

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 10/02/2019.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



DAPHINE CAXIAS TRAVASSOS

**AVALIAÇÃO DAS CAMPANHAS DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DE BOCA NO
IMPACTO DO PROGNÓSTICO E REVISÃO SISTEMÁTICA SEGUIDA DE
METANÁLISE DO VALOR PROGNÓSTICO DO ANTÍGENO SCC EM
CARCINOMAS ESPINOCELULARES DE CABEÇA E PESCOÇO**

Araraquara

2017



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



DAPHINE CAXIAS TRAVASSOS

**AVALIAÇÃO DAS CAMPANHAS DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DE BOCA NO
IMPACTO DO PROGNÓSTICO E REVISÃO SISTEMÁTICA SEGUIDA DE
METANÁLISE DO VALOR PROGNÓSTICO DO ANTÍGENO SCC EM
CARCINOMAS ESPINOCELULARES DE CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de Diagnóstico e Cirurgia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para título de Mestre em Ciências Odontológicas

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Maria Navarro

Coorientadora: Prof. Dra. Andreia Bufalino

Araraquara

2017

Travassos, Daphine Caxias

Avaliação das campanhas de prevenção do câncer de boca no impacto do prognóstico e revisão sistemática seguida de metanálise do valor prognóstico do antígeno SCC em carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço / Daphine Caxias Travassos. -- Araraquara: [s.n.], 2017
72 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Diagnóstico e Cirurgia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Maria Navarro

Co-orientadora: Andreia Bufalino

1. Carcinoma de células escamosas 2. Programas de rastreamento 3. Prognóstico I. Título

DAPHINE CAXIAS TRAVASSOS

**AVALIAÇÃO DAS CAMPANHAS DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DE BOCA NO
IMPACTO DO PROGNÓSTICO E REVISÃO SISTEMÁTICA SEGUIDA DE
METANÁLISE DO VALOR PROGNÓSTICO DO ANTÍGENO SCC EM
CARCINOMAS ESPINOCELULARES DE CABEÇA E PESCOÇO**

Comissão Julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestrado

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Maria Navarro

2º Examinador: Prof. Dra. Janete Dias Almeida

3º Examinador: Prof. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato

Araraquara, 10 de fevereiro de 2017.

DADOS CURRICULARES

DAPHINE CAXIAS TRAVASSOS

NASCIMENTO: 23 de abril de 1991 – Santos – São Paulo

FILIAÇÃO: MAELY CAXIAS TRAVASSOS e WATSON ULIANA TRAVASSOS

- 2009 a 2013:** Graduação em Odontologia.
Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr, Unesp, Araraquara/SP, Brasil
Título: Carcinoma espinocelular microinvasivo de cavidade oral: relato de casos
Orientador: Elaine Maria Sgavioli Massucato
Bolsista: Pró-Reitoria de Extensão Universitária (PROEX)
- 2014 a 2015** Aperfeiçoamento em Aprimoramento Profissional em Estomatologia (1760h)
Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr, Unesp, Araraquara/SP, Brasil
Título: Desordem proliferativa indolente CD8+: relato de caso.
Orientador: Mirian Aparecida Onofre
Bolsista: Fundação de Desenvolvimento Administrativo (FUNDAP)
- 2015 a 2017** Mestrado em andamento em Ciências Odontológicas.
Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr, Unesp, Araraquara/SP, Brasil
Título: Avaliação de dois métodos de determinação de prognóstico de carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço.
Orientador: Cláudia Maria Navarro
Coorientador: Andreia Bufalino
Bolsista: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)
- 2015** Estágio Docência Disciplina de Diagnóstico Bucal II
Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr, Unesp, Araraquara/SP, Brasil
Carga Horária: 45 horas
Orientador: Mirian Aparecida Onofre
- 2016** Estágio Docência Disciplina de Diagnóstico Bucal I
Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr, Unesp, Araraquara/SP, Brasil
Carga Horária: 45 horas
Orientador: Cláudia Maria Navarro

DEDICATÓRIA

Esta dissertação é dedicada em memória de Luis Eduardo Góes Monteiro Bossolan, meu namorado e amigo, que fez parte dessa jornada desde o princípio e disse que estaria comigo até o fim dela não importasse como. Ouviu preocupações e se preocupou, torceu, dividiu alegrias, fez sorrir e me fez lembrar como é bom amar e ser feliz. Os olhos não veem, mas o coração sente e muito. Te amo até o fim. “Don’t you know that you are a shooting star?”

AGRADECIMENTOS

Definição de gratidão: 1. Qualidade de quem é grato, 2. Reconhecimento de uma pessoa por alguém que lhe prestou um benefício, um auxílio, um favor, 3. Agradecimento. Utilizo essa parte da dissertação para demonstrar minha gratidão pelas pessoas que fizeram e fazem parte dessa jornada, principalmente aquelas que estiveram presentes no último ano.

