosticado em estádios avançados no Brasil (Costa et al., 2015), portanto, há demanda por novos biomarcadores para refinamento preditivo e prognóstico. Neste sentido, a TEM é um biomarcador tumor-agnóstico promissor (Stoyianni et al., 2012, Godin et al., 2020), mas que exige novos estudos. **Objetivo**. Mapeamento do fenótipo TEM no câncer de colo de útero por meio de técnica imuno-histoquímica com a finalidade descritiva e a correlação com dados de sobrevida para avaliação de sua utilidade clínica preditiva. **Métodos**. Trata-se de estudo retrospectivo, baseado na avaliação histopatológica e imuno-histoquímica em material armazenado nos arquivos do laboratório de patologia da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Serão solicitados lâminas e blocos referentes às biópsias e peças cirúrgicas de pacientes com diagnósticos de lesões precursoras e câncer do colo do útero (CID 10, N87, C53), disponíveis entre 2005 e 2015. Estima-se que serão incluídos 200 casos por ano ao longo de 10 anos, totalizando cerca de 2.000 casos, incluindo as lesões precursoras (aproximadamente 50% da amostra, estratificada igualmente entre lesões intraepiteliais e câncer de colo do útero). Os casos serão revistos e reclassificados por patologistas experientes da equipe, segundo nômina da Organização Mundial da Saúde. Atendidos os critérios de inclusão (adequabilidade e representatividade das amostras), será confeccionado Tissue Microarray (TMA) em laboratório parceiro (Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP), com amostras em triplicata. Nos TMAs serão realizadas as reações imuno-histoquímicas para avaliação qualitativa e quantitativa de TEM, incluindo vimentina, E-caderina, N-caderina, ß-catenina, Claudina-1, Colágeno IV, Colágeno V, p16, ki-67, p53. Além disso, será realizado a hibridização para HPV por técnica de deposição cromogênica com sondas de alto e baixo risco prognóstico. O fenótipo TEM será classificado em positivo, negativo e parcial, conforme já estabelecido em escores visuais (Nitta et al., 2014). Os demais marcadores serão avaliados com quantificação visual por histoscore (Nitta et al., 2014). A hibridização para HPV será avaliada como positiva ou negativa para os grupos de baixo ou alto risco. A descrição dos achados contemplará análise exploratória dos dados, com frequência de positividade de marcador, da classificação do fenótipo TEM e da hibridização para HPV para as lesões precursoras e o câncer de colo de útero. Serão calculados os valores preditivos, sensibilidade e especificidade dos marcadores para diagnóstico de câncer. Para cálculo de sobrevida, o propósito será a sobrevida global de doença a partir de registros do Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC-SP) com emprego de modelo de regressão de Cox para múltiplas variáveis e sobrevida por Kaplan-Meier. Finalmente, na tentativa de obtenção de modelo prognóstico baseado em dados quantitativos dos biomarcadores, serão empregados métodos de clusterização (k-means e cluster hierárquico) e análise de componente principal. **Etapas e cronograma**. Fase I: *Estruturação do TMA* – Revisão da literatura e aprovação por comitê de ética em pesquisa (meses 01-06); Revisão dos registros de pacientes no banco de dados da FOSP e solicitação de lâminas e blocos ao arquivo de patologia da FOSP (meses 07-12); Revisão diagnóstica das lâminas e da adequabilidade do material biológico disponível pelos patologistas. Ampliação da amostragem se necessário (meses 01-18). Confecção de TMA (meses 19-24). Fase II: *Mapeamento do cenário de Fenótipo Transição Epitélio-Mesênquima* - Realização de reações imuno-histoquímicas e hibridização (19-30); Avaliação qualitativa e quantitativa das reações pelos patologistas da equipe (meses 25-36); Análises estatísticas e de sobrevida (meses 37-54); Preparação de relatório e artigos científicos (meses 55-60).

SUBPROJETO 4: Padrões da assistência oncológica e fluxo migratório de pacientes com câncer no estado de São Paulo.

Introdução: No estado de São Paulo existem atualmente 73 hospitais prestadores do Sistema Único de Saúde habilitados na rede de alta complexidade em oncologia como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência Especializada em Oncologia (CACON) (Ministério da Saúde, 2005, 2014). Os UNACONs disponibilizam serviços especializados para o diagnóstico e tratamento dos tipos de câncer mais comuns na população brasileira, são de menor complexidade e representam a maior parte dos

