



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 clínicopatológicas 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 (Papaspas 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 sobrevida 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 heterozigosidade 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?

2 PUBLICAÇÕES

2.1 Publicação 1

Avaliação das campanhas de prevenção do câncer de boca no impacto do prognóstico de carcinomas espinocelulares de boca e no perfil de desordens potencialmente malignas orais*

Daphine Caxias Travassos¹, Andreia Bufalino¹, Darcy Fernandes¹, Elaine Maria Sgavioli Massucato¹, Mirian Aparecida Onofre¹, Cláudia Maria Navarro¹

¹Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Araraquara, SP, Brasil.

Autor correspondente: Cláudia Maria Navarro. Departamento de Diagnóstico e Cirurgia. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, CEP 14801-903, Araraquara, São Paulo, Brasil. E-mail: cnavarro@foar.unesp.br

FAX: (+55) 016 3301-6362

Esse manuscrito não apresenta conflito de interesse

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil dos pacientes atendidos nas Campanhas de Prevenção do Câncer de Boca (CPCB) e do Serviço de Medicina Bucal (SMB) da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr –UNESP), Brasil, diagnosticados com Desordens Potencialmente Malignas Orais (DPMOs) e Carcinoma Espinocelular (CEC) de boca durante o período de 1993 a 2014. Prontuários com essas características foram localizados nos arquivos do SMB e avaliados (n= 176 pacientes CPCB e n=478 pacientes SMB), sendo os dados relacionados ao paciente e à lesão diagnosticada coletados. Foram incluídos neste estudo 199 prontuários de pacientes com CEC, 128 com leucoplasia, 264 com líquen plano e 75 com queilite actínica. CEC em área de DPMOs pré-diagnosticadas foi constatado em 17 casos, sendo 8 deles, supostamente, em regiões anatômicas com líquen plano pré-existente. Dados referentes ao tamanho do tumor e presença de linfonodos foram associados ao comparecimento nas CPCB. Não houve associação entre as variáveis ($p=0,3834$ e $p=0,4434$, respectivamente), porém tamanhos T1 ou T2 de tumor e ausência de linfonodos foram constatados em maior parte dos pacientes. Esses resultados mostram que tanto as CPCB quanto o SMB diagnosticam CEC em estágios iniciais. Além disso, as CPCB ensinam pacientes quanto aos principais sinais e sintomas das lesões estudadas e como parte de sua implementação, educam dentistas da rede pública quanto à prevenção e diagnóstico precoce de DPMOs e CEC, dois fatores que contribuem para o diagnóstico precoce e consequente prognóstico favorável destas doenças.

Palavras-chave: Programas de Rastreamento, Carcinoma de Células Escamosas, Diagnóstico Precoce, Diagnóstico Tardio.

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)¹. No Brasil, foram estimados para o ano de 2016 aproximadamente 11.140 novos casos de câncer da cavidade oral, sendo desses 3.190 no estado de São Paulo². Apesar dos avanços nos protocolos para diagnóstico e tratamento, o prognóstico do câncer de boca não se modificou, sendo a taxa de sobrevida (cerca de 50%) em 5 anos ainda semelhante às das últimas 6 décadas³.

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 tabaco⁴. Uma parte dos casos de CEC de boca são precedidos por Desordens Potencialmente Malignas Orais (DPMOs)⁵, este termo caracteriza lesões e condições com potencial de transformação maligna⁶.

O rastreamento vem sendo proposto como uma estratégia para diagnosticar o câncer em estágios iniciais assim como as DPMOs⁷. Os programas de rastreamento envolvem grandes populações, aparentemente saudáveis, por meio de testes rápidos, indolores, não invasivos, com baixo custo e alta aceitação dos pacientes para que se identifique aqueles com maior chance de desenvolver uma doença específica⁸.

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%⁴, juntamente com a palpação das cadeias de linfonodos em cabeça e pescoço é considerado padrão ouro para rastreamento de câncer de boca⁷. Os principais objetivos dos programas de prevenção são a educação da população quanto aos fatores de risco (prevenção primária) e o diagnóstico precoce de DPMOs e tumores iniciais (prevenção secundária)¹⁰. Os prognósticos mais favoráveis estão diretamente relacionados ao diagnóstico precoce. Estágios avançados de câncer estão ligados a tratamentos mais agressivos e com grande impacto na qualidade de vida do paciente, aumento da morbidade e piora significativa do prognóstico¹⁰.

Revisões sistemáticas demonstraram que não há evidências suficientes contra ou a favor dos benefícios potenciais associados a esses programas de rastreamento^{11,12}. No entanto, um estudo randomizado com mais de 96.000 participantes em Kerala, Índia, suporta a ideia que quando realizado numa população considerada de alto risco para o desenvolvimento do CEC, programas de rastreamento diminuem a mortalidade relacionada à doença, especialmente nos pacientes que fazem uso de tabaco e álcool⁸. Além disso, estudos sobre a eficácia dos programas de prevenção do câncer de boca no Brasil são escassos, sendo a maioria realizados na região sudeste do país^{4,10,13,14}. 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.

Desde 1993, a Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr –UNESP) realiza, ao menos uma vez por ano, Campanhas de Prevenção ao Câncer de Boca onde participantes voluntários são examinados clinicamente e fisicamente (palpação das cadeias de linfonodos do pescoço) por estudantes de Odontologia supervisionados por docentes da disciplina de Diagnóstico Bucal. A partir de 2000, como parte das CPCB, dentistas da rede pública de saúde de Araraquara e região (24 municípios pertencentes ao Departamento Regional de Saúde (DRS) III Araraquara) passaram por programa de

capacitação para diagnosticar DPMOs e câncer de boca, e os pacientes com suspeita dessas lesões são encaminhados ao SMB.

Neste estudo avaliaremos se pacientes diagnosticados com CEC de boca provenientes das CPCB possuem melhor prognóstico quando comparados a pacientes atendidos no SMB provenientes de outra origem no período 1993-2014. Além de elaborar um perfil dos pacientes diagnosticados com as DPMOs e CEC de boca nesse mesmo período.

O esclarecimento desta avaliação será fundamental para entendermos quais os direcionamentos, as abordagens a serem feitas pelos profissionais de saúde e estudantes da área da Odontologia durante as campanhas e quais políticas públicas devem ser ajustadas afim de melhorar a qualidade de vida e do prognóstico dos pacientes com DPMOs e CEC de boca.

MÉTODOS

Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP. CAAE: 55629816.1.0000.5416 (ANEXO A).

Desenho de estudo

Este estudo coorte retrospectivo avaliou todos os prontuários de pacientes diagnosticados com DPMOs e CEC de boca encaminhados pelas CPCB ou por outros profissionais/por conta própria no período de 1993 a 2014 ao SMB da FOAr-Unesp. Como câncer de boca consideramos lábios, mucosa jugal, gengivas, palato duro, palato mole, língua, rebordo alveolar, região retromolar e assoalho bucal. A partir do ano 2000, pacientes referenciados por cirurgões-dentistas da rede pública municipal da região atendida pela DRS III foram incluídos no grupo das CPCB, pois iniciou-se a implementação da capacitação desses profissionais pelo SMB da FOAr-Unesp para o diagnóstico das lesões pesquisadas.

Coleta de Dados

Dados referentes aos pacientes encaminhados ao SMB pelas CPCB no período de 1993-2014 foram recuperados da base de dados Epi Info™ e por meio de busca ativa dos prontuários do SMB FOAr. Pacientes com diagnóstico definitivo (histopatológico) de leucoplasia, líquen plano, queilite actínica (DPMOs) e/ou CEC de boca foram incluídos no estudo e tiveram preenchido um formulário pelos pesquisadores a fim de se estabelecer o perfil destes pacientes.

Para a coleta de dados dos pacientes encaminhados ao SMB por outros profissionais de saúde foi realizada uma busca ativa no arquivo de prontuários referente ao período de 1993-2014. Aqueles com diagnóstico histopatológico de DPMOs e/ou CEC passaram pelo mesmo processo do grupo de pacientes das CPCB.

O formulário pelos pesquisadores foi composto por (1) idade; (2) gênero; (3) exposição ao tabaco e álcool; (4) localização da lesão; (5) diagnóstico definitivo da lesão;

(6) tamanho do tumor; (7) linfonodos palpáveis; (8) tempo de procura do SMB; (9) tempo de acompanhamento no SMB; (10) tempo de surgimento de CEC em área de DPMO pré-existente (APÊNDICE A).

Todos os pacientes atendidos no SMB foram examinados e avaliados por alunos de Graduação ou Pós-Graduação por meio de inspeção intra e extraoral com espátulas de madeiras e luz apropriada com a Supervisão de docentes responsáveis pela área de Diagnóstico Bucal da FOAr-UNESP.

Critérios de Inclusão

Para os pacientes do grupo CPCB: (i) prontuários de pacientes que participaram das CPCB e foram encaminhados ao SMB entre 1993 a 2014, (ii) prontuários que continham em sua história clínica menção à participação nas CPCB ou a carta de encaminhamento do evento entre 1993 a 2014, (iii) prontuários de pacientes encaminhados por cirurgias-dentistas pertencentes à DRS III a partir de 2000, (iv) prontuários com diagnóstico definitivo (laudo histopatológico) de CEC e DPMOs citadas acima.

