



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

ROBECI ALVES MACÊDO FILHO

**FATORES PROGNÓSTICOS DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ORAL EM PACIENTES JOVENS E NÃO-JOVENS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

CAMPINA GRANDE - PB

JULHO/2018

ROBECI ALVES MACÊDO FILHO

**FATORES PROGNÓSTICOS DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ORAL EM PACIENTES JOVENS E NÃO-JOVENS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves

CAMPINA GRANDE - PB

JULHO/2018

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M141f Macêdo Filho, Robeci Alves.
Fatores prognósticos do carcinoma de células escamosas oral em pacientes jovens e não-jovens [manuscrito] : uma revisão sistemática e meta-análise / Robeci Alves Macêdo Filho. - 2018.
99 p.
Digitado.
Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2018.
"Orientação : Prof. Dr. Pollianna Muniz Alves , Departamento de Odontologia - CCBS."
1. Câncer oral. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Saúde bucal. 4. Patologia bucal. I. Título
21. ed. CDD 617.605

ROBECI ALVES MACÊDO FILHO

**FATORES PROGNÓSTICOS DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ORAL EM PACIENTES JOVENS E NÃO-JOVENS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Data da defesa: 09/07/2018

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Membro Titular (1º examinador)



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
Membro Titular (2º examinador)



Profª. Drª. Pollianna Muniz Alves
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
Membro Titular (Orientadora)

Dedicatória

*À minha Vó Chiquinha (In memorian),
que partiu devido a um câncer,
tornando-se motivação para a
realização deste trabalho. Sua súplica
para se livrar da dor física e espiritual
esteve sempre em minha mente
enquanto buscava respostas.*

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora Prof^a Dr^a Pollianna Muniz Alves, que mesmo em período do pós-doutorado, sempre me auxiliou, em tudo. Reforço o incentivo para que eu melhorasse na didática, escrita, e crescesse como pesquisador. E acima de tudo por seu apoio na minha vida profissional, permitindo-me associar a academia com a clínica. As suas críticas construtivas, as discussões e as reflexões foram fundamentais ao longo de todo o percurso.

Agradeço a colaboração do Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka e do Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu, que muito acrescentaram na qualidade dessa pesquisa.

Externo minha gratidão também a Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves, pelas valiosas contribuições a este trabalho, por todo empenho e participação na sua confecção. Você é um verdadeiro exemplo de pesquisadora e ser humano prestativo! Desejo-lhe um caminho repleto de sucesso, saúde, sabedoria, felicidade e artigos A1, porque você merece.

AGRADECIMENTOS

Por ser quem sou e por tudo que superei na vida eu te agradeço meu Deus. A cada dia fostes a minha fortaleza e refúgio para as minhas angustias.

Aos meus pais, por me terem dado educação, valores e por terem ensinado o caminho da verdade. A meu pai (*in memoriam*), que onde quer que esteja, nunca deixou de me amar, nem de confiar em mim. Paiinho, meu amor eterno. À minha mãe, amor incondicional. Mainha, você que renunciou seus sonhos para que eu pudesse realizar o meu, partilho a alegria deste momento.

A todos os meus familiares, irmãos, tios, primos, sobrinhos. Não citarei nomes, para não me esquecer de ninguém. Mas parte de mim é reflexo de todos vocês e orgulho imensamente por cada um fazerem parte da minha vida.

A Tiago Ribeiro, que não é apenas amigo, mas um companheiro para vida toda. Se estou concluindo esta jornada, foi porque você me incentivou antes mesmo que eu acreditasse que tudo isso seria possível de acontecer.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (PPGO-UEPB), por me proporcionar realizar um sonho de criança. Sou eternamente grato a todos que fazem e fizeram a consolidação por um curso de excelência. Em especial a Prof.^a Dr.^a Patrícia Meira Bento e Prof. Dr. Sergio D'Ávila Lins Bezerra Cavalcanti, que ultrapassaram o cargo de coordenadores, tornando verdadeiros chefes de família.

À Prof.^a Dr.^a. Pollianna Muniz Alves, minha orientadora que aceitou o desafio de me conduzir até aqui. Sei que não foi fácil, porém toda minha evolução de aprendizado neste mestrado, referencio à senhora.

Ao Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka, por me proporcionar momentos de reflexão e dúvida com seus questionamentos. Experiência ímpar, vivenciar seu profissionalismo e doação pela ciência e pesquisa. Porém, não foi fácil lidar com a fama de desastrado, porém tudo tornou a convivência mais dinâmica.

As Professores Doutores Daliana Queiroga, Ana Flavia Granville-Garcia e Kátia Simone Alves dos Santos, pelos ensinamentos e alegrias compartilhadas dentro e fora do âmbito acadêmico.

A doutoranda Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves, que foi uma verdadeira irmã de orientação. Você foi fundamental não apenas pela confecção deste trabalho, mas pelo incentivo nos momentos que pensei em desistir.

A família do laboratório de Patologia Oral-UEPB, chefiada pelo Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka e Prof.^a Dr.^a Pollianna Muniz Alves, em conjuntura a Ana Luzia, Nubia Denise, Emanuene Galdino, Ingrid Fernandes, Tiago João, Geisa Aiane, Luana Balduino, Luan Everton, Thamires Simões, José Alencar, Fabianna e Maria. Todos possuíram função essencial no meu processo de aprendizado, serei eternamente grato.

Aos funcionários da UEPB, representados por Dioliane, Dione e Jocelma. É de encher os olhos a dedicação pelo que fazem, sempre de prontidão a nos conduzir da melhor maneira.

Aos alunos do curso de Odontologia que, a partir deles pude ter minha primeira experiência na docência e assim, sentir o que a maioria das pessoas buscam: realização pessoal e profissional.

A equipe de professores e alunos do Curso de Verão de Revisão Sistemática-UFMG 2017, sob coordenação do Prof. Dr. Saul Martins de Paiva, Prof.^a Dr.^a Isabela Almeida Pordeus, Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu e Prof.^a Dr.^a Carolina de Castro Martins, foram essenciais no meu aprendizado para confecção deste estudo. Como também agradeço a receptividade durante o curso na UFMG.

E por fim, agradeço aos meus colegas de turma: Larissa Chaves, Gabriella, Amanda Rufino, Maria das Graças “Gal”, Thamires Simões, Waleska Ohana, Elisa, Jussara, Handerson, Adeilton, Gilderlania, Italo Macêdo. Tenho certeza que não foi por coincidência que nos encontramos aqui, vocês são pessoas iluminadas que transmitem companheirismo.

Επίγραφε

*“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente você estará
fazendo o impossível.”
(São Francisco de Assis)*

Resumo



RESUMO

Introdução: O Carcinoma de Células Escamosas Oral (CCEO) está entre as dez neoplasias malignas mais prevalentes no mundo, acometendo em sua maioria o sexo masculino, entre a quinta e sexta década de vida, que estão expostos aos principais fatores de risco como o tabagismo e o alcoolismo. Entretanto, evidencia-se nos últimos anos um aumento significativo no acometimento de indivíduos jovens que, na maioria dos casos, não estão expostos aos principais fatores de risco. A partir disto, tem sido questão de diversas pesquisas a avaliação do comportamento biológico e o prognóstico do CCEO entre pacientes jovens e não-jovens. **Objetivo:** Comparar os fatores prognósticos do CCEO em pacientes jovens e não-jovens, através de uma revisão sistemática e meta-análise. **Material e Método:** Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scopus, Ovid, Proquest, Biblioteca Cochrane, Web of Science e Lilacs, atualizada em abril de 2018, sem utilização de filtros por idioma ou ano de publicação. Apenas estudos de coorte foram incluídos e avaliados pela escala de Newcastle-Ottawa para risco de viés. A análise dos títulos/resumos foi feita por dois pesquisadores calibrados ($Kappa = 0,94$) e independentes. Os artigos incluídos foram avaliados com relação à heterogeneidade metodológica. Assim, a meta-análise seguiu pela inclusão de artigos metodologicamente homogêneos. **Resultados:** Um total de 6.525 artigos foram revisados, e 10 dos artigos de coorte retrospectivos foram selecionados. Todos os estudos incluídos tiveram um baixo risco de viés. As amostras dos estudos variaram de 45 a 39.570 indivíduos. Os cortes etários que categorizavam em jovens e não-jovens basearam em sua maioria nos 45 anos de idade. Em relação aos fatores prognósticos, 80% dos estudos avaliaram o tabagismo e alcoolismo como hábitos nocivos aos grupos etários, todos os estudos observaram que o sexo masculino é predominante no acometimento do CCEO, contudo no grupo de jovens observaram um maior número de mulheres quando comparado ao grupo não-jovem. Para a localização anatômica, a língua foi a região de maior acometimento em ambos os grupos etários. Em relação ao estadiamento clínico e gradação histopatológica, ambos os grupos foram diagnosticados, em sua maioria (33,3%, n=2), nos estágios iniciais (I e II) e como moderadamente diferenciados. Como fator determinante na avaliação dos fatores prognósticos entre os grupos etários com CCEO, teve-se a sobrevida avaliada em 80% dos estudos, demonstrando menor tempo de sobrevida geral para os pacientes não-jovens, contudo foi observado maior predisposição a recidiva para os pacientes jovens. Para a meta-análise foi observado que indivíduos não-jovens apresentaram uma prevalência 2,24 vezes maior de tabagismo que os indivíduos jovens [OR=2,24; IC=1,58-3,16; $I^2=17\%$]; que indivíduos jovens apresentam uma prevalência 1,67 vezes maior de CCEO na língua do que indivíduos não jovens [OR=1,67; IC=1,25-2,22; $I^2=72\%$]; indivíduos não jovens apresentaram uma prevalência 2,09 vezes maior de tumores bem diferenciados do que indivíduos jovens [OR=2,09; IC=1,41-3,09; $I^2=0\%$] e os indivíduos não jovens apresentaram uma prevalência 1,21 vezes maior de terem sido submetidos à tratamento isolado (uma terapia) do que indivíduos jovens [OR=1,21; IC=1,03-1,42; $I^2=21\%$]. Para sobrevida geral foi observado que os indivíduos jovens tiveram uma prevalência 1,54 vezes maior de sobrevida geral do que indivíduos não-jovens [OR=1,54; IC=1,14-2,08; $I^2=65\%$]. **Conclusões:** A partir dos resultados encontrados pode-se inferir que há diferença nos fatores clínicos-morfológicos associados ao CCEO entre jovens e não-jovens, interferindo diretamente no tempo de sobrevida destes pacientes, contudo foi ao grupo de pacientes não-jovens que atribuiu perfil mais agressivo em decorrência ao menor tempo de sobrevida.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas oral, Jovem, Não-jovem, Fatores prognósticos.

Abstract

ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) ten most prevalent malignant neoplasms in the world, affecting, in majority, men between the fifth and sixth decade of life, which are exposed to the main risk factors such as alcoholism and smoking. However, in the last years it has become evident a significant increase in cases among young individuals, which are generally not exposed to the main risk factors. This has led to the development of researches evaluating the biological behavior and prognostic of OSCC between young and non-young patients. **Objective:** To compare the prognostic factors of OSCC in young and non-young patients through a systematic review and meta-analysis. **Material and Methods:** An electronic search was conducted in the databases Pubmed, Scopus, Ovid, Proquest, Cochrane library, Web of Science and Lilacs, and updated on April 2018, without restrictions regarding language or year of publication. Only cohort studies were included and were evaluated for the risk of bias through the Newcastle-Ottawa scale. Analysis of titles/abstracts was performed by two independent and calibrated researchers ($Kappa = 0.94$). Included studies were evaluated with regard to methodological heterogeneity. Meta-analysis was performed, as included studies were methodologically homogenous. **Results:** A total of 6,525 articles were reviewed and 10 retrospective cohort studies were selected. All included studies had a low risk of bias. Sample size across studies varied from 45 to 39,570 subjects. Age groups dichotomizing young and non-young patients were mostly based on the age of 45 years-old. With regard to prognostic factors, 80% of studies evaluated smoking and alcoholism as deleterious habits in the age groups, all studies found a predominance of OSCC among men, however, there was an increased number of women among young patients, when compared to non-young individuals. Regarding anatomical location, tongue was the most common anatomical site for both age groups. With regard to clinical staging and histological grading, both groups were diagnosed, mostly (33.3%, $n=2$), in the early stages (I and II) and were moderately differentiated, respectively. The main prognostic factor evaluated among age groups with OSCC was overall survival, which was reported in 80% of studies. There was an increased overall survival time for non-young patients, however a higher predisposition of relapse was observed among young patients. Regarding meta-analysis, non-young individuals had a 2.24 fold greater chance of smoking than young subjects [OR=2.24; CI=1.58-3.16; $I^2=17\%$]; young subjects had a 1.24 fold greater chance of OSCC in the tongue than non-young subjects [OR=1.67; CI=1.25-2.22; $I^2=72\%$]; non-young subjects had a 2.09 fold greater chance of having well differentiated tumors than young subjects [OR=2.09; CI=1.41-3.09; $I^2=0\%$]; and non-young subjects had a 1.21 fold greater chance of having been submitted to isolated treatment (one therapy) than young subjects [OR=1.21; CI=1.03-1.42; $I^2=21\%$]. With regard to overall survival, it was observed that young individuals had a 1.54 fold greater chance of an increased survival when compared to non-young subjects [OR=1.54; CI=1.14-2.08; $I^2=65\%$]. **Conclusions:** Among all prognostic factors evaluated, there were differences in anatomical site and histopathological grading in young patients, however, the overall survival was different between age groups, suggesting that OSCC may present a more aggressive biologic behavior in non-young patients.

Key-words: Oral squamous cell carcinoma, Young, old, factors prognosis.

Lista de Ilustrações

LISTA DE QUADROS

	Quadros	Página
Quadro 1:	Categoria de Estadiamento Clínico TNM para o CCEO.....	29
Quadro 2:	Formulação da PECO.....	38
Quadro 3:	Bases, estratégias de buscas adaptadas e quantificação dos estudos por título e resumo	39

LISTA DE FIGURAS

	Figuras	Página
Figura 1:	Avaliação de qualidade de estudos longitudinais (coorte) através da Escala Newcastle Ottawa.....	59
Figura 2:	Processo de seleção do estudo: fluxograma PRISMA de quatro fases de revisão, mostrando o número de estudos identificados, selecionados, elegíveis e incluído.....	60
Figura 3:	Meta-análise de estimativas de razão de chances do tabagismo, localização anatômica, alcoolismo e, sexo vs. grupos etários associada ao CCEO.....	61
Figura 4:	Meta-análise de estimativas de razão de chances do tamanho do tumor, metástase linfonodal e, estadiamento clínico vs. grupos etários associada ao CCEO.....	61
Figura 5:	Meta-análise de estimativas de razão de chances da gradação histológica, tratamento, sobrevida geral, sobrevida específica da doença e, recorrência, vs. grupos etários associada ao CCEO.....	62

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

	Tabelas	Página
Tabela 1:	Caracterização metodológica dos estudos selecionados para revisão sistemática.....	63
Tabela 2:	Descrição dos fatores prognósticos (hábitos nocivos, sexo, sítio anatômico) dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	65
Tabela 3:	Descrição do fator prognóstico (Sistema TNM e estadiamento clínico) dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	67
Tabela 4:	Descrição dos fatores prognósticos (gradação histológica, tratamento e sobrevida) dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	69

Lista de Abreviaturas e Siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviaturas e Siglas	Significado
CCE	Carcinoma de Células Escamosas;
CCEO	Carcinoma de Células Escamosas Oral;
DNA	Referente ao inglês <i>Deoxyribonuclei acid</i> , traduzido como ácido desoxirribonucleico
HPV	Referente ao inglês <i>Human Papiloma Virus</i> , traduzido como Vírus Papiloma Humano;
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;
INCA	Instituto Nacional de Câncer;
MESH	<i>Medical Subject Headings</i> .
OMS	Organização Mundial de Saúde;
PAHS	Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos;
PRISMA	Referente ao inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i> , traduzido como Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Metanálises;
PRISMA-P	Referente ao inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols</i> traduzido como, Itens de Notificação Preferidos para Revisão Sistemática e Protocolos de Metaanálise;
PROSPERO	Referente ao inglês <i>International Prospective Register of Reviews</i> traduzido como, Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas;
SGHM	Sistema de Gradação Histológica de Malignidade
TNM	Tumor-nodo-metástase;
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba;
UICC	União Internacional Contra o Câncer;

Sumário

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	24
1.1 Fatores Prognósticos	24
1.1.1 Fatores Etiopatogênicos.....	25
1.1.2 Perfil do Grupo (Sexo e Idade).....	26
1.1.3 Localização anatômica	27
1.1.4 Estadiamento Clínico.....	28
1.1.5 Gradação Histopatológica.....	30
1.1.6 Tratamento.....	32
1.1.7 Sobrevida	33
2 OBJETIVOS	36
2.1 Objetivo Geral	36
2.2 Objetivos Específicos	36
3 METODOLOGIA	38
3.1 Registro de Protocolo	38
3.2 Critérios de Elegibilidade	38
3.4 Fontes de Informação	38
3.5 Estratégia de Busca	39
3.6 Seleção dos Estudos	40
3.7 Extração de Dados e Itens Extraídos	40
3.8 Avaliação de Qualidade e Risco de Viés	40
3.9 Medidas	41
3.10 Síntese dos Resultados	41
3.11 Risco de Viés entre os Estudos	41
4 ARTIGO	43
4.1 APRESENTAÇÃO.....	43
4.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO.....	44
REFERÊNCIAS	75
ANEXO 1	84

Considerações Iniciais

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

De acordo com a OMS há uma estimativa de 529.000 novos casos de câncer de boca a cada ano, e mais de 300.000 mortes (WHO, 2017). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou para o Brasil no ano de 2018 uma incidência de 14.700 novos casos, sendo 11.200 novos casos em homens e 3.500 em mulheres. Na região Nordeste, o câncer de boca ocupa a quinta posição no acometimento aos homens. Estima-se que na Paraíba ocorrerá 7,91 casos de cânceres na cavidade oral para cada 100 mil homens e 3,56 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2018).

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é o tipo histológico mais frequente das neoplasias malignas que acometem a cavidade oral, correspondendo a aproximadamente 90 a 95% de todos os casos de malignidade. O Carcinoma de Células Escamosas Oral (CCEO) apresenta grande tendência à metástase local e à distância (SANDHU *et al.*, 2016), o que pode estar associado à taxas elevadas de morbidade e mortalidade nos pacientes diagnosticados com esta neoplasia (CASTILHO *et al.*, 2012; SIRIWARDENA *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2016).

1.1 Fatores Prognósticos

O prognóstico do CCEO pode ser influenciado por alguns fatores, tais como idade, sexo do paciente, hábitos nocivos, sítio anatômico da lesão, estadiamento clínico, gradação histopatológica, tratamento que, podem interferir diretamente no tempo de sobrevivência dos pacientes (YIP *et al.*, 2010; DE MORAIS *et al.*, 2017; PEIXOTO *et al.*, 2017). Predizer o prognóstico do CCEO ainda permaneça em discussão, tendo em vista que apesar de alguns pacientes serem diagnosticados em estágios clínicos da doença semelhantes, estes podem apresentar desfechos distintos (WAGNER *et al.*, 2017). Isso denota a importância de investigar as diferenças em possíveis fatores clínicos-morfológicos que influenciem o percurso natural da doença. Estudos como o de Hirota *et al.* (2008), Kaminagakura *et al.* (2010), Hilly *et al.* (2013), Miranda *et al.* (2018) dentre outros, tem utilizado a idade como variável de interesse a fim de investigar se realmente há diferenças nos parâmetros clínico-morfológico entre pacientes jovens e não-jovens diagnosticados com CCEO.