hospitais habilitados. Por outro lado, os CACONs prestam atendimento a todos os tipos de câncer. Ambas as categorias devem, obrigatoriamente, manter um registro hospitalar de câncer (RHC) em funcionamento e cadastrar os casos de neoplasias diagnosticadas e/ou tratadas (Ministério da Saúde, 2014). Estes dados são enviados à Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), onde são avaliados quanto à consistência, consolidados e integrados, formando o Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC/SP). **Justificativa:** A distribuição heterogênea, os distintos tipos de habilitação e as diferentes modalidades de tratamento ofertadas por hospitais de alta complexidade em oncologia implicam na migração de pacientes entre regiões de São Paulo. Dados consolidados dos RHCs constituem fonte de informação para compreender, sob a perspectiva geográfica, características da assistência oncológica e do fluxo migratório intraestadual de pacientes com câncer. Esses registros possibilitam ainda verificar mudanças decorrentes de políticas estaduais, como a implantação do sistema de regulação de oncologia entre 2013 e 2016 (Secretaria de Estado da Saúde, 2021), a partir da qual uma central única de regulação tornou-se determinante no fluxo da demanda para diagnóstico de casos suspeitos e tratamento de casos confirmados. **Objetivos:** a) Descrever os padrões da assistência oncológica de alta complexidade e o fluxo migratório de pacientes com câncer entre as 17 Redes Regionais de Atenção à Saúde (RRAS) do estado de São Paulo no período 2010-2018; b) Comparar medidas de padrão migratório nos biênios pré (2011-2012) e pós (2017-2018) implantação da regulação de oncologia para tumores selecionados; c) Avaliar a correlação entre estádios clínicos ao diagnóstico e fluxo migratório nos períodos pré e pós implantação da regulação estadual. **Métodos:** Estudo retrospectivo que utilizará uma base de dados de câncer proveniente do RHC/SP. Serão incluídos, aproximadamente, 350.000 casos de neoplasias malignas em indivíduos de 20 anos e mais, diagnosticadas em UNACONs e CACONs entre 2010 e 2018, residentes no estado de São Paulo. Variáveis demográficas (sexo, idade, município/macrorregião de residência e de atendimento ao diagnóstico) e clínicas (data de diagnóstico, localização primária do tumor, estádio clínico ao diagnóstico) serão consideradas. O fluxo migratório será obtido por medidas globais para o período 2010-2018 que expressam: i) pacientes que permanecem em sua região de residência para atenção oncológica (capacidade de retenção: proporção de casos de câncer de residentes tratados na mesma macrorregião) (Guagliardo et al., 2004; Klaus et al., 2005; Matter-Walstra et al., 2006); ii) pacientes não residentes que ingressam em determinada RRAS para atendimento (capacidade de atração: proporção de casos de câncer de não residentes tratados na macrorregião de atendimento) (Klauss et al., 2005; Dama et al., 2008); iii) deslocamento geral de pacientes oncológicos entre regiões (Matter-Walstra et al., 2006; Platt, J., 2013), indicando se há movimento de entrada ou de saída, obtido por deslocamento geral de entrada (DE): número de casos de câncer de não residentes tratados na região/número de casos de câncer de residentes na mesma região tratados em região diferente. Se DE < 1, o deslocamento geral será obtido por deslocamento geral de saída (DS): número de casos de câncer de residentes na região tratados em região diferente/ número de casos de câncer de não residentes na região tratados na região multiplicado por -1; iv) participação da região na assistência oncológica global (total de casos de câncer tratados na região/total de casos de câncer tratados no conjunto de hospitais de alta complexidade em oncologia multiplicado por 100) (Klaus et al., 2005; Platt, J., 2013). As quatro medidas de fluxo migratório serão avaliadas de acordo com a lógica de criação das RRAS e com a adequação aos 17 planos regionais de atenção oncológica (Secretaria de Estado da Saúde, 2020). Também, as quatro medidas serão calculadas e comparadas nos biênios 2011-2012 e 2017-2018 para a identificação de mudanças nos padrões de atendimento em UNACONs e CACONs com a implantação da regulação estadual em oncologia, considerando as seis neoplasias malignas mais incidentes no estado de São Paulo de acordo a estimativa oficial para 2014/2015: próstata, mama feminina, colorretal, pulmão, estômago e colo do útero (INCA, 2014). Serão usados testes não paramétricos e medidas de tendência central, quando aplicáveis, para descrever a distribuição dos fluxos migratórios. Para avaliar se as medidas de fluxo migratório diferem entre os biênios selecionados será utilizado o teste de Wilcoxon. Para os mesmos biênios, será verificada a correlação entre as proporções de estadiamento clínico ao diagnóstico, categorizadas em “inicial” e “avançado”, e a medida de fluxo migratório i) por meio do coeficiente de correlação de Spearman. **Cronograma:** Revisão bibliográfica e anuência do CEP (meses 01-12); levantamento, consistência e consolidação da base de dados do RHC/SP (13-26); análise os dados (meses 27-38); preparação de relatório final e artigos científicos (meses 39-48).

SUBPROJETO 5: Barreiras geoespaciais para o acesso ao cuidado do câncer de mama feminina e câncer colorretal.