Para os pacientes do grupo SMB: (i) prontuários de pacientes encaminhados por outros profissionais de saúde ou se apresentaram ao SMB por vontade própria entre 1993 a 2014, (ii) prontuários que continham a carta de encaminhamento de outros profissionais ou menção a esse fato ou, ainda, que continham a informação que o paciente tenha se apresentado por conta própria entre 1993 a 2014, (iv) prontuários com diagnóstico definitivo (laudo histopatológico) de CEC e DPMOs citadas acima.

Critérios de Exclusão

Prontuários incompletos, que não seja possível identificar retornos e evolução clínica ao longo do tempo de acompanhamento no SMB, prontuários de pacientes provenientes das CPCB e de rotina do SMB que tenham sido diagnosticados com outras lesões e/ou não tenham diagnóstico definitivo das lesões estudadas foram excluídos da seleção.

Variáveis do Estudo

Características socioeconômicas e demográficas como idade, gênero, etnia estado civil, exposição ao tabaco e ao álcool (segundo relato do paciente) e lesão diagnosticada foram obtidas durante o preenchimento do prontuário.

Para poder avaliar se os pacientes diagnosticados com CEC de boca provenientes das CPCB tiveram um melhor prognóstico do que aqueles diagnosticados com a mesma lesão no SMB, as variáveis dependentes foram: tamanho do tumor observado clinicamente durante as consultas no SMB, segundo a classificação TNM para câncer de boca da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a União Internacional do Controle do Câncer (UICC)¹⁵ e a presença de linfonodos palpáveis clinicamente. A variável independente foi a participação ou não nas CPCB.

Análise estatística

A estatística descritiva dos dados coletados dos pacientes elegíveis para o estudo foi feita por meio de frequências absolutas, percentuais e médias. A comparação das

frequências entre os grupos foi realizada com o teste do qui-quadrado com o programa BioEstat 5.0. O nível de significância (α) empregado foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 5.471 participantes das CPCB entre os anos de 1993 a 2014, 640 foram encaminhados e atendidos no SMB da FOAr-Unesp. Destes, 484 foram excluídos do estudo pelos critérios pré-estabelecidos, dessa maneira, 176 prontuários foram incluídos na pesquisa. Dos selecionados, 66 eram do gênero feminino (37,5%) e 110 do gênero masculino (62,5%). A idade média foi de 57,8 anos ($\pm 12,9$), faixa de idade de 15-91 anos (mediana 58 anos). 147 participantes (83,5%) eram brancos.

10.705 prontuários de pacientes encaminhados por outros profissionais ou que se apresentaram por conta própria entre o mesmo período foram analisados, e destes, 10.227 foram excluídos, portanto, 478 prontuários foram incluídos no estudo. Os participantes desse grupo foram compostos por 218 (45,6%) mulheres e 260 (54,5%) homens. A idade média foi de 54,6 anos ($\pm 13,3$), faixa etária abrangendo de 17 a 100 anos (mediana 54 anos). Brancos eram 85,8% (410 participantes).

No período de 1993-2014, 199 casos de CEC foram diagnosticados pela FOAr – Unesp, sendo 65 provenientes das CPCB e 134 dos pacientes de rotina do SMB. A DPMO mais comum foi o líquen plano ($n=264$, 56,5%), seguida pela leucoplasia ($n=128$), sendo a queilite actínica a DPMO mais comum nos homens (76,0%).

A porcentagem de pacientes diagnosticados com CEC e leucoplasia pelas CPCB que fazem ou fizeram uso do tabaco foi de 83,1% e 89,5%, respectivamente. A exposição ao tabaco foi superior a 50,0% em todos os grupos estudados, enquanto apenas no grupo da CPCB a exposição ao álcool foi superior a 70,0%.

Os casos diagnosticados com CEC de boca foram avaliados segundo tamanho do tumor e presença de linfonodos palpáveis conforme tabela 1

Entre os anos de 1993-2014, 17 pacientes (3,7%) desenvolveram câncer de boca em áreas com DPMOs pré-existent, o líquen plano foi a DPMO mais prevalente na região anatômica de desenvolvimento dos CECs ($n=8$, 47,1%), totalizando 3,8% dos casos registrados. A tabela 2 resume os dados encontrados.

A partir dos anos 2000, ano do início da capacitação dos cirurgiões-dentistas da DRS III, nota-se um aumento na porcentagem de casos de CEC e diagnosticados pelas CPCB. No período de 2004 a 2014 o diagnóstico de câncer quase chega a 50,0%, contra menos de 20,0% do período anterior, entre todas as lesões identificadas nas CPCB. As DPMOs são maioria tanto no SMB quanto nas CPCB, sendo novos casos percentualmente semelhantes entre as DPMOs diagnosticadas pelo SMB entre os períodos estudado. A figura 1 demonstra essa relação.

O tempo de procura do SMB foi menor nos pacientes diagnosticados com CEC, menos de uma semana, enquanto que nos pacientes referenciados por outros profissionais aqueles posteriormente diagnosticados com leucoplasia procuraram o SMB em 1,5 semanas. Já no tempo de acompanhamento pacientes com CEC em ambos os grupos foram acompanhados, em média, por um menor período de tempo, 6 e 8 meses, respectivamente. Interessantemente, pacientes com queilite actínica do grupo das CPCB foram os que mais tempo foram acompanhados no SMB, 24 meses conforme observa-se na tabela 3.

DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar se os pacientes atendidos e diagnosticados com CEC de boca durante as CPCB realizadas pela FOAr-UNESP no período de 1993 a 2014 tiveram melhor prognóstico do que os pacientes de rotina do SMB da mesma instituição pelo mesmo período. Para isso, associamos a participação dos pacientes na CPCB com variáveis clínicas de tamanho do tumor e a presença de linfonodos palpáveis no exame físico. A interpretação dos resultados deve ser interpretada apenas para a população estudada.

O presente estudo mostra que não há diferença estatística significativa entre a participação nas CPCB com o tamanho do tumor e a presença de linfonodos palpáveis, dessa forma não é possível afirmar que as CPCB favorecem o diagnóstico lesões de CEC em estágios mais precoces do que aqueles pacientes que procuram a instituição após encaminhamento ou por conta própria, melhorando seu prognóstico. Não foi possível avaliar índices de mortalidade devido à falta de continuidade dos pacientes logo após seu diagnóstico.

Diferentemente do que se encontra na literatura, a taxa de diagnóstico de CEC em áreas previamente diagnosticadas com líquen plano foi de 3,8% na população estudada, um número maior do que a estimativa de 1% dos casos^{1,16}. Ainda, a principal localização de neoplasias associadas a essa DPMO é a língua¹⁷, porém em nosso estudo a região anatômica mais acometida foi o vermelhão do lábio inferior. Estas importantes divergências nos fazem acreditar que não seja possível afirmar que de fato houve transformação maligna dessa DPMO, pois pode ter havido uma confusão diagnóstica.

Para se entender melhor o motivo dessa suposta maior incidência de CECs em áreas de líquen plano, uma melhor definição das características histopatológicas e clínicas do líquen plano é necessária. Leucoplasia verrucosa proliferativa e leucoplasia são, por exemplo, associadas a características liquenóides^{16,17,18} e, portanto, contribuem para que o tema da transformação maligna do líquen plano continue controverso.

A Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial propõe o acréscimo de novos critérios diagnósticos para o líquen plano estabelecidos por Meij e van der Waal em 2003¹⁹ para se estabelecer um grupo mais homogêneo. Segundo este artigo recente, para se diagnosticar uma lesão como líquen plano deve-se preencher todos os requisitos clínicos e histopatológicos²⁰. Eles propõem como critério clínicos distribuição multifocal

e simétrica, lesões brancas e eritematosas no formato reticular, atrófico, erosivo, tipo placa ou bolhoso, essas lesões não podem estar localizadas exclusivamente em regiões em contato com restaurações metálicas ou de tabaco. Além disso, o surgimento das lesões não pode estar relacionado ao uso de medicamentos ou de produtos que contenham canela²⁰. Entre as características histopatológicas são consideradas infiltrado linfocitário em banda confinado na interface da lâmina própria do epitélio, degeneração hidrópica, exocitose linfocítica, ausência de displasia epitelial e mudança para um aspecto verrucoso da arquitetura epitelial²⁰.

Entre as limitações desse estudo estão o uso de dados secundários (prontuários), pois em alguns casos apresentam dados incompletos ou simplesmente não apresentam dados, e os resultados são limitados à população estudada. Ainda consideramos como limitação os exames físicos e intraorais terem sido realizados por pessoas diferentes ao longo do tempo, no entanto, todos os examinadores passaram por treinamento e são supervisionados por profissionais treinados e experientes em Estomatologia. Por fim, os dados coletados relacionados ao prognóstico, tamanho do tumor e presença de linfonodos são subjetivos, portanto, como forma de melhorar tais informações e coletar informações relacionadas ao tratamento, efeitos colaterais e continuidade do tratamento após encaminhamento ao oncologista, é necessário haver constante contato com o médico responsável e o paciente, mesmo com a dificuldade de se estabelecer tal relação. Com isso será possível obter-se um panorama completo do acompanhamento dos pacientes desde o diagnóstico até o tratamento final.