Agradeço aos meus pais, Maely e Watson, primeiro por terem me permitido seguir essa carreira, sem pressão, sem expectativas irreais, dando todo o apoio e suporte necessários para que eu pudesse apenas estudar. Segundo por todo amor, carinho, cumplicidade que sempre tivemos e cada vez fica mais forte. Que bom é olhar para o lado e, mesmo entre tanta saudade, dor e tristeza, saber que alguém zela por você. Ao meu irmão, Willer, que mesmo morando em outro país há quase 16 anos me transmite a tranquilidade e amor que partilhamos, só de ouvir sua voz meu coração acalma. Amo vocês da maneira mais intensa que possa existir.

Agradeço aos pais do Luis, Ana e Nelson, por me darem abrigo no peito de vocês mesmo quando a dor e a saudade são grandes demais, por terem me recebido tão bem que fizeram com que eu me sentisse “de casa” desde o primeiro dia, por todos os vinhos e conversas, sérias ou não, há pouco mais de um ano. Meu pensamento sempre estará com vocês. À Helena, irmã do Luis, por ter me ajudado, mesmo quando o fardo foi pesado demais para aguentar. Que você volte a espalhar esse seu sorriso por aí. Amor é o mínimo que tenho por vocês, obrigada por tudo.

À minha família e à família do Luis, em especial minhas tias Mileide, Rúbia e Regina, minhas avós Estênia e Elizabeth, aos tios do Luis, Nelma, Anze e Sérgio, aos avós dele, Nelson, Maria e Dona Gê e aos meus primos e do Luis. Talvez eu nunca consiga ser grata o suficiente pelo apoio durante os últimos meses, em uma conversa, troca de mensagens, em um abraço ou cafezinho pós-almoço. Que eu tenha conseguido retribuir um pouco do carinho que recebi.

Aos meus amigos de Santos, Luciane, Carolina, Thiago, Felipe, Kauê, Raíssa, Rhaíssa, Rodrigo, Erika, aos de Araraquara, Carla, Camila, Heloísa, Carolina, Caroline Juliana, Júlia, Flávia e minhas amigas do handebol da UNESP Araraquara, Fernanda, Marina e Ana Luísa. Nós não fazemos amigos, os reconhecemos. Obrigada por entenderem a distância, os momentos de tensão com o mestrado, por serem

aquele abraço protetor quando a tristeza teima em aparecer, por colocarem um sorriso no meu rosto mesmo nas situações mais duras.

À minha orientadora Cláudia Maria Navarro, por ter topado entrar nesta empreitada quando o barco já tinha andado e que, mesmo assim, deu muito certo! Por ter entendido a situação, porém sem deixar com que eu me perdesse no caminho. Fico muito feliz pela nossa parceria. À minha segunda orientadora, Andreia Bufalino, amiga, mãe e irmã, que limpou as lágrimas de saudade, as de desespero por achar que não ia dar tempo, deu conselho, acolheu e ensinou. Vocês duas são o exemplo de profissional que eu quero ser em um futuro próximo. À Mayara, Victória, Meire e ao Darcy, amigos que fiz dentro do Departamento e levei para a vida, obrigada por todos os momentos de risadas, comilança e conversas sinceras.

Aos funcionários da Faculdade, em especial José Alexandre e Cristiano da seção de Pós-Graduação, Ruth da portaria, Tânia e as meninas da Biblioteca, sem eles esse trabalho nunca sairia do papel. Obrigada por ficarem felizes junto comigo a cada dia que eu falava “está acabando”. À Faculdade de Odontologia de Araraquara por me permitir ter um local de trabalho adequado e por ser minha segunda casa há 8 anos. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por me proporcionar 8 meses de bolsa durante o mestrado.

Às dentistas Sandra e Cristiane do consultório Sandramara Odontologia por terem confiando em uma menina recém-formada com seus pacientes e dado uma chance de trabalho. Agradeço também às funcionárias Elen e Camila por terem me ajudado no tempo que atendi no consultório.

E por fim, agradeço ao meu namorado Luis Eduardo, por ter sido a melhor companhia nessa jornada louca de quase 2 anos, presente fisicamente e no meu coração. Obrigada por ter sido morada, risada, cumplicidade, amor, solução, felicidade e a maior saudade que eu senti em quase 26 anos. Sorte a minha nossos caminhos terem cruzado nessa vida e, caso haja outras vidas, que a gente sempre saiba se reconhecer. Te amo, te amo e te amo!

Travassos DC. Avaliação das campanhas de prevenção do câncer de boca no impacto do prognóstico e revisão sistemática seguida de metanálise do valor prognóstico do antígeno SCC em carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017.

