UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

PRISCILA TAVARES CRUZ LUGARINHO

Efeitos da triagem oportunística no estadió e mortalidade do câncer do colo do útero

Ribeirão Preto
2020

PRISCILA TAVARES CRUZ LUGARINHO

Efeitos da triagem oportunística no estadió e mortalidade do câncer do colo do útero

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

Ribeirão Preto
2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Cruz Lugarinho, Priscila

Efeitos da triagem oportunística no estadiamento e mortalidade do câncer do colo do útero / Priscila Cruz Lugarinho. Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis. – 2020. 52 f.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

Versão original

1. Câncer do colo do útero 2. Triagem 3. Estadiamento 4. Mortalidade

CRUZ LUGARINHO, P. **Efeitos da triagem oportunística no estadio e mortalidade do câncer do colo do útero.** 2020. 49 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2020.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Francisco José Candido Reis, pela orientação, paciência, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes não só durante o meu mestrado, mas também durante todos os meus anos de graduação da faculdade e residências médicas. Agradeço por tantas vezes que se mostrou compreensivo com minhas dúvidas simples e dificuldades diversas.

Obrigada também por seu apoio nos momentos em que estive desestimulada, quando bastaram alguns minutos de conversa, suas palavras e conselhos para que eu voltasse a enxergar com mais clareza. Obrigada por acreditar em mim e me incentivar constantemente, pois ambos sabemos que precisei de muitos empurrões para que eu voltasse a caminhar. Tenho certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio. Serei eternamente grata.

Ao professor Jurandyr Moreira de Andrade e professora Silvana Maria Quintana pelas observações levantadas, correções e apoio direcionados com muita alegria ao meu trabalho.

Ao meu esposo, Pedro, pelo companheirismo em todos os momentos, bom humor e perseverança em estar ao meu lado, muitas vezes em silêncio e sem espaço no sofá ou mesa, porém com muito espaço em meu coração.

A meus pais, irmão e cunhada que sempre torcem por mim com muito carinho e amor.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que essa dissertação fosse finalizada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – código de financiamento 001

RESUMO

LUGARINHO, P. **Efeitos da triagem oportunística no estadio e mortalidade do câncer do colo do útero.** 2020. 52 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2020.

Introdução: O câncer do colo do útero é um grande problema global de saúde pública. As estimativas para 2018 apontaram entre 545.800 a 595.000 novos casos no mundo, com um risco acumulado de 1,36 e mortalidade associada entre 303.900 e 319.000 casos. Existem disparidades significativas na incidência e mortalidade do câncer do colo do útero entre países de alta renda (HICs) e países de baixa e média renda (LMICs). A incidência e mortalidade do câncer do colo do útero foram substancialmente afetadas por programas organizados de triagem. No entanto, em muitos LMICs, a triagem ainda é oportunística.

Objetivo: O objetivo desse estudo foi estimar o impacto da cobertura citológica no estadio do câncer cervical e na mortalidade das pacientes, no contexto de triagem oportunística.

Métodos: Conduzimos um estudo ecológico. A cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero foi estimada usando dados de três pesquisas nacionais (2003, 2008 e 2013). Dados sobre o estadio e sobrevida do câncer do colo do útero foram obtidos no registro do câncer do estado de São Paulo (FOSP).

Resultados: No conjunto de dados do FOSP, um total de 30.938 mulheres foram incluídas na análise das tendências de mudança de estadio. Não houve alteração significativa na proporção de tumores in situ durante o período estudado. Entre as variações nas frequências de tumores invasivos, a modificação mais notável foi o aumento da frequência de tumores distantes ao longo do período. Em uma comparação pareada, o risco de morte por câncer do colo do útero foi semelhante nos quatro períodos (2002-2004, 2005-2007, 2008-2010, 2011-2013).

Conclusões: A triagem oportunística é limitada tanto em aumentar a proporção inicial do tumor invasivo do colo do útero quanto em reduzir a mortalidade associada à doença.

Palavras-chave: Câncer cervical. Triagem. Triagem oportunística. Triagem organizada. Triagem sistemática. Estadiamento. Mortalidade

ABSTRACT

LUGARINHO, P. **Opportunistic screening, stage and mortality in cervical cancer.** 2019. 45 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introduction: Cervical cancer is a major public health global problem. Estimates for 2018 showed between 545,800 to 595,000 new cases in the world, , with a cumulative lifetime risk of 1.36, and associated mortality between 303,900 and 319,000 cases (FERLAY et al., 2019). There are significant disparities in cervical cancer incidence and mortality between high-income countries (HICs) and low-income and middle-income countries (LMICs). Cervical cancer incidence and mortality was substantially affected by organized screening programs. However, in many LMICs the screening is opportunistic.

Objective: The aim of this study was to estimate the impact of screening coverage on cervical cancer stage and patient mortality, in the context of opportunistic screening.

Methods: We conducted an ecological study. The cervical cancer screening coverage was estimated using data of three national surveys (2003, 2008 and 2013). Data on cervical cancer stage and survival were obtained from Sao Paulo state cancer registry.

Results: In the data set from FOSP, a total 30,938 women were included in the analysis of stage shifting trends. There was no significant change in the proportion of in situ tumors during the period. Among the variation in frequencies of invasive tumors the most notable modification was the increase in the frequency distant tumors over the period. In a pairwise comparison, the risk of death due cervical cancer was similar in all four periods (2002-2004, 2005-2007, 2008-2010, 2011-2013).

Conclusions: Opportunistic screening is limited to increase early stage proportion of invasive cervical tumor and to reduce the mortality associated with the disease.