1.1.1 Fatores Etiopatogênicos

É consenso na literatura que o CCEO se inicia a partir de múltiplas modificações genéticas causadas pela exposição crônica a fatores ambientais, como tabagismo, alcoolismo, infecções virais, exposição solar (SASAHIRA; KIRITA; KUNIYASU, 2014; BAKHTIARI, 2017) e fatores intrínsecos, como hereditariedade e imunossupressão (HIROTA *et al.* 2008; PATEL *et al.*, 2011).

O tabagismo e o alcoolismo representam os principais fatores de risco para o CCEO, onde aproximadamente 35,6% dos indivíduos que fumam e 2,75% pacientes que bebem desenvolvem esta doença. Uma vez que os pacientes que apresentam associação do tabagismo e alcoolismos, tendem a apresentarem sinergismo para o desenvolvimento desta neoplasia (61,59%, n= 19226) (BEZERRA *et al.*, 2018).

No entanto, a uma diferença na incidência dos hábitos nocivos em pacientes jovens com CCEO quando comparada a pacientes não-jovens (SIRIWARDENA *et al.*, 2006; UDEABOR *et al.*, 2012; DE MORAIS *et al.*, 2017). Troeltzsch *et al.* (2014) identificaram uma frequência de apenas 9,1% de indivíduos com CCEO, abaixo dos 40 anos, sendo fumantes. Portanto, sugere-se que outros fatores de risco são associados ao CCE em pacientes jovens, dentre eles a infecção pelo HPV (PETITO *et al.*, 2017), hereditariedade (HIROTA *et al.*, 2008; DE PAULA *et al.*, 2009) e alterações no status de ploidia de DNA (SANTOS-SILVA *et al.*, 2011).

Petito *et al.* (2017) avaliaram a prevalência do HPV 16 e 18 em 82 casos de CCEO e CCE de orofaringe, e observaram que apenas 25,6% (n=21) dos casos foram positivos para HPV, sendo 33,6% para o tipo HPV 16 e 14,3% para o tipo HPV 18. Dentre esses, 47,4% (n=10) eram de CCEO e 52,6% (n=10) de CCE orofaríngeo. Embora sem diferença significativa, observaram maior positividade para o HPV nos casos de CCE de orofaringe em pacientes mais jovens (≤ 59 anos de idade) do que nos mais velhos (≥ 60 anos de idade). Pressupõe, assim, maior participação do HPV em casos de CCE de região de orofaringe em pacientes mais jovens. Também, através de uma revisão sistemática, De Santis *et al.* (2017) constataram que os CCE orofaríngeos associados ao HPV acometem pacientes mais jovens, não tabagistas e não alcoolistas e tendem a apresentar um melhor prognóstico quando comparados aos casos de CCEO sem associação com o vírus.

Para o fator de risco relacionado a hereditariedade nos casos de CCE de cabeça e pescoço em pacientes jovens, Hirota *et al.* (2008) observaram que de 13 jovens (< 40 anos de idade) com CCEO, 84,6% relatavam história familiar progressiva de câncer. Da

mesma forma, De Paula *et al.* (2009) avaliaram 724 casos de CCE em pacientes jovens e não-jovens, e verificaram uma associação entre os pacientes jovens com história familiar de câncer, assim como Dholam *et al.* (2016) também evidenciaram associação entre a história familiar de câncer e os pacientes jovens, com CCEO e CCE de orofaringe.

Estudos moleculares também têm sido realizados no intuito de verificar possíveis diferenças do CCEO entre jovens e não-jovens. Santos-Silva *et al.* (2011) compararam o perfil clínico-morfológico ao status de ploidia de DNA de pacientes jovens e idosos com CCEO e observaram que a aneuploidia tumoral foi observada em 86,5% dos casos e tetraploidia em 24,3% dos pacientes jovens (< 40 anos de idade) e isto foi significativamente maior do que nos pacientes idosos, onde 64,3% eram aneuploides e 7,2% tetraploides. Portanto, os autores sugeriram que o CCEO em jovens é uma condição clínica distinta, devido às diferenças genéticas encontradas entre os grupos etários.

1.1.2 Perfil do Grupo (Sexo e Idade)

O grupo mais acometido do CCEO são homens na quinta e sexta décadas de vida (PIRES *et al.*, 2013; TROELTZSCH *et al.*, 2014; VOLTZKE *et al.*, 2018). Essa maior incidência pode ocorrer devido a exposição mais frequente e em período prolongado desse grupo aos hábitos nocivos (tabagismo, alcoolismo e exposição solar) (DEVADIGA; PRASAD, 2010; CUTILLI *et al.*, 2016). Em um estudo de prevalência realizado por Bakhtiari *et al.* (2017), identificou-se um total de 582 casos de CCE de cabeça e pescoço e, dentre estes, 22% correspondiam a CCEO, sendo os homens (> 60 anos de idade) o grupo de maior acometimento em 74,1% dos casos.

Entretanto, devido à modificação cultural pela qual passa a população feminina e a incorporação de hábitos, como o tabagismo, o número de casos de CCEO em mulheres está aumentando (MOHTASHAM *et al.*, 2013; MONTEIRO *et al.*, 2014; NG *et al.*, 2017). No entanto, estudos como o de Soudry *et al.* (2010) que avaliaram 85 casos de CCE de língua, comparando pacientes jovens e não-jovens, apesar de observarem que, no grupo de pacientes jovens, o sexo feminino foi o mais acometido (52,2%, n=12), demonstraram que a maioria não fumava (78,3%, n=18), e nem consumia bebida alcoólica (73,9%, n=17), não estando associadas diretamente aos principais fatores de risco.

Patel *et al.* (2011) avaliaram três coortes: todas as idades, 18 a 44 anos (“jovens”) e idade > 44 anos, sendo os indivíduos estratificados por sexo e/ ou raça. Tal estudo identificou que, no geral, a incidência de CCEO havia decrescido em todas as idades. No entanto, a incidência foi crescente para as mulheres brancas jovens.

Os casos de CCEO em indivíduos jovens vem aumentado significativamente (PATEL *et al.*, 2011; NG *et al.*, 2017; HUSSEIN *et al.*, 2017), com frequências variando em 3,3% (SANTOS *et al.*, 2016), 7,2% (SUN; FANG; GUO, 2015), 10,7% (HIROTA *et al.*, 2008) e 13% (SOUDRY *et al.*, 2010). O que pode ser explicado pela ausência padronizada de um valor de corte entre a idade de jovens e não-jovens (FONSECA *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2016; HUSSEIN *et al.*, 2017).

Observa-se na literatura que não há consenso na categorização etária entre jovem, adulto e idoso. Soudry *et al.* (2010) categorizaram como jovens, os pacientes com idade inferior a 70 anos, enquanto Shakeel *et al.* (2016) consideraram aqueles com idade inferior a 40 anos, embora a maioria dos estudos classifique como jovens pacientes com idade inferior a 45 anos (IAMARRON *et al.*, 2004; HO *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2016). Sendo assim, evidencia-se a importância de estudos que estabeleçam um corte etário padronizado (jovens e não-jovens), associado aos fatores clínicos e morfológicos do CCEO.

1.1.3 Localização anatômica

O CCEO é comumente encontrado na língua, gengiva, palato e assoalho de boca (MARKOPOULOS, 2012), sendo a língua o local de maior acometimento e pior prognóstico desta neoplasia (ALBUQUERQUE *et al.*, 2011; KRISHNAMURTHY; RAMSHANKAR, 2013; KRISHNATREYA *et al.*, 2015; NG *et al.*, 2017). Em contrapartida, o CCE localizado no lábio, que não é considerado carcinoma intraoral pode ser mais facilmente diagnosticado em estágios iniciais, possuindo um melhor prognóstico (SILVEIRA *et al.*, 2010; SANTOS *et al.*, 2016).

Troeltzsch *et al.* (2014) avaliaram possíveis diferenças da localização anatômica do CCEO em três faixas etárias de pacientes e observaram que a língua é o sítio anatômico mais frequente nos pacientes jovens (abaixo de 40 anos), o processo alveolar foi associado aos idosos (acima de 80 anos) e o assoalho da boca nos pacientes de meia-idade (40 a 80 anos). O que reforça o estudo de Ghantous Yaff e Abu-Elnaj (2015) que observaram houve um aumento significativo de pacientes jovens com câncer de língua (GHANTOUS; YAFF; ABU-ELNAJ, 2015). Porém o estudo de Sundermann *et al.*

(2018) ao examinarem retrospectivamente a localização do CCEO em 1501 pacientes observaram não apenas correlação significativa dos pacientes jovens com a língua, mas também, com a região da maxila.

Em estudo realizado com 85 pacientes diagnosticados com CCE de língua, divididos em dois grupos etários (acima e abaixo de 45 anos), verificou-se maior agressividade relacionada ao estágio avançado (III e IV) do CCE de língua nos jovens, quando comparado aos estágios iniciais de ambos os grupos etários (PARK *et al.* 2013). Essa informação reforça o estudo de Benevenuto *et al.* (2012), que analisaram CCE de língua e CCEO respectivamente, os quais apontam uma maior agressividade relacionada à doença nos jovens.

Diante do exposto, a localização anatômica do CCEO pode ser considerada como um fator associado ao prognóstico, visto que o comportamento biológico pode apresentar distinção, dependendo da região anatômica em que se origina (SHAW *et al.*, 2009; DE MORAIS *et al.*, 2017).

1.1.4 Estadiamento Clínico

Deve-se entender por estadiamento clínico o processo de quantificar os achados clínicos a fim de se obter uma classificação para os variados estágios de desenvolvimento da doença. O protocolo de estadiamento mais difundido foi criado por Pierre Denoix durante as décadas de 1940 e 1950 (VAN MEERBEECK; JANSSENS, 2013), que é denominado sistema tumor-nodo-metástase, do inglês *tumor-node-metastasis* (TNM), que busca classificar estas lesões de acordo com o tamanho do tumor primário (em cm), o envolvimento de linfonodos regionais e a metástase à distância (COSTA *et al.*, 2005; MONTEIRO *et al.*, 2014).

A União Internacional Contra o Câncer (UICC) preconiza a sequência de estadiamento clínico para o CCEO com a mensuração do tamanho do tumor inicial: (T1) tumores até que 2cm; (T2) tumores maiores que 2cm até 4cm; (T3) tumores maiores que 4 cm; (T4) tumores que invadem estruturas adjacentes. O envolvimento dos linfonodos regionais é determinado pela letra “N”: (N0) quando não há metástase para linfonodos regionais; (N1) metástase em um único linfonodo até 3cm; (N2) metástase em um único linfonodo maior que 3cm e menor que 6cm; (N3) metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão. A metástase à distância tem entre suas classificações: (M0) quando não há evidência de metástase à distância e (M1) quando a

metástase à distância já pode ser observada. As combinações desses fatores determinam o estadiamento clínico do CCEO conforme visto no quadro (GREENE *et al.*, 2002).

Quadro 1: Categoria de Estadiamento Clínico TNM para o CCEO e taxa de sobrevida relativa de 5 anos.

Estágio	Classificação TNM	Sobrevida	
		Cavidade Oral	Lábio
Estágio I	T1 N0 M0	68%	83%
Estágio II	T2 N0 M0	53%	73%
Estágio III	T3 N0 M0 ou T1, T2 ou T3 N1 M0	41%	62%
Estágio IV			
IV A	T4a N0 ou N1 M0 ou T1, T2, T3 ou		
IV B	T4a N2 M0		
IV C	Qualquer T N3 M0 ou T4b qualquer N M0 Qualquer lesão M1	27%	47%

(GREENE *et al.*, 2002; NEVILLE *et al.*, 2016).

Observa-se na literatura uma constante busca para correlacionar os estadiamentos clínicos do CCEO com o prognóstico dos pacientes. Park *et al.* (2010) observaram que os pacientes jovens e não-jovens com CCE de língua em estágios iniciais (I e II) tendem a apresentar bom prognóstico. Em contrapartida, Tsai *et al.* (2016) analisaram os casos de CCE de língua em pacientes acima de 60 anos que apresentaram correlação com o sexo masculino e o estágio avançado (III e IV). Do mesmo modo, Iamaroon *et al.* (2004) avaliaram o perfil de pacientes com CCEO com ênfase em 75 pacientes jovens (≤ 45 anos de idade), de uma amostra de 587 pacientes, e verificaram que aproximadamente 70% dos casos no grupo de jovens eram diagnosticados em estágio IV. Diante disso, observa-se que os pacientes diagnosticados com CCEO em estágios avançados (III e IV) estão geralmente associados a um diagnóstico tardio (WAGNER *et al.*, 2017) e ao acometimento da língua (NAIR *et al.*, 2016; NG *et al.*, 2017). Por sua vez, esses casos tendem a apresentar pior prognóstico (BENEVENUTO *et al.*, 2012; PARK *et al.*; 2013; MESQUITA *et al.*, 2016).

De maneira geral, considera-se o status dos linfonodos cervicais como o fator de prognóstico importante para os pacientes com CCE, tendo em vista que a presença de metástase linfonodal diminui a taxa de sobrevida em 50% (SANDHU *et al.*, 2016). Deve-se enfatizar que dois terços dos CCEO são diagnosticados em estágios avançados, correspondendo aos estágios III e IV da classificação TNM (CUTILLI *et al.*, 2016). Nestes casos a sobrevida de 5 anos cai de 80% para 25% dos casos, deixando evidente a relação que o prognóstico do CCEO possui com a descoberta precoce da doença e com o adequado tratamento (CUNHA *et al.*, 2016; BAKHTIARI, 2017). Desta forma, uma invasão extracapsular ou metástases em diversos linfonodos, tornam-se os fatores mais importantes para o prognóstico (OTSURU, 2016).

1.1.5 Gradação Histopatológica

Os sistemas de gradação histopatológica de malignidade (SGHM) para o CCEO podem ser utilizados para avaliar a relação existente entre o comportamento biológico e os aspectos clínicos aparentemente semelhantes do CCEO (WAGNER *et al.*, 2017).

O sistema preconizado por Broders (1920) elaborou uma classificação para o CCE de lábio, com base apenas na diferenciação celular. As lesões foram categorizadas em quatro graus: grau 1 (apresentavam até 25% de células indiferenciadas); grau 2 (possuíam de 25 a 50% de indiferenciação); grau 3 (apresentavam células indiferenciadas ocupando de 50 a 75% do tumor); e grau 4 (observavam-se indiferenciação de 75 a 100% do tumor) (BRODERS, 1941). Apesar de ter sido utilizada por bastante tempo, estudos não encontraram associação da classificação de Broders (1920) com o prognóstico do CCE (KRISHNAMURTHI; SHANTA, SASTRI, 1971; SAWAIR *et al.*, 2003).

Posteriormente, foi elaborado o sistema de classificação multifatorial por Anneroth, Batsakis e Luna (1987) para avaliar aspectos histopatológicos relacionados às células tumorais, como grau de ceratinização, pleomorfismo nuclear, número de mitoses, padrão e profundidade de invasão, e infiltrado inflamatório. Entretanto, Bryne *et al.* (1992) propuseram um SGHM que avalia as margens invasivas, “*front de invasão*”, atribuindo escores que vão de 1 (um) a 4 (quatro), para cada um dos aspectos morfológicos: grau de ceratinização, pleomorfismo nuclear, padrão de invasão e infiltrado inflamatório.

Kurokawa *et al.* (2005), Larsen *et al.* (2009) analisaram o SGHM proposto por Bryne *et al.* (1992), a fim de correlacioná-lo com o estadiamento clínico TNM do

CCEO e observaram associação significativa entre o TNM e o grau de malignidade do tumor, como também os parâmetros morfológicos (grau de ceratinização, pleomorfismo nuclear e infiltrado inflamatório), o que pode ser considerado como um preditor de prognóstico. Entretanto, Lindenblatt *et al.* (2012) e Caldeira, Sousa e Aguiar, (2015) não evidenciaram associação do SGHM de Bryne *et al.* (1992) com metástase linfonodal, estadiamento clínico TNM e desfecho da doença.

Contudo, o estudo de Wagner *et al.* (2017) compararam os SGHM do CCEO preconizados por Anneroth (1987), Bryne *et al.* (1992) e OMS (2017), a fim de identificar quais dos sistemas possui melhor capacidade de prever a sobrevida dos pacientes com CCEO e observaram que o sistema proposto por Bryne *et al.* (1992) foi associado significativamente na predição de morte dos pacientes de alto grau. Semelhantemente, Kurokawa *et al.* (2005) avaliaram a gradação histológica em CCE de língua, constatando em uma análise multivariada, os casos classificados como alto grau de malignidade, segundo o SGHM proposto por Bryne *et al.* (1992), apresentavam um pior prognóstico, culminando em menor sobrevida.

A OMS (2017) preconizou um SGHM, cujas características determinam sua classificação em bem diferenciado (quando seu arranjo tecidual se assemelha a um padrão epitelial normal), moderadamente diferenciado (apresentam pequeno grau de pleomorfismo nuclear, atividade mitótica e pouca ceratinização) e pobremente diferenciado (há uma prevalência de células imaturas, elevado número de mitoses típicas e atípicas, como também uma discreta ceratinização).

Em 2017, Brandwein-Gensler *et al.* elaboraram o modelo histopatológico de análise de risco, com o objetivo de avaliar a relação de ressecção de margens positivas ou não para células malignas, em relação ao desfecho dos pacientes com CCE. Propuseram a partir das análises do padrão de invasão, invasão perineural e resposta linfocítica, uma categorização: baixo, intermediário e alto risco para o surgimento de recorrência e probabilidade de sobrevida.

O SGHM proposto por Brandwein-Gensler *et al.* (2005) foi avaliado por Li *et al.* (2013) que averiguaram o valor prognóstico deste sistema para o CCEO nos estágios iniciais (I e II), sugerindo, assim, que esse método é preditor para o desenvolvimento de recidiva loco-regional nos estágios iniciais do CCEO, sendo uma ferramenta útil para elaboração do plano de tratamento dos pacientes.

Lindenblatt *et al.* (2012) avaliaram quatro SGHM para CCEO, associando os parâmetros clínicos à sobrevida dos pacientes. Ao final do estudo, o sistema

preconizado pela OMS foi significativamente associado com recidiva local e sobrevida livre da doença, podendo ser considerado como um importante preditor de desenvolvimento de metástase. Entretanto, Santos *et al.* (2014) examinaram os SGHM preconizados por Bryne *et al.* (1992), OMS (2005) e Brandwein-Gensler *et al.* (2005) em CCE de lábio, nos quais não foram observadas associações significativas entre o sistema proposto pela OMS e o estadiamento clínico TNM, sugerindo, assim, o destaque dado para a avaliação do grau de diferenciação das células tumorais no SGHM da OMS, sem levar em conta os fatores da resposta do hospedeiro.

Em relação às diferenças existentes entre idade dos pacientes e os principais SGHM do CCEO, a literatura demonstra estudos que buscam determinar qual sistema seria o melhor preditor de prognóstico para esses pacientes (KAMINAGAKURA *et al.*, 2012; WAGNER *et al.*, 2017).

Seguindo a classificação da OMS, Soudry *et al.* (2010) relataram uma maior frequência de tumores moderadamente diferenciados 46% (n=26) e 50% (n=16) respectivamente, em pacientes jovens, quando comparados aos não-jovens. De acordo com os autores essa maior frequência pode estar relacionada a um comportamento biológico mais agressivo nos indivíduos jovens.

