

Antoine Cicala

Oncologia Oral: estratégias atuais para o diagnóstico precoce - Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022



Antoine Cicala

Oncologia Oral: estratégias atuais para o diagnóstico precoce - Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Antoine Cicala

Oncologia Oral: estratégias atuais para o diagnóstico precoce - Revisão narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do

grau de Mestre em Medicina Dentária

Atestado a originalidade do trabalho,

---

Antoine Cicala

## RESUMO

A patologia oncológica de cabeça e pescoço representa um grave problema de saúde pública, representando 3,7% de todos os cânceros a nível mundial.

A educação da população em geral e em particular das pessoas com perfil de risco, bem como a constante atualização dos profissionais de saúde em medicina oral, poderá contribuir de forma significativa para a diminuição dos elevados números que acompanham esta doença nas últimas décadas.

O objetivo do presente trabalho é analisar as estratégias atuais de diagnóstico precoce em oncologia oral. Simultaneamente enfatiza-se o papel relevante do Médico Dentista neste contexto.

Realizam-se uma revisão narrativa, recorrendo as bases de dados, *PubMed*, *Bon*, *Elsevier*, *Science Direct*, com as palavras-chave «oncologia oral», «diagnostico precoce», «auto-exame da cavidade oral», «exames complementares de diagnostico», «anatomia e histologia oral», preferencialmente nos últimos 5 anos.

São estratégias de diagnóstico precoce em oncologia oral na atualidade : o MSE, a supervisão do Médico Dentista, com recurso a análise histo-patológica, biomarcadores salivares e sanguíneos e a fluorescência. Identificam-se como métodos promissores a IA, onde se inclui o Deep Learning, que em articulação com a área a patologia, poderá otimizar a investigação e a prática clínica em oncologia.

**Palavras-chave:** «oncologia oral», «diagnostico precoce», «auto-exame da cavidade oral», «exames complementares de diagnostico», «anatomia e histologia oral»

## ABSTRACT

The oncological pathology of head and neck represents a serious public health problem, representing 3.7% of all cancers worldwide.

The education of the population in general and in particular of people with a risk profile, as well as the constant updating of health professionals in oral medicine, may significantly contribute to the decrease of the high numbers accompanying this disease in recent decades.

The aim of this study is to analyse the current strategies for early diagnosis in oral oncology. Simultaneously, the relevant role of the dentist in this context is emphasised.

A narrative review was carried out using the following databases: *PubMed*, *Bon*, *Elsevier*, *Science Direct*, with the keywords "oral oncology", "early diagnosis", "oral cavity self-examination", "complementary diagnostic tests", "oral anatomy and histology", mainly in the last 5 years.

Current strategies for early diagnosis in oral oncology are: the MSE, the supervision of the dentist, using histopathological analysis, salivary and blood biomarkers and fluorescence. Promising methods are identified as AI, including Deep Learning, which in articulation with the pathology area, may optimise research and clinical practice in oncology.

**Keywords:** "oral oncology", "early diagnosis", "oral cavity self-examination", "complementary diagnostic tests", "oral anatomy and histology"

## **AGRADECIMENTOS**

A toi, Maman, a qui j'avais promis de devenir dentiste.

A ma soeur, Manon, qui m'a soutenu durant ces six années ici au Portugal, qui a été une source de motivation pendant ce périple. Je la remercie pour tout.

A mon père, Jean-François, qui a toujours cru en moi et sans qui, rien n'aurait été possible. Merci infiniment.

Remerciement aussi, a toute ma famille, mes grands parents, oncles, tantes, cousins et cousines.

Et a celle que je me suis faites ici. Sans vous mes études n'auraient jamais été aussi agréables. Grace a vous je ne garderai seulement des bons souvenirs. Beaucoup trop nombreux pour les citer, ils se reconnaîtront d'eux mêmes, encore merci.

A Samy, mon binome, ensemble depuis le début.

A mon Ams, merci pour tous ces moments incroyables et qui je l'espère, continueront encore très longtemps.