A identificação de uma maior quantidade de casos de CEC principalmente após a implementação do programa de capacitação sobre detecção precoce e prevenção do câncer de boca para dentistas da rede pública, é uma das principais modificações causadas pelas CPCB realizadas pela FOAr-Unesp no diagnóstico dessa doença. 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 são fatores primordiais no diagnóstico tardio¹³.

Acreditamos que uma forma de ampliar a eficiência do rastreamento para CEC e DPMOs seria difundir tanto quanto possível a capacitação dos cirurgiões-dentistas da rede pública de saúde, pois assim os mesmos funcionariam como multiplicadores do saber gerado no ambiente acadêmico, transferindo esse conhecimento de forma a gerar um impacto real na qualidade de vida da população em que atuam como agentes promotores de saúde bucal.

Programas de rastreamento demonstram redução nas taxas de mortalidade entre pessoas que fazem uso de tabaco e álcool³, principalmente porque eles são capazes de identificar em maior quantidade lesões classificadas como T1 e T2, melhor prognóstico quando comparadas a lesões mais avançadas²¹. Apesar de nossos dados serem insuficientes para saber a taxa de mortalidade dos participantes do estudo diagnosticados com CEC de boca, a maior parte de nossos casos, tanto advindos das CPCB quanto dos pacientes de rotina do SMB como T1 e T2 e sem linfonodos palpáveis.

O tempo de acompanhamento baixo dos casos de CEC quando comparado à outras DPMOs deve-se ao fato de nosso SMB não estar interligado a serviços de oncologia. Logo após o diagnóstico do paciente o mesmo é encaminhado à um cirurgião de cabeça e pescoço, retornando apenas quando o médico solicita adequação bucal pré-radioterapia. Como a maioria dos pacientes atendidos são de classe média baixa, muitos optam por apenas tratar a doença com o Oncologista, suspendendo os retornos periódicos para avaliação das condições bucais e efeitos colaterais dos tratamentos antineoplásicos. Essa ruptura no acompanhamento do paciente inviabiliza a coleta de dados referentes ao estadiamento clínico do paciente, tipo de tratamento que será realizado e possíveis efeitos colaterais. Todos esses quesitos também estão relacionados ao prognóstico dos pacientes com CEC, portanto, uma política de aproximação FOAr-Unesp com Serviços Oncológicos deve ser estabelecida para que o paciente tenha um acompanhamento global durante todo seu tratamento e após a finalização do mesmo. Não foi possível chegar a uma conclusão do motivo da queilite actínica diagnosticada nas CPCB terem um maior tempo de acompanhamento, o que, provavelmente, ocorreu ao acaso.

Apesar de tratar-se de um rastreamento oportunístico, ou seja, não haver uma busca ativa para que as pessoas compareçam às CPCB, a população examinada nesses 21 anos é composta pelo grupo de alto risco: homens, brancos, acima dos 40 anos, tabagistas e etilistas. Uma maior adesão aos programas de rastreamento pode ser alcançada quando realizado o convite direto (busca ativa) à população^{7,11}, o que poderia ser implementado como uma nova estratégia para chamar a atenção dos residentes do município de Araraquara/SP e região.

REFERÊNCIAS

1. 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: 503-15.
2. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
3. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol*. 2008; 44: 10-22.
4. Nemoto RP, Victorino AA, Pessoa GB, Cunha LLG, Silva JAR, Kanda JL, Matos LL. Oral cancer preventive campaigns: are we reaching the real target? *Braz Otorrinolaryngol*. 2015; 81(1): 44-9.
5. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, Moller H. 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: 677-83.

6. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009; 45: 317-23.
7. Monteiro LS, Salazar F, Pacheco JJ, Martins M, Warnakulasuriya. Outcomes of invitational and opportunistic oral cancer screening initiatives in Oporto, Portugal. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44: 145-52.
8. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, Rajan B. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365: 1927-33.
9. 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.
10. 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.
11. Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, Augustovski F. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess.* 2006; 10(14): 1-144.
12. 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.
13. 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. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2013; 18(12): 3461-73.
14. Martins JS, Abreu SCC, Araújo ME, Bourget MMM, Campos FL, Grigoletto MVD, Almeida FCS. 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.
15. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: Union for International Cancer Control (UICC). 8th ed. Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.
16. 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. doi: 10.1111/jop.12480. [Epub ahead of print]

17. 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.
18. 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.
19. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modification. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(9): 507-12.
20. 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.
21. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, Rajan B. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365: 1927-33.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes diagnosticados com CEC encaminhados das CPCB no SMB e encaminhados por outros profissionais de saúde ou por conta própria, no período de 1993-2014 ao SMB, Faculdade de Odontologia de Araraquara. Araraquara, 2016.

Parâmetros	CPCB (n=65)	SMB (n=134)	χ^2 (gl* =1)	p
	n (%)	n (%)		
Tamanho				
T1 + T2	39 (60,0)	83 (61,9)	0,760	0,3834
T3 + T4	15 (23,1)	22 (16,4)		
Tx	11 (16,9)	29 (21,6)		
Linfonodos Palpáveis				
Sim	27 (41,5)	66 (49,2)	0,587	0,4434
Não	38 (58,5)	68 (50,8)		

gl*: graus de liberdade

Tabela 2. Distribuição dos pacientes diagnosticados com CEC em área de DPMOs pré-existente encaminhados das CPCB no período e encaminhados por outros profissionais de saúde ou por conta própria, no período de 1993-2004 ao SMB, Faculdade de Odontologia de Araraquara. Araraquara, 2016.

Parâmetros	CEC em área de DPMO pré-existente (n=17)	
	CPCB (n=5)	SMB (n=12)
	n (%)	n (%)
Idade média (anos)	56,8	56,6
Gênero		
Feminino	3 (60,0)	5 (41,7)
Masculino	2 (40,0)	7 (58,3)
Exposição Tabaco		
Sim	4 (80,0)	7 (58,3)
Não	1 (20,0)	5 (41,7)
Exposição Álcool		
Sim	1 (20,0)	5 (41,7)
Não	4 (80,0)	7 (58,3)
DPM pré-existente		
Leucoplasia	2 (40,0)	3 (25,1)
Líquen Plano	1 (20,0)	7 (58,3)
Queilite Actínica	2 (40,0)	1 (8,3)
Outra	- (-)	1 (8,3)
Localização		
Gengiva	- (-)	3 (25,1)
Lábio inferior	3 (60,0)	4 (33,3)
Língua	1 (20,0)	2 (16,7)
Mucosa jugal	1 (20,0)	2 (16,7)
Palato duro	- (-)	1 (8,3)
Tempo médio de surgimento do CEC (meses)		
Total	58,1	43,0
Leucoplasia	71,0	32,0
Líquen Plano	59,0	58,0
Queilite Actínica	31,3	15,0
Outra	- (-)	2,0
Classificação T		
T1 + T2	1 (20,0)	8 (66,7)
T3 + T4	1 (20,0)	2 (16,7)
Tx	3 (60,0)	2 (16,7)
Linfonodos palpáveis		
Sim	1 (20,0)	- (-)
Não	4 (80,0)	12 (100,0)

Tabela 3. Distribuição dos pacientes encaminhados das CPCB encaminhados por outros profissionais de saúde no período de 1993-2014 ao SMB segundo tempo de procura após encaminhamento e acompanhamento no SMB, Faculdade de Odontologia de Araraquara. Araraquara, 2016.

Parâmetros	CPCB (n=176)	SMB (n=478)
	Média	Média
Tempo de procura do Serviço (semanas)*		
Total	2,1	1,9
CEC	0,9	1,5
Leucoplasia	2,0	2,5
Líquen Plano	3,8	1,8
Queilite actínica	3,0	2,6
Tempo de acompanhamento (meses)		
Total	15,0	16,0
CEC	6,0	8,0
Leucoplasia	21,0	16,0
Líquen Plano	19,0	23,0
Queilite actínica	24,0	8,0

*Pacientes que se apresentaram por conta própria não estão nessa contagem

Figura 1. Porcentagem de novos casos de CEC e DPMOs entre o período de 1993 a 2003 e 2004 a 2014, diagnosticados durante as CPCB e da rotina do SMB da FOAr-Unesp, Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP). Araraquara, 2016.



2.2 Publicação 2

Title: Prognostic value of SCC-Ag for head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis.*

Daphine Caxias Travassos,^a Darcy Fernandes,^a Elaine Maria Sgavioli Massucato,^b
Cláudia Maria Navarro,^b Andreia Bufalino,^b

^a Postgraduate Student, Department of Diagnosis and Surgery, São Paulo State University (Unesp), School of Dentistry, Araraquara, São Paulo, Brazil

^b Assistant Professor, Department of Diagnosis and Surgery, São Paulo State University (Unesp), School of Dentistry, Araraquara, São Paulo, Brazil

Running title: Prognostic value of SCC-Ag

Keywords: meta-analysis, squamous cell carcinoma antigen, head and neck squamous cell carcinoma, prognosis, tumor markers

Corresponding author: Andreia Bufalino, Department of Diagnosis and Surgery, São Paulo State University (Unesp), School of Dentistry, Araraquara, São Paulo, Brazil, CEP 14801-903, Tel No. +55 16 3301-6382, E-mail: andreiabufalino@foar.unesp.br

Funding: None

Conflict of interest: None declared.