Keywords: Cervical cancer. Screening. Opportunistic screening. Organized screening. Systematic screening. Staging. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma para o desenho do estudo	36
Figura 2 – Tendências no estadio do tumor no estado de São Paulo de 2002 a 2017	37
Figura 3 – Risco cumulativo de morte por câncer cervical em cinco anos	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características de mulheres com idade entre 25 e 69 anos, diagnosticadas com câncer de colo de útero no estado de São Paulo de 2002 a 2017.....34

Tabela 2 – Risco de morte por câncer do colo do útero em mulheres com idade entre 25 e 69 anos, com diagnóstico de câncer do colo do útero no estado de São Paulo de 2002 a 2013.....35

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CEP	Comissão de Ética e Pesquisa
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HC FMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto
HICs	High-income countries
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papiloma Virus
HR	Hazard Ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Cancer
LMICs	Low-income and middle-income countries
NCI	National Cancer Institute
NHS	National Health Survey
RHC	Registro Hospitalar de Cancer
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Sumário

1 Introdução	12
2 Objetivos.....	16
<i>2.1. Objetivo geral</i>	17
<i>2.2. Objetivos específicos</i>	17
3 Artigo.....	18
4 Conclusões.....	39
5 Referências	41
Anexos.....	45
ANEXO 1. Métodos Detalhados	46
ANEXO 2. Aprovação do Comitê de Ética.....	49

1 Introdução

O câncer do colo do útero é um problema global de saúde pública, e representa a terceira neoplasia maligna mais incidente na população feminina e a quarta causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo (WATSON et al., 2014). No Brasil, é a terceira neoplasia mais incidente na população feminina, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. Em análise regional, o câncer de colo de útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (25,62/100 mil); nas Regiões Nordeste (20,47/100 mil) e Centro-Oeste (18,32/100 mil), ocupa a segunda posição mais frequente; enquanto, nas Regiões Sul (14,07/100 mil) e Sudeste (9,97/100 mil), ocupa a quarta posição (“INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018).

A sua distribuição global e a crescente prevalência mostra uma preocupante "divisão do câncer de colo", onde as taxas de sobrevivência são baixas e os desfechos são de alta morbidade entre populações socioeconomicamente desfavorecidas, devido à fragilidade dos sistemas de saúde, baixos níveis de educação, pouca conscientização, e coberturas de triagem inadequadas (NG’ANG’A et al., 2018).

Essa neoplasia está associada à infecção persistente por subtipo oncogênico do vírus HPV, principalmente HPV-16 e 18 (MUÑOZ N, 2006). A infecção pelo HPV é bastante comum e está presente em 80% da população feminina com vida sexual ativa (LOPEZ MS, 2017), sendo 32% infectada pelo HPV 16, 18 ou ambos. Outros fatores de risco para câncer cervical incluem tabagismo, co-infecção pelo HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis (GOPALANI; JANITZ; CAMPBELL, 2018).

Na maioria das vezes, essa infecção regride espontaneamente após um período de 18 meses a 24 meses pós-exposição (LOPEZ MS, 2017). Nos casos em que a infecção persiste, e é causada por um vírus oncogênico, ocorre o aparecimento de lesões precursoras, que, se diagnosticadas precocemente, podem ser tratadas de modo a impedir a progressão do quadro para o câncer (GOPALANI; JANITZ; CAMPBELL, 2018). A maneira mais eficaz de realizar detecção precoce dessas lesões precursoras se dá por meio de triagem (WATSON M, 2014).

Triagem é o processo de identificação de pessoas saudáveis que podem ter um risco maior de uma doença ou condição; e o rastreio pode salvar vidas ou melhorar a qualidade de vida através da identificação precoce de uma condição; reduzir a chance de desenvolver uma condição séria ou suas complicações (“NHS population screening explained”, [s.d.]). Existem dois tipos de triagem - programas de triagem organizados (ou triagem sistemática) e programas de triagem oportunística. Com programas de triagem

organizados, todos os participantes recebem os mesmos serviços, informações e suporte. A triagem oportunística acontece quando alguém pede ao seu médico ou profissional de saúde um teste; ao contrário de um programa organizado de triagem, a triagem oportunística não pode ser verificada ou monitorada (“Organized and opportunistic screening | National Screening Unit”, 2019). O modelo de triagem oportunística para o câncer de colo não tem sido eficiente em reduzir as taxas de incidência e mortalidade do câncer do colo do útero, apresentando baixa cobertura e realizando super rastreio de um pequeno grupo de mulheres, mostrando-se, portanto, menos custo-efetivo (VALE et al., 2010).

A implementação de programas de triagem levou a reduções consideráveis na incidência de câncer cervical em países desenvolvidos. No entanto, cerca de 80% das pacientes com câncer cervical e, atualmente, 88% das mortalidades relacionadas ocorrem em países de renda baixa ou média ou em países caracterizados por alta prevalência de câncer do colo do útero (SONG et al., 2019).

O câncer do colo do útero pode ser prevenido através da detecção por meio de triagem e tratamento das lesões pré-cancerosas. Contudo, a realização limitada de triagem e atrasos no diagnóstico levam a mortalidade em precoce. A triagem oportunística pode falhar, portanto, também em mulheres com maior risco de câncer do colo do útero, como as co-infectadas pelo HIV (FITZPATRICK MB et al, 2019).

No Reino Unido, em 1988, a cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero era de 42%, porém a cobertura aumentou para 85% em 1994. Utilizando cartas-convites, houve migração do rastreamento oportunístico, realizado no momento de um atendimento eventual, para um rastreamento organizado que progressivamente passou a controlar as mulheres em falta com o rastreamento e de acordo com a periodicidade recomendada (QUINN et al., 1999).

A triagem organizada sistemática é uma estratégia bem-sucedida na redução da morbimortalidade associada à doença. Nos países desenvolvidos, a triagem levou a uma redução acentuada na incidência de e mortalidade por câncer cervical (NG’ANG’A et al., 2018). Embora haja no Brasil diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero, não há parâmetros estabelecidos para a programação dos procedimentos de sua linha de cuidado. O padrão predominante do rastreamento no Brasil é oportunístico, ou seja, as mulheres têm realizado o exame de Papanicolau quando procuram os serviços de saúde por outras razões (Ministério da Saúde - INCA, 2016). O Brasil tem alcançado coberturas estimadas próximas a

80%, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, mas com diferenças importantes entre regiões e classes sociais (IBGE, 2015).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o rastreamento do câncer do colo do útero para mulheres de 25 a 64 anos. A frequência da coleta é anual, ou trienal após 2 colpocitologias consequentes normais. Para as pacientes portadoras de HIV: a coleta deve ser semestral, ou anual após duas colpocitologias seguintes normais (Ministério da Saúde - INCA, 2016). Houve várias iniciativas com o objetivo de aumentar a cobertura da triagem, mas não existe um programa organizado baseado na população. A triagem é tipicamente oportunística e ordenada quando o paciente frequenta uma unidade de atenção primária. No entanto, as instalações para diagnóstico e tratamento são insuficientes e mal distribuídas.