As minhas orientadoras de tese, Professora Doutora Augusta Silveira e Professora Doutora Teresa Sequeira, pelo o apoio incondicional na realização deste trabalho. Obrigado pelos vossos conselhos.

## ÍNDICE

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
AGRADECIMENTOS .....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS .....	ix
I. INTRODUÇÃO .....	1
1. Objetivos .....	2
2. Materiais e métodos .....	2
II. DESENVOLVIMENTO .....	4
1. Oncologia de cabeça e pescoço: generalidades .....	4
i. Epidemiologia.....	4
ii. Classificação.....	4
iii. Factores de riscos .....	5
2. O diagnóstico precoce em Oncologia de Cabeça e pescoço: o papel do Médico Dentista.....	6
i. Biomarcadores salivares .....	6
ii. Biomarcadores sanguíneos.....	7
iii. Fluorescência.....	8
3. Atualização no diagnóstico precoce em oncologia de Cabeça e pescoço: os novos métodos.....	9
i. Inteligência Artificial.....	9
ii. Espectroscopia Raman & <i>Surface-Enhanced Raman Spectroscopy</i> .....	11
III. DISCUSSÃO.....	12
IV. CONCLUSÃO .....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>CO</b>	Cancro Oral
<b>C&amp;P</b>	Cabeça e Pescoço
<b>DL</b>	<i>Deep Learning</i>
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
<b>HNSCC</b>	Carcinoma Espinocelular de Cabeça & Pescoço ( <i>Head &amp; Neck Squamous Cell Carcinoma</i> )
<b>HPV</b>	Vírus Papiloma Humano ( <i>Human Papillomavirus</i> )
<b>IA</b>	Inteligência Artificial
<b>IF</b>	Imagens Fluorescentes
<b>IL</b>	Interleucina
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	Interferão-Gama
<b>IP</b>	Proteínas induzida pelo interferão-gama ( <i>Interferon gamma-induced protein</i> )
<b>LPM</b>	Lesões potencialmente malignas
<b>MIP</b>	Proteína inflamatória de macrófagos
<b>mL</b>	Mililitro
<b>ML</b>	<i>Machine Learning</i>
<b>MSE</b>	Autoexame da cavidade oral ( <i>Mouth Self Examination</i> )
<b>OSCC</b>	Carcinoma Espinocelular Oral ( <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i> )
<b>QdV</b>	Qualidade de Vida
<b>RS</b>	Espectroscopia Raman ( <i>Raman Spectroscopy</i> )
<b>SERS</b>	<i>Surface-Enhanced Raman Spectroscopy</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TNM</b>	Tumor Primário / Gânglios Linfáticos Locorregionais / Metástases

## I. INTRODUÇÃO

Mais de 90% dos tumores malignos do trato aerodigestivo superior são carcinomas espinocelulares. A grande maioria dos câncros orais tem fatores de risco semelhantes aos que ocorrem na região de cabeça e pescoço (C&P) ou no trato aerodigestivo superior, sendo uma grande proporção dos câncros do lábio e da cavidade oral considerados evitáveis (Warnakulasuriya, 2009).

Em 2021, o número de casos de cancro oral (CO) e orofarínge foi aproximadamente 355.000 e 93.000, respetivamente. Representam 0,5 a 2% e de todas as neoplasias detetadas em todo o mundo (Rodríguez-Molinero *et al.*, 2021).

O prognóstico do cancro da cavidade oral e orofaringe é muito baixo em França quando comparado com os outros países europeus. Com uma sobrevivência a 5 anos de 37% em França e 43% para os países europeus, e uma sobrevivência a 10 anos de 19% em França e de 28% para os países europeus. Estes números estão entre os mais baixos da Europa contudo não têm melhorado muito nos últimos 15 anos. O principal determinante desta baixa taxa de sobrevivência é a fase de diagnóstico: a sobrevivência a 5 anos, de pacientes diagnosticados numa fase avançada é reduzida por um fator de 1,5 a 2 em comparação com pacientes diagnosticados numa fase de tumor mais precoce (Jéhannin-Ligier *et al.*, 2017).