Abstract

Background

Tumor markers have been identified to determine clinical stage, prognosis, treatment evaluation, predict relapses and overall survival. Considering this, several studies investigate the prognostic value of squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients. Nonetheless, opposed conclusions were observed. The aim of this study was to evaluate the prognostic value through association between of high SCC-Ag levels and clinicopathological features of HNSCC

Material and Methods

PubMed, SCOPUS, and Cochane Library were searched for relevant studies up to December 2015. Only English-language publications assessing clinicopathological features of HNSCC and prognostic significance of SCC-Ag in this disease were included. A meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software to clarify a possible association between SCC-Ag and clinical outcomes

Results

A total of ten studies met inclusion criteria, comprising 1374 cases of HNSCC. The results of the meta-analysis 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).

Conclusion

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 this correlation and confirm the findings due to sensitivity analysis results

Introduction

Head and neck cancer is the sixth most common type of cancer worldwide, and more of 90% accounts for squamous cell carcinoma (SCC) (1-2). Despite improvement in diagnosis and local disease management, long-term survival rates in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) have not increased significantly over last years (3-4). Clinical stage and regional lymph node metastasis are direct related to prognosis in HNSCC, however, not usually represent the real evolution of the disease (5).

Thus, tumor markers have been identified to determine clinical stage, prognosis, treatment evaluation, predict relapses, and overall survival (6). Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), originally purified from human uterine cervix SCC, is one of the first biomarkers measured in HNSCC (7-8). This protein is member of the serine protease inhibitors family (serpin) located at chromosome 18q21.3 (9-10) and transcribed by two highly homologous genes, SCCA1 and SCCA2 (11). Interestingly, serum SCC-Ag levels frequently decreases after tumor resection and increases when clinical relapses are observed (12-13).

To the best of our knowledge, no study has systematically evaluated the prognostic value of different SCC-Ag levels in patients with HNSCC. We designed a protocol providing guidelines for search strategy, data extraction, quality assessment, and statistical analysis. To provide better evidence of the clinical application of SCC-Ag in HNSCC, a meta-analysis was conducted to assess the correlation between SCC-Ag and prognosis value. This research followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis PRISMA checklist.

Material and Methods

Search strategy

We conducted a systematic literature search online PubMed, Cochrane Library, and SCOPUS database. Since SCC-Ag was first described in October 1977, were

searched studies from October 1977 to December 2015. Following search terms and combinations were used: [squamous cell carcinoma antigen], [SCCA1], [SCCA], [SCCA1/2], [SCC-Ag], [Serine protease inhibitor] OR [SERPIN] AND [oral squamous cell carcinoma], [oral cancer], [head and neck squamous cell carcinoma] or [head and neck cancer]. Citation lists from all retrieved studies were used to identify other relevant publications. Review articles were also scanned to identify additional eligible studies. Title and abstract of each identified study were scanned to exclude any irrelevant publications.

Selection criteria

The inclusion criteria for our systematic review were (a) articles published in English; (b) studies approaching SCC-Ag levels in human HNSCC; (c) prognostic assessment relative to SCC-Ag; (d) articles presenting sufficient data to enable estimation of an odds ratio (OR); and (e) articles published as original research.

Criteria for excluding studies were (a) animal experiments; (b) reviews or comments, (c) article published by the same author or groups with duplication of the patient data; (d) articles that were not relevant to the present analysis; (e) studies presenting data mistakes; and (f) studies with less than 50 patients.

Data extraction

Firstly, based on the title and/or abstract two authors independently excluded irrelevant articles. Then, the full-text of remaining publications was assessed by two authors to review information according to the inclusion and exclusion criteria, and disagreement was resolved by a third author. Two independent authors extracted all data of eligible publications. The following information were extracted from the

retrieved papers: author, year, country, recruitment period, number of patients, age range, tumor site, specimen analyzed, detection method, antibody source, cut-off value, and follow-up time. Subsequently, the following information were extracted to clarified the association between the SCC-Ag level and clinicopathological parameters, including the gender, smoking status, histological grade according to the World Health Organization (WHO), tumor size, lymph node metastasis, TNM stage based on the American Joint Committee on Cancer (AJCC), disease-free survival (DSF), and overall survival (OS). Since studies presented different follow-up time, both DFS and OS were standardized to include 3-years of follow-up in all studies. For articles that did not showed 3-year DFS and OS rate, Kaplan-Meier curves were read using GetData Graph Digitizer 2.26 software (<http://getdatagraph-digitizer.com>).

Quality assessment

Currently quality assessment scales do not present specifics criteria to evaluate articles as the ones included in this systematic review. Hence, a predefined form was adapted from a previous study (14). The proposed form was composed of eight criteria, values ranged from 0 to 8 dots. A minimum 50% score indicated the included studies that successfully achieved these established quality criteria.

Statistical analysis

The software Review Manager 5.3 was used to evaluate the association between SCC-Ag and clinicopathological features for HNSCC. Analysis of pooled proportions was performed using the Mantel-Haenszel. Results were expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). When there was no evidence of significant

heterogeneity ($P > 0,10$ and/or $I^2 < 50\%$) a fixed-effects model was adopted. On the other hand, a random-effects model was used.

To further confirm the stability of the results a subgroup analysis was performed according to three aspects: antibody source (Dainabot, Abbot or Not specified), and cut-off value (≥ 2 ng/ml or ≤ 1.6 ng/ml). Additionally, in order to evaluate the influences of individual article effects a sensitivity analysis (“Remove-One”) was performed using the Comprehensive Meta-Analysis software version 3.0. All P values above are two tailed and $P < 0.05$ was considered significant.

To estimate publication bias the Egger’s test was used ($P < 0.05$ was considered significant). If the publication bias was confirmed, the “Trim-and-Fill” method was applied to adjust the funnel plot asymmetry (15).

Results

Search results

A total of 3.847 articles were selected for the systematic review, of them 919 from PubMed, 36 from Cochrane Library, and 2.892 from SCOPUS databases. Out of this total, 174 were duplicated articles, 3.633 were excluded after reading the title and abstract, and 3 articles were excluded because it was not possible access full-text. Thirty-seven articles were fully reviewed and reasons for exclusion were: (a) studies with repeated data from the same or similar population ($n=1$); (b) incomplete data ($n=9$); (c) mistaken data ($n=1$); (d) incomplete data and small sample ($n=7$); (e) small sample ($n=8$); and (f) SCC-Ag mRNA expression ($n=1$). Two studies of the same research group showed data from similar subjects (5, 16), in this case, the most recent and complete article was included. Moreover, another study presented data

inconsistency and was excluded (17). Eventually, ten publications met the criteria for qualitative and quantitative synthesis in Fig. 1 (5-6, 8, 12, 18-23).

Characteristics of eligible studies

The main characteristics of the eligible studies are summarized in Table 1. The total number of patients was 1,374, four articles were from Asian and six from non-Asian ethnicity. Six studies were composed by HNSCC, two by larynx SCC, and two include only oral SCC patients. All studies analyzed serum sample, detection method included were radioimmunoassay (RIA), and microparticle enzyme immunoassay (MEIA). The cut-off value and follow-up time varied among them. The quality assessment score may be seen in Table 2.

Correlation of SCC-Ag and clinicopathological features

The association between SCC-Ag and several clinicopathological parameters are illustrated in Fig. 2 and 3. Meta-analysis results showed that high SCC-Ag levels was correlated to gender (pooled OR = 2.99, 95% CI 1.18 - 7.57, $P = 0.02$ fixed-effect), T3 + T4 tumor size (pooled OR = 2.42, 95% CI 1.14 - 5.14, $P = 0.002$ random-effect), lymph node metastasis (pooled OR = 2.51, 95% CI 1.21 - 5.18, $P = 0.01$ random-effect), advanced TNM stages (pooled OR = 3.18, 95% CI 1.88 - 5.38, $P < 0.0001$ random-effect), and relapse (pooled OR = 1.96, 95% CI 1.02 - 3.76, $P = 0.04$ random-effect). However, high SCC-Ag levels was not correlated to smoking status (pooled OR = 1.08, 95% CI 0.15 - 7.55, $P = 0.94$ random-effect), histological grade (pooled OR = 1.28, 95% CI 0.68 - 2.42, $P = 0.44$ fixed-effect), and overall survival (pooled OR = 1.70, 95% CI 0.97 - 2.99, $P = 0.07$ random-effect).

Sensitivity analysis

To explain the heterogeneity found smoking status, tumor size, lymph node metastasis, TNM stage, DFS, and OS a sensitivity analysis was performed through subgroup and meta-regression analysis. Subgroup and meta-regression analysis resulted in the same conclusions for smoking status, TNM status, and OS. On the other hand, tumor size, and lymph node metastasis detected differences in both analysis when compared to previous results. In addition, subgroup analysis showed that there was no significant difference between relapse and no relapse in high SCC-Ag levels patients.

Publication bias

Egger's test was performed to evaluate publication bias in Table 3. Publication bias was found in TNM stage ($P = 0.0092$), however, other clinicopathological parameters did not show evidence of publication bias. During the "trim-and-fill" adjustment method, we removed the article that had the smallest number of patients²¹. The adjusted summary revealed significant difference between I + II or III + IV stages in high SCC-Ag levels patients ($OR = 3.11$, 95% CI 1.71 - 5.64, $P = 0.0002$). Then we added a study with opposite conclusion. This adjusted summary confirmed significant difference between I + II or III + IV stages in high SCC-Ag levels patients ($OR = 2.77$, 95% CI 1.60 - 4.80, $P = 0.0003$), suggesting that the removed study was responsible for the publication bias.