RESUMO

Carcinomas espinocelulares (CEC) de cabeça e pescoço são um problema de saúde pública e, embora avanços nos métodos terapêuticos tenham ocorrido nas últimas décadas, pacientes tardiamente diagnosticados apresentam prognóstico sombrio e taxa de sobrevida reduzida. A inspeção visual da boca é considerada padrão-ouro na detecção precoce de CEC e desordens potencialmente malignas orais (DPMOs), alterações que podem preceder o CEC. Entretanto, características clínicas podem não retratar com fidelidade a extensão da doença. A detecção de biomarcadores em soro humano é um método auxiliar que pode determinar com maior exatidão parâmetros clinicopatológicos. Avaliou-se prontuários de pacientes atendidos, no período de 1993 a 2014, durante as Campanhas de Prevenção do Câncer de Boca (CPCB) e no Serviço de Medicina Bucal (SMB) da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr – Unesp), diagnosticados com DPMOs e CEC e a associação entre o comparecimento às CPCB com tamanho do tumor e presença de linfonodos palpáveis. Foram incluídos neste estudo 176 pacientes atendidos nas CPCB e 478 no SMB. Foram diagnosticados 199 casos de CEC, 128 casos de leucoplasia, 75 de queilite actínica e 264 de líquen plano, esta última DPMO apresentou 8 casos de CEC desenvolvidos na mesma região anatômica. Não houve associação entre o comparecimento nas CPCB com tamanho do tumor ($p = 0,3834$) e presença de linfonodos palpáveis ($p = 0,4434$), no entanto, tamanhos T1 ou T2 de tumor e ausência de linfonodos foram constatados em maior parte dos pacientes atendidos em CPCB e SMB. Desde 2000, as CPCB da FOAr - Unesp capacitam dentistas da rede pública da região quanto à prevenção e diagnóstico precoce de DPMOs e CEC havendo um aumento no número de diagnósticos de lesões de CEC, principal resultado das CPCB. Também avaliou-se o valor prognóstico dos altos níveis sorológicos do antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) em características clinicopatológicas de pacientes com CEC de cabeça e pescoço por meio de revisão sistemática seguida de metanálise. Realizou-se buscas nas bases de dados PubMed, SCOPUS e Cochrane Library de

Outubro de 1977 a Dezembro de 2015. Dez estudos foram incluídos na metanálise mostrando significância estatística em níveis elevados de SCC-Ag em comparação ao gênero (odds ratio [OR] = 2.99, 95% CI 1.18 - 7.57, P = 0.02 modelo fixo) e estadiamento TNM avançados (OR = 3.18, 95% CI 1.88 - 5.38, P < 0.0001 modelo randomizado). A metanálise sugeriu que níveis elevados de SCC-Ag tem valor prognóstico significativo para o gênero masculino e estadiamento TNM avançado. No entanto, mais estudos com um maior número de casos devem ser realizados para confirmar os resultados encontrados, principalmente, nos grupos com características clinicopatológicas associadas aos altos níveis do antígeno que apresentaram instabilidade nas análises de sensibilidade.

Palavra-chave: Carcinoma de células escamosas. Programas de rastreamento. Prognóstico.

Travassos DC. Evaluation of oral cancer screening campaigns impact in prognosis and a review systematic and meta-analysis of the SCC antigen prognostic value in head and neck squamous cell carcinoma [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017.

ABSTRACT

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a worldwide public health concern. Although many improvements were done in therapeutic field, advanced diagnosed HNSCC present poor prognosis and low survival rates. Oral visual exams are the most applied method to detect oral SCC (OSCC) and oral potentially malignant disorders (OPMDs), disorders that can precede OSCCC. However, clinical features may not accurately represent real SCC evolution. Thus, tumor markers detection in human serum have been used to precisely determine clinicopathological parameters. Patients' charts diagnosed with OSCC and/or OPMDs who attended oral cancer preventive campaigns (OCPC) and the Oral Medicine Service (OMS) from Araraquara School of Dentistry (São Paulo State University (Unesp)) between 1993 and 2014 were revised. We evaluated the association between OCPC attendance with tumor size and lymph node metastasis. 176 patients from OCPC and 478 patients from OMS were included in this study. A total of 199 OSCC, 128 leukoplakia, 75 actinic cheilitis, and 264 lichen planus cases were diagnosed. From the latter, 8 cases of OSCC arisen of oral sites previously diagnosed as this OPMD. There was no statistically significant difference between OCPC attendance and tumor size ($p = 0,4434$) and lymph node metastasis ($p = 0,3834$), however, T1 or T2 sizes and absence of palpable lymph nodes were major noted in both groups. Since 2000, OCPC are responsible for providing a continuing education program to public healthcare dentists that comprises prevention and diagnosis of OPMDs and OSCC. An increase of diagnosed OSCC by these dentists was observed, this is the main result of the OCPC. We also evaluated the prognostic value of high squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) levels in clinicopathological features of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients through a systematic review and meta-analysis. PubMed, SCOPUS, and Cochrane Library were searched for relevant studies from October 1977 up to December 2015. Ten studies met inclusion criteria, meta-analysis' results showed that there were significant differences in high SCC-Ag levels in comparison to gender (odds ratio [OR] = 2.99, 95% CI 1.18 - 7.57, $P = 0.02$ fixed-effect), and advanced TNM