O tabagismo promove a propagação de tumores através da supressão da imunidade e dos genes supressores tumorais. A literatura é concensual quanto à existência de uma forte ligação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de certos tipos de cancro. O consumo de álcool e tabaco aumenta o risco de Carcinoma Espinocelular Oral (OSCC, de *Oral Squamous Cell Carcinoma*) uma vez que contribuem para a permeabilidade do epitélio oral, facilitando assim a passagem dos componentes do tabaco pela barreira epitelial, permitindo o seu acesso aos vasos no tecido conjuntivo (Bugshan e Farooq, 2020).

Apesar dos avanços científicos no tratamento do cancro, o OSCC tem um mau prognóstico, apresentando taxas de sobrevivência de 5 anos inferiores a 50% (Chattopadhyay, Verma e Panda, 2019). O OSCC é um dos câncros mais comuns da C&P (Almangush *et al.*, 2020).

Pacientes com cancro experienciam um grande fardo, crescente ao longo do tempo e que envolve múltiplos domínios: cognitivo, emocional, físico, social, bem como, muito

frequentemente, dificuldades económicas. Está ainda associado a diversos impactos negativos quer nas comunidades quer nos sistemas de saúde. A deteção precoce, o tratamento de qualidade e as intervenções centradas no doente melhoram tanto as taxas de sobrevivência como a qualidade de vida (QdV), aumentando a confiança dos doentes e a adesão aos cuidados de cancro. (Silveira *et al*, 2022).

Para muitos pacientes com cancro de C&P, o impacto da doença pode ser psicologicamente devastador, com prejuízos severos na sua QdV. Até 35% dos pacientes tratados desenvolvem distúrbios de humor, ansiedade, depressão ou uma combinação destes (Stefanuto, Doucet e Robertson, 2014).

Apesar do tratamento agressivo recorrendo a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia fotodinâmica, imunoterapia ou qualquer combinação destes métodos, cerca de 30% dos pacientes com cancro de C&P recaem até dois anos após o tratamento (Diez-Fraile *et al.*, 2022).

O tratamento precoce pode melhorar significativamente estas condições (Stefanuto, Doucet e Robertson, 2014).

## **1. Objetivos**

O objetivo do presente trabalho é analisar as estratégias atuais de diagnóstico precoce em oncologia oral. Simultaneamente enfatiza-se o papel relevante do Médico Dentista neste contexto.

## **2. Materiais e métodos**

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura apropriada à atualização do conhecimento em oncologia, evidenciando as perspetivas científicas mais recentes.

Procedeu-se ao levantamento de artigos nas bases de dados *PubMed*, *Bon*, *Elsevier*, *Science Direct*, considerando principalmente os últimos 5 anos de publicação (2017 a 2022). Os termos de indexação utilizados foram «oncologia oral» «diagnóstico precoce» «autoexame da cavidade oral» «exames complementares de diagnóstico» e os termos equivalentes em língua inglesa. Foram utilizados de forma isolada ou em combinação.

Os critérios utilizados para inclusão das publicações foram (a) presença dos descritores utilizados na busca no título ou resumo; (b) artigos publicados em língua portuguesa, francesa, espanhola ou inglesa, (c) artigos de acesso livre, (d) dissertações e teses. Os critérios de exclusão foram (a) duplicidade de artigos; (b) artigos cujo conteúdo integral não atendiam ao tema proposto; (c) artigos com textos não disponibilizados completamente. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia aplicada, resultados obtidos e discussão. Para analisar a produção científica identificada, não foram utilizadas técnicas quantitativas específicas de tratamento de dados, tendo sido feita a análise de cada um dos textos individualmente. Assim sendo, realizou-se esta revisão selecionando 51 artigos.

Para além dos artigos da revisão, 11 referências anteriores a 2017 e/ou indexados em outras bases de dados foram utilizadas pela pertinência considerada no alinhamento do texto ou pela sua importância na contextualização histórica. Este trabalho académico foi suportado pela análise de 62 referências bibliográficas.