Discussion

Previous studies have shown that SCC-Ag promotes tumorigenesis by inhibiting apoptosis or increasing cell migration after stimulation by epidermal growth factor and plays a role in tumor invasion and metastasis (13). Hence, SCC-Ag has been

known for its effective use as a marker for SCC, due to its high levels in patient's serum. Research groups have been investigating the relationship between SCC-Ag levels and clinicopathological features of HNSCC patients. However, significant discrepancies were found among all studies about this subject; thereby a quantitative aggregation was necessary (5-6, 8, 12, 18-23). To the best of our knowledge, the present systematic review and meta-analysis are the first to estimate the association between SCC-Ag and clinicopathological features in HNSCC.

Elevated SCC-Ag levels have been correlated with some clinicopathological characteristics such as clinical stage, tumor size, lymph node metastasis, tumor depth (≥ 10 mm vs. < 10 mm), tumor invasiveness, recurrence, disease-free and overall survival in HNSCC patients (5, 13, 16, 19). The present results indicate that high SCC-Ag levels in serum is positively associated with gender (male), tumor size (T3 + T4), and lymph node metastasis, TNM stage (III + IV) in HNSCC patients. This trend suggests that SCC-Ag may behave as a prognostic factor for predicting outcomes of HNSCC evolution. Therefore, our data imply that aberrant SCC-Ag levels may indicate tumor development, progression and useful to identify poor prognosis in HNSCC patients.

Nonetheless, our conclusion regarding tumor size and lymph node metastasis should be interpreted with caution, considering instabilities revealed by sensitivity analysis. Subgroup analysis for tumor size showed no statistically difference for cut-off ≥ 2.0 ng/ml and antibody source (Dainabot), as for lymph node metastasis and relapse instability was observed in cut-off ≤ 1.6 ng/ml and in the same antibody source as the latter. We believe that the use of SCC-Ag as tumor biomarker can experience intervention depending on the method employed to detect the protein presence.

Publication bias was only found in the TNM stage. A trim-and-fill adjustment method was done where the study with the smallest number of patients was excluded. After adjustments, results were considered steady, in this manner, we recognized that this specific article caused bias. However, we would like to emphasize that Egger's test should be ideally applied to meta-analyzed groups consisted of more than 10 articles. Hence, bias found in our research may be related to the few studies included in this group.

Due to the positive association between high SCC-Ag levels and gender, our group suggests that distinct cut-offs must be defined for males and females, moreover, we believe that the instability results for some parameters may be caused by the absence of pre-determined cut-offs according to gender. For that reason, we also propose that new studies should be engaged in order to determine individuals cut-offs and possible relation within elevated SCC-Ag levels and age range, this latter have not been enrolled in the literature.

Correlation between high SCC-Ag level and relapse is been related to the molecular role of SCC-Ag on protection against tumor cell apoptosis (5, 12-13, 16, 21, 23). Our research showed correlation between high SCC-Ag level and relapse. Nonetheless, this should be carefully considered due to the small number of publications that met our criteria. Thus, more prospective studies are needed to draw a definite conclusion.

Our study has some limitations. First, this systematic review included only English studies and all total number of include studies was relatively small. Thus, these factors might have affected sensitivity analysis results. Second, since no clear guideline is available regarding a specific detection method and a cut-off value for SCC-Ag levels

in serum, methodological assessment differs among all studies. Observed heterogeneity may be explained by this inconsistency. Hence, standardized methods and cut points that classify SCC-Ag serum levels as “positive” or “negative” are urgently needed.

In summary, this study showed a significant correlation between elevated SCC-Ag levels and male gender, and advanced TNM stage. Therefore, cautious interpretations are required when it comes to tumor size and lymph node metastasis. These results may consistently indicate that high SCC-Ag levels could provide prognostic value information for particular features in HNSCC patients. However, further studies are required with larger patient samples, unified methods and determined cut-off levels to detect SCC-Ag, follow-up time and survival events, to confirm the findings of the present meta-analysis.

References

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
2. Mao L, Hong WK, Papadimitrakopoulou VA. Focus on head and neck cancer. *Cancer Cell.* 2004 Apr;5(4):311-6.
3. Duffy SA, Taylor JM, Terrell JE, Islam M, Li Y, Fowler KE, Wolf GT, Teknos TN. Interleukin-6 predicts recurrence and survival among head and neck cancer patients. *Cancer.* 2008 Aug 15;113(4):750-7.
4. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol.* 2008; 44: 10-22.
5. Huang SF, Wei FC, Liao CT, Wang HM, Lin CY, Lo S, Huang JJ, Chen IH, Kang CJ, Chien HT, Chen HH. Risk stratification in oral cavity squamous cell carcinoma

- by preoperative CRP and SCC antigen levels. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov;19(12):3856-64
6. Kandiloros D, Eleftheriadou A, Chalastras T, Kyriou L, Yiotakis I, Ferekidis E. Prospective study of a panel of tumor markers as prognostic factors in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Med Oncol*. 2006;23(4):463-70.
 7. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1977 Oct;40(4):1621-8.
 8. 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.
 9. Schneider SS, Schick C, Fish KE et al. A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3147–51.
 10. Koning PJA, Bovenschen N, Leusink FKJ, Broekhuizen R, Quadir R, van Gemert JTM, Hordijk GJ, Chang WSW, van der Tweel I, Tilanus MGJ, Kummer JA. Downregulation of SERPINB13 expression in head and neck squamous cell carcinomas associates with poor clinical outcome. *Int J Cancer*. 2009; 125: 1542-50.
 11. 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: 165-72.
 12. Yasumatsu R, Nakashima T, Kuratomi Y et al. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract. *Cancer* 2002; 94: 152–8.

13. 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 Jul 25;9(7):e103265.
14. De Graeff P, Crijns APG, Jong S, Boozen M, Post WJ, Vries EGE, van der Zee AGJ, de Bock GH. Modest effect of p53, EGFR and HER-2/neu on prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009; 101(1): 149-59.
15. Duval S, Tweedie R. “Trim and fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis. *J Am Stats Association*. 2000;95(449):89–98.
16. Lin WH, Chen IH, Wei FC, Huang JJ, Kang CJ, Hsieh LL, Wang HM, Huang SF. Clinical significance of preoperative squamous cell carcinoma antigen in oral-cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2011 May;121(5):971-7.
17. Tsuji T, Sasaki K, Shinozaki F. An expression of squamous cell carcinoma-related antigen in oral cancers. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1989 Aug;18(4):241-3.
18. Yamanaka N, Himi T, Harabuchi Y, Hoki K, Kataura A. Soluble immune complexes and squamous cell carcinoma-related antigens in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 1988; 62: 1932-8.
19. Eibling DE, Johnson JT, Wagner RL, Su S. SCC-RIA in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 1989 Feb;99(2):117-24.
20. Lara PC, Cuyás JM. The role of squamous cell carcinoma antigen in the management of laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Cancer*. 1995; 76(5): 758-64.
21. Lachowicz MA, Hassmann-Poznańska E, Kozłowski MD, Rzewnicki I. Squamous cell carcinoma antigen in patients with cancer of the larynx. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999 Aug;24(4):270-3.

22. Makrantonakis P, Pectasides D, Aggouridakis C, Visvikis A, Daniilidis J, Fountzilas G. Squamous cell carcinoma antigen, circulating immune complexes, and immunoglobulins in monitoring squamous cell carcinoma of head and neck: a study of the hellenic co-operative oncology group (HeCOG). *Am J Clin Oncol*. 1999; 22(6): 542-9.
23. Kimura Y, Fujieda S, Takabayashi T, Tanaka T, Sugimoto C, Saito H. Conventional tumor markers are prognostic indicators in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett*. 2000 Jul 31;155(2):163-8.