1.1.6 Tratamento

O tratamento do CCEO é baseado no estadiamento clínico da doença, consistindo na remoção cirúrgica e em terapias adjuvantes (radioterapia e/ou quimioterapia). No entanto, outros fatores como localização anatômica e extensão do tumor, e idade do paciente influenciam no protocolo estabelecido, interferindo na modalidade e extensão da remoção cirúrgica (YIP *et al.*, 2010; NEVILLE *et al.*, 2016).

No estudo de Iamaroon *et al.* (2004), observou-se para o tratamento de CCEO uma maior frequência na radioterapia em (46%, n=270), seguido por cirurgia associada a radioterapia em (33%, n= 194) e outras combinações em (21%, n=132). A frequência, geralmente, foi mantida quando se teve a idade como variável de interesse, como se pôde-verificar nos resultados encontrados por Kaminagakura *et al.* (2010) em pacientes jovens, cirurgia associada a radioterapia (55,3%, n=26), cirurgia (29,8%, n=14), apenas radioterapia (6,4%, n=3), cirurgia associada a radioterapia e a quimioterapia em (8,5%, n= 4) e para os pacientes não jovens, 56,7% (n=38), 34,3% (n= 23), 6% (n=3) e 3% (n=2), respectivamente.

Devido ao aumento da incidência do CCEO em pacientes jovens, estudos investigam o tratamento como fator prognóstico (YIP *et al.*, 2010; CHANG, 2013). Como o estudo de Yip *et al.* (2010), que por meio de um-coorte retrospectivo analisaram as características de 123 pacientes com CCE de língua, comparando indivíduos jovens e não-jovens aos tipos de tratamento, podendo constatar que a sobrevida geral foi melhor nos pacientes jovens em ambas modalidades terapêuticas: cirurgia (83%), cirurgia + terapia adjuvante (75%) e quimioterapia ou radioterapia isoladas (33%) quando comparada aos pacientes não-jovens, 66%, 36% e 13%, respectivamente. Os autores sugerem estes resultados devido a melhor condição física dos pacientes jovens, assim, apresentando melhor resposta ao tratamento oncológico.

1.1.7 Sobrevida

A sobrevida pode ser utilizada para analisar tanto a resposta ao tratamento quanto a agressividade de uma determinada doença (SILVA *et al.*, 2016; ALLEMANI *et al.*, 2018). Encontrando-se relacionada à sobrevida geral que reflete a mortalidade geral para os pacientes com determinada doença, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações, ou outra causa qualquer. Além de se associar à sobrevida livre de doença que é o período após o tratamento para uma doença específica, durante o qual o paciente sobrevive sem nenhum sinal da doença (NCI, 2010).

A taxa de sobrevida de cinco anos é convencionalmente utilizada como padrão para determinar o prognóstico de um paciente (BONFANTE *et al.*, 2014). Contudo, outros fatores podem interferir o prognóstico de um paciente com CCEO, como idade, sexo, estado geral de saúde e doença e o tratamento estabelecido (MORRIS *et al.*, 2010; DE MORAIS *et al.*, 2017).

O Instituto Nacional de Câncer Americano determina a sobrevida dos pacientes com CCEO mediante três níveis de metástase: local, regional e a distância. A taxa de sobrevida estimada para cinco anos do CCE de língua é 78% na metástase local, 63% regional e 36% a distância. Para o CCE de assoalho de boca 75%, 38% e 20%, respectivamente aos níveis de metástase (SEER, 2015). Há um consenso sobre a correlação da idade com a sobrevida dos pacientes com CCEO, nos estudos de Hilly *et al.*, (2013), Troeltzsch *et al.* (2014) e Kaminagakura *et al.*, (2016) que os pacientes jovens apresentam melhor tempo de sobrevida quando comparados aos não-jovens.

Portanto, diante da variabilidade de estudos e divergências de resultados a respeito dos aspectos clínico-morfológicos do CCEO em jovens e não-jovens,

evidencia-se a importância de comparar os fatores prognósticos entre estas faixas etárias, com objetivo de inferir se realmente o CCEO se apresenta como condição distinta nos grupos estudados.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem, como objetivo geral, comparar os fatores prognósticos do CCEO em pacientes jovens e não-jovens, através de uma revisão sistemática e meta-análise.

2.2 Objetivos Específicos

- Mapear o perfil das amostras nos estudos incluídos acerca da associação entre grupos etários e CCEO;
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos investigados;
- Comparar sexo, hábitos nocivos, localização anatômica, estadiamento clínico, gradação histopatológica, tratamento e sobrevida para CCEO com os grupos etários.

Metodologia

3 METODOLOGIA

3.1 Registro de Protocolo

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009). Foi submetida e aprovada a plataforma PROSPERO com obtenção de registro de protocolo CRD42018100804.

3.2 Critérios de Elegibilidade

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos coorte, a qual objetivou responder à pergunta: *Há diferença nos fatores prognósticos do CCEO entre pacientes jovens e não-jovens?* A mesma foi confeccionada a partir da PECO: **P** (pacientes acometidos por CCEO), **E** (pacientes jovens com CCEO), **C** (pacientes não-jovens com CCEO), **O** (fatores prognósticos). Foram incluídos apenas estudos observacionais coorte, que apresentaram como variável de interesse grupos de idade (jovens e não-jovens), associado aos fatores prognósticos do CCEO, sem restrição de idioma e ano de publicação.

Foram excluídos relatos de caso, séries de casos, revisões de literatura, cartas ao editor e pesquisas que possuíam outras variáveis de interesse. Estudos que não diferenciaram CCE da cavidade oral das demais regiões da cabeça e pescoço, ou que não especificaram o tipo histológico na análise estatística foram excluídos.

P	Paciente	Paciente com CCEO
E	Exposição	Pacientes Jovens
C	Comparação	Pacientes Não-jovens
O	Desfecho	Fatores Prognósticos (sexo, hábitos nocivos, localização anatômica, estadiamento clínico, gradação histopatológica, tratamento e sobrevida)

Quadro 2: Formulação da PECO;

3.4 Fontes de Informação

Até abril de 2018, buscas foram atualizadas nas bases eletrônicas PUBMED (<http://www.pubmed.gov>), Scopus (<https://www.scopus.com>), Medline Ovid (<http://www.ovid.com>), Proquest (<http://www.proquest.com>), Cochrane Library

(<http://www.cochrane.org/index.htm>), Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) e LILACS (www.bireme.br) com o intuito de se identificar estudos para esta revisão. As referências encontradas foram exportadas para o programa de gerenciamento de referências “*Reference Manager Software*®” (Gerente de Referência, Thomson Reuters, Nova York, NY, EUA, versão 12.0.3), que foi usado para organizar a lista de estudos. As referências duplicadas foram removidas.

3.5 Estratégia de Busca

A seguinte estratégia de busca foi utilizada no PUBMED: (“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”) AND (young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*) AND (prognosis* OR survival OR outcome) AND (cohort studies)). Para a busca nas outras bases de dados, esta estratégia foi adaptada de acordo com as características de cada base.

Quadro 3: Bases, estratégias de buscas adaptadas e quantificação dos estudos por título e resumo.

Base	Adaptação da Estratégia de Busca	Total
PUBMED < http://www.pubmed.gov >	(“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”) AND (young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*) AND (prognosis* OR survival OR outcome) AND (cohort studies)	965
Scopus < https://www.scopus.com >	(“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”) AND (young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*) AND (prognosis* OR survival OR outcome) AND (cohort studies) Filtros: Artigo; Med; Odon; Biologia molecular;	3651
Ovid < http://www.ovid.com >	oral squamous cell carcinoma OR oral cancer AND young OR age groups OR aged OR old OR elder AND prognosis OR survival OR outcome AND cohort studies	151
Proquest < http://www.proquest.com >	(“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”) AND (young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*) AND (prognosis OR survival OR outcome)	1025
Cochrane < http://www.cochrane.org/index.htm >	(“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”) AND (young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*) AND (prognosis* OR survival OR outcome) AND (cohort studies)	9
Web of Science < http://www.isiknowledge.com >	TS= (“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”) AND (young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*) AND (prognosis OR survival OR outcome)	1
LILACS < www.bireme.br >	(tw:(“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”)) AND (tw:(young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*)) AND (tw:(prognosis* OR survival OR outcome)) AND (tw:(cohort studies))	489
Total de Resumos		6290

3.6 Seleção dos Estudos

Inicialmente, dois avaliadores leram o título/resumo de 10% das referências encontradas para uma calibração. Após a leitura destas referências, obteve-se um índice *Cohen Kappa* de 0,94 para a concordância inter-avaliadores com relação à inclusão/exclusão das referências. A partir de então, a seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Na etapa 1, os dois avaliadores leram títulos/resumos das referências recuperadas. Aqueles que pareciam atender aos critérios de elegibilidade tiveram o texto completo recuperado. Na etapa 2, após a leitura do texto completo, as referências que confirmassem o preenchimento dos critérios de elegibilidade foram incluídas nesta revisão sistemática. Durante a leitura, qualquer divergência entre os dois avaliadores foi resolvida através da participação de um terceiro pesquisador.

Quando o estudo não foi encontrado ou quando informações adicionais sobre o estudo eram necessárias, contato foi realizado com os autores para a obtenção das informações.

3.7 Extração de Dados e Itens Extraídos

Um avaliador extraiu os dados. Um segundo conferiu todos os dados extraídos. A extração de dados foi guiada a partir de uma tabela elaborada no programa *Word*. Foram extraídas informações sobre o desenho do estudo, local (País) onde o estudo fora conduzido, tamanho da amostra, categorização etária, fatores prognósticos associados [sexo, hábitos nocivos (tabagismo e uso de álcool), sítio anatômico, sistema TNM, estadiamento clínico, graduação histopatológica, tratamento e sobrevida] ao desfecho primário do estudo e testes estatísticos utilizados.

A variável de interesse “idade” foi extraída e os indivíduos participantes dos estudos incluídos foram divididos em dois grupos: jovens e não-jovens. Os estudos que separavam os participantes em três categorias de idade, foram reclassificados em apenas duas categorias (jovens e não jovens) e seus resultados descritivos foram conferidos.

3.8 Avaliação de Qualidade e Risco de Viés

A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se a Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa (NOS) (Anexo 1/A) para estudos de coorte. O cálculo do escore indicativo da qualidade dos estudos incluídos foi baseado em três categorias: seleção (quatro itens), comparação entre grupos (um item), e avaliação do desfecho e da exposição (três itens). O máximo de um ponto podia ser atribuído para cada item da

categoria seleção e para cada item da categoria avaliação do desfecho e da exposição. O máximo de dois pontos podia ser atribuído para o item na categoria comparação entre grupos. Desta forma, o escore total da escala possível era nove pontos, representando a máxima qualidade metodológica (WELL et al., 2009).

3.9 Medidas

Em cada estudo incluído, para cada fator prognóstico foi coletada a informação de número de indivíduos expostos a aquele fator e o total da amostra para o grupo de indivíduos jovens e o grupo de indivíduos não-jovens.

3.10 Síntese dos Resultados

Os artigos incluídos foram avaliados com relação à heterogeneidade metodológica. Meta-análises incluindo artigos metodologicamente homogêneos foram conduzidas. Para cada meta-análise realizada, calculou-se a heterogeneidade estatística através da estatística I^2 (Higgins et al. 2003). Para meta-análises com $I^2 < 40\%$, o modelo de efeito fixo foi usado. Para meta-análises com $I^2 > 40\%$, o modelo de efeito randômico foi usado.

3.11 Risco de Viés entre os Estudos

Para cada estudo incluído foi verificada a dissociação de casos de CCE de outras regiões da cabeça e pescoço para garantir que somente dados relacionados a CCEO fossem incluídos. Também foi verificado se um mesmo grupo de pesquisa utilizou a mesma amostra em diferentes artigos, a fim de evitar duplicação de resultados e viés de publicação.

Artigo



4 ARTIGO

4.1 APRESENTAÇÃO

A presente pesquisa foi desenvolvida após apresentação e aprovação em qualificação no Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UEPB. Como resultado da mesma, o artigo “*Fatores prognósticos do carcinoma de células escamosas oral em pacientes jovens e não-jovens: uma revisão sistemática e meta-análise*”, será apresentado como fruto desta dissertação.

Após as devidas considerações da banca examinadora, o artigo será colocado nas normas e enviado para a tradução da língua inglesa e posteriormente submetido ao periódico *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology* (ISSN: 2212-4403, Fator de Impacto: 1.416, Qualis para Odontologia: A2), cujas normas para submissão de trabalhos encontram-se no anexo 1/B.

4.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO

Fatores prognósticos do carcinoma de células escamosas oral entre pacientes jovens e não-jovens: uma revisão sistemática e meta-análise

Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma between young and non-young patients: systematic review and meta-analysis

Robeci Alves Macêdo Filho¹, Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves², Lucas Guimarães Abreu³, Cassiano Francisco Weege Nonaka⁴, Pollianna Alves Muniz⁴

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

² Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

³ Doutor em Odontopediatria. Departamento de Odontopediatria e Ortodontia. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Profs. do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

Autor para Correspondência:

Pollianna Muniz Alves

Departamento de Odontologia

Rua das Baraúnas, 351, Bairro Universitário, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

CEP: 58429-500 Phone/Fax: +55 83 3315-3471

E-mail: pmunizalves@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Biological behavior of oral squamous cell carcinoma (OSCC) in young patients is controversial. Therefore, this study compared prognostic factors of OSCC between young and non-young patients, through a systemic review and meta-analysis.

Study design: Electronic search in the databases Pubmed/Scopus/Ovid/Proquest/Cochrane Library/Web of Science/Lilacs was performed until April 2018, without filters by language or year of publication. Only cohort studies were included and evaluated by Newcastle-Ottawa scale for risk of bias. Analysis of titles/abstracts was made by two calibrated researchers (Kappa=0.94). **Results:** A total of 6.525 articles were reviewed, and 10 of the most relevant articles that are suitable to the criteria were selected. All included studies had a low risk of bias. Independent of age group, male was more affected, and tongue was anatomical site more frequent. Main risk factors were smoking and alcoholism in both age groups. Most patients in

both age groups were diagnoses in early stages clinical (I/II). Regarding to histological grading, majority of OSCC was classified as moderately differentiated in both age groups. Lower survival was observed in non-young patients. Non-young subjects had a 2.24 fold greater chance of smoking than young subjects [OR=2.24; CI=1.58-3.16; I²=17%]; young subjects had a 1.24 fold greater chance of OSCC in the tongue than non-young subjects [OR=1.67; CI=1.25-2.22; I²=72%]; non-young subjects had a 2.09 fold greater chance of having well differentiated tumors than young subjects [OR=2.09; CI=1.41-3.09; I²=0%]; and non-young subjects had a 1.21 fold greater chance of having been submitted to isolated treatment (one therapy) than young subjects [OR=1.21; CI=1.03-1.42; I²=21%]. Young subjects had a 1.54 fold greater chance of an increased survival when compared to non-young subjects [OR=1.54; CI=1.14-2.08; I²=65%].

Conclusions: Among all prognostic factors evaluated, there were differences in anatomical site and histopathological grading in young patients, however, the overall survival was different between age groups, suggesting that OSCC may present a more aggressive biologic behavior in non-young patients.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma, Young, old, factors prognosis.

Introdução

O Carcinoma de Células Escamosas Oral (CCEO) ocupa a sexta posição entre as neoplasias com maior agressividade¹. O CCEO é relatado frequentemente em indivíduos na sexta e sétima décadas de vida expostos ao consumo de tabaco e bebida alcoólica^{2,3}, embora pesquisas tenham demonstrado o desenvolvimento dessa lesão em indivíduos mais jovens do sexo feminino^{4,5}, não fumantes e não alcoolistas⁴. Nesta faixa etária o CCEO exhibe patogênese possivelmente relacionada a fatores genéticos^{6,7} e à infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV)⁸.

O prognóstico do CCEO pode ser influenciado por alguns fatores, tais como idade, sexo, hábitos nocivos, localização anatômica, estadiamento clínico, gradação histopatológica e tratamento, que influenciam diretamente a sobrevida dos pacientes^{9,10,11}. O fator etário vem ganhando notoriedade nos estudos que investigam o prognóstico do CCEO, os pacientes jovens e não-jovens, ainda que exibam aspectos clínicos semelhantes, podem apresentar desfechos distintos^{6,12,4,29,14}.

A relação entre hábitos nocivos (tabagismo e alcoolismo) e localização anatômica, em pacientes jovens com CCEO ainda permanece contraditória, quando comparada a pacientes não-jovens^{10,15,16}. Troeltzsch *et al.* (2014)¹⁷ analisaram os parâmetros clínicos do CCEO em diferentes grupos etários identificando que os jovens abaixo dos 40 anos de idade apresentavam baixa frequência ao tabagismo e alcoolismo, sendo a língua a localização anatômica mais frequente. Portanto, sugere-se uma etiologia distinta nesse grupo de pacientes, como infecção pelo HPV, hereditariedade e alterações moleculares específicas^{7,8,18}. A posição anatômica da língua, adjacente às principais cadeias

linfáticas, pode contribuir para um diagnóstico tardio tornando a lesão neste local mais agressiva por ser predisponente a metástase locorregional¹⁹.

Um dos fatores prognósticos mais utilizado para o CCEO é o sistema de estadiamento clínico^{1,20}. Quando os estudos avaliam o estadiamento clínico em pacientes jovens observa-se uma maior frequência em estágios avançados (III e IV), o que sugere elevada agressividade ou diagnóstico tardio para o CCEO em pacientes jovens^{5,21,22,23}.

Outro fator prognóstico bastante utilizado são os Sistemas de Gradação Histopatológica de Malignidade (SGHM) que, de forma isolada ou associada ao estadiamento clínico, podem auxiliar na determinação do prognóstico da doença^{24,25}. Em relação às diferenças existentes entre idade dos pacientes e os principais SGHM do CCEO, a literatura demonstra vários estudos que buscam determinar qual sistema seria o melhor preditor de prognóstico para pacientes jovens^{26,27,28,29}. Tais resultados podem sugerir que os casos em pacientes jovens estão relacionados a um comportamento biológico mais agressivo.

Em referência aos protocolos de tratamento do CCEO entre os grupos etários, os pacientes jovens apresentam melhor resposta ao tratamento oncológico, possivelmente devido a melhores condições físicas^{21,33}. Yip *et al.* (2010)⁹ investigaram o tratamento como fator prognóstico em jovens, puderam detectar que a sobrevida geral é melhor nos pacientes jovens em ambas modalidades terapêuticas, independente do protocolo estabelecido (cirurgia, associada ou não a terapia adjuvante, como radioterapia ou quimioterapia), quando comparada aos pacientes não-jovens.

A partir do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de artigos comparando os fatores clínicos-morfológicos associados ao CCEO, avaliando a relação com a sobrevida e prognóstico em pacientes jovens e não-jovens.

Materiais e Métodos

Registro de Protocolo

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009)³⁴. Foi submetida e aprovada a plataforma PROSPERO com obtenção de registro de protocolo CRD42018100804.

Crêterios de Elegibilidade

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos coorte, a qual objetivou responder à pergunta: *Há diferença nos fatores prognósticos do CCEO entre pacientes jovens e não-jovens?* A mesma foi confeccionada a partir da PECO: **P** (pacientes acometidos por CCEO), **E** (pacientes jovens com CCEO), **C** (pacientes não-jovens com CCEO), **O** (fatores de prognósticos). Foram incluídos apenas estudos observacionais coorte, que apresentaram como variável de interesse grupos de idade (jovens e não-jovens), associado aos fatores prognósticos do CCEO, sem restri o de idioma e ano de publica o.