Com base nas limitações apontadas nos estudos revistos e nas perspetivas futuras fornecidas pelos autores, foram identificadas questões ainda sem resposta, que conduziram a perspetivas para investigação futura.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. Oncologia de cabeça e pescoço: generalidades**

#### **i. Epidemiologia**

Em 2020, estavam identificados 695.682 novos casos de cancro de C&P, representando 3,7% de todos os cancros a nível mundial. No mesmo ano, 325.740 pessoas morreram de cancro do lábio e da cavidade oral, contribuindo para 3,6% da taxa de mortalidade para todos os cancros combinados (Sung *et al.*, 2021). Ainda em 2020, a taxa de incidência global normalizada da população era de 5,6 por 100.000 pessoas/ ano para os homens e 2,5 para as mulheres (Sung *et al.*, 2021).

Estão descritas variações geográficas na incidência do CO, verificando-se que algumas regiões são particularmente mais afetadas, variando de continente para continente (Varela-Centelles, 2022). Por exemplo, no Sul da Ásia, as regiões mais afetadas são as Maldivas, Sri Lanka, Índia e Paquistão. Na Ásia Ocidental, é Taiwan. Na Europa, Portugal e o nordeste de França são as regiões mais afetadas no Oeste, enquanto que no Leste são a Hungria e a Eslovénia. No continente Americano, o Brasil, Uruguai e Porto Rico são as áreas mais afetadas pelo CO (Warnakulasuriya e Kerr, 2021).

#### **ii. Classificação**

O sistema de estadiamento de cancro TNM (T, tamanho do tumor primário; N, avaliação do envolvimento de gânglios linfáticos locorregionais; M, metástases distantes), reflete a extensão do crescimento tumoral em todo o organismo. Esta classificação é importante para o planeamento do tratamento, estimativa do risco de recorrência e a avaliação da sobrevivência global. No entanto, esta classificação considera apenas a extensão anatómica da doença (Almangush *et al.*, 2020).

### iii. Factores de riscos

As variação da incidência do CO em função da região geográfica, parece estar associada a diferentes estilos de vida. Nos países ocidentais, o tabagismo e o consumo de álcool são os principais factores de risco. Isto difere dos países do Sul da Ásia e do Pacífico, onde a mastigação e o fumo de nozes de bétel são os principais factores de risco (Chattopadhyay, Verma e Panda, 2019).

Os metabolitos da nicotina 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona e N'-nitrosonornicotina têm propriedades cancerígenas - ligam-se ao receptor nicotínico de acetilcolina para promover a proliferação celular e criam um microambiente favorável ao crescimento de tumores (Irani, 2020).

O álcool por si só não parece ter ligação direta com a progressão do cancro, mas, em conjunto com o tabaco, favorece o desenvolvimento de cancro (Rock *et al.*, 2018).

Outro fator de risco associado ao CO tem sido atribuído ao papilomavírus humano (HPV de *Human papillomavirus*) – só em 2018, dos 900 000 casos de CO diagnosticados, 38 000 foram atribuídos a este vírus (Aghiorghiesei *et al.*, 2022).

Há uma forte associação entre o risco de CO e a exposição a diversas substâncias, tais como: formaldeído, pó da madeira, asbestos, fumo de soldaduras, pó de carvão, petróleo, metais, poeira de couro, radiação ionizantes, entre outros (Awan *et al.*, 2018).

A exposição a radiação ionizante aumenta o risco de CO e cancro da laringe (Richardson *et al.*, 2018).

A exposição a radiação ultravioleta (UV) proveniente do sol provoca danos no lábio, constituindo assim um factor de risco para o cancro do lábio. O lábio inferior é mais afectado do que o superior, uma vez que está mais directamente exposto ao sol (Burch e Treistner, 2017)

Os preditores de sobrevivência ao CO mais utilizados são: a fase do seu estadiamento TMN, a sua localização, os genótipos HPV eventualmente presentes e o procedimento de tratamento (Martin-Gomez *et al.*, 2019).

## **2. O diagnóstico precoce em Oncologia de C&P: o papel do Médico Dentista**

A maioria dos cânceros de C&P é carcinoma espinocelular (HNSCC, de *head and neck squamous cell carcinoma*) sendo a maioria o OSCC (Scully e Bagan, 2009).