Uma triagem oportunística depende de uma população consciente e educada a respeito dos fatores de risco, prevenção primária e secundária do câncer de colo, que permita que a paciente entenda a importância de buscar realizar o exame ginecológico e a colpocitologia com frequência adequada para o seu caso. Porém, o cenário brasileiro é de desigualdade social com baixo nível socioeconômico e cultural, reduzindo a busca voluntária da paciente pela prevenção. Áreas urbanas, com maior renda mensal, foram associadas a melhor conhecimento sobre a prevenção do câncer cervical. Sendo o rastreamento do câncer cervical maior nos países desenvolvidos, em comparação com os menos desenvolvidos. Assim como estudos realizados em outros países em desenvolvimento também mostrou baixa porcentagem do rastreamento do câncer cervical (OLUBODUN; ODUKOYA; BALOGUN, 2019).

2 Objetivos

2.1. Objetivo geral

- Avaliar a evolução da cobertura do rastreio do câncer do colo do útero, no estado de São Paulo, de 2002 a 2017.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a modificação das proporções dos estadios do câncer do colo do útero, no estado de São Paulo, de 2002 a 2017.
- Estimar o impacto da triagem oportunística sobre a evolução da mortalidade pelo câncer do colo do útero de 2002 a 2013.
- Identificar fatores envolvidos com a mortalidade pelo câncer do colo do útero.

3 Artigo

Title: The impact of opportunistic screening coverage on stage and survival of women with cervical cancer

Authors:

Priscila Tavares Cruz Lugarinho

Silvana Maria Quintana

Jurandyr Moreira de Andrade

Francisco José Candido dos Reis

Affiliation for all authors: Department of Gynecology and Obstetrics / Ribeirão Preto Medical School / University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

Full address for correspondence:

Prof. Francisco J. Candido dos Reis, Department of Gynecology and Obstetrics / Ribeirão Preto Medical School / University of São Paulo, Avenida Bandeirantes 3900, 8o andar, Ribeirão Preto, CEP:14049-900, Brazil, telephone number 551636022589, E-mail: fjcreis@usp.br

Novelty and Impact: Opportunistic screening is the primary strategy used in low- and middle-income countries to reduce the burden of cervical cancer. We demonstrated that even after a decade of high coverage rates, this strategy is limited in increasing the proportion of early stages. Because the stage at diagnosis is the strongest determinant of survival, the opportunistic screening is also limited in reducing the global risk of death associated with the disease.

Abstract

Organized screening programs substantially reduced cervical cancer incidence and mortality in developed countries. However, in many low-middle income countries, the screening is opportunistic. We evaluated the screening coverage, the stage distribution, and the five-years mortality of cervical cancer in Sao Paulo state, Brazil, from 2002 to 2017, in the context of opportunistic screening. Our ecological study included data from three surveys (2003, 2008 and 2013) on screening coverage, and data on cervical cancer stage and survival from a cancer registry. The screening coverage varied from 80 to 82% during the period. Based on data of 30,938 cases, the proportion of in situ (46%) and localized tumors (16%) did not change during the period. Between 38 and 39% of cervical tumors diagnosed during the period were in the advanced stages. At five years, the survival was 83.8% for women with a localized tumor, 46.7% with a regional tumor, and 12.6% with a distant disease was. We did not observe significant variation in survival over time. After a decade of high coverage rates of opportunistic screening, we did not identify any increase in the proportion of diagnosis of early-stage cervical cancer or improvement in five-year survival rates.

Keywords

Cancer of cervix; opportunistic screening; tumor stage; survival.

Introduction

Cancer of the uterine cervix is still common and lethal worldwide. The estimates for 2018 point to between 545,800 to 595,000 new cases worldwide, with a cumulative lifetime risk of 1.36, and associated mortality between 303,900 and 319,000 cases ¹. There are significant disparities in cervical cancer incidence and mortality between low- and middle-income countries (LMICs) and high-income countries (HICs). The incidence of cervical cancer is 15.7 cases per 100 000 women in LMICs and 9.9 per 100 000 women in HICs, and 90% of related deaths occur in low- and middle-income countries LMICs ^{2,3}. Inadequate screening programs and insufficient resources for treatment in LMICs are the cause of these differences. Papanicolaou smear has been considered an effective cervical cancer screening method for more than five decades ⁴. There are many variations on how screening programs are implemented among countries and even among regions from the same country. The most successful experiences are associated with centralized data collection and follow-up ⁵. The benefits of screening programs are evident in countries where effective screening has been in place for a long time ⁶.

Brazilian Ministry of Health recommends cervical cancer screening for women aged 25-64 years ⁷. There have been several initiatives aiming to increase screening coverage, but there is no organized population-based screening program in place. The screening is typically opportunistic; the facilities for diagnosis and treatment are insufficient and poorly distributed. The opportunistic strategy depends heavily on the patient's decision to attend health care units for cervical cancer screening. Papanicolaou smear is ordered when the patient visits primary care unit. Population coverage is a fundamental component of a successful screening program. For organized cervical cancer screening programs, 70% of coverage is considered acceptable and >85% is the desired target ⁸. On the other hand, in the opportunistic context, the relationship between coverage and screening efficacy is not well documented. This study

aimed to estimate the screening coverage, the trends on cervical cancer stage, and the trends in cervical cancer mortality in the state of São Paulo from 2002 to 2017.

Methods

Study design

We performed an ecologic study to evaluate the cervical cancer screening coverage, tumor stage, and cervical cancer-related mortality in São Paulo state, Brazil. Our study focused on the comparison of groups rather than individuals ⁹. We evaluated the estimates of cervical cancer screening coverage for the state of São Paulo and, in parallel, the estimates for time series shifting in stage frequencies and cervical cancer mortality using data from a state cancer registry.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved and the requirement of written informed consent by the institutional review board of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CAAE: 66233317.5.0000.5440). The study was conducted following the Declaration of Helsinki.