stages (OR = 3.18, 95% CI 1.88 - 5.38, P < 0.0001 random-effect). Our meta-analysis suggests that elevated SCC-Ag levels have a significant prognostic value in males and TNM stage. However, further studies with larger number of cases should be performed to reliably assess these correlations, and particularly those found in groups who showed instable results in sensitivity analysis.

Keywords: Carcinoma, Squamous Cell. Mass Screening. Prognosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 PUBLICAÇÕES	21
2.1 Publicação 1	21
2.2 Publicação 2	36
3 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICE A – Formulário de coleta de dados	64
ANEXO A – Certificado do Comitê de Ética	70

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é o 6º tipo de câncer mais comum no mundo, sendo mais de 95% dos casos classificados como carcinoma espinocelulares (CEC) (Dionne et al.⁹, 2015). No Brasil, foram estimados para o ano de 2016 aproximadamente 11.140 novos casos de câncer de boca, sendo desses 3.190 no estado de São Paulo (Instituto Nacional de Câncer,¹⁶ 2016). Apesar dos avanços nos protocolos para diagnóstico e tratamento, o prognóstico do câncer de boca não se modificou, sendo a taxa de sobrevida em 5 anos ainda semelhante às últimas 6 décadas, próxima aos 50% (Lingen et al.¹⁹, 2008). Esse tipo de câncer se origina dos queratinócitos e é causado por mutação genética, muitas vezes espontânea, mas aumentada por exposição a fatores mutagênicos químicos, físicos ou microbiológicos (Scully, Bagan³² 2009).

O tabaco é o principal fator de risco para o CEC, fumantes possuem risco de desenvolver câncer 6 a 16 vezes maior do que não fumantes, 90% dos pacientes acometidos pela doença fazem uso do tabaco (Nemoto et al.²⁵, 2015). O álcool também é considerado um fator de risco para o CEC, principalmente na população que o consome excessivamente, atuando em sinergismo com o tabaco. Aproximadamente 75% dos pacientes com câncer de boca fazem uso de álcool. Esses dois fatores de risco aumentam 100 vezes a chance desenvolvimento desta neoplasia (Nemoto et al.²⁵, 2015; Rhodus et al.²⁸, 2014). Deficiência de micronutrientes, exposição à radiação solar e o papilomavírus humano (HPV), para câncer de orofaringe, também são considerados importantes fatores etiológicos (Scully, Bagan³², 2009).

As lesões de câncer de boca usualmente se apresentam como ulcerações que variam de poucos milímetros a vários centímetros, no entanto, sua apresentação clínica está diretamente relacionada com o tempo de evolução e estágio da lesão. As lesões iniciais são usualmente assintomáticas e caracterizadas por áreas eritematosas ou ulcerações de tamanho reduzido e bem delimitadas (Bagan et al.², 2010). Já as lesões que estão presentes por um período de tempo maior podem ser caracterizadas por nódulos ou úlceras solitárias, de bordas elevadas e endurecidas, de leito profundo e necrótico e doloridas. Os principais locais de acometimento são borda lateral de língua e soalho bucal (Bagan et al.², 2010). Por esse início assintomático a maior parte

dos cânceres de boca são detectados em estágios mais avançados, cerca de 60% são classificados em estágio III ou IV (Lingen et al.¹⁹, 2008).

Estágios avançados de câncer estão ligados a tratamentos mais agressivo e grande impacto na qualidade de vida do paciente, aumento da morbidade e piora significativa do prognóstico. Os prognósticos mais favoráveis estão diretamente relacionados ao diagnóstico precoce (Papavas et al.²⁶, 2004). Dependendo da extensão do tratamento, o paciente pode ter o paladar alterado, dificuldades em comer, falar e ainda há o risco de infecções dos tecidos moles e dentes (Patton²⁷, 2003). Os principais fatores relacionados ao diagnóstico tardio são: a desinformação da população sobre os fatores etiológicos e sinais e sintomas do câncer de boca, a falta de familiaridade dos profissionais de saúde para o diagnóstico de lesões em estágio precoce e a falta de programas de prevenção rotineiros de grande abrangência nos serviços de saúde, públicos e privados, que favoreçam a detecção do câncer em fase inicial (Bulgareli et al.⁶, 2013).