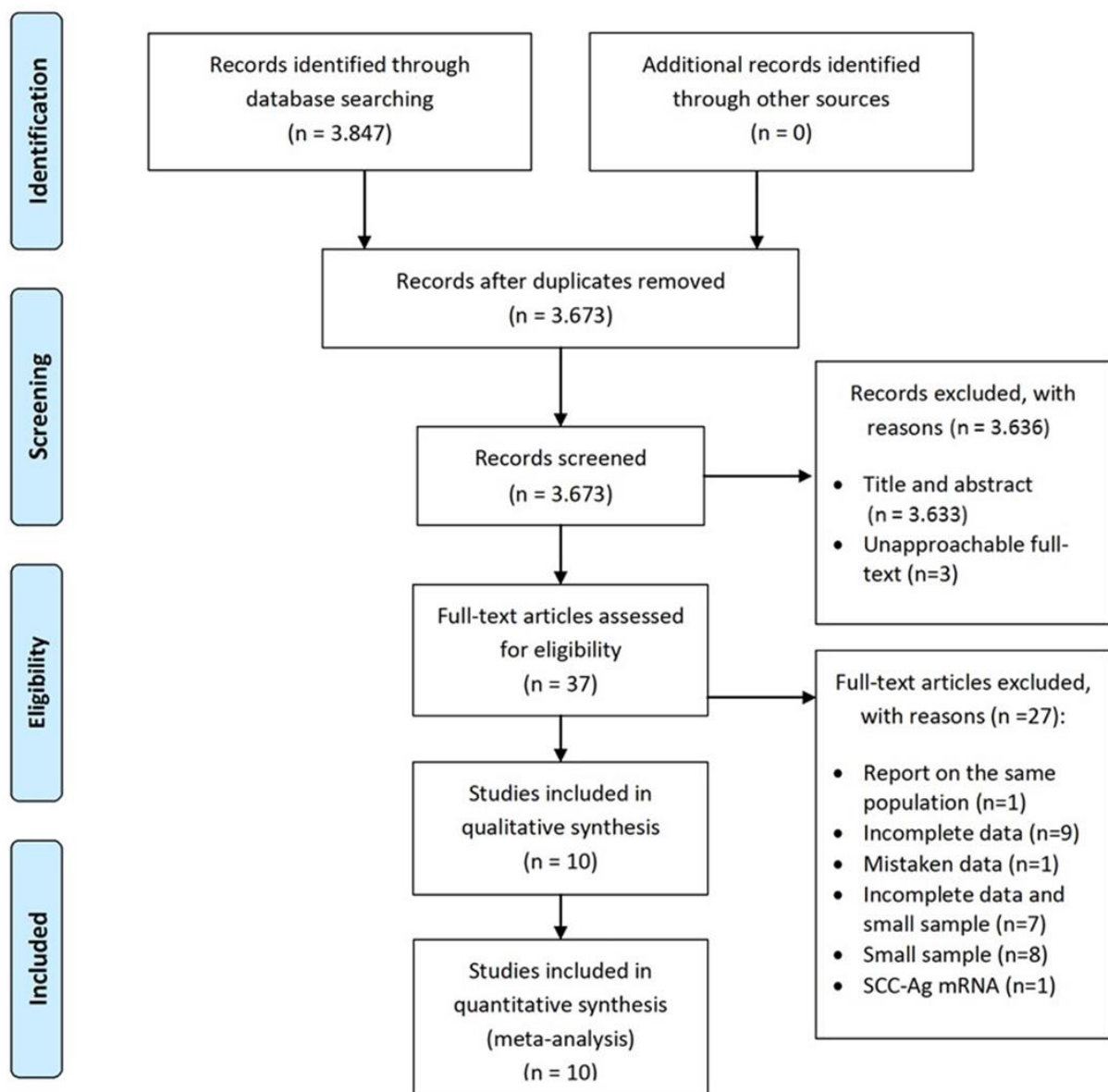


Figure 1. Flow diagram of the literature filtering, 10 studies are identified for analysis.

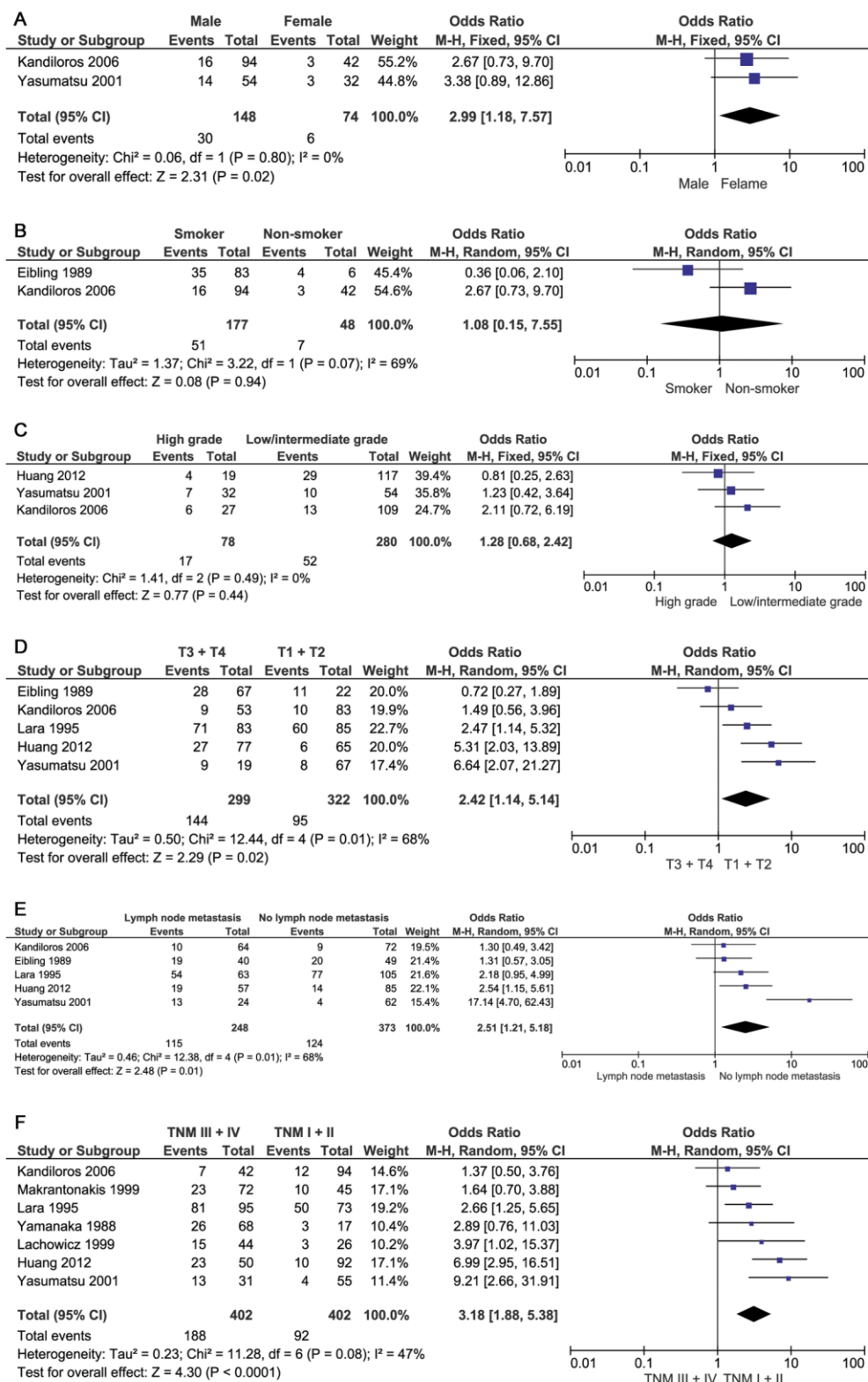


Figure 2. Forest plot of pooled OR was assessed between high SCC-Ag levels and clinicopathological features. (A) gender; (B) smoking status; (C) histological grade; (D) tumor size; (E) lymph node status; and (F) TNM stage.

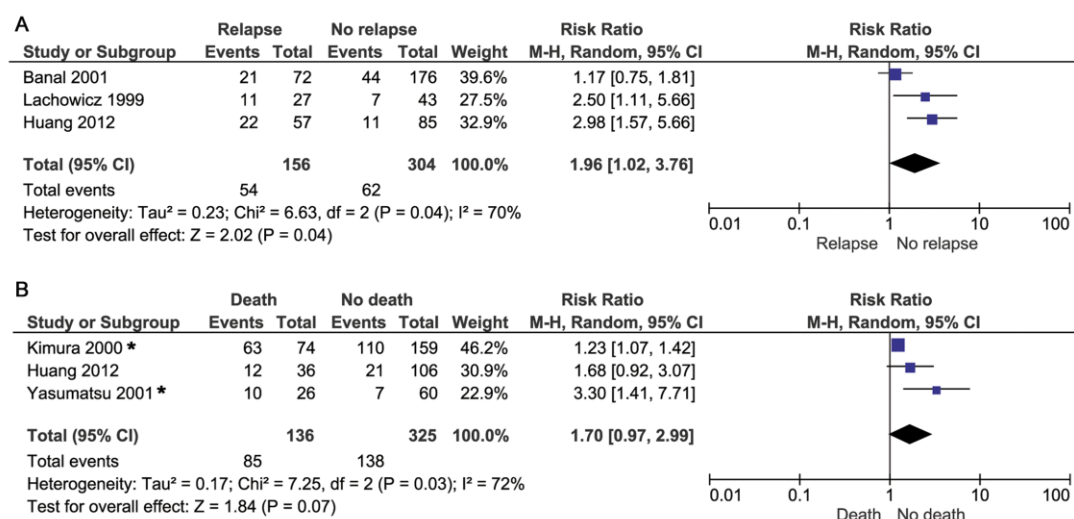


Figure 3. Forest plot of high SCC-Ag levels and 3-year DFS rate (A), and 3-year OS rate (B). *Data read by GetData Graph Digitizer.

Table 1. Summary of the characteristics of included studies.