Data Source

Data on cervical cancer screening coverage were obtained from the Brazilian Geography Institute (IBGE). IBGE collects data on public health variables using surveys every five years. There are datasets publically available for download for the years 2003, 2008, and 2013. The information was from the supplements of National Housing Sample Surveys for 2003 and 2008, and the National Health Survey for 2013. The raw data for 2003 was downloaded from

ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2003.zip, for 2008 from ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2008.zip, and for 2013 from ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/microdados/pns_2013_microdados_2017_03_23.zip.

Demographic, baseline, tumor characteristics and survival for individual patients were obtained from the Registro Hospitalar de Câncer / Fundação Oncocentro de São Paulo (RHC/FOSP). Currently, the registry receives data from 77 institutions. The data are updated every three months.

Screening Coverage

All three surveys conducted by IBGE in 2003, 2008, and 2013 contained specific questions about the last time the women attended to cervical cancer screening. For 2003, the options were: less than three years, between three and five years, six or more years, or never; for 2008, the options were: less than one year, between two and three years, between two and three years, between three and four years, between five and ten years and ten or more years, or never; and for 2013, the options were: less than one year, between two and three years, between two and three years, more than three years, or never. To account for the differences among the surveys, the answers were coded as: (1) never had been submitted to cervical screening, (2) submitted to cervical screening less than three years before the survey, (3) submitted to cervical screening more than three years before the survey. The data of women aged between 25 and 64 years, living in São Paulo state, who had cervical cancer screening, were obtained from the raw data using a R script.

Patient selection

FOSP provided a file containing the data from patients with cervical cancer from Sao Paulo state. For the analysis of trends in stage, we selected all women with age between 25 and 69 years included in the registry from January 2002 (to coincide with the year of 2003 survey was conducted) to December 2017. For survival analysis were included women diagnosed with invasive cervical tumors from 2002 to 2013 to allow the possibility of at least five years of follow up after the diagnosis. We excluded mesenchymal tumors and tumor-like conditions, lymphoid tumors, neuroendocrine tumors, secondary tumors, and patients with data missing for stage variable. We included only women with invasive tumors for survival analysis.

Variables

Terms, definitions, and staging systems for cases recorded in the RHC/FOSP varied throughout the years. Therefore, the variables were harmonized before analyzing. The variables selected from the database for this analysis were: date of birth, stage, histology, date of diagnosis, surgery, chemotherapy, radiotherapy, date of last follow up, and status. Age was calculated in years at the date of diagnosis. To maintain the uniformity, patients were classified according to SEER summary stage ¹⁰ in four groups: in situ, localized (stage: I), regional (stage: II-III), and distant (stage: IV). Patients were also grouped according to histology: squamous intraepithelial neoplasia, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma, and undifferentiated carcinoma. Because there was no detail available about the type of surgery, chemotherapy, or radiotherapy used for each patient, these variables were dichotomized in yes/no. Survival time was calculated in years by subtracting the date of diagnosis from the date of the last follow up. Patient statuses

at the last follow up were: 0 if the patient was alive, 1 if the patient died of cervical cancer and 2 if the patient died of other causes.

Statistical analysis

Data manipulation and statistical analysis were conducted using the software R version 3.4.1 (2017-06-30). All scripts are available in the supplemental file. Graphical analysis of the time series was used to evaluate summary stage trends from 2002 to 2017. First, the total of cases was grouped by months and the proportion of each summary stage calculated. After a time series object was generated for each stage, the seasonal and random components were extracted, and finally, the trend component was plotted for visual analysis. For survival analysis, cases were right censored at five years of follow up. To quantify the follow-up loss, we used the Kaplan-Meier estimate of potential follow-up¹¹. To assess the 5-years cumulative risk of death due to cervix cancer accounting for the influence of not quantified factors that could be introduced over the inclusion time on cervical cancer mortality (e.g. reduction of other cause mortality due to improvements in health conditions), we performed a competitive risk analysis using the Fine and Gray approach¹².

Results

Estimated Screening Coverage

In 2003, the estimated proportion of women between 25 and 64 years referring to having cervical cancer screening in the last three years was 80%, in 2008 was 84%, and in 2013 was 82%. On the other hand, the proportion of women who referred never had to cervical cancer screening was 11% in 2003, 9% in 2008, and 8% in 2013.

Cervical cancer cases

In **Figure 1** is shown the cases included in our study. In the data set from FOSP there were 32,277 women with cervical tumors, age between 25 and 69 years old, diagnosed from January 2002 to December 2017. From this group 677 were not eligible based on histology and 662 because of the missing stage. A total of 30,938 women were included in the analysis of stage shifting trends. Baseline characteristics of women diagnosed with cervical tumors aged between 25 and 69 years from 2002 to 2017 in Sao Paulo state are shown in **Table 2**.

From the last group, 23,021 women were diagnosed between 2002 and 2013 (potential of at least five years of follow-up). A total of 10,907 women had in situ tumors, 54 had missing follow, and 12,060 women were included in the survival analysis.

Stage Distribution and Stage-Specific Frequency

The shift in the cervical tumor stage from 2002 to 2017 is shown in **Figure 2**. There was no significant change in the proportion of in situ tumors during the period. Among the variation in frequencies of invasive tumors, the most notable modification was the increase in the frequency of distant tumors over the period.

Women diagnosed with in situ tumors were 46.8% in 2002 and 45.8% in 2017. Women with localized tumors were 16.9% in 2002, the proportion increased to 17.2% in 2008, and in 2017 they were 14.9%. Women with regional tumors were 32.7 in 2002, 28.1% in 2008, and in 2017 they were 27.8%. Women with distant tumors were 3.6% in 2002; the proportion increased to 5.5% in 2008 and 11.5% in 2017.

Five-years risk of death due to cervical cancer in women with invasive tumors

From the 12,060 cases of invasive cervical cancer diagnosed from 2002 to 2013, a total of 6,946 were alive five years after the diagnosis (57.59%). There were 4,151 deaths related to cervical cancer and 963 associated with other causes. In the absence of deaths, 75% of cases would have been followed for five years (95% CI, 4.9-5.1).

The cumulative risk of death due to cervical cancer is shown in **Figure 3**. The cumulative risk of death due to cervical cancer at five years was 38.8% among women diagnosed from 2002 to 2004, 36.4% among women diagnosed from 2005 to 2007, 39.3% among women diagnosed from 2008 to 2010 and 38.5% among women diagnosed from 2011 to 2013. In a pairwise comparison, the risk of death due to cervical cancer was similar in all four periods (P-value varied from 0.19 to 0.77).