Introdução. As neoplasias malignas representam um dos principais problemas de saúde pública globalmente. No Brasil, o câncer de mama é mais incidente e a principal causa de morte por

câncer em mulheres (INCA, 2019; INCA, 2021). O câncer colorretal ocupa a segunda posição entre os tumores mais incidentes em homens e mulheres (INCA 2019), e a quinta posição como causa de morte por câncer (INCA, 2021). No estado de São Paulo, a carga das duas neoplasias é semelhante à do Brasil, com o agravante do câncer colorretal ser a terceira mais importante causa de morte por câncer em ambos os sexos (INCA, 2021). As neoplasias malignas, quando diagnosticadas precocemente, são tratáveis e potencialmente curáveis. Na comparação de probabilidades de sobrevida entre países de alta renda com os de baixa e média renda, diferenças mais acentuadas são observadas para tumores associados a melhor prognóstico quando detectados em estádios iniciais e tratados adequadamente (Sankaranarayanan et al., 1998). Nos países de baixa e média renda, as menores probabilidades de sobrevida em cinco anos estão relacionadas à incapacidade dos serviços de saúde em realizar detecção precoce, tratamento e acompanhamento clínico adequado (Sankaranarayanan et al., 2010). **Justificativa**. O diagnóstico em estádios avançados dos tumores colorretal e de mama tem alto impacto na mortalidade por essas neoplasias (Lin e Wimberly, 2017). No estado de São Paulo, os hospitais de alta complexidade em oncologia têm distribuição geográfica heterogênea e distintas habilitações que implicam na oferta de diferentes modalidades de tratamento por unidade hospitalar. Na literatura internacional, identificou-se associação entre barreiras geoespaciais do estadiamento ao diagnóstico e o prognóstico de algumas neoplasias (Ambroggi et al., 2015; Dickens et al., 2014). A distância e o tempo de deslocamento podem ser considerados barreiras de acesso à atenção oncológica (Birkmeyer et al., 2003). A investigação de características geográficas pode fornecer evidências para identificar grupos de maior risco para o diagnóstico em estádios avançados e, consequentemente, baixa sobrevida. São informações fundamentais para a implementação de políticas públicas em câncer e intervenções específicas. **Objetivos**. Investigar o efeito das barreiras geoespaciais e de outras características sociodemográficas, e também de aspectos clínicos e patológicos no diagnóstico em estádio avançado (estádios III-IV versus I-II) dos tumores de mama feminina e colorretal no estado de São Paulo. **Métodos**. Estudo retrospectivo que incluirá casos de câncer de mama e colorretal invasivos, diagnosticados entre 2000 e 2018, em indivíduos de 18 anos ou mais, residentes no estado de São Paulo e incluídos no Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC/SP) sediado na Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Os números de casos de câncer de mama e câncer colorretal são estimados em 118 mil e 60 mil, respectivamente, no período a ser estudado. As principais variáveis explicativas serão a distância e o tempo de deslocamento entre local de moradia e local de diagnóstico/tratamento. Também serão investigados o efeito das variáveis sociodemográficas, clínicas e anatomopatológicas que constam no RHC/SP. Para o cálculo da distância e tempo de deslocamento, os endereços de residência dos pacientes e de localização dos hospitais de atendimento serão padronizados (logradouro, número, código de endereçamento postal e bairro) e posteriormente geocodificados usando o Google Earth Pro, com projeção para latitude/longitude. A distância entre pontos será avaliada por: i) distância espacial em quilômetros, medida por meio da malha de ruas e estradas e ii) tempo de deslocamento em minutos, sendo que ambas as medidas serão calculadas para valores mínimo, médio e mediano por meio do software ArcGis, módulo HERE. Serão calculadas duas medidas de interação espacial (CDC, 2017) - “Índice de acessibilidade espacial”, entendida neste estudo como medida de acesso entre os centros de atendimento e o centro de cada município e 17 regiões (Redes Regionais de Atenção à Saúde de São Paulo - RRAS/SP) e “Distância ponderada pela população”, uma extensão do índice de acessibilidade espacial que considera o tamanho da população residente. Para investigar a associação entre o estádio clínico ao diagnóstico e as variáveis explicativas primeiramente serão realizados testes de qui-quadrado e, posteriormente, modelos de regressão logística, com cálculo de odds ratio e intervalos de 95% de confiança. A variável tempo de sobrevida será determinada como a diferença em meses, entre a data do óbito e a data do diagnóstico, considerando o indivíduo que morreu devido ao câncer. Para pacientes que foram a óbito por outras causas e os perdidos de seguimento será considerado tempo de sobrevida, ou seja, a diferença entre a data do óbito e a data do diagnóstico, ou a última data em que comprovadamente estavam vivos e a data do diagnóstico. Neste último caso, o indivíduo será considerado censurado. Os indivíduos que estiverem vivos até 31/12/2020 também serão considerados como censurados. Para a análise de sobrevida global em cinco anos será utilizado o estimador produto limite de Kaplan-Meier e para comparar dois ou mais grupos será utilizado o teste log rank. Após, será realizado o modelo de riscos proporcionais de Cox. **Cronograma**. Revisão bibliográfica e anuência do CEP (meses 1-06); levantamento, consistência e consolidação da base de dados da FOSP (meses 07-19); padronização de endereços e geocodificação da base de dados (meses 19-24); análise os dados (meses 22-30), preparação de relatório e artigos científicos (meses 31-36).

SUBPROJETO 6: Inteligência Artificial na predição da sobrevida de pacientes com câncer no período da epidemia da COVID-19 (2020/21) e anos não-epidêmicos.