Foram excluídos relatos de caso, séries de casos, revisões de literatura, cartas ao editor e pesquisas que possuíam outras variáveis de interesse. Estudos que não diferenciaram CCE da cavidade oral das demais regiões da cabeça e pescoço, ou que não especificaram o tipo histológico na análise estatística foram excluídos.

Fontes de Informa o

Até abril de 2018, buscas foram atualizadas nas bases eletrônicas PUBMED (<http://www.pubmed.gov>), Scopus (<https://www.scopus.com>), Medline Ovid (<http://www.ovid.com>), Proquest (<http://www.proquest.com>), Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/index.htm>), Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) e LILACS (www.bireme.br) com o intuito de se identificar estudos para esta revisão. As referências encontradas foram exportadas para o programa de gerenciamento de referências “*Reference Manager Software*”[®] (Gerente de Referência, Thomson Reuters, Nova York, NY, EUA, versão 12.0.3), que foi usado para organizar a lista de estudos. As referências duplicadas foram removidas.

Estratégia de Busca

A seguinte estratégia de busca foi utilizada no PUBMED: ((“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer”) AND (young* OR “age groups” OR aged OR old* OR elder*) AND (prognosis* OR survival OR outcome) AND (cohort studies)). Para a busca nas outras bases de dados, esta estratégia foi adaptada de acordo com as características de cada base.

Sele o dos Estudos

Inicialmente, dois avaliadores leram o título/resumo de 10% das referências encontradas para uma calibração. Após a leitura destas referências, chegou-se ao índice *Cohen Kappa* de 0,94 de concordância inter-avaliadores com relação à inclusão/exclusão das referências. A partir de então, a seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Na etapa 1, os dois avaliadores leram títulos/resumos das referências recuperadas. Aqueles que pareciam atender aos critérios de elegibilidade tiveram o texto completo recuperado. Na etapa 2, após a leitura do texto completo, as referências que confirmassem o preenchimento dos critérios de elegibilidades foram incluídas nesta revisão sistemática. Durante a leitura, qualquer divergência entre os dois avaliadores foi resolvida através da participação de um terceiro pesquisador.

Quando o estudo não foi encontrado ou quando informações adicionais sobre o estudo foram necessárias, contato foi feito com os autores para a obtenção das informações.

Extração de Dados e Itens Extraídos

Um avaliador extraiu os dados. Um segundo conferiu todos os dados extraídos. A extração de dados foi guiada a partir de uma tabela elaborada no programa *Word*. Foram extraídas informações sobre o desenho do estudo, local (País) onde o estudo fora conduzido, tamanho da amostra, categorização etária, fatores prognósticos associados (sexo, hábitos nocivos [tabagismo e uso de álcool], sítio anatômico, sistema TNM, estadiamento clínico, gradação histopatológica, tratamento e sobrevida) ao desfecho primário do estudo e testes estatísticos utilizados.

A variável de interesse “idade” foi extraída e os indivíduos participantes dos estudos incluídos foram divididos em dois grupos: jovens e não-jovens. Os estudos que separavam os participantes em três categorias de idade, foram reclassificados em apenas duas categorias (jovens e não jovens) e seus resultados descritivos foram conferidos.

Avaliação de Qualidade e Riscos de Viés

A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se a Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos de coorte. O cálculo do escore indicativo da qualidade dos estudos incluídos foi baseado em três categorias: seleção (quatro itens), comparação entre grupos (um item), e avaliação do desfecho e da exposição (três itens). O máximo de um ponto podia ser atribuído para cada item da categoria seleção e para cada item da categoria avaliação do desfecho e da exposição. O

máximo de dois pontos podia ser atribuído para o item na categoria comparação entre grupos. Desta forma, o escore total da escala possível foram nove pontos, representando a máxima qualidade metodológica³⁵.

Medidas

Em cada estudo incluído, para cada fator prognóstico foi coletada a informação de número de indivíduos expostos a aquele fator e o total da amostra para o grupo de indivíduos jovens e o grupo de indivíduos não jovens.

Síntese dos Resultados

Os artigos incluídos foram avaliados com relação à heterogeneidade metodológica. Meta-análises incluindo artigos metodologicamente homogêneos foram conduzidas. Para cada meta-análise realizada, calculou-se a heterogeneidade estatística através da estatística I^2 ³⁶. Para meta-análises com $I^2 < 40\%$, o modelo de efeito fixo foi usado. Para meta-análises com $I^2 > 40\%$, o modelo de efeito randômico foi utilizado.

Risco de Viés entre os Estudos

Para cada estudo incluído foi verificada a dissociação de casos de CCE de outras regiões da cabeça e pescoço para garantir que somente dados relacionados a CCEO fossem incluídos. Também foi verificado se um mesmo grupo de pesquisa utilizou a mesma amostra em diferentes artigos, a fim de evitar duplicação de resultados e viés de publicação.

Resultados

Seleção dos Estudos

A Figura 1 exibe um fluxograma, descrevendo o número de referências identificadas em cada etapa desta revisão sistemática e os principais motivos para exclusão de trabalhos durante leitura completa do texto. Dentre os artigos selecionados para leitura completa, 10 estudos coorte retrospectivos foram incluídos.

A distribuição geográfica global dos estudos incluídos foi identificada Estados Unidos³⁷, Brasil¹², Alemanha¹⁷, Israel^{4,31}, China³⁸, Singapura⁹, Coreia do Sul³⁹ e Taiwan^{2,40}. Não foi recuperado nenhum estudo realizado na África e na Oceania (Tabela 1).

Para a definição dos grupos de indivíduos jovens e não-jovens, observou-se uma padronização em 40% (n=04) dos estudos^{2,37,39,40} para o corte etário de 45 anos. Ainda foi observado o corte etário de 30 anos de idade⁴, de 40 anos de idade^{9,12,17,38}, e de 75 anos de idade³¹ (Tabela 1).

Em relação aos hábitos nocivos, em 80% (n=08) dos estudos, tabagismo e alcoolismo foram avaliados. Desses, 87,5% (n=07)^{4,9,12,17,31,38,39} apresentaram maior frequência de tabagismo entre os pacientes não-jovens e 75% (n=06)^{4,12,17,31,38,40} a maior frequência de alcoolismo no grupo de jovens (Tabela 2).

Para o sexo foi verificada a predominância, em todos os estudos de acometimento no sexo masculino, entre grupos etários nos estudos inseridos. Contudo, quando se avalia o acometimento entre as mulheres, observou-se que em 50% (n=05) dos estudos, houve maior frequência de CCEO em mulheres jovens do que nas não-jovens^{9,12,17,38,39} (Tabela 2).

Com relação à localização anatômica, 50% (n=05) dos estudos restringiram suas amostras a casos de CCE de língua^{4,9,31,38,39}. Para os outros cinco estudos^{2,12,17,37,40} avaliaram as demais regiões anatômicas da cavidade oral, sendo a língua a região de maior acometimento entre os grupos etários (Tabela 2).

Dos 10 estudos incluídos, 70% (n=07) foram voltados à análise do sistema TNM e 85,7% desse total foi dedicado ao estadiamento clínico. Constatou-se que em 33,3% (n=02) dos estudos uma maior frequência dos estágios iniciais (I e II) nos jovens e nos não-jovens^{31,39}. Em outros 33,3% (n=02)^{12,40} foi observada maior frequência de estágios avançados nos dois grupos. Em um estudo, os jovens foram diagnosticados, em sua maioria, nos estágios iniciais (I e II)⁹ e em um estudo, observou-se maior frequência dos jovens nos estágios avançados (III e IV)⁴ (Tabela 3).

Em relação ao SGHM, apenas 60% (n=06) dos estudos avaliaram a gradação histopatológica^{4,9,12,17,31,38}, utilizando-se a classificação da OMS (2017)³². Nos estudos de Kaminagakura *et al.* (2010)¹² e Fang *et al.* (2014)³⁸ foi verificado maior incidência de tumores bem diferenciados nos dois grupos analisados. Enquanto que, nos estudos de Yip *et al.* (2010)⁹ e Troeltzsch *et al.* (2014)¹⁷ foram observados maior número de casos moderadamente diferenciados nos dois grupos. No estudo de Soudry *et al.* (2010)³¹, uma maior frequência de tumores moderadamente diferenciados foi observada entre os jovens e os não-jovens (Tabela 4).

Ao se analisar os tratamentos empregados, constatou-se que 80% (n=08) dos estudos avaliaram as modalidades terapêuticas para o CCEO entre jovens e não-jovens

2,4,9,12,31,38,39,40. Os estudos apresentaram predomínio do emprego de terapêuticas semelhantes utilizando cirurgia associada ou não a terapias adjuvantes (radioterapia e quimioterapia) como protocolo para o tratamento do CCEO em ambos grupos etários (Tabela 4).

A sobrevida foi analisada em 80% (n=08) dos estudos^{2,9,17,31,37,38,39,40}. Foi observado um menor tempo de sobrevida geral para o grupo de não-jovens em todos os estudos incluídos. Já em relação a recorrência, 62,5% (n=05) dos estudos apresentaram maiores taxas nos pacientes jovens^{4,9,12,38,39} (Tabela 4).

Avaliação Metodológica de Qualidade

A qualidade dos estudos de coorte variou de 7 a 9 na escala de nove pontos (Figura 1). Em geral, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés. A categoria comparação não foi adequadamente contemplada em 5 estudos^{4,9,31,37,38}.

Meta-análises para hábitos nocivos, sexo e sítio anatômico

Foram conduzidas meta-análises para os fatores tabagismo, uso de álcool, sexo dos indivíduos e sítio anatômico do CCEO. Indivíduos não-jovens apresentaram uma prevalência 2,36 vezes maior de tabagismo que os indivíduos jovens [OR=2,36; IC=1,63-3,41; $I^2=22\%$]. Indivíduos jovens apresentam uma prevalência 1,67 vezes maior de CCEO na língua do que indivíduos não jovens [OR=1,67; IC=1,25-2,22; $I^2=72\%$]. Não houve diferença entre os indivíduos não jovens e indivíduos jovens para os fatores uso de álcool [OR=1,60; IC=0,82-3,12; $I^2=53\%$] e sexo (referência sexo masculino) [OR=1,21; IC=0,79-1,86; $I^2=71\%$] (Figura 3).

Meta-análises para estadiamento clínico do tumor

Foram conduzidas meta-análises para a classificação T, para a classificação N e para estágio clínico. Não houve diferença entre indivíduos jovens e indivíduos não jovens para a ocorrência de tamanhos de tumores T3 e T4 [OR=1,25; IC=0,88-1,76; $I^2=28\%$] e para a ocorrência de metástase linfonodal (N1-3) [OR=1,11; IC=0,46-2,65; $I^2=77\%$]. Também não houve diferença entre indivíduos jovens e indivíduos não jovens para estágio clínico [OR=1,16; IC=0,49-2,72; $I^2=77\%$] (Figura 4).

Meta-análise para gradação histológica, tratamento e sobrevida

Indivíduos não jovens apresentaram uma prevalência 2,21 vezes maior de tumores bem diferenciados do que indivíduos jovens [OR=2,21; IC=1,43-3,42; I²=0%]. Não houve diferença entre indivíduos não jovens e indivíduos jovens em relação ao tratamento isolado (uma terapia) [OR=1,17; IC=1,00-1,38; I²=0%]. Indivíduos jovens tiveram uma prevalência 1,54 vezes maior de sobrevida geral do que indivíduos não jovens [OR=1,54; IC=1,14-2,08; I²=65%]. Não houve diferença entre indivíduos jovens e indivíduos não jovens para sobrevida específica livre da doença [OR=1,79; IC=0,33-9,69; I²=80%] e recorrência [OR=1,54; IC=0,87-2,74; I²=59%] (Figura 5).

Discussão

Nos últimos anos, tem-se evidenciado a idade como variável de interesse para os casos de CCEO devido ao aumento da incidência em pacientes jovens⁴¹. Foram investigados^{6,14,21} os aspectos clínicos e morfológicos do CCEO entre jovens e não-jovens, tentando caracterizá-los como uma condição distinta que exibe comportamento biológico mais agressivo quando comparado ao CCEO nos pacientes não-jovens. Diante disso, a presente revisão sistemática da literatura comparou os fatores prognósticos, avaliando a sobrevida dos pacientes jovens e não-jovens com CCEO.

É visto na literatura uma discordância no corte etário entre os pacientes que são considerados jovens e não-jovens acometidos pelo CCEO. Dos 10 estudos incluídos na análise qualitativa, observou-se uma padronização em 40% dos estudos^{2,37,39,40} para o corte etário de 45 anos, o que corrobora a maioria das pesquisas realizadas^{14,21,33,42}. Assim, sugere-se uma padronização do corte etário entre os grupos estudados que poderá auxiliar na comparação dos resultados encontrados em diversos estudos, podendo diminuir o risco de viés de informação e seleção de amostra.

Em concordância aos 80% (n=08) dos estudos que avaliaram os hábitos nocivos, 87,5% (n=07)^{4,9,12,17,31,38,39} apresentaram maior frequência do tabagismo entre os pacientes não-jovens. Na meta-análise foi constatado que os indivíduos não-jovens apresentaram uma prevalência 2.24 vezes maior de tabagismo que os indivíduos jovens. Essa dissociação dos pacientes jovens com o principal fator iniciador “tabagismo” evidencia outros possíveis fatores etiológicos, tais como, genéticos e infecção pelo HPV podendo esses fatores diferirem no comportamento biológico do CCEO, a exemplo do estudo de De Santis *et al.* (2017)⁴³ que constataram o CCE orofaríngeo em associação ao HPV, não só acometendo mais pacientes jovens (não tabagista e não alcoolista),

como também apresentando melhor prognóstico quando comparado aos casos de CCE sem associação com o vírus.

Nos estudos avaliados, houve predominância em todos os grupos etários do sexo masculino, contudo, quando avaliado o acometimento entre as mulheres, observou-se maior frequência nas jovens com CCEO do que nas não-jovens^{9,12,17,38,39}, resultados que corroboram estudos que investigaram o aumento da incidência do CCE em mulheres jovens, que não estão expostas aos principais fatores de risco^{5,25}. Li et al. (2015)⁴⁴ associaram os pacientes jovens do sexo feminino sem histórico de tabagismo com CCE de língua, através de um sequenciamento do DNA tumoral a uma menor taxa de mutação da p53, sugerindo, assim, a um perfil menos agressivo da doença.

Quanto à localização anatômica, 50% dos estudos restringiram sua amostra a casos de CCE na língua^{4,9,31,38,39}. Enquanto os outros estudos^{2,12,17,37,40} avaliaram as demais regiões anatômicas da cavidade oral, também apresentando a língua como principal região do acometimento do CCEO entre os grupos analisados. Entretanto, na meta-análise os indivíduos jovens apresentam uma prevalência 1,67 vezes maior de CCEO na língua do que indivíduos não-jovens, reforçando estudos como o de Sundermann *et al.* (2018)¹⁹ que ao examinarem retrospectivamente a localização do CCEO em 1.501 pacientes observaram não apenas correlação significativa dos pacientes jovens com a língua, mas também, com a região da maxila.

Em conformidade aos estudos incluídos nessa sistemática, evidencia-se maior número de pacientes diagnosticados nos estágios iniciais (I e II) em ambos os grupos etários. Mediante os resultados encontrados, associa-se os pacientes diagnosticados em estágios iniciais, independentemente do grupo etário a um bom prognóstico do CCEO^{39,45}.

No SGHM observou-se maior número de lesões classificadas como moderadamente diferenciadas, independentemente do grupo etário^{4,9,12,17,31,38}. Contudo, na meta-análise os indivíduos não-jovens apresentaram uma prevalência 2,09 vezes maior de tumores bem diferenciados do que indivíduos jovens [OR=2,09; IC=1,41-3,09; I²=0%]. Pode-se assim, atribuir um perfil morfológico mais agressivo aos pacientes jovens, visto que são frequentemente diagnosticados com lesões menos diferenciadas, visto que os não-jovens apresentam uma associação com tumores bem diferenciados.

Em relação ao tratamento foi constatado que os indivíduos não-jovens apresentaram uma prevalência 1,21 vezes maior de terem sido submetidos a tratamento isolado (uma terapia) do que indivíduos jovens [OR=1,21; IC=1,03-1,42; I²=21%].

Porém, a remoção cirúrgica, dentre as modalidades de tratamento, foi preconizada entre jovens e não-jovens em todos os estudos^{2,4,9,12,31,38,39,40}. Ressalta-se que o estudo de Yip *et al.* (2010)⁹ constatou que os pacientes jovens exibiram melhor sobrevida geral sobre os não-jovens, independentemente do tipo de tratamento proposto, sugerindo que tal achado se deva a resposta mais satisfatória do organismo ao tratamento oncológico. A partir desse fato, destaca-se a importância de pesquisas que investiguem a causa específica da morte de pacientes jovens e não-jovens, a fim de verificar qual grupo está associado com a morte proveniente do CCEO.

O principal preditor do prognóstico de uma doença é a sobrevida, e entre os estudos avaliados, 80% (n=08) consideraram a sobrevida geral de cinco anos, sendo os não-jovens associados ao menor tempo de sobrevida em todos os estudos^{2,9,17,31,37,38,39,40}. Na meta-análise observou-se que os indivíduos jovens apresentam 1,54 vezes maior tempo de sobrevida geral que os indivíduos não-jovens [OR=1,54; IC=1,14-2,08; I²=65%]. Assim, pode-se atribuir que os pacientes não-jovens por possuírem menor tempo de sobrevida geral apresentam maior agressividade da doença⁴⁶.

Em síntese, ao comparar os fatores clínico-morfológicos do CCEO em jovens e não-jovens observa-se que existem diferenças entre os grupos etários, destacando os pacientes não-jovens devido ao menor tempo de sobrevida o que pode estar relacionado a um pior prognóstico. Por fim, todos esses resultados precisam ser interpretados com precaução devido à heterogeneidade dos estudos inseridos, em decorrência a diferenças nos métodos adotados por cada pesquisa. Sabe-se que a amostra para os casos de CCEO em jovens são restritas em quase todos os estudos, interferindo nos resultados acerca dos aspectos clínico-morfológicos quando utilizado a idade como variável de interesse.