Uma parte dos casos de CEC de boca são precedidos por Desordens Potencialmente Malignas Orais (DPMOs), alterações na cavidade oral que possuem risco aumentado para o desenvolvimento do câncer (Warnakulasuriya et al.⁴⁰, 2011). Este termo foi proposto em 2005 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Warnakulasuriya et al.³⁹, 2007) para caracterizar lesões e condições com potencial de transformação maligna (van der Waal³⁶, 2009). Neste estudo em particular, serão avaliados pacientes com DPMOs diagnosticadas como leucoplasia (LO), líquen plano (LP) e queilite actínica (QA), além dos pacientes com CEC.

A LO, DPMO mais comum, foi definida inicialmente pela OMS em 1978 como “mancha ou placa branca, não removível à raspagem, que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença” (Warnakulasuriya et al.³⁹, 2007). A classificação mais recente de 2005 definiu a lesão como uma placa branca de risco questionável, excluindo-se outras doenças e desordens que não possuem risco aumentado de transformação maligna (van der Waal³⁷ 2014). A LO apresenta maior prevalência em homens adultos, sendo o tabaco o principal fator etiológico (van der Waal³⁷, 2014). É seis vezes mais comum em fumantes do que não fumantes e o fim do hábito pode levar a regressão da lesão (van der Waal^{36, 37}, 2009, 2014). Apesar das

limitações, a classificação clínica proposta pela OMS (2005) para a LO é bem aceita, definindo duas formas clínicas: homogênea (coloração uniforme, superfície craquelada e menos espessa) e não homogênea (área predominantemente branca com áreas vermelhas, superfície nodular ou verrucosa), sendo o tipo não homogêneo associado ao maior risco de transformação maligna (Warnakulasuriya et al.³⁹, 2007). A prevalência da LO na população mundial é de aproximadamente 2%, já a taxa de transformação maligna varia de 0,13% a 36,4% (Scully³¹, 2014).

A QA é um processo inflamatório crônico que se apresenta como uma lesão ulcerativa ou em forma de crosta (van der Waal³⁶, 2009). Em 95% dos casos a QA é caracterizada pela perda de delimitação da linha mucocutânea do vermelhão de lábio inferior associada com frequência a placas brancas (Vieira et al.³⁸, 2012). A QA possui como principal fator de risco a exposição crônica e excessiva aos raios solares ultravioletas (Markopoulos et al.²¹, 2004). Afeta com maior frequência pessoas com pele clara, acima dos 50 anos, fumantes e com histórico de exposição crônica ao sol (Markopoulos et al.²¹, 2004). Não há um consenso quanto à frequência de transformação maligna, porém esse potencial transformador é considerado alto (Scully, Bagan³² 2009). A taxa de transformação na literatura varia de 1,4% a 36% (Vieira et al.³⁸, 2012). Apesar do fácil acesso à região acometida, a maioria dos casos são diagnosticados tardiamente, portanto, o diagnóstico precoce é necessário para evitar comorbidades (Markopoulos et al.²¹, 2004). Assim como o câncer de boca, a QA possui uma alta prevalência no Brasil, sendo este dado de extrema importância, pois há associação entre o câncer de lábio e a existência prévia da lesão (Vieira et al.²⁸, 2012).

O LP, desordem crônica imunomediada, acomete pacientes de meia idade, a prevalência na população é próxima a 1% (Bombeccari et al.⁴, 2011). Clinicamente pode ser classificado como como lesões brancas de aspecto reticular, tipo placa, papular, atrófico, bolhoso ou erosivo, envolvendo, na maioria dos casos, mucosa jugal bilateralmente, gengiva e língua (Cheng et al.⁸, 2016). Seu potencial de transformação maligna é controverso, não chega a 1% anualmente (Gonzalez-Moles et al.¹², 2016). A falta de critérios diagnósticos bem definidos está relacionada a essa pobre correlação clinicopatológica (van der

Waal³⁷, 2014) e possível subestimação da taxa de transformação maligna (Gonzales-Moles et al.¹², 2016)

O câncer de boca é um problema de saúde pública e é passível de prevenção por meio de seu rastreamento e mudanças de hábitos da população, especialmente os relacionados ao uso do tabaco e álcool (Nemoto et al.²⁵, 2015). O rastreamento vem sendo proposto como uma estratégia para diagnosticar o câncer em estágios iniciais assim como as DPMOs (Monteiro et al.²⁴, 2015). A identificação das DPMOs por meio de programas de rastreamento proporciona um melhor prognóstico ao paciente, pois aumenta a probabilidade de tratamento destas lesões antes do desenvolvimento do câncer (Martins et al.²², 2012). O diagnóstico precoce pode garantir um prognóstico favorável e um aumento na taxa de sobrevivência em 5 anos quando comparados aos com a mesma doença em estágios avançados (Steele, Meyers³², 2011).