Introdução. A identificação de preditores de prognóstico dos pacientes com câncer faz-se importante tanto para a prática clínica, quanto para a saúde pública. Estudos epidemiológicos têm utilizado modelos estatísticos, desde o século passado, baseados em preditores estabelecidos antecipadamente para a predição da sobrevida dos pacientes. Tais técnicas possuem limitações relativas à adaptação dos modelos a modificações na realidade e potencial redução na acurácia ao longo do tempo (Kourou et al., 2015). Os modelos estatísticos mais usuais são lineares e partem de descrições explícitas das relações entre os dados. Em contraste, a técnica de Machine Learning (ML) é uma aplicação baseada em dados de Inteligência Artificial (IA), na qual os sistemas aprendem e melhoram automaticamente sem programação explícita (Lee et al., 2021). Os modelos usando ML não fornecem estrutura e parâmetros de uma forma explícita e facilmente interpretável, assim, torna-se crucial testar cuidadosamente sua acurácia com dados reais. A rapidez e adaptabilidade a novas realidades têm sido testada nos estudos em câncer. No último ano, foram publicados resultados de estudos que utilizaram a base de dados Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) dos EUA, para a predição de mortalidade ou sobrevida por meio de IA (Jiang et al., 2021; Lee et al., 2021). Jiang et al. (2021) encontraram acurácia de mais de 90% para a sobrevida de cinco anos por osteosarcoma nos EUA usando os algoritmos XGBoost. Lee et al. (2021) compararam a acurácia de modelos estatísticos utilizados para a predição com algoritmos de IA para predizer a mortalidade por câncer de próstata não metastático nos EUA. Os autores verificaram semelhança entre a acurácia da predição pela IA usando apenas dados clínicos e epidemiológicos com aquela de outros modelos considerados como aqueles mais acurados até o momento, como o nomograma do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Jiang et al., 2021). Algoritmos de IA com boa acurácia podem servir como base para modelos de predição de sobrevida esperada. Tal estratégia é especialmente útil no contexto da pandemia da COVID-19. É importante avaliar como a disrupção nos serviços de saúde afetou a sobrevida dos pacientes com câncer, com a finalidade de propor estratégias de mitigação. Nesse contexto, a sobrevida esperada caso não houvesse pandemia, calculada utilizando algoritmos de IA, pode ser comparada com a o que de fato ocorreu, para verificar as potenciais perdas ou mitigações vividas no sistema. **Justificativa.** No Brasil faltam estudos que avaliem a validade do uso de algoritmos de IA na predição da sobrevida de pacientes com câncer utilizando grandes bases de dados oficiais. Os dados do Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo (RHC/SP), sediado na Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo (FOSP), configuram uma oportunidade única de realização de estudos com essas abordagens em pacientes do estado de São Paulo. **Objetivos.** 1) Avaliar a acurácia de algoritmos de IA para a predição de sobrevida de pacientes com câncer de mama feminina, colo do útero, próstata, pulmão ou colorretal atendidos em hospitais do estado de São Paulo entre 2008 e 2018; 2) Identificar o algoritmo de aprendizado de máquina com maior acurácia para a predição de sobrevida de pacientes com câncer de mama feminina, colo de útero, próstata, pulmão ou colorretal entre 2008 e 2018; 3) Comparar a acurácia dos algoritmos de IA com o de outros modelos estatísticos utilizados atualmente para a predição da sobrevida de pacientes com câncer de mama e colo de útero no estado de São Paulo entre 2008 e 2018; 4) Predizer a sobrevida esperada de pacientes com câncer de mama e colo de útero diagnosticados em 2020/2021, anos pandêmicos por COVID-19, utilizando algoritmos de IA; 5) Comparar a sobrevida de um ano de pacientes com câncer de mama e colo do útero com a sobrevida esperada para 2020/2021. **Métodos.** Estudo de coorte utilizando dados do RHC/SP. Serão extraídos dados de pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer com os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): mama feminina (C50) ≈ 137 mil casos, colo do útero (C53) ≈ 47 mil casos, próstata (C61) ≈ 106 mil casos, pulmão (C33-C34) ≈ 49 mil casos e colorretal (C18-C20) ≈ 52 mil casos. Serão incluídos dados de pacientes de todos os centros de tratamento para o câncer que enviaram dados à FOSP no período entre 2008 e 2018. Hospitais que porventura tenham apresentado interrupção de envio de dados terão seus dados incluídos durante o período disponível. O RHC/SP coleta dados sociodemográficos, clínicos e histopatológicos. O dicionário de dados está disponível no endereço eletrônico (http://www.fosp.saude.sp.gov.br/fosp/diretoria-adjunta-de-informacao-e-epidemiologia/rhc-registro-hospitalar-de-cancer/banco-de-dados-do-rhc/dicionario-de-dados-do-rhc/). A sobrevida dos pacientes será avaliada como o tempo entre o diagnóstico histopatológico e a morte por qualquer causa (Sobrevida Global) ou específica pelo câncer (Sobrevida Específica). Será calculada a sobrevida de 1, 3 e 5 anos. ***Algoritmos de IA a serem testados e procedimentos.*** A partir do conjunto de dados que envolve informações socioeconômicas, geográficas, temporais a respeito de primeira consulta, diagnóstico e tratamento, bem como dados sobre o tipo de tumor, pode-se construir sistemas de predição fundamentados em algoritmos de aprendizado de