Based on the analysis of competing risk, the subhazard ratios associated with death due to cervical cancer are shown in **Table 3**. The stage at diagnosis was the main associated risk factor for death due to cervical cancer. At five years, the survival of women with localized disease was 83.8%, with regional disease was 46.7%, and with distant disease was 12.6%.

Discussion

Our results show that even with an estimated 80% of coverage for cervical cancer screening during a decade, the proportion of regional and distant tumors was not reduced in Sao Paulo

state. Because the tumor stage at diagnosis was the most influential independent factor for survival, we also did not identify improvement in survival rates over time.

The main strengths of our study were the sample size, the follow-up, and the representativeness of the data. Data about rates of loss of follow up among adults treated of cancer outside of clinical trials are scarce. A recent study reports up to 50% of loss of follow-up at five years ¹³. In our study, 75% of patients would have completed five years of follow up in the absence of events. The main limitation is the study design. Because of the ecological design, the screening coverage and cancer occurrence were accessed in different samples.

The critical components of successful screening programs are high coverage of target populations with accurate, quality-assured screening tests and the adequate subsequent investigation and follow-up of screen-positive. These conditions are most cost-effectively met within organized screening programs ¹⁴. Cervical cancer screening coverage in the organized program of United Kingdom is around 75% of women aged 25–64 years ¹⁵. In organized screening programs, a coverage above 70% is associated with a substantial reduction in invasive tumors ¹⁶.

Opportunistic screening has reduced cervical cancer mortality in some countries; however, it is characterized by unnecessarily frequent screening ¹⁷, heterogeneous quality, and poor coverage of underserved women who may be at the highest risk. Previous data on cervical cancer mortality, based on corrected death certificate analysis, showed a decrease in cervical cancer mortality rates in Brazil between 2003 and 2012 in women over 40 years old especially in more industrialized regions like Sao Paulo state. However, the age-standardized rate of 5.0 per 100,000 women-years observed ¹⁸ is approximately the double of North America estimated rates for the same period ¹⁹. The pattern of slow reduction of cervical cancer mortality observed in some affluent areas of Sao Paulo state ²⁰, with high rates of screening coverage, is a characteristic of opportunistic screening programs.

Our data showed the main determinant of cervical cancer mortality is the stage at diagnosis. Among the invasive tumors, we identified 32% of localized tumors, 55% of regional tumors and 13% of distant tumors, while in the United States there were 46% of localized tumors, 35 % of regional tumors and 11% of distant tumors. The five-year survival by stage observed in our study was similar to the data from CONCORD-2 for black women, which was lower than the survival for white women ²¹.

Well organized programs enable high coverage of the target population, adequate follow-up and equity of access with more efficient resource use but this strategy has yet to be implemented in many European countries ²². Coverage is stable over the past two decades in countries like Portugal (around 70 %) or presented a slight decline in England (around 80%)

23

No screening method has preventive value without appropriate follow up and treatment of abnormal findings ⁴. The reduction of mortality from cervical cancer over time can be attributed to widespread screening and improvements in treatment ²⁴. Our data showed that opportunistic screening strategies, even with similar coverage rates of organized screening programs, fail in achieving similar proportion of early-stage diagnosis and mortality reduction. To change cervical cancer screening strategies from opportunistic to organized may improve the control of cervical cancer in low- and middle-income countries.

Competing interests

"The authors declare that they have no competing interests."

Funding

We would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)- Programa de Excelência Acadêmica (PROEX) - Brasil for Financial Support.

Francisco J. Candido dos Reis (grant number 303210/2018-4) was funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

Authors' contributions

Dr Candido dos Reis had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Candido dos Reis.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Cruz Lugarinho and Candido dos Reis.

Drafting of the manuscript: Cruz Lugarinho and Candido dos Reis.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Candido dos Reis.

Acknowledgments

We thank the Fundação Oncocentro de São Paulo for its continuing efforts in collecting data for patients with cancer in São Paulo State.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941–53.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
3. WHO. Cervical cancer [Internet]. *WHO2020* [cited 2020 Jan 2];Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
4. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by “Pap” smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet Lond Engl* 1979;2:1–4.
5. Albrow R, Kitchener H, Gupta N, Desai M. Cervical screening in England: The past, present, and future. *Cancer Cytopathol* 2012;120:87–96.
6. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: Impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer* 2013;49:3262–73.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. 2nd ed. Rio de Janeiro: 2016 [cited 2019 Oct 13]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf
8. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, Anttila A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22–31.

9. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health* 1995;16:61–81.
10. Ruhl JL, Callaghan C, Hurlbut A, Ries LAG, Adamo P, Dickie L, Schussler N. Summary Staging Manual - 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://seer.cancer.gov/tools/ssm/index.html>
11. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17:343–6.
12. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
13. Gill A, Gosain R, Bhandari S, Gosain R, Gill G, Abraham J, Miller K. “Lost to Follow-up” Among Adult Cancer Survivors. *Am J Clin Oncol* 2018;41:1024–7.
14. Sankaranarayanan R. Screening for Cancer in Low- and Middle-Income Countries. *Ann Glob Health* 2014;80:412–7.
15. Castanon A, Landy R, Pesola F, Windridge P, Sasieni P. Prediction of cervical cancer incidence in England, UK, up to 2040, under four scenarios: a modelling study. *Lancet Public Health* 2017;3:e34–43.
16. Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86–91.
17. Freitas R a. P, Carvasan G a. F, Morais SS, Zeferino LC. Excessive Pap smears due to opportunistic cervical cancer screening. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:479–82.
18. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, Ferlay J, Zeferino LC, Murillo R, Sankaranarayanan R. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control CCC* 2016;27:889–96.

19. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
20. Teixeira JC, Maestri CA, Machado H da C, Zeferino LC, Carvalho NS de, Teixeira JC, Maestri CA, Machado H da C, Zeferino LC, Carvalho NS de. Incidence rates and temporal trends of cervical cancer relating to opportunistic screening in two developed metropolitan regions of Brazil: a population-based cohort study. *Sao Paulo Med J* 2019;137:322–8.
21. Benard VB, Watson M, Saraiya M, Harewood R, Townsend JS, Stroup AM, Weir HK, Allemani C. Cervical Cancer Survival in the United States by Race and Stage (2001-2009): Findings From the CONCORD-2 Study. *Cancer* 2017;123:5119–37.
22. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IMCM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, Andrae B. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45:2671–8.
23. Mendes D, Mesher D, Pista A, Baguelin M, Jit M. Understanding differences in cervical cancer incidence in Western Europe: comparing Portugal and England. *Eur J Public Health* 2018;28:343–7.
24. Dickinson JA, Stankiewicz A, Popadiuk C, Pogany L, Onysko J, Miller AB. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: national data from 1932 to 2006. *BMC Public Health* 2012;12:992.

Table 1. Baseline characteristics of women aged between 25 and 69 years, diagnosed with cervical cancer in Sao Paulo state from 2002 to 2017.

Variable	Overall
Number of cases	30,938
Mean age (SD)	44.52 (12.00)
Histology (%)	
Cervical intraepithelial neoplasia	14,407 (46.6)
Adenocarcinoma in situ	272 (0.9)
Squamous cell carcinoma	13,177 (42.6)
Adenocarcinoma	2,726 (8.8)
Adenoscamous	254 (0.8)
Undifferentiated	102 (0.3)
Summary stage (%)	
In situ	14,679 (47.4)
Localized	5,199 (16.8)
Regional	8,919 (28.8)
Distant	2,141 (6.9)
Surgery (%)	20,635 (66.7)
Radiotherapy(%)	11,702 (37.8)
Chemotherapy (%)	8,263 (26.7)

Table 2. Competing risk analysis of five-years cervical cancer death risk in women aged between 25 and 69 years, diagnosed with invasive cervical cancer in Sao Paulo state from 2002 to 2013.

Variable	HR
Age	0.99 (0.99-1.00, p<0.001)
Stage	
Localized	Ref
Regional	4.65 (4.05-5.35, p<0.001)
Distant	15.38 (13.24-17.86, p<0.001)
Histology	
Squamous	Ref
Adenocarcinoma	0.90 (0.82-0.99, p=0.024)
Adenosquamous	1.12 (0.88-1.43, p=0.370)
Undifferentiated	0.92 (0.60-1.40, p=0.680)
Surgery	0.55 (0.50-0.60, p<0.001)
Chemotherapy	0.82 (0.76-0.89, p<0.001)
Radiotherapy	0.61 (0.56-0.68, p<0.001)
Period	
2002-2004	Ref
2005-2007	1.01 (0.92-1.11, p=0.860)
2008-2010	1.04 (0.95-1.14, p=0.450)
2011-2013	0.95 (0.87-1.04, p=0.260)

Figure 1. Flow chart for the study design.

Figure 2. Trends in tumor summary stage in Sao Paulo state from 2002 to 2017.

Figure 3. Cumulative five-years cervical cancer death risk for each period of diagnosis.

4 Conclusões

O estado de São Paulo alcança 80% de cobertura de rastreamento de câncer do colo do útero, mesmo em um contexto de triagem oportunística, sem um programa com convite ativo da população-alvo. Houve uma evolução pouco substancial de aumento da cobertura no período estudado: a proporção estimada de mulheres entre 25 e 64 anos submetidas ao rastreamento do câncer de colo uterino nos últimos três anos foi de 80% em 2003, 84% em 2008 e 82% em 2013.

Não houve aumento das proporções de diagnóstico de carcinoma in situ ou estádios iniciais de câncer de colo de útero, no estado de São Paulo, de 2002 a 2017. Porém observou-se aumento nos casos diagnosticados com tumores invasivos à distância.

A mortalidade pelo câncer de colo de útero permaneceu semelhante entre 2002 e 2013, apresentando como principal fator de risco para seu desfecho o estadiamento no momento do diagnóstico

Conclui-se que o rastreamento em contexto de triagem oportunística não permite evolução do cenário populacional para aumento da cobertura, aumento de diagnóstico precoce e possibilidade de tratamento e cura com consequente diminuição da mortalidade.

5 Referências

ALBROW, R. et al. Cervical screening in England: The past, present, and future. *Cancer Cytopathology*, v. 120, n. 2, p. 87–96, 2012.

ARBYN, M. et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *European Journal of Cancer, Cervical Cancer Screening in the European Union*. v. 45, n. 15, p. 2671–2678, 2009.

BENARD, V. B. et al. Cervical Cancer Survival in the United States by Race and Stage (2001-2009): Findings From the CONCORD-2 Study. *Cancer*, v. 123, s. 24, p. 5119–5137, 15 dez. 2017.

CASTANON, A. et al. Prediction of cervical cancer incidence in England, UK, up to 2040, under four scenarios: a modelling study. *The Lancet. Public Health*, v. 3, n. 1, p. e34–e43, 2017.

CLARKE, E. A.; ANDERSON, T. W. Does screening by “Pap” smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet (London, England)*, v. 2, n. 8132, p. 1–4, 1979.

COHEN, P. A. et al. Cervical cancer. *Lancet (London, England)*, v. 393, n. 10167, p. 169–182, 2019.

DICKINSON, J. A. et al. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: national data from 1932 to 2006. *BMC public health*, v. 12, p. 992, 2012.

Estimativas da População | IBGE. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 28 set. 2019.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.

FINE, J. P.; GRAY, R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, v. 94, n. 446, p. 496–509, 1999.

FITZPATRICK, M. B; EL-KHATIB, Z.; KATZENSTEIN, D.; PINSKY, B. A.; ZVAVAHARA, C. M.; MCCARTY, K. Community-based self-collected human papillomavirus screening in rural Zimbabwe. *BMC Public Health*, v. 19, p. 603, 2019.

GOPALANI, S. V.; JANITZ, A. E.; CAMPBELL, J. E. Trends in cervical cancer incidence and mortality in Oklahoma and the United States, 1999-2013. *Cancer Epidemiology*, v. 56, p. 140–145, 2018.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Ciclos de vida - Brasil e Grandes Regiões. 2015.

INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 15 out. 2019.

LOPEZ M. S.; BAKER E.S.; MAZA, M.; FONTES-CINTRA, G.; LOPEZ, A.; CARVAJAL, J. M.; NOZAR F.; FIOL V.; SCHMELER, K. M. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J Surg Oncol*, v. 115, n. 2, p. 615-618, 2017.