Os programas de rastreamento testam grandes populações, aparentemente saudáveis, através de testes rápidos, de baixo custo e alta aceitação dos pacientes para que se identifique aqueles com maior chance de desenvolver uma doença específica (Sankaranarayanan²⁷, 2014). A inspeção visual da boca é o método mais utilizado na detecção precoce de lesões iniciais de câncer e de DPMOs, tendo especificidade em torno de 98% (Nemoto et al.²⁵, 2015), juntamente com a palpação das cadeias de linfonodos em cabeça e pescoço é considerado padrão ouro para rastreamento de câncer de boca (Monteiro et al.²⁴, 2015). Nenhuma das técnicas auxiliares atuais de diagnóstico se mostram superiores a um bom exame visual complementado pela análise histopatológica (Scully, Bagan²⁸, 2009).

O câncer de boca se encaixa na categoria de cânceres apropriados para programas de rastreamento, pois possui uma longa história natural assim como uma longa fase pré-clínica detectável facilitando a detecção de DPMOs e cânceres inicialmente invasivos (Sankaranarayanan²⁷, 2014). Os principais objetivos dos programas de prevenção são a educação da população quanto ao risco do consumo do tabaco e do álcool (prevenção primária) e a redução da mortalidade e morbidade do câncer de boca por meio do diagnóstico precoce de DPMOs e tumores iniciais (prevenção secundária) (Antunes et al.¹, 2007).

Revisões sistemáticas demonstraram que não há evidências suficientes contra ou a favor dos benefícios potenciais associados a esses programas de rastreamento (Speight et al.³³, 2006; Brocklehurst et al.⁵, 2013). No entanto, quando bem estabelecidos demonstram reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade dos pacientes (Lingen et al.¹⁹, 2008). Por outro lado, acredita-se que a população atingida durante estes eventos não represente o verdadeiro grupo de risco (Nemoto et al.²⁵, 2015). Dessa forma, o controle do câncer de boca pode ser melhor quando restrito aos grupos considerados de alto risco (Brocklehurst et al.⁵, 2013; Sankaranarayanan et al.³⁰, 2005).

Essa falta de evidência que suporte o uso dessa estratégia pode estar relacionada ao fato da maioria dos estudos de efetividade tenham sido realizados em países desenvolvidos (baixas taxas de câncer de boca e DPMOs), com curta duração e número pequeno de participantes (Downer et al.¹⁰, 2006). Além disso, estudos sobre a eficácia dos programas de prevenção do câncer de boca no Brasil são escassos, sendo a maior parte deles realizados na região sudeste do país (Antunes et al.¹, 2007; Bulgareli et al.⁶, 2013; Martins et al.²², 2012; Nemoto et al.²⁵, 2014). Estudos realizados sobre a prevalência de lesões orais são importantes para que se conheça diferenças e similaridades quanto aos aspectos epidemiológicos, geográficos e raciais de lesões dentro de um país e até mesmo das regiões que compõe o mesmo. O Brasil, com quase 205 milhões de habitantes e 5º maior país em extensão territorial, não pode ser analisado com uma unidade, dessa maneira, a prevalência de lesões de boca pode ser afetada de acordo com a área estudada.

A dificuldade no manejo dos pacientes com câncer iniciou a busca por métodos auxiliares que pudessem dar suporte ao processo de diagnóstico, estadiamento, resposta terapêutica, possibilidade de recidiva, e prognóstico. O estadiamento clínico e a presença de linfonodos metastáticos são, usualmente, parâmetros clínicos relacionados ao prognóstico do paciente diagnosticado com CEC de cabeça e pescoço, porém nem sempre refletem com fidelidade a extensão da doença (Huang et al.¹⁵, 2012). Mudanças bioquímicas no corpo do ser humano ocorrem desde o início do processo de carcinogênese. Por meio do soro humano é possível quantificar esses antígenos liberados pelas neoplasias (Mishra²³, 2012). Biomarcadores tumorais podem ser úteis na identificação de

estágios iniciais de câncer, auxiliar na escolha da terapia, de prever como a doença se comportará ao longo do tempo (Feng et al.¹¹, 2010).

O primeiro marcador utilizado para monitorar cânceres de cabeça e pescoço foi o antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) (Banal et al.³, 2001). Descrito pela primeira vez em 1977 por Kato e Torigoe como uma subfração do antígeno “TA-4”, purificado de um carcinoma de células escamosas do colo uterino, sendo encontrado em altas concentrações no soro dos pacientes diagnosticados com essa neoplasia (Hoffmann et al.¹⁴, 1998).