máquina. Os algoritmos de aprendizado de máquina, entre os quais podemos citar os fundamentados em árvore (Random Forest), os do tipo gradiente (XGBoost) e, como a massa de dados é expressiva, algoritmos de deep learning podem ser aplicados ao conjunto de dados visando estimar a sobrevida. Este processo será feito de forma concorrente e a seleção de modelos ou, até mesmo a mistura de modelos construindo sistemas de votação (ensemble) será feita pelo estabelecimento de métricas (acurácia, por exemplo). Os algoritmos do tipo estocásticos, como os disponíveis na biblioteca PyMC3, também serão testados. ***Levantamento de modelos estatísticos utilizados atualmente e comparação entre a acurácia utilizando as diferentes estratégias***. Será realizada busca por artigos que tenham utilizado modelos estatísticos para a predição de sobrevida para cada tipo de câncer incluído no estudo. A busca será feita nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs. Os modelos estatísticos que aparecerem com maior frequência serão também testados nos dados do RHC/SP. A sensibilidade e a especificidade desses modelos serão calculadas e comparadas com aquelas encontradas quando utilizados os algoritmos de inteligência artificial. ***Sobrevida esperada para 2020/2021 na ausência da COVID-19.*** Para testar o sistema de predição, serão criados cenários que podem ser construídos a partir da aplicação de técnicas de filtragem (Filtro de Kalman, Filtro de Bayes) para geração de massa de dados artificiais consistentes com a dinâmica esperada para os dados. Neste sentido, espera-se "aprender" com os próprios dados, modificados a partir das hipóteses que compõem os cenários sob investigação. Outra análise será conduzida sobre a dinâmica dos dados pelo uso de algoritmos de recorrência e suas métricas de quantização, visando identificar prováveis pontos notáveis, temporais, que possam ser úteis na gestão dos tempos e recursos. **Cronograma:** Revisão bibliográfica (meses 01-06); padronização e consistência dos dados (meses 07-18); análise dos dados (meses 19-48); relatório final e artigos (meses 49-60).

PARTE 2: EQUIPE DA PROPOSTA E AMBIENTE DE PESQUISA

O projeto reúne equipe de pesquisadores líderes em epidemiologia do câncer e na implementação de programas de diferentes instituições de pesquisa e universitárias, experts em patologia, formuladores de políticas de saúde nos planos estadual e municipal do estado de São Paulo, bem como colaboradores dos serviços de saúde locais. Portanto, a investigação será realizada por uma equipe experiente que apoiará oportunidades de formação de pós-graduação utilizando a infraestrutura das instituições colaboradoras. A interação da equipe será realizada por meio de uma combinação de reuniões regulares online e presenciais, com diretrizes desenvolvidas para garantir nas reuniões a consistência e o esclarecimento dos processos, funções, responsabilidades e discussões sobre publicações. As reuniões serão presididas pelo diretor e pela vice-diretora do Comitê Executivo do CCD.

PARTE 3: ÉTICA E GOVERNANÇA DO PROJETO

O rastreamento organizado para o câncer do colo do útero incluirá mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos de idade, já o rastreamento para o câncer de mama a faixa etária foco será das mulheres de 50 a 69 anos, dentro das diretrizes do Ministério da Saúde. Nos dois subprojetos do Eixo 1 serão seguidos os procedimentos rotineiros para o rastreamento do câncer do colo do útero e do câncer de mama, com a diferença que serão implementados processos organizados utilizando abordagens inovadoras de tecnologia da informação para o seguimento em tempo real das mulheres com exames alterados no sistema de saúde com o propósito de otimizar a confirmação diagnóstica e o tratamento.

No inquérito para aferir as barreiras ao rastreamento na Fase 1 dos subprojetos 1 e 2 será obtido o consentimento individual assinado pelos participantes (mulheres usuárias do SUS e profissionais de saúde). O consentimento informado de participação incluirá informações da pesquisa e seus objetivos. Os protocolos do estudo serão submetidos a comitês de ética em pesquisa (CEP) a serem definidos, mas vinculados às instituições participantes. Os subprojetos que compõem o Eixo 2 do projeto também serão submetidos previamente a CEP.

A governança do projeto será realizada pelo Comitê Consultivo Internacional e gerenciado pelo Comitê Executivo. Os pesquisadores envolvidos no projeto terão encontros quinzenais por videoconferência. O pesquisador visitante do projeto (André Lopes Carvalho, IARC/WHO) visitará o CCD ConeCta-SP anualmente, interagindo com os pesquisadores locais durante uma semana. O Comitê Consultivo Internacional terá encontros anuais por videoconferência.