MENDES, D. et al. Understanding differences in cervical cancer incidence in Western Europe: comparing Portugal and England. *European Journal of Public Health*, v. 28, n. 2, p. 343–347, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – INCA – Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – INCA – Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2019.

MUÑOZ, N.; CASTELLSAGUÉ, X.; DE GONZÁLEZ, A. B.; GISSMANN, L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer, *Vaccine*, v. 24, S. 3, p. 1–10, 2006.

NG'ANG'A, A. et al. Predictors of cervical cancer screening among Kenyan women: results of a nested case-control study in a nationally representative survey. *BMC public health*, v. 18, S 3, p. 1221, 2018.

NHS population screening explained. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/nhs-population-screening-explained>>. Acesso em: 15 out. 2019.

NYGÅRD, J. F.; SKARE, G. B.; THORESEN, S. Ø. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *Journal of Medical Screening*, v. 9, n. 2, p. 86–91, 2002.

OLUBODUN, T.; ODUKOYA, O. O.; BALOGUN, M. R. Knowledge, attitude and practice of cervical cancer prevention, among women residing in an urban slum in Lagos, South West, Nigeria. *The Pan African Medical Journal*, v. 32, p. 130, 2019.

Organised and opportunistic screening | National Screening Unit. Disponível em: <<https://www.nsu.govt.nz/about-us-national-screening-unit/what-screening/organised-and-opportunistic-screening>>. Acesso em: 15 out. 2019.

PUBMEDDEV; AL, N. J., et. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. - PubMed - NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133929>>. Acesso em: 13 out. 2019.

QUINN, M. et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 318, n. 7188, p. 904–908, 1999.

RUHL J. L.; CALLAGHAN, C.; HURLBUT, A.; RIES, L. A. G.; ADAMO, P.; DICKIE, L. SCHUSSLER. N.; Summary Staging Manual - 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://seer.cancer.gov/tools/ssm/index.html>

SANKARANARAYANAN, R. Screening for Cancer in Low- and Middle-Income Countries. *Annals of Global Health, A Global Perspective on Cancer Burden*. v. 80, n. 5, p. 412–417, 1 2014.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 67, n. 1, p. 7–30, 2017.

SONG, T. et al. Searching for an ideal cervical cancer screening model to reduce false-negative errors in a country with high prevalence of cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, v. 40, n. 2, p. 240–246, 2020.

THE LANCET. Cervical cancer: unequal progress. *Lancet (London, England)*, v. 393, n. 10167, p. 104, 2019.

VALE, D. B. A. P. DO et al. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 2, p. 383–390, 2010.

WATSON, M. et al. Cervical cancer incidence and mortality among American Indian and Alaska Native women, 1999–2009. *American Journal of Public Health*, v. 104, s. 3, p. S415–422, 2014.

Anexos

ANEXO 1. Métodos Detalhados

Desenho de estudo

Realizamos um estudo ecológico para avaliar a cobertura citológica, o estadio do tumor e a mortalidade relacionada ao câncer do colo do útero, no estado de São Paulo, Brasil. Nosso estudo se concentra na comparação de grupos, e não de indivíduos. Foram avaliadas as estimativas de cobertura citológica para o estado de São Paulo e, paralelamente, as estimativas para perfil por período nas frequências de estadio e a mortalidade relacionada ao câncer do colo do útero usando dados de um registro estadual de câncer.

Aprovação ética e consentimento em participar

O estudo foi aprovado e a exigência de consentimento informado foi dispensada pelo conselho de revisão institucional do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CAAE: 66233317.5.0000.5440). O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque.

Fonte de dados

Os dados sobre a cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia (IBGE). O IBGE coleta dados sobre variáveis de saúde pública utilizando pesquisas a cada cinco anos. Existem conjuntos de dados disponíveis publicamente para download para os anos de 2003, 2008 e 2013. As informações podem ser extraídas dos suplementos das Pesquisas Nacionais de Habitação por Amostra para 2003 e 2008 e da Pesquisa Nacional de Saúde para 2013. Os dados brutos de 2003 podem ser descarregados a partir de ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2003.zip, para 2008 a partir de ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2008.zip e para 2013 de ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/microdados/pns_2013_microdados_2017_03_23.zip. Características demográficas, basais, características do tumor e sobrevida de pacientes foram obtidas no Registro Hospitalar de Câncer / Fundação Oncocentro de São Paulo (RHC / FOSP). No RHC / FOSP, existem dados registrados de pacientes com câncer do estado de São

Paulo desde 2000. Atualmente, o registro recebe dados de 77 instituições. Os dados são atualizados a cada três meses.

Cobertura de triagem

Todas as três pesquisas realizadas pelo IBGE em 2003, 2008 e 2013 continham perguntas específicas sobre a última vez em que as mulheres foram submetidas ao rastreamento do câncer de colo uterino. Para 2003, as opções foram: menos de três anos, entre três e cinco anos, seis ou mais anos, ou nunca; para 2008, as opções foram: menos de um ano, entre dois e três anos, entre três e quatro anos, entre cinco e dez anos, dez ou mais anos, ou nunca; e para 2013, as opções foram: menos de um ano, entre dois e três anos, mais de três anos, ou nunca. Para agrupar as diferenças entre as pesquisas, as respostas foram codificadas como: (1) nunca foram submetidas à triagem cervical, (2) submetidas a triagem cervical há menos de três anos antes da pesquisa, (3) submetidas a triagem cervical há mais de três anos antes da pesquisa. Os dados de mulheres, com idade entre 25 e 64 anos, residentes no estado de São Paulo, que foram submetidas à triagem de câncer do colo do útero foram organizados a partir dos dados brutos, utilizando um script R (arquivo adicional 1) aplicado para extrair as informações necessárias.

Seleção de pacientes

Um arquivo contendo os dados de pacientes com câncer de colo de útero do estado de São Paulo foi fornecido pela FOSP. Para a análise das tendências em estadió, foram selecionadas todas as mulheres com idade entre 25 e 69 anos incluídas no registro, de janeiro de 2002 até dezembro de 2017. Para a análise de sobrevida, foram incluídas as mulheres com diagnóstico de tumores cervicais invasivos de 2002 a 2013 para permitir a possibilidade de pelo menos cinco anos de acompanhamento após o diagnóstico. Foram excluídos os tumores mesenquimais, tumores linfóides, tumores neuroendócrinos, tumores secundários e pacientes com dados ausentes para a variável estadió. Incluímos apenas mulheres com tumores invasivos para análise de sobrevida.