Referências

1. Khan RS, Khurshid Z, Akhbar S, Moin SF. Advances of salivary proteomics in oral squamous cell carcinoma (oscc) detection: an update. *Proteomes*. 2016; 4(4):41-6.
2. Chang TS, Chang CM, Ho HC, Su YC, Chen LF, Chou P, *et al.* Impact of young age on the prognosis for oral cancer: a population-based study in taiwan. *Plos One*. 2013; 8(9): 55-9.
3. Bakhtiari S, Mortazavi H, Mehdipour H, Jafarian N, Ranibari N, Rahman S. Frequency of head and neck squamous cell carcinomas and related variables in

- southern iran (ahvaz city): 10-year retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(2):375-79.
4. Hilly O, Shkedy Y, Hod R, Soudry E, Mizrachi A, Hamzany Y, *et al.* Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncol.* 2013; 4(987):987-90.
 5. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren L, Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck.* 2017; 39(2):297-304.
 6. Hirota SK, Braga EP, Penha SS, Sugava NN, Migliari DA. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13(4):227-231.
 7. De Paula AM, Souza LR, Farias LC, Correa GT, Fraga CA, Eleuterio NB, *et al.* Analysis of 724 cases of primary head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with a focus on young patients and p53 immunolocalization. *Oral Oncol.* 2009; 45(9):777-782.
 8. Petito G, Carneiro MA, Santos SH, Silva AM, Alencar RC, Contijo AP, *et al.* Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* v. 83, n. 1, p. 38-44, 2017
 9. Yip CS, Charn TC, Wee JT, Tan TW, Goh C, Tan HK, *et al.* Outcomes of Oral Tongue Cancer: does age matter, *Ann Acad Med Singapore.* 2010; 39(12):897-907.
 10. De Morais EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, De Souza DLB, Pinto LP, Da Silveira EJD. Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma in young patients: a systematic review, *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75(7):1555-66.
 11. Peixoto TS, Gomes MC, Gomes DQC, Lima KCL, Granville-Garcia AF, Costa EMMB. Analysis of survival rates and prognostic factors among patients with oral squamous cell carcinoma. *J Public Health.* 2017; 25(1):433-41.
 12. Kaminagakura E, Vartanian JG, Da Silva SD, Dos Santos CR, Kowalski LP. Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. *Head Neck.* 2010; 32(11):1460-66.
 13. Wagner VP, Webber LP, Salvadori L, Meurer G, Fonseca FP, Castilho RM *et al.* Overexpression of muts α complex proteins predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Medicine.* 2016; 95(22):3725-30.
 14. Miranda MG, Santos-Silva AR, Freitas JJ, Fonseca MAP, Lopes MA, De Almeida OP, *et al.* Different patterns of expression. Of cell cycle control and

- local invasion-related proteins in oral squamous cell carcinoma affecting Young patients, *J Oral Pathol Med*. 2018; 47(1):32-9.
15. Siriwardena BS, Tilakaratne A, Amaratunga EA, Tilakaratne WM. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol*. 2006; 42(8):831-36.
 16. Udeabor SE, Rana M, Wegener G, Gellrich NC, Eckardt AM. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: A 20-year analysis. *Head Neck Oncol*. 2012; 4(30):28-35.
 17. Troeltzsch M, Knosel T, Eichinger C, Probst F, Troeltzsch M, Woodlock T, *et al*. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(7):1291-1300.
 18. Santos-Silva AR, Ribeiro AC, Soubhia AM, Miyahara GI, Carlos R, Speight PM, *et al*. High incidences of DNA ploidy abnormalities in tongue squamous cell carcinoma of young patients: an international collaborative study. *Histopathology*. 2011; 58(7):1127-35.
 19. Sundermann BV, Uhlmann G, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: a retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018; 46(2):177-82.
 20. Van Meerbeeck JP, Janssens A. The seventh tumour–node–metastasis staging system for lung cancer: Sequel or prequel? *Europ J Can Supp*. 2013; 11(2):150-158.
 21. Iamaroon A, Pattanaporn K, Pongsiriwet S, Wanachantanara S, Prapayasadok S, Jittidecharaks S, *et al*. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33(1):84-8.
 22. Shakeel UZ, Adeel M, Suhail UM. Squamous cell carcinoma of oral tongue in young patients — A 10 years tertiary care experience. *J Pak Med Assoc*. 2016; 66(22):155-8.
 23. Nair S, Singh B, Pawar PV, Datta S, Nair D, Kane S, *et al*. Squamous cell carcinoma of tongue and buccal mucosa: clinico-pathologically different entities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(11):3921-8.
 24. Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.

25. Monteiro LS, Amaral JB, Vizcaino JR, Lopes CA, Torres FO. A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal. *Med Oral Patol Oral y Cir Buc*. 2014; 2(19):120-6.
26. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Sobrinho JS, Vartanian JG, Soares FA, et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer*. 2012; 130(8): 1726-36.
27. Benevenuto TG, Nonaka CF, Pinto LP, De Souza LB. Immunohistochemical comparative analysis of cell proliferation and angiogenic index in squamous cell carcinomas of the tongue between young and older patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010; 20(3):291-7.
28. Mesquita JA, Queiroz LM, Silveira EJ, Gordon-Nunez MA, Godoy GP, Nonaka CF, et al. Association of immunoexpression of the galectins-3 and -7 with histopathological and clinical parameters in oral squamous cell carcinoma in young patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(1):237-43.
29. Wagner VP, Webber LP, Curra M, Klein IP, Meurer L, Carrad VC, et al. Bryne's grading system predicts poor disease-specific survival of oral squamous cell carcinoma: a comparative study among different histological grading systems, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017; 123(6):688-96.
30. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol*. 1992; 166(4):375-81.
31. Soudry E, Preis M, Hod R, Hamzany Y, Hadar T, Bahar G, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. *Clin Otolaryngol*. 2010; 35(1):307-12.
32. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
33. Kaminagakura E, Caris A, Coutinho-Camillo C, Soares FA, Takahama-Junior A, Kowalski LP. Protein expression. Of CYP14A1, CYP1B1, ALDH1A1, and ALDH2 in Young patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 45(6):706-12.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grupo PRISMA. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Med*. 2009; 6(7):1-6.

35. Wells GA, Shea B, Connell O, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 20 abr. 2017.
36. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.2. The Cochrane Collaboration, 2009. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>>. Acesso em: 02 abril. 2017.
37. Patel SC, Carpinteiro WR, Tyree S, Sofa ME, Weissler M, Hackman T, *et al.* Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11):1488-99.
38. Fang QG, Shi s, Liu FY, Sun CF. Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. *Oncol Lett.* 2014; 7(6):2099-2102.
39. Park JO, Sun DI, Cho HJ, Yoo HJ, Kim MS. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A stage-matched comparative analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010; 3(161):161-165.
40. Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, Chou P, *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: A matched-pair analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265(57):57-6.
41. Hussein AA, Helder MN, De Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, De Vet HCW, *et al.*, Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2017; 82(1):115-127.
42. Santos HB, Santos TK, Paz AR, Cavalcanti YW, Nonaka CF, Godoy GP, *et al.* Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21(2):151-6.
43. De Santis S, Spinosi MC, Cambi J, Bengala C, Boccuzzi S. Oropharyngeal squamous cell carcinoma and HPV. Systematic review on overall management. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017; 118(2):103-8.
44. Li R, Faden DL, Fakhry C, Langelier C, Jiao Y, Wang Y, *et al.* Clinical, genomic, and metagenomic characterization of oral tongue squamous cell carcinoma in patients who do not smoke. *Head Neck,* 2015; 37(11):1642-9.

45. Tsai MS, Lai CH, Lee CP, Yang YH, Chen PC, Kang CJ, *et al.* Mortality in tongue cancer patients treated by curative surgery: a retrospective cohort study from CGRD. *Peer J.* 2016; 15(4):2794-8.
46. Vicent-Chong VK, DeJong H, Rich LJ, Patti A, Merzianu M, Hershberger PA, *et al.* Impact of age on disease progression and microenvironment in oral cancer. *J Dent Res.* 2018; 0(0):1-9.

Figura 1: Avaliação de qualidade de estudos longitudinais (coorte) através da Escala Newcastle Ottawa

	Representatividade do grupo exposto	Seleção do grupo não exposto	Avaliação da exposição	Desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Comparação das coortes para variáveis de confusão	Avaliação do desfecho	O Follow-up foi suficiente	O follow-up foi adequado?	Score
Ho HC, et al. 2008 (Taiwan)⁴⁰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Kaminagakura E, et al. 2010 (Brasil)¹²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Yip SPC, et al. 2010 (Singapura)⁹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7
Park JO, et al. 2010 (Coreia do Sul)³⁹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8
Soudry E, et al. 2010 (Israel)³¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7
Patel SC, et al. 2011 (EUA)³⁷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7
Hilly O, et al. 2013 (Israel)⁴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7
Chang TS, et al. 2013 (Taiwan)²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8
Troeltzsch M, et al. 2014 (Alemanha)¹⁷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8
Fang QG, et al. 2014 (China)³⁸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7

Figura 2: Processo de seleção do estudo: fluxograma PRISMA de quatro fases de revisão, mostrando o número de estudos identificados, selecionados, elegíveis e incluído.

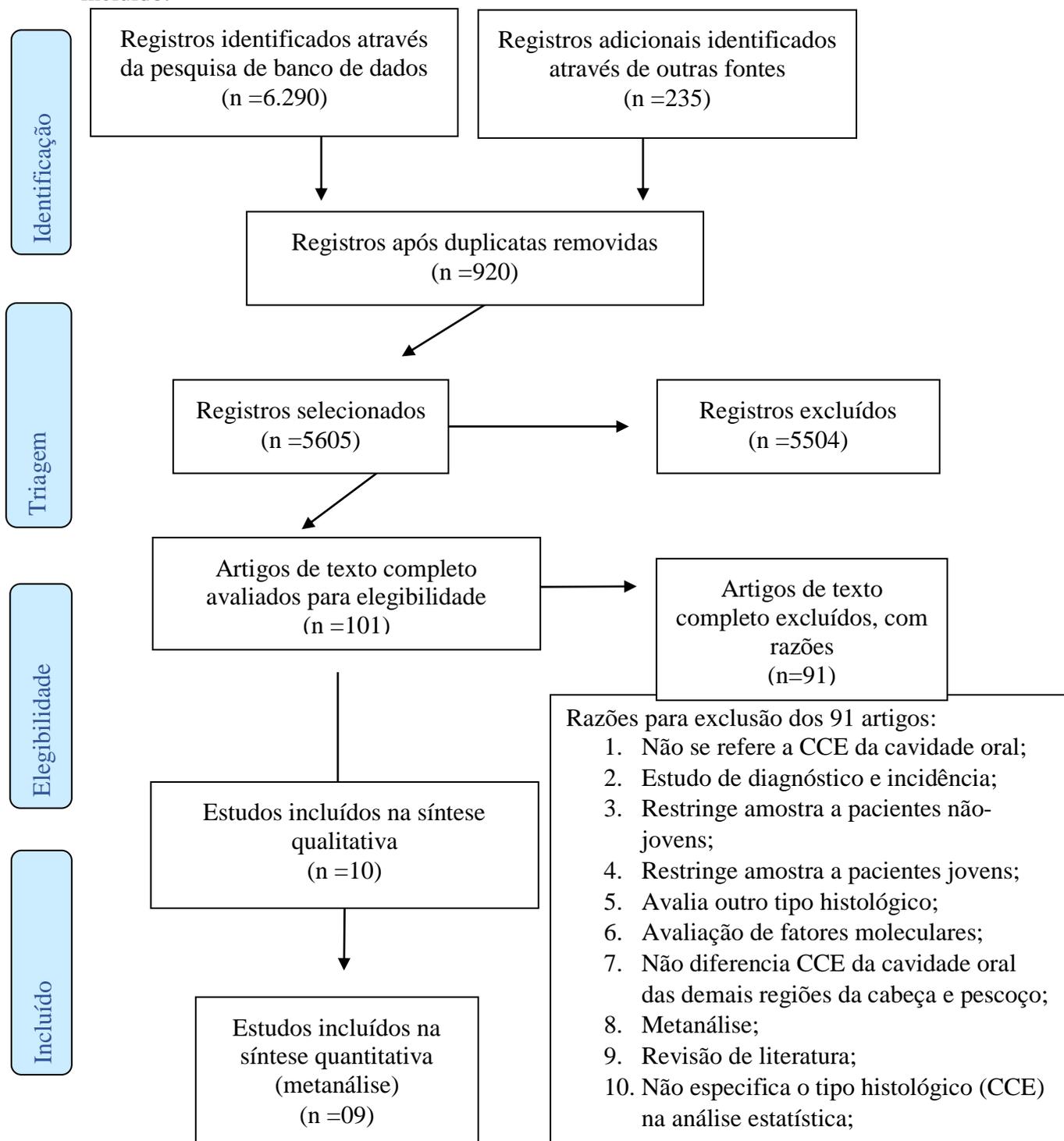


Figura 3: Meta-análise de estimativas de razão de chances do (A) tabagismo, (B) alcoolismo, (C) localização anatômica e (D) sexo vs. grupos etários associada ao CCEO.

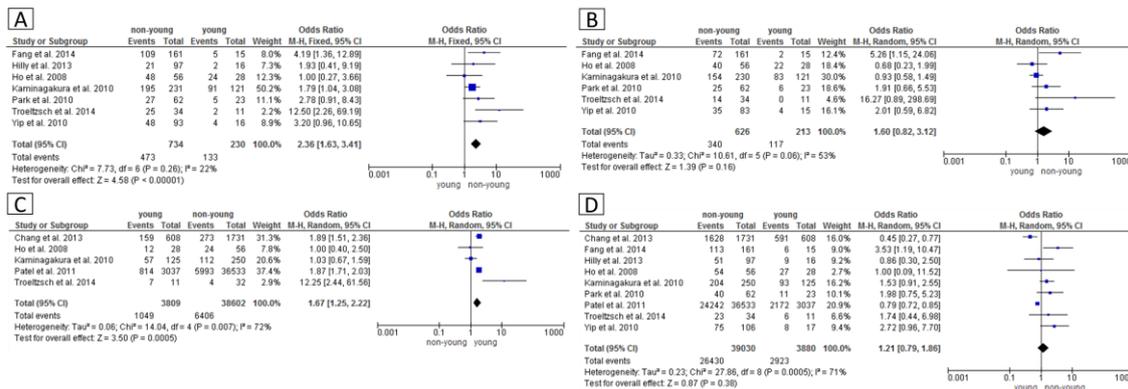


Figura 4: Meta-análise de estimativas de razão de chances do (A) tamanho do tumor, (B) metástase linfonodal e (C) estadiamento clínico vs. grupos etários associada ao CCEO.

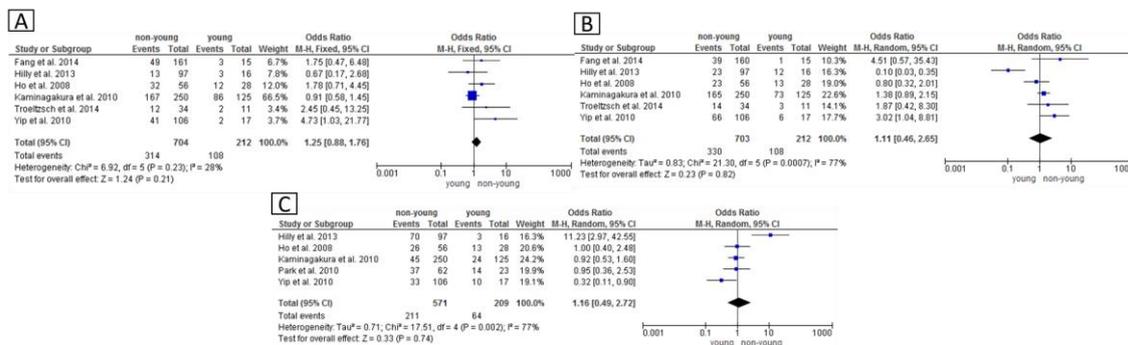


Figura 5: Meta-análise de estimativas de razão de chances da (A) gradação histológica, (B) tratamento, (C) sobrevida geral, (D) sobrevida específica da doença e (E) recorrência, vs. grupos etários associada ao CCEO.

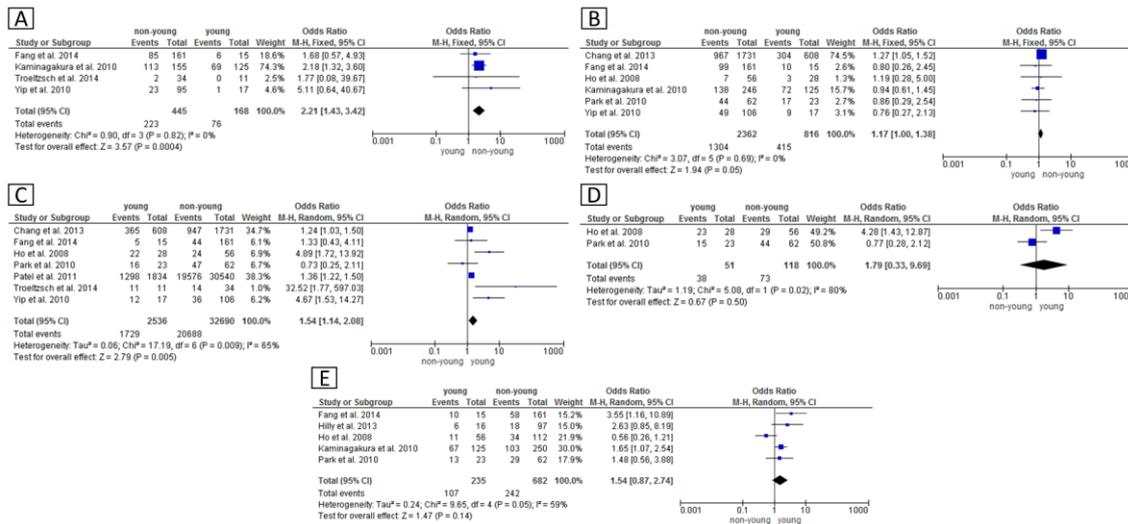


Tabela 1: Caracterização metodológica dos estudos selecionados para revisão sistemática

Autor, ano (País)	Desenho de estudo	Amostra do estudo	Variável de Interesse	Variáveis independentes avaliadas	Medidas de associação
Ho HC, et al. 2008⁴⁰ (Taiwan)	Retrospectivo	84 casos de CCEO	Jovens: 28 pacientes (≤ 45 anos de idade) Não-jovens: 56 pacientes (> 45 anos)	Sexo, localização anatômica, hábitos nocivos, histórico de câncer familiar, sobrevida	Kaplan-Meier Log-rank
Kaminagakura E, et al. 2010¹² (Brasil)	Retrospectivo	375 casos de CCEO	Jovens: 125 pacientes (< 41 anos de idade) Não-jovens: 250 pacientes (≥ 50 anos de idade)	Sexo, hábitos nocivos, TNM, localização anatômica, graduação histológica, sobrevida	Exato de Fisher Qui-quadrado Kaplan-Meier Long-rank
Yip SPC, et al. 2010⁹ (Singapura)	Retrospectivo	123 casos de CCE de língua	Jovens: 17 pacientes (≤ 40 anos de idade) Não-Jovens: 106 pacientes (> 40 anos de idade)	Sexo, hábitos nocivos, TNM, graduação histológica, sobrevida	Exato de Fisher Kaplan-Meier Risco Proporcional de Cox
Park JO, et al. 2010³⁹ (Coreia do Sul)	Retrospectivo	85 casos de CCE de língua	Jovens: 23 pacientes (≤ 45 anos de idade) Não-Jovens: 62 pacientes (> 45 anos de idade)	Sexo, hábitos nocivos, TNM, graduação histológica, sobrevida	Qui-quadrado Exato de Fisher Kaplan-Meier Log-rank
Soudry E, et al. 2010³¹ (Israel)	Retrospectivo	85 casos de CCE de língua	Jovens: 57 pacientes (≤ 75 anos de idade) Não-Jovens: 28 pacientes (> 75 anos de idade)	Sexo, hábitos nocivos, TNM, graduação histológica, sobrevida	Teste-t de Student Exato de Fisher Kaplan-Meier Log-rank
Patel SC, et al. 2011³⁷ (Estados Unidos)	Retrospectivo	39.570 casos de CCEO	Jovens: 3.037 pacientes (18-44 anos de idade) Não-jovens: 36.533 pacientes (> 44 anos de idade)	Sexo, raça, sobrevida	Regressão Log-linear CanSurv