PARTE 4: DISSEMINAÇÃO DO CONHECIMENTO GERADO E IMPACTO ESPERADO

O objetivo deste projeto é desencadear ações para controle do câncer em São Paulo. No Eixo 1 serão implementados rastreamentos organizados para tumores do câncer do colo do útero e de

mama. Espera-se que os resultados gerados, admitindo-se a efetividade e a aceitabilidade dos procedimentos, sejam ao final de cinco anos incorporados à rotina de rastreamento no SUS. No Eixo 2 serão feitas análises com grande volume de dados de distintos tipos de tumores para subsidiar elementos para o planejamento de políticas de controle do câncer.

Ressalta-se o compromisso dos membros do projeto com a disseminação dos resultados no ecossistema de saúde, divulgando os resultados em conferências científicas locais e internacionais e publicação dos resultados. O plano de ação de comunicação identificará o público-alvo e avaliará o impacto das atividades empreendidas. A estratégia de comunicação será monitorada para ajustes caso as atividades não estejam atingindo o efeito esperado.

Almeja-se atingir neste projeto as metas de resultados demarcadas na chamada FAPESP para Centros de Ciência para o Desenvolvimento, incluindo: a) avanço da política local e estadual de prevenção do câncer; b) cooperar no desenvolvimento da pesquisa e formação de quadros em oncologia; c) prover análises de dados sobre diferentes tumores que possam ser utilizadas no planejamento de controle do câncer; d) melhorar a acessibilidade ao rastreamento do câncer de colo do útero e mama com adaptação ao contexto local, validando a viabilidade e vantagens operacionais e econômicas das abordagens aplicadas; e) informar os provedores e formuladores de políticas de saúde sobre as recomendações decorrentes da implementação; f) reduzir as desigualdades em saúde; g) maximizar o uso da infraestrutura aproveitando os serviços de saúde existentes, melhorando a efetividade e eficiência atuais; h) melhorar os softwares de registro atuais e desenvolver novos; i) contribuir para o Objetivo 3.4 do Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas, conforme explicitamente delineado nas metas da OMS de reduzir a carga de câncer do colo do útero em 30% até 2030 e reduzir a mortalidade por câncer de mama em 2,5% ao ano até 2040; e j) aumentar a sobrevida de pacientes e reduzir a mortalidade por câncer no estado de São Paulo.

BIBLIOGRAFIA

Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet 2018;391:1023–75.

Almeida RJ, Luizaga CTM, Eluf-Neto J, Nunes HRC, Pessoa EC, Murta-Nascimento C. Educational level and travel burden impact on breast cancer stage at diagnosis in the State of São Paulo, Brazil. (Submetido para publicação no International Journal of Cancer).

Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a barrier to cancer diagnosis and treatment: review of the literature. Oncologist 2015;20(12):1378–85.

Anderson BO, IIbawi AM, Fidarova E, Weiderpass E, Stevens L, Abdel-Wahab M, Mikkelsen B. The Global Breast Cancer Initiative: a strategic collaboration to strengthen health care for non-communicable diseases. Lancet Oncol 2021;22:578-581.

Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical câncer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health 2020;8:e191-203.

Augusto EF, Rosa MLG, Cavalcanti SMB, Oliveira LHS. Barriers to cervical cancer screening in women attending the Family Medical Program in Niteroi, Rio de Janeiro. Arc Gynecol Obstet 2013:287:53-58.

Azevedo e Silva G, Souza-Junior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Detecção precoce do câncer de mama no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Rev Saúde Pública 2017;51(Supl 1):14s.

Azevedo-e-Silva G, Jardim BC, Melo-Ferreira V, Junger WL, Girianelli VR. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. Rev Saude Publica 2020;54:126.

Batla N, Nessa A, Oswal K, Vashist S, Sebastian P, Basu P. Program organization rather than choice of test determines success of cervical cancer screening: Case studies from Bangladesh and India. Int J Gynaecol Obstet 2021;152:40-47.

Birkmeyer J D, Siewers A E, Marth N J, Goodman DC. Regionalization of high-risk surgery and implicationsfor patient travel times. JAMA 2003;290:2703–2708.

Centers for Disease Control and Prevention, US. Guide for Measuring Alcohol Outlet Density. Atlanta, GA: Dept of Health and Human Services; 2017.

Coeli CM, Camargo Jr. KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. Rev Bras Epidemiol 2002; 5:185-96.

Costa RF, Longatto-Filho A, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. Historical Analysis of the Brazilian Cervical Cancer Screening Program from 2006 to 2013: A Time for Reflection. PLoS One 2015;10:e0138945.

Dama E, Rondelli R, De Rosa M, et al. Patterns of domestic migrations and access to childhood cancer care centres in Italy: a report from the hospital based registry of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). European Journal of Cancer 2008;44:2101-2105.

Dickens C, Joffe M, Jacobson J, et al. Stage at breast cancer diagnosis and distance from diagnostic hospital in a peri-urban setting: a South African public hospital case series of over 1000 women. Int J Cancer 2014;135:2173-2182.