Variáveis

Os termos, definições e sistema de estadiamento dos casos registrados no RHC / FOSP variaram ao longo dos anos, portanto, as variáveis foram harmonizadas antes da análise. As variáveis selecionadas no banco de dados para esta análise foram: data de nascimento,

estadio, histologia, data do diagnóstico, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, data do último acompanhamento e status no último acompanhamento. A idade foi calculada em anos na data do diagnóstico do paciente. Para manter a uniformidade, as pacientes foram classificadas de acordo com o estadio (FIGO) sumário do SEER-NCI (RUHL et al., 2018) em quatro grupos: in situ, localizado (estágio: I), regional (estágio: II-III) e distante (estágio: IV). As pacientes também foram agrupadas de acordo com a histologia: neoplasia intra-epitelial escamosa, carcinoma espinocelular, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso e carcinoma indiferenciado. Como não havia detalhes disponíveis sobre o tipo de cirurgia, quimioterapia ou radioterapia utilizada para cada paciente, essas variáveis foram dicotomizadas em sim / não. O tempo de sobrevida foi calculado em anos subtraindo a data do diagnóstico da data do último acompanhamento. Os status das pacientes no último acompanhamento foram: 0 se o paciente estava vivo, 1 se o paciente morreu de câncer do colo do útero e 2 se o paciente morreu de outra causa.

Análise estatística

A manipulação dos dados e a análise estatística foram realizadas no software R versão 3.4.1 (30-06-2017). Todos os scripts estão disponíveis em arquivo suplementar. As análises gráficas das séries temporais foram usadas para avaliar as tendências de estágio resumido de 2002 a 2018. Primeiro, o total de casos foi agrupado por meses e a proporção de cada estadio resumido calculada. Depois que um objeto de série temporal foi gerado para cada estadio, os componentes sazonais e aleatórios foram extraídos e, finalmente, o componente de tendência foi plotado para análise visual. Para análise de sobrevivência, os casos foram avaliados por cinco anos de acompanhamento. As estimativas de risco de Kaplan-Meier foram usadas para estimar o risco de cinco anos de morte por câncer do colo do útero durante o período dividido em quatro quartis. Para avaliar a influência de fatores não quantificados que poderiam ser introduzidos ao longo do tempo na mortalidade por câncer do colo do útero; como redução de outras causas de mortalidade devido a melhorias nas condições de saúde ou a introdução de tratamentos mais eficazes e personalizados (por exemplo, quimioterapia), realizamos um análise de risco competitivo usando a abordagem de Fine e Gray (FINE; GREY, 1999).

ANEXO 2. Aprovação do Comitê de Ética.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Evolução da sobrevida em mulheres com tumores ginecológicos e da mama no estado de São Paulo

Pesquisador: Francisco José Candido dos Reis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66233317.5.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.996.142

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo ecológico com análise da evolução da sobrevida de mulheres com tumores ginecológicos e da mama.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Caracterizar a evolução da sobrevida global nos cânceres ginecológicos e da mama no Estado de São Paulo.

Objetivo Secundário:

Avaliar a evolução da sobrevida nos cânceres ginecológicos e da mama por estágio.

Avaliar a evolução da sobrevida nos cânceres ginecológicos e da mama por tipo histológico específico.

Análise da evolução comparada da sobrevida segundo o sítio primário da neoplasia (mama, colo, corpo uterino e ovários).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Esta pesquisa não acarretará exposição dos pacientes a quaisquer riscos, pois se trata de estudo envolvendo coleta de informações clínicas existentes no Registro Hospitalar de Câncer do Estado de São Paulo.

Benefícios: Ressalta-se que não haverá intervenção direta ao paciente, assim como benefícios

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

extras como remuneração para os sujeitos participantes. Os resultados poderão contribuir para o entendimento da evolução e prognóstico dos cânceres ginecológicos e da mama, sendo estes divulgados apenas em revistas científicas, respeitando-se o sigilo da identidade dos pacientes envolvidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados demográficos, ano de diagnóstico, dados relativos à localização do tumor primário, tipo histológico do tumor, estágio, tipo de tratamento e tempo de sobrevivência serão obtidos junto à Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Os hospitais componentes da Rede de Atenção Oncológica do estado de São Paulo são obrigados por lei a manter um Registro Hospitalar de Câncer e enviar os dados para a FOSP. A FOSP coordena os Registros Hospitalares de Câncer no estado e processa os dados coletados (RHC/FOSP). O RHC/FOSP tem dados disponíveis a partir do ano 2000.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

extras como remuneração para os sujeitos participantes. Os resultados poderão contribuir para o entendimento da evolução e prognóstico dos cânceres ginecológicos e da mama, sendo estes divulgados apenas em revistas científicas, respeitando-se o sigilo da identidade dos pacientes envolvidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados demográficos, ano de diagnóstico, dados relativos à localização do tumor primário, tipo histológico do tumor, estágio, tipo de tratamento e tempo de sobrevivência serão obtidos junto à Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Os hospitais componentes da Rede de Atenção Oncológica do estado de São Paulo são obrigados por lei a manter um Registro Hospitalar de Câncer e enviar os dados para a FOSP. A FOSP coordena os Registros Hospitalares de Câncer no estado e processa os dados coletados (RHC/FOSP). O RHC/FOSP tem dados disponíveis a partir do ano 2000.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.996.142

solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_870253.pdf	27/03/2017 08:58:22		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BrGyn_FOSP_UPC.pdf	27/03/2017 08:57:24	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BrGyn_FOSP_DGO.pdf	19/03/2017 17:29:06	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrGyn_FOSP_FranciscoReis.pdf	19/03/2017 17:28:29	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Folha de Rosto	BrGyn_FOSP_FR.pdf	19/03/2017 17:26:49	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BrGyn_Dispensa_de_Consentimento.pdf	16/03/2017 10:07:14	Francisco José Candido dos Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 1.996.142

RIBEIRÃO PRETO, 03 de Abril de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)