A tumorigênese dos CEC de cabeça e pescoço está relacionada a diferentes alterações genéticas como a perda de heterozigidade do cromossomo 18q21, responsável por codificar a família de proteínas de alto peso molecular inibidoras de serino-protease (serpins) (Koning et al.¹⁷, 2009). Os membros desta superfamília podem estar presentes intravascularmente e extravascularmente, onde são reguladores críticos das cascatas proteolíticas envolvendo ações de trombose, fibrinólise e inflamação, por exemplo. Outros membros estão localizados dentro do espaço intracelular, possuem similaridade estrutural e de sequência de aminoácidos a ovalbumina, recebendo a nomenclatura de família ov-serpin (Uemura et al.³³, 2000)

Membro da superfamília de inibidores das serino-proteases, do subgrupo ov-serpin e codificado pelo cromossomo 18q21.3, o SCC-Ag quando alterado pode contribuir para um pior prognóstico e um comportamento tumoral mais agressivo (Koning et al.¹⁷, 2009). Ele é responsável pela progressão tumoral por meio da inibição da apoptose ou pelo aumento da migração celular quando estimulado por fatores de crescimento epiteliais e também atua na invasão tumoral e metástase (Chen et al.⁷, 2014). Recentemente foi demonstrado que ambos os genes protegem as células tumorais de sofrerem apoptose, porém seu papel biológico em células cancerígenas ainda é considerado incerto (Liu et al.²⁰, 2015).

O SCC-Ag é transcrito por dois genes altamente homólogos SCCA1 (serpinB3), forma neutra, e SCCA2 (serpinB4), forma ácida (Hashimoto et al.¹³, 2005). A forma neutra é expressa por células malignas e não malignas, enquanto apenas células tumorais liberam o SCCA2, sendo assim, está mais presente no

soro dos pacientes com câncer (Lin et al.¹⁸, 2011). A presença deste antígeno está relacionada com estágio clínico, tamanho do tumor, linfonodos metastáticos e taxa de sobrevida, sendo que níveis aumentados podem indicar um prognóstico sombrio em paciente com CEC de cabeça e pescoço (Huang et al.¹⁵, 2012).

Neste estudo iremos avaliar se pacientes provenientes das campanhas de prevenção ao câncer de boca (CPCB) realizadas pela Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr – UNESP) possuem melhor prognóstico quando comparados a pacientes atendidos em uma clínica especializada em estomatologia após encaminhamento por profissionais de saúde ou por conta própria, entre 1993-2014. O esclarecimento desta avaliação pode ser fundamental para entendermos quais os direcionamentos, as abordagens a serem feitas pelos profissionais de saúde e estudantes da área durante as campanhas e quais políticas públicas devem ser ajustadas afim de melhorar a qualidade de vida e do prognóstico dos pacientes afetados por DPMOs e câncer de boca. Concomitantemente elaboraremos o perfil dos pacientes atendidos em CPCB e diagnosticados com DPMOs e/ou CEC de boca.

Além disso, baseado na literatura atual, nenhum estudo avaliou sistematicamente o valor prognóstico dos altos níveis do SCC-Ag em pacientes com CEC de cabeça e pescoço. Dessa maneira, avaliaremos o papel dos níveis do SCC-Ag como um biomarcador prognóstico da doença em questão. Elevados níveis do SCC-Ag tem valor prognóstico para pacientes com CEC de cabeça e pescoço?

3 CONCLUSÃO

- Embora não haja associação entre o comparecimento nas CPCB e diagnóstico em estágios iniciais de CEC, quando comparado aos pacientes do SMB, ambos os grupos foram responsáveis por diagnósticos de tumores, em maior proporção, de tamanho T1 ou T2 sem a presença de linfonodos palpáveis clinicamente.
- Em 21 anos de CPCB, conclui-se que sua contribuição para o diagnóstico precoce se dá, principalmente, de duas maneiras: atuação como agente educador da população e pelo programa de capacitação dos cirurgiões-dentistas da rede pública. Este último, contribuiu para um maior número de casos diagnosticados de DPMOs e CEC.
- Para melhor avaliação do impacto das CPCB no prognóstico referente à tipo de tratamento, efeitos colaterais, taxa de sobrevida e recorrência, deve-se estabelecer contato contínuo com o Oncologista responsável pelo paciente.
- Altos níveis de SCC-Ag podem indicar, de forma confiável, a utilização deste marcador como fator prognóstico de CEC de cabeça pescoço quando correlacionada com gênero e tumores em estadiamento avançado.
- A correlação dos altos níveis de SCC-Ag com tamanho do tumor, presença de linfonodos metastáticos e recorrência deve ser vista de forma cautelosa.