Dos-Santos-Silva I, De Stavola BL, Renna 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 2019; 7: e784-e797.

Ellis L, Woods LM, Estève J, Eloranta S, Coleman MP, Rachet B. Cancer incidence, survival and mortality: explaining the concepts. Int J Cancer 2014;135:1774-82.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today [Acesso 30 de julho de 2021].

Ginsburg, O, Basu, P, Kapambwe, S et al. Eliminating cervical cancer in the COVID-19 era. Nat Cancer 2, 133–134 (2021). https://doi.org/10.1038/s43018-021-00178-9

Godin L, Balsat C, Van Eycke YR, Allard J, Royer C, Remmelink M, Pastushenko I, D'Haene N, Blanpain C, Salmon I, Rorive S, Decaestecker C. A Novel Approach for Quantifying Cancer Cells Showing Hybrid Epithelial/Mesenchymal States in Large Series of Tissue Samples: Towards a New Prognostic Marker. Cancers (Basel) 2020;12(4):906.

Gravitt PE, Rositch AF, Jurczuk M, Meza G, Carillo L, Jeronimo J, Adsul P, Nervi L, Kosek M, Tracy JK, Paz-Soldan VA; Proyecto PreCancer Study Group. Integrative Systems Praxis for Implementation Research (INSPIRE): An Implementation Methodology to Facilitate the Global Elimination of Cervical Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020;29:1710-1719.

Gravitt PE, Silver MI, Hussey HM, Arrossi S, Huchko M, Jeronimo J, Kapambwe S, Kumar S, Meza G, Nervi L, Paz-Soldan VA, Woo YL. Achieving equity in cervical cancer screening in low- and middle-income countries (LMICs): Strengthening health systems using a systems thinking approach. Prev Med 2021;144:106322.

Guagliardo MF, Jablonski KA, Joseph JG, Goodman DC. Do pediatric hospitalizations have a unique geography? BMC Health Serv Res 2004;4:2.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2014.

Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2 ed. rev.atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas online de mortalidade. Disponível em: www.inca.gov.br/app/mortalidade. [Acesso 30 julho 2021].

International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer incidence in five continents Volume XI. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC; 2021.

Jiang J, Pan H, Li M, Qian B, Lin X, Fan S. Predictive model for the 5-year survival status of osteosarcoma patients based on the SEER database and XGBoost algorithm. Sci Rep 2021;11:5542.

Jung SH, Lee HY, Chow SC. Statistical methods for conditional survival analysis. Journal of Biopharmaceutical Statistics 2017; DOI:10.1080/10543406.2017.1405012.

Klauss G, Staub L, Widmer M, Busato A. Hospital service areas - a new tool for health care planning in Switzerland. BMC Health Serv Res 2005;5:33.

Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. Comput Struct Biotechnol J 2014;13:8-17.

Lee C, Light A, Alaa A, Thurtle D, van der Schaar M, Gnanapragasam VJ. Application of a novel machine learning framework for predicting non-metastatic prostate cancer-specific mortality in men using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Lancet Digit Health. 2021;3:e158-e165.

Levi JE, Martins TR, Longatto-Filho A, Cohen DD, Cury L, Fuza LM, Villa LL, Eluf-Neto J. High-risk HPV testing in primary screening for cervical cancer in the public health system, São Paulo, Brazil. Cancer Prev Res 2019;12:539-546.

Liedke PER, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, Vasconcelos C, Simon SD, Goss PE. Outcomes of breast câncer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:126-33.

Lin Y, Wimberly MC. Geographic Variations of Colorectal and Breast Cancer Late-Stage Diagnosis and the Effects of Neighborhood-Level Factors. J Rural Health 2017;33:146-157.

Mandal M, Myers JN, Lippman SM, Johnson FM, Williams MD, Rayala S, Ohshiro K, Rosenthal DI, Weber RS, Gallick GE, El-Naggar AK. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous carcinoma: association of Src activation with E-cadherin down-regulation, vimentin expression, and aggressive tumor features. Cancer 2008;112:2088-100.

Matter-Walstra K, Widmer M, Busato A. Analysis of patient flows for orthopedic procedures using small area analysis in Switzerland. BMC Health Services Research 2006;6:119.

Ministério da Saúde. Portaria nº 741, de 19 de dez. de 2005. Define aptidões e qualidades de UNACON e CACON. Diário Oficial da União 2005; 23 dez.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Capítulo 3 – Sistemas de Informação em Saúde e Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica – 6ª edição (2005), 2ª revisão (2009).

Ministério da Saúde. Portaria nº 140, de 27/02/2014. Redefine critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação no âmbito do SUS. Diário Oficial da União 2014; 28 fev.

Nitta, T., Mitsuhashi, T., Hatanaka, Y. et al. Prognostic significance of epithelial–mesenchymal transition-related markers in extrahepatic cholangiocarcinoma: comprehensive immunohistochemical study using a tissue microarray. Br J Cancer 2014;111:1363-1372.