Study		Year	Country	Recruitment period	Number of patients	Age range (years)	Tumor site	Specimen analyzed	Detection method	Antibody source	Cut-off value	Follow-up time
#1	Yamanaka [18]	1988	Japan	ND	85	16-78	HNSCC	Serum	RIA	Dainabot	2,5 ng/ml	6-15 months
#2	Eibling [19]	1989	USA	ND	89	27-93	HNSCC	Serum	RIA	Dainabot	2,0 ng/ml	>24 months
#3	Lara [20]	1995	Spain	1990-1993	168	59±9,6§	LSCC	Serum	MEIA	Abbott	1,5 ng/ml	≤36 months
#4	Lachowicz [21]	1999	Poland	1991-1992	70	39-80	LSCC	Serum	MEIA	ND	1,5 ng/ml	26-37 months
#5	Makrantonakis [22]	1999	Greece	1990-1993	117	25-79	HNSCC	Serum	MEIA	Abbott	2,0 ng/ml	ND
#6	Kimura [23]	2000	Japan	1983-1995	233	ND	HNSCC	Serum	RIA	Dainabot	1,5 ng/ml	36-60 months
#7	Yasumatsu [12]	2001	Japan	1991-1995	86	24-83	OSCC	Serum	RIA	Dainabot	1.5 ng/ml	3-108 months
#8	Banal [8]	2001	France	1994-1997	248	59±11§	HNSCC	Serum	RIA	Dainabot	1,5 ng/ml	2-3.208 days
#9	Kandiloros [6]	2006	Greece	ND	136	ND	HNSCC	Serum	MEIA	Abbott	1.6ng/ml	ND
#10	Huang [5]	2012	China	2008-2011	142	27-75	OSCC	Serum	MEIA	Abbott	2.0ng/ml	3 years

ND: Not document; §: Mean ± SD; HNSCC: Head and neck squamous cell carcinoma; LSCC: Larynx squamous cell carcinoma; OSCC: Oral squamous cell carcinoma; RIA: Radioimmunoassay; MEIA: Microparticle enzyme immunoassay.

Table 2. Criteria for quality assessment of eligible studies.

Quality assessment items	Study									
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
1. Is the population under study defined with in- and exclusion criteria?										●
2. Were patient data prospectively collected?	●	●	●	●	●	●	●	●		
3. Are the main prognostic patient and tumor characteristics presented? ¹	●	●	●	●	●		●	●	●	●
4. Is the method used for determination of SCC-Ag specified?										
4.1 Criteria for RIA/MEIA:										
a) Is the antibody used specified?	●	●	●		●	●	●	●	●	●
b) Are control samples and a cut-off value for positive expression specified?	●		●	●		●	●		●	
4.2 Criteria for qRT-PCR:										
a) Is the RNA isolation method and cDNA synthesis specified?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b) Is the PCR protocol specified? ²	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. Is the study endpoint defined?			●	●	●	●	●	●	●	●
6. Is the time of follow up specified?	●	●	●	●	●	●	●	●		●
7. Is loss during analysis or follow up described?	●	●	●	●	●	●	●	●		●
SCORE (0-8)	6	5	7	6	6	6	7	6	4	6

¹At least four of the following characteristics: age at diagnosis, TNM stage, tumor site, differentiation grade, relapse or death related to disease; ²At least the primers used and the annealing temperature or number of cycles. Adapted from De Graeff et al. 2009.

Table 3. Egger's test of funnel plot asymmetry.

Clinicopathological parameters	p value
Tumor size ²	0.6372
Lymph node status ³	0.5242
TNM stage ⁴	0.0092

¹T3 + T4 vs T1 + T2; ²Lymph node vs No lymph node; ³TNM III + IV vs TNM I + II.

Table S1. Results of subgroup analysis.

Stratified analysis	No. of studies	Odds Ratio		Model	Heterogeneity	
		OR (95% CI)	P		I ² (%)	P
Smokers vs Non-Smokers						
Antibody source						
Dainabot	1	0.36 [0.06, 2.10]	0.26	/	/	/
Abbot	1	2.67 [0.73, 9.70]	0.14	/	/	/
Cut-off						
≥2.0 ng/ml	1	0.36 [0.06, 2.10]	0.26	/	/	/
≤1.6 ng/ml	1	2.67 [0.73, 9.70]	0.14	/	/	/
T3+T4 vs T1+T2						
Antibody source						
Dainabot	2	2.13 [0.24, 18.88]	0.50	Random	88	0.004
Abbot	3	2.76 [1.68, 4.55]	<0.0001	Fixed	41	0.18
Cut-off						
≥2.0 ng/ml	2	1.95 [0.27, 13.96]	0.50	Random	88	0.004
≤1.6 ng/ml	3	2.55 [1.50, 4.34]	0.0005	Fixed	47	0.15
Lymph node vs No lymph node						
Antibody source/qRT-PCR						
Dainabot	2	4,52 [0.36, 55.94]	0.24	Random	91	0.001
Abbot	3	2.02 [1.24, 3.30]	0.005	Fixed		0.56
Cut-off						
≥2.0 ng/ml	2	1.85 [1.04, 3.29]	0.04	Fixed	20	0.26
≤1.6 ng/ml	3	3.38 [0.90, 12.79]	0.07	Random	81	0.006

Table S1. (continue).

Stratified analysis	No. of studies	Odds Ratio		Model	Heterogeneity	
		OR (95% CI)	P		I ² (%)	P
TNM III + IV vs TNM I + II						
Antibody source						
Dainabot	2	5.17 [2.06, 12.96]	0.00005	Fixed	36	0.21
Abbot	4	2.60 [1.30, 5.19]	0.007	Random	61	0.05
Not informed	1	3.97 [1.02, 15.37]	0.05	/	/	/
Cut-off						
≥2.0 ng/ml	3	3.25 [1.25, 8.42]	0.02	Random	64	0.06
≤1.6 ng/ml	4	2.99 [1.84, 4.87]	<0.00001	Fixed	47	0.13
Relapse vs no relapse						
Antibody source						
Dainabot	1	1.17 [0.75, 1.81]	0.49	/	/	/
Abbot	1	2.98 [1.57, 5.66]	0.0008	/	/	/
Not informed	1	2.50 [1.11, 5.66]	0.03	/	/	/
Cut-off						
≥2.0 ng/ml	1	2.98 [1.57, 5.66]	0.0008	/	/	/
≤1.6 ng/ml	2	1.40 [0.95, 2.05]	0.09	Fixed	62	0.11
Death vs no death						
Antibody source						
Dainabot	2	1.86 [0.66, 5.21]	0.24	Random	83	0.02
Abbot	1	1.68 [0.92, 3.07]	0.09	/	/	/
Cut-off						
≥2.0 ng/ml	1	1.68 [0.92, 3.07]	0.09	/	/	/
≤1.6 ng/ml	2	1.86 [0.66, 5.21]	0.24	Random	83	0.02

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 Cyclyn 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.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Formulário de coleta de dados

FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO NO SERVIÇO DE ESTOMATOLOGIA DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS ORAIS E CÂNCER DE BOCA

Nome: _____

Queixa Principal: _____

História Clínica:

1. Status do paciente

- [0] não consta
- [1] em acompanhamento
- [2] encaminhado
- [3] óbito
- [4] abandonou
- [5] dispensado

2. Gênero

- [0] não consta
- [1] feminino
- [2] masculino
- [3] outro

3. Idade

_____ anos (quando do encaminhamento ao SMB)

4. Etnia

- [0] não consta
- [1] branco
- [2] negro
- [3] mestiço
- [4] amarelo

5. Estado Civil

- [0] não consta
- [1] solteiro(a)
- [2] casado(a)
- [3] viúvo(a)
- [4] divorciado(a)

6. História Médica

1. Está em tratamento médico?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
2. Faz exame complementar de rotina?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
3. Faz regime alimentar?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
4. Faz uso de medicamentos?	[0] não consta	[1] sim	[2] não

Especificar _____

7. Problemas de Saúde

1. Cardiovascular	[0] não consta	[1] sim	[2] não
2. Endócrino	[0] não consta	[1] sim	[2] não
3. Imunológico	[0] não consta	[1] sim	[2] não
4. Hematológico	[0] não consta	[1] sim	[2] não
5. Neurológico	[0] não consta	[1] sim	[2] não
6. Psiquiátrico	[0] não consta	[1] sim	[2] não
7. Respiratório	[0] não consta	[1] sim	[2] não
8. Gastrointestinal	[0] não consta	[1] sim	[2] não
9. Músculo/Esquelético	[0] não consta	[1] sim	[2] não
10. Pele	[0] não consta	[1] sim	[2] não
11. Não apresenta problemas	[0] não consta	[1] sim	[2] não
12. Doenças Sexualmente Transmissíveis	[0] não consta	[1] sim	[2] não
13. Histórico de Doenças na Família	[0] não consta	[1] sim	[2] não

Especificar _____

Outros problemas de saúde _____

8. Questionário de Saúde Bucal

1. Escova os dentes?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
2. Passa fio dental?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
3. Escova a língua?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
4. Sente os dentes amolecidos?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
5. Sente ardência bucal?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
6. A gengiva sangra?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
7. Sente halitose?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
8. Alteração do paladar?	[0] não consta	[1] sim	[2] não
9. Faz bochechos diários?	[0] não consta	[1] sim	[2] não

Especificar o produto _____

9. Vícios

1. Fuma	[0] não consta	[1] sim	[2] não
2. Ex-fumante	[0] não consta	[1] sim	[2] não

Por quanto tempo fumou/fuma? _____

Há quanto tempo deixou de fumar? _____

Que tipo? _____
 Quantidade diária _____

3. Ingestão de álcool [0] não consta [1] sim [2] não
 4. Ex-alcoolista [0] não consta [1] sim [2] não

Por quanto tempo bebeu/bebe? _____
 Há quanto tempo deixou de beber? _____
 Que tipo? _____
 Quantidade diária _____