Hilly O, et al. 2013⁴ (Israel)	Retrospectivo	113 casos de CCE de língua oral	Jovens: 16 pacientes (≤ 30 anos de idade) Não-jovens: (31-60 anos de idade): 35 pacientes (>60 anos de idade): 62 pacientes	Sexo, hábitos nocivos, TNM, grau histológico, sobrevida	Exato de Fisher Teste-t de Student Kaplan-Meier Log-rank
Chang TS, et al. 2013² (Taiwan)	Retrospectivo	2.339 casos de CCEO	Jovens: 608 pacientes (≤ 45 anos de idade) Não-jovens: (45-60 anos de idade): 1416 casos (>65 anos de idade): 315 casos	Sexo, anatômica, sobrevida	ANOVA Log-rank Risco Proporcional de Cox
Troeltzsch M, et al. 2014¹⁷ (Alemanha)	Retrospectivo	45 casos de CCEO	Jovens: 11 pacientes (≤ 40 anos de idade) Não-jovens: (40-80 anos de idade): 17 casos (>80 anos de idade): 17 casos	Sexo, anatômica, hábitos nocivos, TNM, graduação histológica, sobrevida	Teste χ^2 Teste-t de Student ANOVA Correlação Pearson
Fang QG, et al. 2014³⁸ (China)	Retrospectivo	176 casos de CCE de língua	Jovens: 15 pacientes (≤ 40 anos de idade) Não-jovens: 161 pacientes (>40 anos de idade)	Sexo, hábitos nocivos, TNM, histológica, sobrevida	Teste χ^2 Kaplan-Meier

Tabela 2: Descrição dos fatores prognósticos (hábitos nocivos, sexo, sítio anatômico) dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano (País)	Hábitos		Sexo		Sítio Anatômico	
	Jovens	Não-Jovens	Jovens	Não-Jovens	Jovens	Não-Jovens
Ho HC, et al. 2008⁴⁰ (Taiwan)	Tabagismo Sim: 24 (85,7%) Não: 4 (14,3%) Alcoolismo Sim: 22 (78,6%) Não: 6 (21,4%)	Tabagismo Sim: 48 (85,7%) Não: 8 (14,3%) Alcoolismo Sim: 40 (71,4%) Não: 16 (28,6%)	M: 27(96,4%) F: 1(3,6%)	M: 54(96,4%) F: 2(3,6%)	MJ: 15 (53,6%) Língua: 12(42,8%) Palato: 1 (3,6)	MJ: 30 (53,6%) Língua: 24 (42,8%) Palato: 2 (3,6)
Kaminagakura E, et al. 2010¹² (Brasil)	Tabagismo Sim: 91 (72,8%) Não: 30 (24,0%) NR: 4 (3,2%) Alcoolismo: Sim: 83 (66,4%) Não: 38 (30,4%) NR: 4(3,2%)	Tabagismo Sim:195(78,0%) Não: 36 (14,4%) NR: 19 (7,6%) Alcoolismo: Sim:154(61,6%) Não: 76 (30,4%) NR:20(8%)	M:93(74,4%) F:32(25,6%)	M:204(81,6%) F: 46(18,4%)	Língua: 57 (45,6%) Assoalho:34 (27,2%) Retromolar:15 (12%) MJ: 6 (4,8%) Outras: 13 (10,4)	Língua: 112 (44,8%) Assoalho:71 (28,4%) Retromolar:33(13,2%) MJ: 6 (2,4%) Outras: 28 (11,2)
Yip SPC, et al. 2010⁹ (Singapura)	Tabagismo Sim: 4(23,5%) Não: 12(70,5%) NR: 1(6,0%) Alcoolismo: Sim: 4(23,5%) Não: 11(64,7%) NR:2(11,8%)	Tabagismo Sim: 48(45,2%) Não: 45 (42,4%) NR: 13(12,4%) Alcoolismo: Sim: 35(33%) Não: 48(45,2%) NR: 23(21,8%)	M: 8(47%) F: 9(53%)	M: 75(70,7%) F: 31(29,3%)	-	-
Park JO, et al. 2010³⁹ (Coreia do Sul)	Tabagismo Sim: 5(21,7%) Não: 18(78,3%) Alcoolismo Sim: 6(26,1%) Não: 17(73,9%)	Tabagismo Sim: 27(43,5%) Não: 35(56,5%) Alcoolismo Sim: 25(40,3%) Não: 37(59,7%)	M: 11(47,8%) F: 12(52,2%)	M: 40(64,5%) F: 22(35,5%)	-	-

Soudry E, et al. 2010 ³¹ (Israel)	Tabagismo Sim: 11 (19%) Não: 46 (81%)	Tabagismo Sim: 7 (25%) Não: 21 (75%).	M: 28(49%) F: 29(51%)	M: 11(39%) F: 17(61%)	-	-
Patel SC, et al. 2011 ³⁷ (Estados Unidos)	-	-	M: 2.172(71,5%) F: 865(28,5%)	M: 24.242(66,3%) F: 12.291(33,7%)	Outras: 2.223(73,2%) CCE de língua: 814(26,8%)	Outras: 30.540(83,6%) CCE de língua: 5.993(16,4%)
Hilly O, et al. 2013 ⁴ (Israel)	Tabagismo Sim: 2(13%) Não: 14(87%)	Tabagismo Sim: 21(21,6%) Não: 76(78,4%)	M: 9(56%) F: 7(44%)	M: 51(52,5%) F: 46(47,5%)	-	-
Chang TS, et al. 2013 ² (Taiwan)	-	-	M: 591(97%) F:17(3,0%)	M: 1628(94%) F: 103(16%)	Língua: 159(26%) MJ: 279(46%) Outras: 170(28%)	Língua: 273(15,7%) MJ: 709(40,9%) Outras: 749(43,4%)
Troeltzsch M, et al. 2014 ¹⁷ (Alemanha)	Tabagismo: Sim: 2(18,1%) Não: 9(81,9%) Alcoolismos: Sim: 0 (0,0%) Não: 11(100%)	Tabagismo Sim: 25(73,5%) Não:9(26,5%) Alcoolismos: Sim: 14(41,1%) Não: 20(58,9%)	M: 6(54,5%) F:5(45,5%)	M: 23(67,6%) F: 11(32,4%)	Assoalho: 1(9,1%) Língua: 7(63,6%) P Mand: 1(9,1%) P Max: 0(0,0%) MJ: 1(9,1%) Palato: 1(9,1%)	Assoalho: 11(35,4%) Língua: 4(11,7%) P Mand: 8(26,5%) P Max: 5(14,7%) MJ: 3(8,8%) Palato: 1(2,9%)
Fang QG, et al. 2014 ³⁸ (China)	Tabagista Sim: 5(33,3%) Não: 10(67,7%) Alcoolismo: Sim: 2(13,3%) Não: 13(86,7%)	Tabagista Sim:109(67,7%) Não: 52(32,3%) Alcoolismo: Sim: 72(44,7%) Não: 89(55,3%)	M: 6(40,0%) F: 9(60,0%)	M:113(70,2%) F: 48(29,8%)	-	-

Tabela 3: Descrição do fator prognóstico (Sistema TNM e estadiamento clínico) dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano (País)	Classificação T		Classificação N		Classificação M		Estágio	
	Jovens	Não-Jovens	Jovens	Não-Jovens	Jovens	Não-Jovens	Jovens	Não-Jovens
Ho HC, et al. 2008⁴⁰ (Taiwan)	T1:6(21,4%) T2: 10(35,7%) T3: 4(14,3%) T4: 8(28,6%)	T1:7(12,5%) T2: 17(30,4%) T3: 16(28,6%) T4: 16(28,6%)	N0: 15(53,6%) N1: 3(10,7%) N2: 8(28,6%) N3: 2(7,1%)	N0: 33(58,9%) N1: 9(16,1%) N2: 11(19,6%) N3: 3(5,4%)	-	-	I e II:13 (46,4%) III: 4 (14,3%) IV: 11 (39,3%)	I e II: 26(46,4%) III: 8 (14,3%) IV: 22 (39,3%)
Kaminagakura E, et al. 2010¹² (Brasil)	T1T2:39(31,2%) T3-T4:86(68,8%)	T1T2: 83(33,2%) T3-4:167(66,8%)	N0: 52(41,6%) >N0:73(58,4%)	N0: 85(34,0%) >N0:165(66,0%)	M0: 125(100%)	M0: 250(100%)	I-II: 24(19,2%) III-IV:101(80,8%)	I-II: 45(18%) III-IV:205(82%)
Yip SPC, et al. 2010⁹ (Singapura)	T1: 7(41,1%) T2: 8(47,0%) T3: 0(0,0%) T4: 2(11,9%)	T1: 37(34,9%) T2: 28(26,4%) T3: 14(13,2%) T4: 27(25,5%)	N0: 11(64,7%) N1: 2(11,7%) N2: 4(23,6%) N3: 0(0,0%)	N0: 40(37,7%) N1: 16(15,0%) N2: 46(43,3%) N3: 4(4,0%)	-	-	I: 5(29,4%) II: 5(29,4%) III: 2(11,8%) IV: 5(29,4%)	I: 24(22,6%) II: 9(8,4%) III: 13(12,2%) IV: 60(56,8%)
Park JO, et al. 2010³⁹ (Coreia do Sul)	-	-	-	-	-	-	I-II: 14(60,8%) III-IV: 9(39,2%)	I e II: 37(59,7%) III-IV:25(40,3%)
Soudry E, et al. 2010³¹ (Israel)	T1: 30(53%) T2: 20(35%) T3: 6(11%) T4: 1(2%)	T1: 13(46%) T2: 14(50%) T3: 1(4%) T4: 0(0,0%)	N0: 36(63%) N1: 12(21%) N2: 9(16%) N3: 0(0,0%)	N0: 23(82%) N1: 3(11%) N2: 2(7%) N3: 0(0,0%)	-	-	I-II: 35(61%) III-IV: 22(39%)	I-II: 21(75%) III-IV: 7(25%)
Patel SC, et al. 2011³⁷ (Estados Unidos)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hilly O, et al. 2013⁴ (Israel)	T1T2:13(81%) T3-T4:3(19%)	I-II: 84(86,5%) III-IV:13(13,5%)	N+: 12(75%) N-: 4(25%)	N+: 23(23,7%) N-: 74(76,3%)	M+: 0(0,0%) M-:	M+: 1(1,1%) M-:	I-II: 3(19%) III-IV: 13(81%)	I-II: 70(72,2%) III-IV:27(27,8%)

					16(100%)	95(98,9%)		
Chang TS, et al. 2013² (Taiwan)	-	-	-	-	-	-	-	-
Troeltzsch M, et al. 2014¹⁷ (Alemanha)	T1: 6(54,5%) T2: 3(27,3%) T3: 1(9,1%) T4: 1(9,1%)	T1: 9(26,5%) T2: 13(38,2%) T3: 4(11,8%) T4: 8(23,5%)	N0: 8(72,7%) N1: 1(9,1%) N2: 2(18,2%)	N0: 20(58,9%) N1: 7(20,7%) N2: 7(20,4%)	M0:11(100%) M1: 0(0,0%)	M0:34(100%) M1: 0(0,0%)	-	-
Fang QG, et al. 2014³⁸ (China)	T1: 4(26,7%) T2: 8(53,3%) T3: 0(0,0%) T4: 3(20,0%)	T1: 25(15,5%) T2: 87(54,1%) T3: 16(9,9%) T4: 33(20,5%)	N0: 14(93,3%) N1: 1(6,7%) N2: 0(0,0%)	N0: 121(75,2%) N1: 26(16,1%) N2: 13(8,1%)	-	-	-	-

Tabela 4: Descrição dos fatores prognósticos (gradação histológica, tratamento e sobrevida) dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano (País)	Gradação Histológica		Tratamento		Sobrevida	
	Jovens	Não-Jovens	Jovens	Não-Jovens	Jovens	Não-Jovens
Ho HC, et al. 2008⁴⁰ (Taiwan)	-	-	C: 3 (10,7%) C+ R:13(46,4%) C+ R+Q:7(25%) R+Q: 5 (17,9%)	Ca: 7 (12,5%) C+ R: 22 (39,3%) C+R+Q:14 (25%) R+Q: 13 (23,2%)	SG Sim:22(78,2%) Não:06(27,8%) SED Sim: 23(81,3%) Não:05(18,7%) RL Sim:6(21,4%) Não:22(78,6%) RR Sim: 5(17,8%) Não:23(82,2%)	SG Sim:24(44,1%) Não:32(55,9%) SED Sim: 29 (52,4%) Não:27(47,6) RL Sim:22(39,3%) Não:34(60,7) RR Sim:12(21,4%) Não:44(78,4)
Kaminagakura E, et al. 2010¹² (Brasil)	BD: 69(55,2%) MD: 21(16,8%) PB: 35(28%)	BD: 113(51,8%) MD: 69(31,7%) PB: 36(16,5%)	C: 36(28,8%) C+R: 46(36,8%) R: 36(28,8%) C+T+Q:7(5,6%)	C: 59(23,6%) C+R:86(34,4%) R: 79(31,6%) C+T+Q:22(8,8%) NR: 4(1,6%)	R Sim:67(53,6%) Não:58(46,4%)	R Sim: 103(41,2%) Não:147(58,8)
Yip SPC, et al. 2010⁹ (Singapura)	BD: 1(5,8%) MD: 13(76,4%) PB: 3(17,2%) Comb: 0(0,0%) NR: 0(0,0%)	BD: 23(21,6%) MD: 62(58,4%) PD: 10(9,4%) Comb: 7(6,6%) NR: 4(4,0%)	C: 6(35,2%) C+(Q ou R): 8(47,0%) R ou Q:3(17,8%)	C: 33(31,1%) C+(Q ou R): 57(53,7%) R ou Q:16(15,2%)	SG C Sim:5 (83%) Não: 1(17%) C+ (Q ou R) Sim:6(75%) Não:2(25%) R ou Q Sim: 1(31%) Não: 2(69%)	SG C Sim: 14(42%) Não: 19(58%) C+ (Q ou R) Sim:20(36%) Não: 37(64%) R ou Q Sim: 2(13%) Não: 14(87%)

Park JO, et al. 2010 ³⁹ (Coreia do Sul)	-	-	C: 17(73,9%) C+R: 0(0,0%) C+Q: 1(4,3%) C+Q+R:5(21,5%)	C: 44(71,0%) C+R: 7(11,3%) C+Q: 1(1,6%) C+Q+R:10(16,1%)	SG Sim:16(68,7%) Não:7(31,3) SED Sim:15(65,6%) Não:8(34,4) R Sim: 13 (58,3%) Não:10(41,7%)	SG Sim: 47(76,2%) Não: 15(27,8%) SED Sim: 44(71,0%) Não: 18(29%) R Sim:29(46,3%) Não:33(53,7%)
Soudry E, et al. 2010 ³¹ (Israel)	BD: 22(39%) MD: 26(46%) PD: 9(12%)	BD: 14(50%) MD: 11(39%) PD: 3(11%)	C: 57 (100%) R pós-operatória: 26(45,6%) R+Q pós-operatória: 11(19,2%)	C: 28(100%) R pós-operatória: 8(28,5%) R+Q pós-operatória: 2(7,1%)	SG Sim:36(63%) Não:21(37%) SED Sim:39(69%) Não:18(31%)	SG Sim: 14(50%) Não: 14(50%) SED Sim: 19(70%) Não: 9(30%)
Patel SC, et al. 2011 ³⁷ (Estados Unidos)	-	-	-	-	SG H-B (20-44 anos) Sim: 969(69,7%) Não:421(30,3) M-B (20-44 anos) Sim: 329(74,1%) Não: 115(25,9%)	SG Sim:19.576(64,1%) Não:10.964(35,9%)
Hilly O, et al. 2013 ⁴ (Israel)	MR+: 1(6,0%) EEN: 4(33%) IPn: 3(19%) IV: 0(0,0%) PD: 6(43%)	MR+: 6(6,2%) EEN:10(10,3%) IPn:13(13,4%) IV:3(3,1%) PD: 28(28,9%)	R adjuvante: Sim: 12(75%) Não: 4(25%) Q adjuvante: Sim: 9(56%) Não: 7(44%)	R adjuvante: Sim: 26(26,8%) Não: 71(73,2%) Q adjuvante: Sim: 17(17,5%) Não: 80(82,5%)	R Sim: 06(38%) Não:10(62%)	R Sim:18(29%) Não:79(71%)

Chang TS, et al. 2013² (Taiwan)	-	-	C: 304(50%) C+ adjuvante: 304(50%)	C: 967(55,9%) C+ adjuvante: 764(44,1%)	SG Sim: 365(60,1%) Não:243(39,9%)	SG (45-60 anos) Sim: 803 (56,7%) Não: 613 (43,3%) (>65 anos) Sim: 144 (45,8%) Não: 171 (54,2%)
Troeltzsch M, et al. 2014¹⁷ (Alemanha)	BD: 0(0,0%) MD: 10(90,9%) PD: 1(9,1%)	BD: 2(5,8%) MD: 27(79,4%) PD: 5(14,8%)	-	-	SG Sim:11(100%) Não: 0(0,0%)	SG Sim:14(41%) Não: 20(59%)
Fang QG, et al. 2014³⁸ (China)	BD: 6(40,0%) MD: 4(26,7%) PD: 5(33,3%)	BD: 85(52,8%) MD: 36(22,4%) PD: 40(24,8%)	C: 10(66,7%) C+R: 5(33,3) C+R+Q:0(0,0%)	C: 99(61,5%) C+R: 50(31,1) C+R+O:12(7,5%)	SG Sim: 5(33,3%) Não: 10(66,7%) R Sim: 10(66,7%) Não: 5(33,3%)	SG Sim:44(27,3%) Não: 117(72,7%) R Sim:58(36%) Não:103(64%)

Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Os fatores prognósticos diferem na maioria dos estudos em etiologia, localização anatômica e gradação histopatológica e tempo de sobrevida. Os indivíduos não-jovens apresentam menor tempo de sobrevida, podendo ser atribuído um perfil mais agressivo do CCEO. Contudo é a este grupo que se associa a tumores bem diferenciados, podendo assim sugerir um perfil biológico da lesão menos agressivo do que a encontrada nos indivíduos jovens.
- Todos os estudos incluídos na análise qualitativa foram classificados como baixo risco de viés, o que fortalece os resultados encontrados;

Referências

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, R. *et al.* Oral tongue squamous cell carcinoma (OTSCC): alcohol and tobacco consumption versus non-consumption. A study in a Portuguese population. **Braz Dent J.** v. 22, n. 6, p. 517-521, 2011.

ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet.** v. 391, n. 10125, p. 1023-1075, 2018.

ANNEROTH, G.; BATSAKIS, J. G.; LUNA, M. Malignancy grading of squamous cell carcinoma in the floor of the mouth related to clinical evaluation. **Scand J Dent Res.** v. 94, n. 4, p. 347-356, 1987.

BAKHTIARI, S. *et al.* Frequency of head and neck squamous cell carcinomas and related variables in southern iran (ahvaz city): 10-year retrospective study. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 18, n. 2, p. 375-379, 2017.

BENEVENUTO, T.G. *et al.* immunohistochemical comparative analysis of cell proliferation and angiogenic index in squamous cell carcinomas of the tongue between young and older patients. **Appl Immunohistochem Mol Morphol.** v. 20, n. 3, p. 291-297, 2012.

BEZERRA, N.V. *et al.* Impacto f the anatomical location, alcoholism and smoking on the prevalence of advanced oral cancer in Brazil. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 23, n. 3, p. 295-301, 2018.

BRANDWEIN-GENSLER, M. *et al.* Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margins status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. **Am J Surg Pathol.** v. 29, n. 2, p. 167-78, 2005.

BRENNAN, P.A. *et al.* An update on the latest evidence for managing the clinically negative neck (Cn0) in oral squamous cell carcinoma. **Oral Dis.** v. 23, n. 2, p. 287-291, 2017.

BRYNE, M. *et al.* Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. **J Pathol.** v. 166, n. 4, p. 375-378, 1992.