Oliveira MM, Andrade SS, Oliveira PP, Silva GA, Silva MM, Malta DC. Cobertura de exame Papanicolaou em mulheres de 25 a 64 anos, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), 2013. Rev Bras Epidemiol 2018;21:e180014.

Peres SV, Latorre MR, Michels FAS, Tanaka LF, Coeli CM, Almeida MF. Determinação de um ponto de corte para a identificação de pares verdadeiros pelo método probabilístico de linkage de base de dados. Cad Saúde Colet 2014;22:428-36.

Peres SV, Latorre MRDO, Tanaka LF, Michels FLS, Teixeira MP, Coeli CM, Almeida MF. Melhora na qualidade e completitude da base de dados do Registro de Câncer de Base Populacional do município de São Paulo: uso das técnicas de linkage. Rev Bras Epidemiol 2016;19:753-765.

Platt, J. Geographic Access to Breast Reconstruction in Ontario and the Influence of Plastic Surgeon Availability [Thesis], 2013. Institute of Health Policy, Management and Evaluation University of Toronto, Canadá.

Ribeiro C, Santos-Silva I, Eluf Neto J, Cury L, Azevedo e Silva G. Follow-up of women screened for cervical câncer in São Paulo, Brazil: an analysis of the times to diagnostic investigation and treatment. Cancer Epidemiol 2021;72:101940.

Sankaranarayanan R, Black RJ, Swaminathan R, Parkin DM. An overview of cancer survival in developing countries. In: Sankaranarayanan R, Black RJ, Parkin DM (Eds.), Cancer survival in developing countries, IARC, Lyon, 1998.

Sankaranarayanan R. Integration of cost-effective early detection programs into the health services of developing countries. Cancer 2000;89:475–81.

Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. Lancet Oncol 2010;11:165–73.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. The Lancet 2011;377:1949-1961.

Secretaria de Saúde. Plano de atenção oncológica do estado de São Paulo 2020. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/documentos-de-planejamento-em-saude/plano_estadual_de_oncologia_do_estado_de_sao_paulo-2020.pdf. [Acesso 10 agosto 2021].

Secretaria de Saúde. Regulação de oncologia do estado de São Paulo, Rede Hebe Camargo de Combate ao Câncer. São Paulo: Secretaria de Saúde. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/rede-hebe-camargo-de-combate-ao-cancer/rhccc/regulacao/regulacao-de-oncologia-do-estado-de-sao-paulo. [Acesso 11 agosto 2021].

Secretaria Estadual de Saúde. Matriz de indicadores. Exames de citologia cérvico vaginal faturados/população feminina na faixa etária usuária do SUS; porcentagem média das 17 Divisões Regionais de Saúde (DRS). Disponível em http://tabnet.saude.sp.gov.br/deftohtm.exe?tabnet/ind37b_matriz.def. [Acesso 10 agosto 2021].

Smith A, Teknos TN, Pan Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2013;49:287-92.

Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. Nat Rev Clin Oncol 2021 (On line ahead of print).

Stoyianni A, Goussia A, Pentheroudakis G, Siozopoulou V, Ioachim E, Krikelis D, Golfinopoulos V, Cervantes A, Bobos M, Fotsis T, Bellou S, Fountzilas G, Malamou-Mitsi V, Pavlidis N. Immunohistochemical study of the epithelial-mesenchymal transition phenotype in cancer of unknown primary: incidence, correlations and prognostic utility. Anticancer Res 2012;32:1273-81.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataran I, Jemal A, Bray F. Global câncer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-249.

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.

Toporcov TN, Wünsch Filho V. Epidemiological science and cancer control. Clinics 2018;73(suppl 1):e627s.

Umbreit C, Flanjak J, Weiss C, Erben P, Aderhold C, Faber A, Stern-Straeter J, Hoermann K, Schultz JD. Incomplete epithelial-mesenchymal transition in p16-positive squamous cell carcinoma cells correlates with β-catenin expression. Anticancer Res 2014;34:7061-9.

United Nations. Sustainable Development Goals. Disponível em: https://sdgs.un.org/goals (Acesso 15 julho 2021).

Vale DB, Silva MT, Discacciati MG, Polegatto I, Teixeira JC, Zeferino LC. Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country. Plos One 2021; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251688

World Health Organization (WHO). National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2.ed. Geneva: WHO, 2002.

World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases, 2010. Geneva, WHO, 2011. Disponível em: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report full_en.pdf. [Acesso 07 julho 2021].

World Health Organization (WHO). WHO position paper on mammography screening. Geneva, WHO, 2014.

World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva, WHO, 2020.

World Health Organization (WHO). New global breast cancer initiative highlights renewed commitment to improve survival. https://www.who.int/news/item/08-03-2021-new-global-breast-cancer-initiative-highlights-renewed-commitment-to-improve-survival. [Acesso 16 julho 2021].

Zeng H, Chen L, Huang Y, Luo Y, Ma X. Integrative Models of Histopathological Image Features and Omics Data Predict Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Front Cell Dev Biol 2020;29;8:553099.

Zidar, N., Boštjančič, E., Malgaj, M. et al. The role of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Virchows Arch 2018;472:237–245.