O OSCC é normalmente precedido por lesões potencialmente malignas (LPM), um grupo de lesões clinicamente suspeitas. Embora a maioria das LPM não progrida para o OSCC, é difícil para o Médico Dentista distinguir entre LPM de alto e baixo risco (Mascitti *et al.*, 2018).

O OSCC pode ocorrer em qualquer local, embora existam certas áreas em que é mais comum a sua localização: a língua e o pavimento da boca são os locais afetados em mais de 50% dos casos, principalmente nos países ocidentais. Outras locais envolvidos são a mucosa oral, a área retro molar, a gengiva, o palato mole e, menos frequentemente, a parte de trás da língua e o palato duro (Bagan, Sarrion e Jimenez, 2010).

A detecção precoce de lesões orais afeta significativamente as taxas de sobrevivência - muitas das complicações indesejáveis associadas a esta doença podem ser evitadas (Mishra, 2012).

### **i. Biomarcadores salivares**

Os biomarcadores são as assinaturas moleculares e indicadores de processos biológicos normais, patológicos ou de resposta farmacológica ao tratamento, pelo que podem fornecer informação útil para a detecção, diagnóstico e prognóstico da doença (Khurshid *et al.*, 2018)

Os diagnósticos salivares têm múltiplas vantagens sobre as amostras tradicionais de soro ou amostras teciduais Além de não invasivos e requererem pouco esforço por parte do paciente facilitando a recolha, a sua análise proporciona uma boa relação custo-eficácia (Roi *et al.*, 2020).

Há muitos métodos de recolha de saliva, tais como drenagem, cuspidos, aspiração e esfregaços. Foram também desenvolvidos vários dispositivos e métodos comerciais para a recolha de saliva de glândulas individuais. O Médico Dentista deve ser devidamente treinado na amostragem de saliva, a fim de obter o melhor desempenho e amostras (Nguyen *et al.*, 2020).

Durante a última década, numerosos estudos concentraram-se na identificação da concentração de interleucinas (IL) na saliva de pacientes com OSCC, utilizando ELISA (de *Enzyme-linked immunosorbent assay*) na deteção de potenciais biomarcadores, foram encontradas concentrações superiores de várias IL - IL-1, IL-6, IL-8, INF- $\gamma$ , e TNF- $\alpha$  –sugerindo estas alterações o desempenho de um papel importante como biomarcadores para o OSCC. Os resultados indicam que estão envolvidas no crescimento celular, progressão tumoral e agressividade tumoral (Roi *et al.*, 2020).

O estudo de Ishikawa *et al* (2021) visava identificar biomarcadores para a diferenciação entre pacientes com CO e saudáveis com base na análise proteómica de amostras de saliva utilizando espectrometria de massa. Os resultados revelaram que o perfil proteómico na saliva era evidentemente diferente entre os pacientes com CO e pacientes saudáveis. Ainda, identificaram que a combinação de 6 proteínas ( $\alpha$ - 2-macroglobulina tipo proteína 1, cornulina, subunidade de hemoglobina  $\beta$ , Ig  $\kappa$  cadeia V-II região Vk167, kininogen-1 e transmembrana protease serina 11D) apresentava uma elevada precisão para a diferenciação entre pacientes com CO e os controlos saudáveis (Ishikawa *et al.*, 2021).

Num trabalho realizado em 2017, Lee e colaboradores estudaram dois grupos de pacientes - um grupo com OSCC e um outro sem OSCC – foram identificadas concentrações mais elevadas de 8 biomarcadores diferentes (plasma IP-10 e eotaxina salivar, INF-  $\gamma$ , proteína inflamatória de macrófagos-1b (MIP-1b), IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) no grupo OSCC. Ainda, quando a concentração de biomarcadores salivares na fase I/II com OSCC foi comparado com um grupo de doentes da fase III/IV com OSCC e um grupo de controlo saudável, os resultados revelaram diferenças significativas nas concentrações salivares de INF-  $\gamma$ , oncogene regulado pelo crescimento, IL-1b, IL-6, IL-8, MIP-1b e TNF- $\alpha$  revelando-se significativamente mais alta no grupo de doentes da fase III/IV com OSCC (Lee *et al.*, 2017).