CALDEIRA, P.C.; SOUSA, A.A.; AGUIAR, M.C. Differential infiltration of neutrophils in T1-T2 versus T3-T4 oral squamous cell carcinomas: a preliminary study. **BMC Res Notes.** v. 8, n. 569, p. 1-12, 2015.

CASTILHO, K.A. *et al.* Levantamento epidemiológico do câncer bucal: casuística de 30 anos. **Rev Fac Odontol.** v. 53, n. 2, p. 19-23, 2012.

CHANG, T. *et al.* Impact of young age on the prognosis for oral cancer: a population-based study in taiwan. **Plos One.** v. 8, n. 9, p.55-59, 2013.

- COLOMBO, J.; RAHAL, P. Alterações genéticas de câncer de cabeça e pescoço. **Rev Bras Cancer**. v. 55, n. 2, p. 165-174, 2009.
- COSTA, A. L.L. *et al.* Correlação entre a classificação clínica TNM e as características histológicas de malignidade do carcinoma epidermóide oral. **Rev Bras Otorrinol**. v. 71, n. 2, p.181-187, 2005.
- CUNHA FILHO, F.A.P *et al.* Immunohistochemical analysis of FoxP3+ regulatory T cells in lower lip squamous cell carcinomas. **Braz Oral Res**. v. 30, n.1, p.112-117,2016.
- CUTILLI, T. *et al.* P53 as a prognostic marker associated with the risk of mortality for oral squamous cell carcinoma. **Onc Lett**. v. 2, n. 12, p.1046-1050, 2016.
- DE MORAIS, E.F. *et al.* Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma in young patients: a systematic review, **J Oral Maxillofac Surg**. V. 75, n. 7, p. 1555-1566, 2017.
- DE PAULA, A.M. *et al.* Analysis of 724 cases of primary head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with a focus on young patients and p53 immunolocalization. **Oral Oncol**. v. 45, n. 9, p. 777-782, 2009.
- DE SANTIS, S. *et al.* Oropharyngeal squamous cell carcinoma and HPV. Systematic review on overall management. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**. v. 118, n. 2, p. 103-108, 2017.
- DEVADIGA, A.; PRASAD, K.V. Knowledge about oral cancer in adults attending a Dental Hospital in India. **Asian Pac J cancer Prev**. v. 11 n. 1, p.1609-1613, 2010.
- DHOLAM, K.P. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients aged 1-45 years: a case-control study to evaluate the risk factors with emphasis on stress, diet, oral hygiene, and family history. **Indian J Cancer**. v. 53, n. 2, p. 244-251, 2016.
- FANG, Q.G. *et al.* Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. **Oncol Lett**. v. 7, n. 6, p. 2099-2102, 2014.
- FONSECA, F.P. *et al.* Stromal myofibroblasts in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients – a multicenter collaborative study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. v. 118, n. 4, p. 483-493, 2014.
- GHANTOUS, Y.; YAFFI, V.; ABU-ELNAAJ, I. Oral cavity cancer: epidemiology and early diagnosis. **Refuat Hapeh Vehashinayim** 1993. v. 32, n. 3, p. 55-63, 2015.
- GREENE, F.L. *et al.* **AJCC Cancer Staging Manual**. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- HASEGAWA, T. *et al.* Multi-center retrospective study of the prognosis and treatment outcomes of Japanese oral squamous cell carcinoma patients with single lymph node metastasis and extra nodal extension. **J Surg Oncol**. p.1-8, 2018.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.2. The Cochrane Collaboration**, 2009. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>>. Acesso em: 02 abril. 2017.

HILLY, O. *et al.* Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Comparison with patients older than 60 years. **Oral Oncol.** v. 49, n. 987, p. 987-990, 2013.

HIROTA, S.K. *et al.* Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 13, n. 4, p. 227-231, 2008.

HUSSEIN A.A. *et al.*, Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review. **Eur J Cancer.** v. 82, n. 1, p. 115-127, 2017.

HO, H.C. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: A matched-pair analysis. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** v. 265, n. 57, p. 57-61, 2008.

IAMAROON, A. *et al.* Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. **Int J Oral Maxillofac Surg.** v. 33, n. 1, p. 84-88, 2004.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. **Estimativa 2016 - Incidência de Câncer no Brasil**, 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>> Acesso em: 03 mar. 2017.

JIN, X. *et al.* Analysis of clinicopathological characteristics associated with the outcome of oral squamous cell carcinoma and the establishment of tissue microarrays. **Oncol Lett.** v. 12, n. 5, p. 3175-3182, 2016.

KAMINAGAKURA, E. *et al.* Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head Neck.** v. 32, n. 11, p. 1460-1466, 2010.

KAMINAGAKURA, E. *et al.* CCND1 amplification and protein overexpression in oral squamous cell carcinoma of young patients. **Head Neck.** v. 33, n. 10, p. 1413-1419, 2011.

KAMINAGAKURA, E. *et al.* High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. **Int J Cancer.** v. 130, n. 8, p. 1726-1732, 2012.

KHAN, R.S. *et al.* Advances of salivary proteomics in oral squamous cell carcinoma (oscc) detection: an update. **Proteomes.** v. 4, n. 4, p.41-46, 2016.

KRISHNAMURTHI, S. *et al.* Combined therapy in buccal mucosal cancers. **Radiology.** v. 99, n. 2, p. 909-915, 1971.

KRISHNAMURTHY, A.; RAMSHANKAR, V. Early stage oral tongue cancer among nontobacco users - an increasing trend observed in a south Indian patient population presenting at a single center. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 14, n. 9, p. 5061-5065, 2013.

KRISHNATREYA, M. *et al.* Characteristics of oral tongue and base of the tongue cancer: a hospital cancer registry-based analysis. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 16, n. 4, p. 1371-1374, 2015.

KUROKAWA, H. *et al.* The high prognostic value of the histologic grade at the deep invasive front of tongue squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol Med.** v. 34, n. 6, p. 329-333, 2005.

LARSEN, S.R. *et al.* The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol Med.** v. 38, n. 8, p. 657-62, 2009.

LI, Y. *et al.* Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. **Head Neck Pathol.** v. 7, n. 3, p. 211-223, 2013.

LI, R. *et al.* Clinical, genomic, and metagenomic characterization of oral tongue squamous cell carcinoma in patients who do not smoke. **Head Neck,** v. 37, n. 11, p. 1642-1649, 2015.

LICHTENSTEIN, A.H.; YETLEY, E.A.; LAU, J. Application of systematic review methodology to the field of nutrition. **J. Nutr.** v. 138, n. 12, p. 2297-2306, 2008.

LINDENBLATT, R.C. *et al.* Oral squamous cell carcinoma grading systems-analysis of the best survival predictor. **J Oral Pathol Med.** v. 41, n. 1, p. 34-39, 2012.

MAJCHRZAK, E. *et al.* Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in Young adults: a review of the literature. **Radio Oncol.** v. 48, n. 1, p. 1-10. 2014.

MARKOPOULOS, A.K. Current aspects on oral squamous cell carcinoma. **Open Dent J.** v. 6, n. 1, p. 126-130, 2012.

MESQUITA, J.A. Association of immunoexpression of the galectins-3 and -7 with histopathological and clinical parameters in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** v. 273, n. 1, p. 237-243, 2016.

MIRANDA, M.G. *et al.* Different patterns of expression. Of cell cycle control and local invasion-related proteins in oral squamous cell carcinoma affecting Young patients, **J Oral Pathol Med.** v. 47, n. 1, p. 32-39, 2018.

MOHTASHAM, N. *et al.* Immunohistochemical study of p53, Ki-67, MMP-2 and MMP-9 expression at invasive front of squamous cell and verrucous carcinoma in oral cavity. **Path Res Pract.** v. 209, n. 2, p.110-114, 2013.

MONTEIRO, L.S. *et al.* A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal. **Med Oral Patol Oral y Cir Buc.** v. 2, n. 19, p.120-126, 2014.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Plos Med.** v. 6, n. 7, p. 1-6, 2009.

MORRIS, L.G. *et al.*, Squamous cell carcinoma of the oral tongue in the pediatric age group: a matched-pair analysis of survival. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** v. 136, n. 7, p. 697-701, 2010.

NAIR, S. *et al.* Squamous cell carcinoma of tongue and buccal mucosa: clinico-pathologically different entities. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** v. 273, n. 11, p. 3921-3928, 2016.

NCI, National Cancer Institute. **Disease-free survival. Dictionary of Cancer Terms 2010.** Disponível em: <http://www.cancer.gov/dictionary?CdrID=44023> Acesso em: 20 de maio de 2018.

NEVILLE, B.W. *et al.* **Patologia oral & maxilofacial.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 928.

NG, J.H. *et al.* Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. **Head Neck.** v. 39, n. 2, p.297-304, 2017.

OTSURU, M. *et al.* Is an elective neck dissection necessary for all cases of n0 oral squamous cell carcinoma? Elective neck dissection may be performed for tongue cancer with tumor thickness more than 4mm. **Tokai J Exp Clin Med.** v. 41, n. 3, p. 112-127, 2016.

PARK, J.O. *et al.* Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A stage-matched comparative analysis. **Clin Exp Otorhinolaryngol.** v. 3, n. 161, p. 161-165, 2010.

PATEL, S.C. *et al.* Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **J Clin Oncol.** v. 29, n. 11, p. 1488-1499, 2011.

PEIXOTO, T.S. *et al.* Analysis of survival rates and prognostic factors among patients with oral squamous cell carcinoma. **J Public Health.** v. 25, n. 1, p. 433-441, 2017.

PETITO, G. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Braz J Otorhinolaryngol.** v. 83, n. 1, p. 38-44, 2017.

PIRES, F.R. *et al.* Oral squamous cell carcinoma: Clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. **J Appl Oral Sci.** v. 21, n. 5, p. 460-467, 2013.

RIBEIRO, A.C. *et al.* Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in Young people: a descriptive study in Brazilians, **Br J Oral Maxillofac Surg.** v. 47, n. 2, p. 95-98, 2009.

SANDHU, S. *et al.* Detection of cervical lymph node micrometastasis and isolated tumor cells in oral squamous cell carcinoma using immunohistochemistry and serial sectioning. **J Oral Max Pathol.** v. 20, n. 3, p.436-442, 2016.

SANTOS, H.B. *et al.* Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 21, n. 2, p. 151-156, 2016.

SANTOS, H.B.P. *et al.* Histopathological grading systems and their relationship with clinical parameters in lower lip squamous cell carcinoma. **Int J Oral Maxil Surg.** v. 43, n, 5, p.539-545, 2014.

SANTOS-SILVA, A.R. *et al.* High incidences of DNA ploidy abnormalities in tongue squamous cell carcinoma of young patients: an international collaborative study. **Histopathology.** v. 58, n. 7, p. 1127-1135, 2011.

SASAHIRA, T.; KIRITA, T.; KUNIYASU, H. Update of molecular pathobiology in oral cancer: A review. **Int J Clin Oncol.** v. 19, n. 3, p. 431-436, 2014.

SAWAIR, F. A. *et al.* Invasive front grading: reliability and usefulness in the management of oral squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol Med.** v. 32, n. 1, p. 1-9, 2003.

SCOTT, S.E. *et al.* Patient delay in oral cancer: a qualitative study of patients' experiences. **Psychooncology.** v. 15, n. 6, p. 474-485, 2006.

SEER – Surveillance, Epidemiology, and Results Program. **Annual Report to the nation on the status of cancer, 1975-2014**, 2015. Disponível: < https://seer.cancer.gov/report_to_nation/ > Acesso em: 10 jan. 2018.

SHAKEEL, U.Z. *et al.* Squamous cell carcinoma of oral tongue in young patients — A 10 years tertiary care experience. **J Pak Med Assoc.** v. 66, n. 22, p. 155-158, 2016.

SHAW, R.J. *et al.* Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of buccal mucosa. **Br J Oral Maxillofac Surg.** v. 47, n. 5, p. 356–359, 2009.

SILVA, G.A. *et al.* The fraction of cancer attributable to ways of life, infections, occupation, and environmental agentes in Brazil in 2020. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, p. 1-13, 2016.

SILVEIRA, A.P. *et al.* Patient reported outcomes in head and neck cancer: selecting instruments for quality of life integration in clinical protocols. **Head Neck Oncol.** v. 2, n. 32, p. 2-9, 2010.

SIRIWARDENA, B.S. *et al.* Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. **Oral Oncol.** v. 42, n. 8, p. 831-836, 2006.

SIRIWARDENA, B.S. *et al.* Predictive model of oral cancer metastasis for different cancer sites and age groups. **J Investig Clin Dent.** v. 7, n. 2, p. 127-131, 2016.

SOUDRY, E. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clin Otolaryngol.** v. 35, n. 1, p. 307-312, 2010.

SUN, Q.; FANG, Q.; GUO, S. A comparison of oral squamous cell carcinoma between young and old patients in a single medical center in China. **Int J Clin Exp Med.** v. 8, n. 8, p. 12418-23, 2015;

SUNDERMANN, B.V. *et al.* The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: a retrospective study of 1501 cases. **J Craniomaxillofac Surg.** v. 46, n. 2, p. 177-182, 2018.

TROELTZSCH, M. *et al.* Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? **J Oral Maxillofac Surg.** v. 72, n. 7, p. 1291-1300, 2014.

TSAI, M.S. *et al.* Mortality in tongue cancer patients treated by curative surgery: a retrospective cohort study from CGRD. **Peer J.** v. 15, n. 4, p. 2794-2798, 2016.

UDEABOR, S.E. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: A 20-year analysis. **Head Neck Oncol.** v. 4, n. 30, p. 28-35, 2012.

VAN MEERBEECK, J. P.; JANSSENS, A. The seventh tumour–node–metastasis staging system for lung cancer: Sequel or prequel? **Europ J Can Supp.** v. 11, n. 2, p.150-158, 2013.

VICENT-CHONG, V.K. *et al.* Impact of age on disease progression and microenvironment in oral cancer. **J Dent Res.** v. 0, n. 0, p. 1-9, 2018.

VOLTZKE, K.J. Racial differences in the relationship between tobacco, alcohol, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis of US studies in the INHACE consortium. **Canc Caus Control.** 2018.

WAGNER, V.P. *et al.* Bryne's grading system predicts poor disease-specific survival of oral squamous cell carcinoma: a comparative study among different histological grading systems, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** v. 123, n. 6, p. 688-696, 2017.

WAGNER, V.P. *et al.* Overexpression of muts α complex proteins predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. **Medicine.** v. 95, n. 22, p.3725-3730, 2016.

WELLS, G.A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.** Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 20 abr. 2017.

WHO/IARC Classification of Tumours, Lyon, France: International Association for Research on Cancer, 2016 Available at: <http://publications.iarc.fr/>. Acesso em Abril 2017.

YIP, C.S. *et al.* Outcomes of Oral tongue cancer: does age matter, **Ann Acad Med Singapore**. v. 39, n. 12, p. 897-907, 2010.

Anexos



ANEXO 1

Avaliação de qualidade de estudos longitudinais (coorte) através da Escala Newcastle Ottawa								
Referência	Seleção*			Comparação**			Escore****	
	Representatividade do grupo exposto ¹	Seleção do grupo não exposto ²	Avaliação da exposição ³	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo ⁴	Comparação das coortes para variáveis de confusão ⁵	Avaliação do desfecho ⁶	O Follow-up foi suficiente para o desfecho ocorrer? ⁷	O follow-up foi adequado? ⁸

*Máximo de 1 ponto para cada item, ** máximo de 2 pontos para o item, *** máximo de 1 ponto para cada item, **** máximo de 9 pontos

★1 ponto

¹ a) amostra representativa da população avaliada ★, b) amostra aleatória, c) ausência descrição

² a) reunido a partir da mesma população ou comunidade do grupo exposto ★, b) reunido a partir de outra de outra comunidade ou população, c) ausência de descrição

³ a) Registro de prontuários ★, b) questionário estruturados ★, c) auto relato do participante, d) ausência de descrição

⁴ a) sim ★, b) não

⁵ a) controle para 1 variável de confusão ★, b) controle para 2 variáveis de confusão ★★, c) ausência de controle para variável de confusão

⁶ a) índice reconhecido ★, b) auto relato, c) ausência de descrição

⁷ a) sim ★, b) não

⁸ a) taxa de resposta $\geq 80\%$ para grupo exposto ou não exposto ★, b) taxa de resposta $< 80\%$ para grupo exposto ou não exposto, c) ausência de descrição

ANEXO 2 – Normas da Revistas

GUIDE FOR AUTHORS**Section Scope Statements**

The *Oral and Maxillofacial Surgery Section* aims to publish an extensive range of original articles that advances patient care through enhanced understanding of diagnosis, surgical and adjunctive treatment of diseases, and injuries and defects involving both the functional and esthetic aspects of the hard and soft tissues of the oral and maxillofacial regions. The section also seeks research regarding both the basic science of and management of persons with oral and maxillofacial conditions. Articles presenting ethical, original, well-documented, and reproducible research are given preference.

The *Oral Medicine Section* aims to publish a broad range of original articles that help clinicians understand more thoroughly the pathobiology, etiology, diagnosis, prevention, and management of oral conditions related to underlying medical conditions, including diseases of the head, neck, and oral mucosal structures, orofacial pain conditions, salivary gland disorders, and taste disorders. The section also seeks research regarding the dental management of persons with medical problems and/or complicated medical conditions. The published findings must contribute substantively to the body of oral medicine literature and should lead to improved clinical decision-making and enhanced care of medically-related disorders or conditions affecting the oral and maxillofacial region. Articles presenting original, well-documented, and reproducible research are preferred.

The *Oral and Maxillofacial Pathology Section* encourages the submission of original articles of high scientific quality that investigate the pathogenesis, diagnosis, and management of diseases affecting the oral and maxillofacial region. Submitted manuscripts may summarize findings from clinical, translational, or basic research in the broad field of oral and maxillofacial pathology but must contribute substantively to the body of knowledge in this field and should be of obvious clinical and/or diagnostic significance to the practicing oral and maxillofacial pathologist. Areas of focus may include the investigation of disease pathogenesis, the diagnosis of disease using microscopic, clinical, radiographic, biochemical, molecular, or other methods as well as the natural history and management of patients with various conditions of the head, neck, and oral mucosal structures. Diagnostic accuracy studies should conform to the principles of the STARD document <http://www.stard-statement.org>. Articles presenting novel and reproducible research that introduce new knowledge and observations are especially encouraged. This section also welcomes the submission of topical review papers on relevant subjects.

The *Oral and Maxillofacial Radiology Section* publishes original peer-reviewed contributions to the advancement of diagnostic clinical oral and maxillofacial radiology and related imaging sciences. The section considers original clinical and experimental research papers, technological developments, extensive systematic reviews of the literature, comprehensive pictorial reviews, special reports, and invited papers on subjects that will appeal to clinicians involved in the diagnostic imaging of hard and soft tissue maxillofacial pathology, selection criteria, computer-assisted diagnosis, craniofacial analysis, image-guided surgical navigation, image processing, dosimetry, radiation physics, biology, and safety.

The section also seeks extensive case series representing various expressions of particular conditions, descriptions of innovative imaging technique applications to these series, and description of novel imaging features to assist imaging specialists develop clinical protocols and interpretive knowledge based on multiple observations. Only papers contributing substantively to the body of knowledge in oral and maxillofacial imaging and performed with scientific rigor will be considered. These papers should assist clinicians in developing evidence-based practice and provide improved clinical decision-making regarding the performance of specific techniques and interpretation of resulting images affecting the oral and maxillofacial region. Diagnostic accuracy studies should conform to the principles of the STARD document <http://www.stard-statement.org>.