5. Usa outro tipo de drogas? [0] não consta [1] sim [2] não
 Qual o tipo? _____

10. Uso de prótese dentária

[0] não consta [1] sim [2] não

Há quanto tempo usa prótese? _____
 Qual o tipo de prótese? _____
 Quantos tempo possui a prótese mais recente? _____

11. Acompanhamento no Serviço de Medicina Bucal (SMB)

PARA PACIENTES ENCAMINHADOS AO SMB POR OUTROS PROFISSIONAIS OU QUE SE APRESENTARAM POR CONTA PRÓPRIA

Profissionais previamente consultados [0] não consta [1] sim [2] não

Se sim:

Dentista particular [0] não consta [1] sim [2] não
 Dentista rede pública [0] não consta [1] sim [2] não
 Médico particular [0] não consta [1] sim [2] não
 Médico rede pública [0] não consta [1] sim [2] não

Outro _____

Data do encaminhamento ao SMB ____/____/____

Primeira Consulta no SMB ____/____/____

Tempo de procura pelo SMB após encaminhamento (em semanas) _____

Diagnóstico Inicial _____

Última Consulta no SMB ____/____/____

Tempo de acompanhamento no SMB ____ meses

PARA PACIENTES ENCAMINHADOS AO SMB PELAS CAMPANHAS DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DE BOCA

Tempo de procura pelo SMB após encaminhamento (em semanas) _____

Diagnóstico Inicial _____

Última Consulta no SMB ____/____/____

Tempo de acompanhamento no SMB ____ meses

PARA AMBOS

Transformação maligna [0] não informado [1] sim [2] não Data ____/____/____

Tempo (em semanas) entre a 1ª consulta no SMB e a transformação maligna _____

DPM pré-existente:

LEUCOPLASIA [1] sim [2] não

ERITROPLASIA [1] sim [2] não

LÍQUEN PLANO [1] sim [2] não

QUEILITE ACTÍNICA [1] sim [2] não

Diagn. Preexistente [1] campanha [2] consulta a outro profissional [3] SMB

Biópsia anterior [1] sim [2] não

Lesões multifocais [1] sim [2] não

Sintomatologia [1] sim [2] não

Região anatômica:

lábio superior – semimucosa [1] sim [2] não

lábio inferior – semimucosa [1] sim [2] não

lábio superior – mucosa [1] sim [2] não

lábio inferior – mucosa [1] sim [2] não

mucosa jugal E [1] sim [2] não

mucosa jugal D [1] sim [2] não

comissura labial E [1] sim [2] não

comissura labial D [1] sim [2] não

palato duro [1] sim [2] não

palato mole [1] sim [2] não

pilar anterior da orofaringe [1] sim [2] não

língua (dorso) [1] sim [2] não

língua (borda lateral E) [1] sim [2] não

língua (borda lateral D) [1] sim [2] não

língua (base) [1] sim [2] não

língua (ventre)	[1] sim	[2] não
assoalho de boca	[1] sim	[2] não
região retromolar E	[1] sim	[2] não
região retromolar D	[1] sim	[2] não
gingiva superior unilateral	[1] sim	[2] não
gingiva superior bilateral	[1] sim	[2] não
gingiva inferior unilateral	[1] sim	[2] não
gingiva inferior bilateral	[1] sim	[2] não
rebordo alveolar unilateral	[1] sim	[2] não
rebordo alveolar bilateral	[1] sim	[2] não
fundo de sulco	[1] sim	[2] não

Tamanho da maior lesão em milímetros _____

Presença de linfonodos palpáveis [1] sim [2] não

Fotografia [1] sim [2] não

Número de retornos ao SMB: ____

Número de biópsias realizadas ____

12. Diagnóstico Definitivo

Carcinoma	[1] sim	[2] não
Eritroplasia	[1] sim	[2] não
Eritroleucoplasia	[1] sim	[2] não
Leucoplasia	[1] sim	[2] não
Líquen Plano	[1] sim	[2] não
Queilite Actínica	[1] sim	[2] não
Outros _____		

13. Presença de Displasia

[1] sim [2] não Qual Grau? _____

Presença de atipia [1] sim [2] não

14. Classificação TNM para CEC (para pacientes que já chegaram ao Serviço com suspeita de neoplasia maligna)

T [x] N [x] M [x]

T [0] N [0] M [0]

T [1] N [1] M[1]

T [2] N [2]

T [3]

T [4]

15. Classificação TNM para lesões que malignizaram ao longo do acompanhamento no SMB

T [x] N [x] M [x]

T [0] N [0] M [0]

T [1] N [1] M[1]

T [2] N [2]

T [3]

T [4]

16. Tratamento

Cirurgia [0] não consta [1] sim [2] não

Radioterapia [0] não consta [1] sim [2] não

Quimioterapia [0] não consta [1] sim [2] não

Apenas para radioterapia e quimioterapia:

Quantas sessões? _____

Qual dosagem? _____

Qual medicamento utilizado? _____

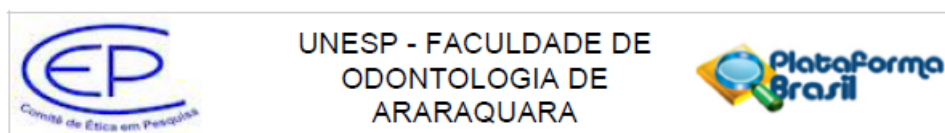
17. Efeitos Colaterais

[0] não consta [1] sim [2] não

Quais? _____

ANEXO

ANEXO A – Certificado do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia das campanhas de prevenção ao câncer de boca: estudo retrospectivo

Pesquisador: Cláudia Maria Navarro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55629816.1.0000.5416

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.610.907

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional (sem intervenção direta aos pacientes), retrospectivo, que tem como objetivo analisar os dados populacionais por meio de prontuários da FOAr-UNESP.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa propõe analisar os dados populacionais da Campanha de Prevenção do Câncer de Boca realizada pela Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) entre 1993 e 2014 e o curso clínico dos pacientes com DPMS e/ou lesões de CEC de cabeça e pescoço oriundos das campanhas e encaminhados ao serviço de estomatologia da unidade, comparando-o aos pacientes do serviço com as mesmas lesões e encaminhados por outros meios no mesmo período.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos dessa pesquisa são mínimos, uma vez que a identificação dos pacientes será mantida em sigilo por todo o estudo.

Benefícios: Os resultados provenientes da pesquisa só trarão benefícios à população atendida pela Campanha de Prevenção do Câncer de Boca, pois com eles poderemos direcionar nossas buscas durante as Campanhas, melhorar as estratégias adotadas para que as populações de alto risco sejam examinadas, tornando-as efetivas quanto ao diagnóstico precoce de lesões de câncer de cabeça e pescoço e lesões precursoras deste tipo de câncer na população de Araraquara.

Endereço: HUMAITA 1680

Bairro: CENTRO

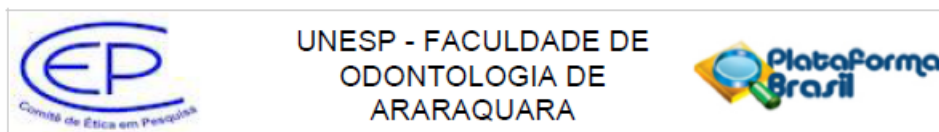
UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-6459

CEP: 14.801-903

E-mail: cep@foar.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.610.907

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considero este estudo muito importante e com grande impacto social, uma vez que o mesmo contribuirá para o delineamento de um perfil epidemiológico dos indivíduos da pesquisa e, com isso, as estratégias adotadas anteriormente poderão ser revistas e aprimoradas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados de forma adequada. Vale destacar que a pesquisadora solicitou a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido uma vez que o estudo é retrospectivo e a amostra será composta por prontuários de arquivo. Portanto, não haverá recrutamento e nem intervenção direta em pacientes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as solicitações foram devidamente atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atendidas pendências de reunião, considero APROVADO o protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatórios parciais a cada 01 (um) ano até o prazo final da pesquisa, quando deverá encaminhar o relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_705970.pdf	28/06/2016 10:25:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	28/06/2016 10:25:13	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	27/04/2016 13:47:41	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ManifestacaoInstituicao.pdf	27/04/2016 13:46:33	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	27/04/2016 13:45:26	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Outros	Ressarcimento0001.pdf	27/04/2016 13:42:25	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Compromisso0001.pdf	27/04/2016 13:41:40	Cláudia Maria Navarro	Aceito

Endereço: HUMAITA 1680

Bairro: CENTRO

CEP: 14.801-903

UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (18)3301-6459

E-mail: cep@foar.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
ARARAQUARA



Continuação do Parecer: 1.610.907

Outros	Autorizacao0001.pdf	27/04/2016 13:41:02	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Orçamento	Orcamento0001.pdf	27/04/2016 13:40:13	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Cronograma	Cronograma0001.pdf	27/04/2016 13:38:46	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto0001.pdf	27/04/2016 13:38:01	Cláudia Maria Navarro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARARAQUARA, 28 de Junho de 2016

Assinado por:
Ligia Antunes Pereira Pinelli
(Coordenador)

Endereço: HUMAITA 1680

Bairro: CENTRO

CEP: 14.801-903

UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-6459

E-mail: cep@foar.unesp.br

Não autorizo a reprodução deste trabalho até 10/02/2019

(Direitos de publicação reservado ao autor)

Araraquara, 10 de fevereiro de 2017

DAPHINE CAXIAS TRAVASSOS