## **ii. Biomarcadores sanguíneos**

Atualmente, o fluido de biópsia mais comum é o sangue. São apenas necessários cerca de 5-10 mL de sangue para realizar uma biópsia líquida. Os biomarcadores sanguíneos são baseados sobre a deteção de células tumorais circulantes ácido desoxirribonucleico (ADN) circulante, ácido ribonucleico (ARN) circulante proteínas e exossomas, que podem ser utilizados para diagnóstico diferencial, prognóstico, deteção da recorrência do cancro, monitorização da progressão do tumor bem como a eficácia do tratamento em vários tipos de tumor. O ADN livre de células circulantes é libertado na corrente sanguínea a partir de células apoptóticas ou

necróticas - estas moléculas. Podem ter origem em células hospedeiras não malignas ou células tumorais (Nguyen *et al.*, 2020).

Durante a renovação celular fisiológica ou sob condições patológicas específicas, as células apoptóticas e necróticas libertam detritos e moléculas de ADN/ARN nos fluidos corporais. Em condições fisiológicas normais, tais moléculas e derivados de células são eliminados por fagócitos; contudo, em doentes com cancro, este mecanismo é deficiente, levando à acumulação de ADN livre de células no microambiente dos tecidos e nos fluidos biológicos. Como resultado, os doentes com cancro têm aumentado a concentração destas moléculas nos seus fluidos corporais, incluindo o sangue. O ADN circulante libertado por células cancerosas, pode ser distinguido do ADN circulante libertado de forma fisiológica por células não cancerosas, por várias características: concentração nos fluidos biológicos, mutações somáticas e tamanho geral. Devido à digestão parcial aleatória do ADN genómico, o ADN circulante de células apoptóticas tem entre 180 -200 pares de bases; a necrose ou autofagia durante o processo de cancro gera geralmente moléculas de ADN maiores, até 400 pares de bases (Cristaldi *et al.*, 2019).

Para melhor compreender a biologia do OSCC, Peng et al (2021) estudaram a expressão dos factores de transcrição TCF1 e TCF7 em linfócitos T, que se sabe estar associada à auto-renovação dos linfócitos T de memória. Verificaram uma forte associação entre subconjuntos de células T a expressar TCF1/TCF7+, linfócitos altamente invasivos e prognóstico: as células T que expressam níveis mais elevados de TCF1/TCF7+ estavam significativamente associadas a resultados mais favoráveis. Os autores admitiram assim que a expressão TCF1/TCF7+ poderia constituir um novo marcador de prognóstico, podendo ser utilizada como um novo alvo terapêutico para regular a resposta imunológica da OSCC (Peng et al., 2021)

### **iii. Fluorescência**

Os tecidos biológicos, quando excitados com luz de comprimentos de onda específicos, produzem autofluorescência, graças a vários fluoróforos endógenos, que incluem o colagénio, a elastina, a queratina, o dinucleótido den adenina e dinucleótido nicotinamida adenina. O recurso à fluorescência é suportado pelo facto da displasia e do cancro provocarem alterações na fluorescência das mucosas (Abati *et al.*, 2020; Tomo, Miyahara e Simonato, 2019). A doença causa uma perda de fluorescência verde, fazendo com que a mucosa pareça mais escura, relativamente à fluorescência normal verde-claro (Awan e Patil, 2015).

Num estudo recente, Burian e o seu grupo, realizaram a análise de fotografias de 90 pacientes com lesões malignas dos tecidos moles da boca. Uma cor vermelha mostrou uma diferença significativa entre tecidos patológicos (cor vermelha e amarela) e não-patológicos (verde - azul) em 85,6% dos casos. Em suma, o estudo provou que este instrumento poderia ser um adjunto no diagnóstico clínico (Burian *et al.*, 2017).