Types of Papers

1. Original Research Article. Reports of original research (preclinical, clinical, or translational) that are well-documented, novel, and significant. Original research manuscripts will be organized into six parts: (1) Abstract; (2) Introduction; (3) Materials and Methods; (4) Results; (5) Discussion; (6) References.

2. **Review article.** Manuscripts that review the current status of a given topic, diagnosis, or treatment. These manuscripts should not be an exhaustive review of the literature but rather should be a review of contemporary thought with respect to the topic. Systematic reviews and meta-analyses manuscripts should follow PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>) and the Institute of Medicines' guidelines (<http://www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-Systematic-Rev>)

3. **Clinicopathologic Conference (CPC).** Manuscripts that document interesting, challenging, or unusual cases that present unexpected or interesting diagnostic challenges. The presentation should simulate clinical work-up, including the formulation of a detailed and well thought out differential diagnosis. The complete diagnostic evaluation, management, and follow-up must be included. CPC articles must be organized into six parts: (1) Title: Provide a descriptive clinical title that does not reveal the final diagnosis. (2) Clinical presentation: Describe the clinical and imaging characteristics of the lesion. Use clinical photographs and radiographs as appropriate. (3) Differential diagnosis: List and discuss lesions to be considered as reasonable diagnostic possibilities. The authors are reminded that the most important part of the CPC manuscript is the clinical differential diagnosis, where the authors guide the readership through their own diagnostic thought process. This will require the formulation of a list of the most probable diagnostic possibilities (ideally at least 5-6 entities) based on the clinical presentation, medical history, and/or radiographic studies. (4) Diagnosis: Histopathologic findings illustrated with appropriate photomicrographs. (5) Management: Describe the treatment of the patient and response to treatment. (6) Discussion: Concentrate on the most interesting aspect(s) of the case. No abstract is needed for CPC manuscripts. Limit the number of references to no more than 25.

4. **Medical Management and Pharmacology Update (MMPU).** This section is intended to provide concise, current reviews of medical problems and how they relate to dentistry. Manuscripts should include a good review of the clinical aspects of the disease, stressing the impact of the disease on the dental management and dental treatment of the patient. Emphasis should be placed on new developments, new research, or new approaches to therapy or management. Manuscripts should not be an exhaustive review of the literature but rather a review of contemporary thought with respect to the topic. Likewise, the bibliography need not be all inclusive but rather should include only seminal, contemporary references deemed by the author to be most pertinent. The desired format for manuscripts submitted for the MMPU section includes: (1) abstract; (2) topic introduction/overview; (3) epidemiology/demographics; (4) etiology and pathogenesis; (5) clinical presentation/physical findings; (6) diagnosis (laboratory tests, diagnostic imaging, etc.); (7) medical management and treatment; (8) complications; (9) prognosis; oral manifestations/dental implications and significance; and (10) dental management (of patients with the disease). Manuscripts should not exceed 12 pages in 12-point, double-spaced Times New Roman (tables and figures count toward the 12-page limit).

5. **Pharmacology Update** is a component of the MMPU section that offers the reader the opportunity to obtain concise information regarding drugs used in the practice of medicine, clinical dentistry, and dental specialties. Manuscripts should present clearly and concisely the background information regarding the disease or condition that is managed, the indications, rationale for and approved uses of the specific drugs or class of drugs, the advantages and benefits of the drug or drug class over previous drugs, mechanism of action, criteria for selection, usual dosage, pharmacokinetics, adverse effects, drug interactions, and oral health and dental management considerations. Emphasis should be placed on new developments, effectiveness in clinical trials, therapeutic outcomes, and safety. Manuscripts should reflect contemporary thought with respect to the topic. Use of figures to illustrate the mechanism of action and tables to present therapeutic outcomes, drug interactions, and adverse effects are encouraged. Manuscripts should utilize the MMPU categories for formatting the paper. Text should not exceed 3,000 words. Font should be 12-point, double-spaced Times New Roman. A maximum of 50 references is recommended.

6. **Case Reports.** These types of publications often add little to the scientific knowledge base. However, excellent case reports may be published as online only papers if they meet certain criteria, such as: (1) rare or unusual lesions/conditions that need documentation, (2) well-documented cases showing unusual or "atypical" clinical or microscopic features or behavior, or (3) cases showing good long-term follow-up information, particularly in areas in which good statistics on results of treatment are needed. A case report should either present unique features of the condition or lesion, novel treatment regimens, or provide the basis for a new plausible medical theory about the pathogenesis of a particular disease or condition so clinicians can provide better care regarding patients with chronic and painful conditions relevant to medical disorders and/or medical therapy.

General inquiries and communications regarding editorial management should be addressed to Alice M. Landwehr, Managing Editor: tripleOjournal@gmail.com.

General correspondence to the Editor-in-Chief, Mark W. Lingen, DDS, PhD: Mark.Lingen@uchospitals.edu

Publisher-specific inquiries should be addressed to: Jane Ryley, Elsevier Inc., 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043; e-mail: J.Ryley@Elsevier.com.

Issue Manager, Jill Shepherd. Telephone: (352) 483-8113; fax: (352) 483-3417; e-mail: J.Shepherd@Elsevier.com.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

If there is any overlap between the submission and any other material, published or submitted, detail the nature of and reason for the overlap for the editors' assessment. Although poster presentations and abstracts are not considered duplicate publication, they should be stated on the title page. Further information about Elsevier's standards for publication ethics is available at <http://www.elsevier.com/publishingethics>.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that preprints can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information).

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

All authors must have seen and approved the submission of the manuscript and be willing to take responsibility for the entire manuscript. All persons listed as authors must meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" available at <http://www.icmje.org>. All persons who are identified as authors must have made substantial contribution to the manuscript through significantly contributing to the conception, design, analysis or interpretation of data; drafting or significantly revising the manuscript; and providing final approval of the manuscript throughout all its iterations. All three of these conditions must be met by each author. No additional authors can be added after submission unless editors receive agreement from all authors and detailed information is supplied

as to why the author list should be amended. Persons who contribute to the effort in supporting roles should not be included as authors; they should be acknowledged at the end of the paper (see Acknowledgments below).

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. More information.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [universal access programs](#).
- No open access publication fee payable by authors.
- The Author is entitled to post the [accepted manuscript](#) in their institution's repository and make this public after an embargo period (known as [green Open Access](#)). The [published journal article](#) cannot be shared publicly, for example on [ResearchGate](#) or [Academia.edu](#), to ensure the sustainability of peer-reviewed research in journal publications. The embargo period for this journal can be found below.

Gold open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- A gold open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For gold open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#):

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The gold open access publication fee for this journal is **USD 2000**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [green open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more](#).

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in standard, grammatical English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our customer support site (<http://support.elsevier.com>) for more information. Such assistance does not guarantee acceptance but may enhance the review, improve the chance of acceptance, and reduce the time until publication if the article is accepted.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail. If the manuscript is accepted, the Editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition or solely in the Internet edition of the Journal.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/tripleo>.

PREPARATION*Use of word processing software*

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the *Guide to Publishing with Elsevier*). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

LaTeX

You are recommended to use the Elsevier article class `elsarticle.cls` to prepare your manuscript and BibTeX to generate your bibliography.

Our LaTeX site has detailed submission instructions, templates and other information.

Article structure**Essential Title Page Information**

The title page of the manuscript should include the title of the article, the full name of the author(s), academic degrees, positions, and institutional affiliations. The corresponding author's address, business and home telephone numbers, fax number, and e-mail address should be given. Disclosures must appear on the title page (see *Disclosures*).

• **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

• **Author names, academic degrees, positions, and institutional affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

• **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

• **Disclosures** must appear on the title page (see "Conflict of Interest" above).

Include on the title page a word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, number of figures/tables, and number of supplementary elements, if any.

Statement of Clinical Relevance

For Original research, Review, and MMPU manuscripts, please provide a brief statement of no more than 40 words that succinctly summarizes the clinical relevance of the findings described in your manuscript.

For example:

"The risk of postoperative bleeding complications in patients in whom anticoagulation is continued for dental surgery is exceedingly small and is outweighed by the small risk of serious and sometimes fatal embolic events when anticoagulation is interrupted for dental surgery." (Wahl et al. 119(2) doi:10.1016/j.oooo.2014.10.011)

Abstract

A structured abstract, limited to 200 words, must be used for data-based research articles. The structured abstract is to contain the following major headings: Objective(s); Study Design; Results; and Conclusion(s). The Objective(s) reflects the purpose of the study, that is, the hypothesis that is being tested. The Study Design should include the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type of statistical analysis. The Results include the outcome of the study and statistical significance if appropriate. The Conclusion(s) states the significance of the results. For nondata-based submissions, the abstract should be an unstructured summary of less than 150 words. No abstract is needed for submissions to the CPC section.

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into the following clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the problem being investigated, summarize the existing knowledge to place the problem in context, and describe the hypothesis and general experimental design. Avoid a detailed literature survey or a summary of the results.

Materials and Methods

As relevant, the Materials and Methods section should describe in adequate detail the experimental subjects, their important characteristics, and the methods, apparatus, and procedures used so that other researchers can reproduce the experiment. When the manuscript submitted reports on research in which humans are involved as experimental subjects directly or indirectly, the Materials and Methods section must indicate that the protocol was reviewed by the appropriate institutional review board (IRB), is in compliance with the Helsinki Declaration, and that each subject in the project signed a detailed informed consent form. Authors should verify compliance with the Health Insurance

Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) before submission. Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference; only relevant modifications should be described.

Animals. Please indicate that protocols were reviewed by the appropriate institutional committee with respect to the humane care and treatment of animals used in the study.

Results

Results should be clear and concise and presented in a logical sequence. Tables and illustrations may be helpful in clarifying the findings and can reduce the length of the manuscript.

Discussion

The Discussion states the significance of the results and limitations of the study. Authors should discuss their findings in the framework of previously published research. They should explain why their results support or contradict existing knowledge. If appropriate, the authors may suggest further research to follow up on their findings.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxc, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Dental Nomenclature. Because of competing dental nomenclature systems, confusion can be eliminated by identifying teeth by their name, rather than a number or letter. Be consistent throughout the manuscript.

In tables, use the Universal Numbering System to identify the teeth. For example, the maxillary right permanent lateral incisor is designated tooth 7. The mandibular right deciduous second molar is designated tooth T. Identify the numbers/letters in the footnote to the table like any other abbreviations.

Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Acknowledgments

The names of persons who have contributed substantially to a manuscript but who do not fulfill the criteria for authorship, along with their conflicts of interest, funding sources, and industry relations, if relevant, are to be listed in the Acknowledgment section. This section should include individuals who provided any writing, editorial, statistical assistance, etc. Collate acknowledgments in a separate

section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. Do not include statements of the authors' funding, conflicts, or other disclosures in the Acknowledgments; these must appear on the title page.

References

Citation in text

References should be complete and reflect the current state of knowledge on the topic. Make sure all references have been verified and are cited consecutively in the text (not including tables) by superscript numbers. The reference list should be typed double-spaced on a separate page of the manuscript file and numbered in the same order as the reference citations appear in the text.

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not to be cited in the reference list but are to be cited in parentheses at the appropriate place in the text. Citation of a reference as "in press" implies that the item has been accepted for publication, and publication information must be updated if the manuscript is accepted.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference style

If accepted, the reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Make sure the information in each reference is complete and correct. To see the format used by the journal, refer to a recent issue.

Journal abbreviation source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-itwa/>.

Mendeley

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/oral-surgery-oral-medicine-oral-pathology-and-oral-radiolo>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Artwork

Electronic artwork

Illustrations should be numbered with Arabic numerals in the order of appearance in the text and accompanied by suitable legends (see Figure Captions).

A reasonable number of halftone illustrations or line drawings will be reproduced at no cost to the author. At the editors' discretion, color illustrations may be published in grayscale with the color image available in the online edition of the Journal; elaborate tables and extra illustrations, if accepted, may

also appear as supplementary material in the online edition only. Typewritten or freehand lettering on illustrations is not acceptable. All lettering must be done professionally, and letters should be in proportion to the drawings or photographs on which they appear.

Figures must be submitted in electronic figure file format. For best reproduction, images should be submitted in .tif format. Figures in .jpg format may be acceptable if they meet minimum resolution guidelines. Images embedded in programs such as PowerPoint or Word will not be accepted. Photographic images must be submitted at 300 ppi (pixels per inch) with the following dimensions: Full page 5" wide (1,500 pixels wide) or half page 3" wide (900 pixels wide). Screen capture resolutions (typically 72 ppi) will not provide adequate reproduction quality. Line-art images (charts, graphs) must be submitted at 1200 ppi with the following dimensions: Full page 5" wide (6000 pixels wide) or half page 3" wide (3600 pixels wide).

Avoid background gridlines and other formatting that do not convey information (e.g., superfluous use of 3-dimensional formatting, background shadings). All images should be cropped to show only the area of interest and the anatomy necessary to establish a regional frame of reference. Although multipart figures are not preferred, if they are used, label multipart figures with capital letters (e.g., A, B, C, etc); do not exceed nine parts to one figure. If images are to be combined in one figure, they should be the same height and magnification to facilitate reproduction.

For advice on image enhancement and annotation refer to Corl FM, et al. A five-step approach to digital image manipulation for the radiologist. *RadioGraphics* 2002;22:981-992.

For further information, please see <http://www.elsevier.com/artwork>.

See also *Permissions*.

Color artwork

If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print), please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Each illustration must be accompanied by a legend. These should be typed double-spaced on a separate page. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. If an illustration has been taken from published or copyrighted material, the legend must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see *Permissions* below).

Artwork: General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations to appear as a separate page in the manuscript file.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 ppi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1200 ppi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Tables

Number tables consecutively using Roman numerals in accordance with their appearance in the text. Each table should be submitted as a separate file. Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicate, the text. All table reference citations should be repeats of numbers assigned within the text, not initial citations. A concise title should be supplied for each table. All columns should carry concise headings describing the data therein. Type all footnotes immediately below the table and define abbreviations (see also Dental Nomenclature above). If a table or any data therein have been previously published, a footnote to the table must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see *Permissions* below).

Supplementary Data

To save print pages and/or shorten an article to a readable length while allowing for detailed information to be available to interested readers, authors are encouraged to provide information that is essential for the discussion of the results of the submission in the submission itself and utilize supporting information to describe experimental details and nonessential but useful information as Supplementary Material. If the manuscript is accepted for print publication, a reference to the online material will appear in the print version.

Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Upload material, figures, and tables for online publication under the submission item "Supplementary Material" through the EES system. Be sure to change the description of the Supplementary Material to reflect the content; for example, Supplementary Detailed Methodology, Supplementary Figure Sx, Supplementary Table Sx.

Please order material such as Figures and Supplemental Figures separately in order of the callouts/first mentions in the text. For example: Figure 1, Figure 2; Supplemental Figure S1, Supplemental Figure S2, etc.

In the text be sure that you add behind the reference to the supplemental material "(Supplemental Table Sx; available at [URL/link*])." *To be provided by the production department.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference Style

Text: Indicate references by superscript number(s) in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated.^{3,6} Barnaby and Jones⁸ obtained a different result'

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

2. W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

3. G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

[dataset] 5. Oguro, M, Imahiro, S, Saito, S, Nakashizuka, T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

AudioSlides

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. [More information and examples are available.](#) Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Imaging Data DICOM Viewer

If your paper contains images generated from DICOM data, you may receive an invitation from the Section editor(s) after submission inviting you to complement your online article by providing volumetric radiological data of a case, a specific example, or multiple datasets in DICOM format. Readers will be able to interact, adjust, display, and view the DICOM data using an interactive viewer embedded within your article. Specifically, the viewer will enable users to explore the DICOM data as 2D orthogonal MPR series, 3D volume rendering and 3D MIP. Specific enhancements include zoom, rotate and pan 3D reconstructions, section through the volume, and change opacity and threshold level. Each DICOM dataset will have to be zipped in a folder and uploaded to the online submission system via the "DICOM dataset" submission category. The recommended size of a single uncompressed dataset is 200 MB or less. Please provide a short informative description for each dataset by filling in the 'Description' field when uploading each ZIP file. Note: All datasets will be available for download from the online article on ScienceDirect, so please ensure that all DICOM files are **anonymized** before submission. For more information see: <http://www.elsevier.com/about/content-innovation/radiological-data>

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Permissions

Upload written permissions from the copyright holder to republish previously published material. Authors are responsible for obtaining and uploading any needed permissions and for clearly and completely identifying any overlapping material and/or quoted or paraphrased passages with proper attribution in the text to avoid plagiarism (including self-plagiarism). The Permissions FAQ for Authors

is available at <http://www.elsevier.com/authors/permission-seeking-guidelines-for-elsevier-authors>. For assistance, please contact Elsevier's Permissions Helpdesk: +1-800-523-4069 x 3808; +1-215-239-3805; permissionshelpdesk@elsevier.com. Written, signed permission(s) from the patient or legal guardian is/are required for publication of recognizable photographs. Clearly state in your cover letter that patient consent has been obtained and has been uploaded under "Permission/s." If it is impossible to obtain a consent form, the image(s) must be removed or sufficiently cropped to the area of interest only or otherwise changed so the patient cannot be recognized. However, blurring or placing bars over the eyes is no longer acceptable to eliminate the need for a signed consent form. The restrictions for photos have become very strict. For more information, refer to <http://www.elsevier.com/about/company-information/policies/patient-consent>.

Letters to the Editor

Letters to the Editor should be a succinct comment pertaining to a paper(s) published in the Journal within the past year or to related topics. Provide a unique title for the Letter on the title page with complete contact information for the author(s). Double-space the text of the Letter. References, including reference to the pertinent article(s) in the Journal, should conform to style for manuscripts (see *References*). If accepted, the author(s) of the pertinent article(s) may be contacted to prepare a response to the comment.

Announcements

Announcements must be received by the Editorial Office at least 10 weeks before the desired month of publication. Items published at no charge include those received from a sponsoring society of the Journal; courses and conferences sponsored by state, regional, or national dental organizations; and programs for the dental profession sponsored by government agencies. All other announcements selected for publication by the Editor carry a charge of \$60 US, and the fee must accompany the request to publish.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking](#) page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. Before submitting your article, you can deposit

the relevant datasets to *Mendeley Data*. Please include the DOI of the deposited dataset(s) in your main manuscript file. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals](#) page.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement](#) page.

Submission Checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

- Letter of submission, to include disclosure of any previous publications or submissions with any overlapping information
- Statement of clinical relevance (uploaded separately)
- Title page
- Title of article
- Full names(s), academic degree(s), affiliation(s) and titles of author(s)
- Author to whom correspondence, proof, and reprint requests are to be sent, including address and business and home telephone numbers, fax number, and e-mail address
- Any conflict of interest statement(s), disclosure(s), and/or financial support information, including donations
- Word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, and number of figures/tables
- Structured abstract (double-spaced as part of manuscript file), as relevant to article type
- Article proper (double-spaced)
- Statement of IRB review and compliance with Helsinki Declaration (stated in Methods section of manuscript, as relevant)
- References (double-spaced on a separate page of the manuscript file)
- Figure legends (double-spaced, on a separate page of the manuscript file)
- Tables (double-spaced, uploaded separately as word processing [eg, .doc] files)
- Illustrations, properly formatted (uploaded as separate files)
- Video/computer graphics, properly formatted (uploaded as separate files)
- Signed permission to reproduce any previously published material, in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)
- Signed permission to publish photographs of identifiable persons from the individual or legal guardian specifying permission in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to [download the free Adobe Reader](#), version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the [Adobe site](#).

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your

article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>