REFERÊNCIAS*

1. Antunes JLF, Toporcov TN, Wünsch-Filho V. Resolutividade da campanha de prevenção e diagnóstico do câncer bucal em São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Pub.* 2007; 21(1): 30-6.
2. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010; 46(6): 414-7.
3. Banal A, Hacene K, Berthelot-Ruff E, Mahé E, Fontana X, Pichon MF. Comparison of cyfra 21-1 and SCC assays in head and neck tumours. *Tumour Biol.* 2001; 22(1): 27-35.
4. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamant M, Gianni AB, Baj A, Palotti F, Spadari F. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112(3): 328-4.
5. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Sheperd S, Glenny AM. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 19(11): CD004150.
6. Bulgareli JV, Diniz OCCF, Faria ET, Vazquez FL, Cortellazzi KL, Pereira AC. Prevenção e detecção do câncer bucal: planejamento participativo como estratégia para ampliação da cobertura populacional em idosos. *Cien Saude Colet.* 2013; 18(12): 3461-73.
7. Chen IH, Liao CT, Wang HM, Huang JJ, Kang CJ, Huang SF. Using SCC antigen and CRP levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2014; 9(7): e103265.
8. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122(3): 332-54.
9. Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer.* 2015; 136(3): 503-15.
10. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of measures of effectiveness in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol.* 2006; 42(6): 551-60.
11. Feng X, Li J, Li H, Han Z, Xing R. Serum SCCA, Cyfra 21-1, EGFR and Cyclin D1 levels in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Biol Markers.* 2010; 25(2): 92-8.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/#biblioteca/manual>.

12. Gonzalez-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Bravo M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *J Oral Pathol Med*. 2016 Jul 18. [Epub ahead of print]
13. Hashimoto K, Kiyoshima T, Matsuo K, Ozeki S, Sakai H. Effect of SCCA1 and SCCA2 on the suppression of TNF- α induced cell death by impeding the release of mitochondrial cytochrome c in an oral squamous cell carcinoma. *Tumor Biol*. 2005; 26(4): 165-72.
14. Hoffmann J, Munz A, Krimmer M, Alfter G. Intraoperative and postoperative kinetics of serum tumor markers in patients with oral carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56(12): 1390-3.
15. Huang S, Wei F, Liao C, Wang H, Li C, Lo S, et al. Risk stratification in oral cavity squamous cell carcinoma by preoperative CRP and SCC antigen levels. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(12): 3856-64.
16. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
17. Koning PJA, Bovenschen N, Leusink FKJ, Broekhuizen R, Quadir R, van Gemert JTM, et al. Downregulation of SERPINB13 expression in head and neck squamous cell carcinomas associates with poor clinical outcome. *Int J Cancer*. 2009; 125(7): 1542-50.
18. Lin WH, Chen IH, Wei FC, Huang JJ, Kang CJ, Hsieh LL, et al. Clinical significance of preoperative squamous cell carcinoma antigen in oral-cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2011; 121(5): 971-7.
19. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol*. 2008; 44(1): 10-22.
20. Liu J, Gao Y, Yang B, Jia X, Zhai D, Li S, et al. Overexpression of squamous cell carcinoma antigen 1 is associated with the onset and progression of human hepatocellular carcinoma. *Arch Med Reser*. 2015; 46(2): 133-41.
21. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 2004; 10(4): 212-6.
22. Martins JS, Abreu SCC, Araújo ME, Bourget MMM, Campos FL, Grigoletto MVD, et al. Estratégias e resultados da prevenção do câncer bucal em idosos de São Paulo, Brasil, 2001 a 2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2012; 31(3): 246-52.
23. Mishra R. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncol*. 2012; 48(7): 578-84.

24. Monteiro LS, Salazar F, Pacheco JJ, Martins M, Warnakulasuriya S. Outcomes of invitational and opportunistic oral cancer screening initiatives in Oporto, Portugal. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44(2): 145-52.
25. Nemoto RP, Victorino AA, Pessoa GB, Cunha LLG, Silva JAR, Kanda JL, et al. Oral cancer preventive campaigns: are we reaching the real target? *Braz Othorinolaryngol.* 2015; 81(1): 44-9.
26. Papas RK, Logan HL, Tomar SL. Effectiveness of a community-based oral cancer awareness campaign (United States). *Cancer Causes Control.* 2004; 15(2): 121-31.
27. Patton LL. The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral Oncol.* 2003; 39(7): 708-23.
28. Rhodus NL, Kerr AR, Patel K. Oral cancer. *Dent Clin N Am.* 2014; 58(2): 315-40.
29. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Glob Health.* 2014; 80(5): 412-7.
30. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365(9475): 1927-33.
31. Scully C. Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. *Oral Dis.* 2014; 20(1): 1-5.
32. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 301-8.
33. Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, et al. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess.* 2006; 10(14): 1-144
34. Steele TO, Meyers A. Early detection of premalignant lesions and oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011; 44(1): 221-9.
35. Uemura Y, Pak SC, Luke C, Cataltepe S, Tsu C, Schick C, et al. Circulating serpin tumor markers SCCA1 and SCAA2 are not actively secreted but reside in the cytosol of squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; 89(4): 368-77.
36. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 317-23.

37. van der Waal, I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19(4): 386-90.
38. Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012; 87(1): 105-14.
39. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36(10): 575-80.
40. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med*. 2011; 40(9): 677-83.