Rana e colaboradores (2012) estudaram 289 pacientes com lesões orais pré-malignas (OMPL de *Oral PreMalignant Lesions*) que foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo foi examinado com a convencional luz branca e o outro, para além desta, foi também analisado com o dispositivo de visualização de autofluorescência (*Velscope*). Os resultados mostraram que o *Velscope* tinha uma maior sensibilidade, mas uma menor especificidade do que a luz branca. Assim, concluíram que o *Velscope* pode ser utilizado como um dispositivo de diagnóstico para a deteção precoce de doenças de CO (Rana *et al.*, 2012).

Idealmente, a integração das imagens fluorescentes (IF) no processo de decisão clínica poderia resultar num processo dinâmico e flexível, fornecendo ao clínico informações adicionais valiosas durante as múltiplas etapas clínicas. As IF podem ser utilizadas em conjunto com técnicas de imagem complementares, que têm um campo de visão limitado, mas podem proporcionar maior sensibilidade de deteção de alterações, maior resolução e possibilidade de avaliação quantitativa (Vonk *et al.*, 2021).

### **3. Atualização no diagnóstico precoce em oncologia de C&P: os novos métodos**

#### **i. Inteligência Artificial**

A Inteligência Artificial (IA) é uma ciência desenvolvida para permitir que máquinas (computadores) possam realizar análises e completar tarefas como humanos o fariam. *Deep Learning* (DL) é um tipo de *Machine Learning* (ML) que é uma parte integrante da IA. Embora sejam, por vezes, utilizados para os mesmos conceitos, têm diferenças substanciais. O conceito de ML é permitir aos computadores realizar tarefas sem a necessidade de programação específica - para isso, são necessários algoritmos de aprendizagem, consoante o tipo de aplicação desejada, e dados existentes. A intervenção humana acaba por ser necessária para adaptar estes mesmos algoritmos (quando aparecem novos fatores que não foram considerados numa fase anterior). DL é um tipo de modelo de aprendizagem utilizado em ML que introduz

uma abordagem mais sofisticada – são criados a partir de uma rede neuronal artificial – que tenta replicar o cérebro humano. Este tipo de algoritmos tem uma aplicação muito vasta (qualquer tipo de dados não estruturados como vídeos e imagens), mas também podem ser muito complexos com redes com várias camadas de nós (equivalente a neurónios) interconectados. Estes algoritmos necessitam de muito mais cuidado na fase de desenvolvimento, aprendizagem, e teste, mas quando estão implementados não necessitam de quase nenhuma intervenção humana (Ilhan *et al.*, 2020).

Jeyaraj e Samuel Nadar (2019) realizaram um estudo no qual o CO foi diagnosticada com base num algoritmo de DL baseado na regressão para a caracterização do crescimento maligno oral. Foi desenvolvido um algoritmo de DL e foram analisadas 100 imagens hiper-espectrais. Observaram uma sensibilidade de 91,4% na deteção de lesões cancerosas utilizando o algoritmo baseado na regressão tendo sido os resultados comparados com o algoritmo tradicional utilizando as mesmas imagens (Khanagar *et al.*, 2021; Jeyaraj e Nadar, 2019)

Chang *et al.* (2013) desenvolveram um modelo de prognóstico para o CO que integra dados clinicopatológicos (informação demográfica, detalhes do estágio clínico e patológico) e dados genómicos. Utilizando métodos de aprendizagem mecânica, o seu modelo forneceu um prognóstico de CO baseado na invasão e consumo de álcool. Recorreram também à utilização de sistemas de deteção ótica para ajudar na classificação do OSCC (Sultan *et al.*, 2020).

Lu *et al.* em 2017 conceberam um classificador histomorfométrico assistido por computador baseado na arquitetura nuclear do OSCC (forma e textura)(Lu *et al.*, 2017).

No diagnóstico do CO, os métodos de aprendizagem profunda também mostraram resultados promissores para a análise automática de imagens patológicas, imagens de endomicroscopia laser confocal e imagens fluorescentes.

Aubreville *et al.* (2017) testaram o DL para diagnóstico OSCC em imagens de endomicroscopia laser confocal e os resultados mostraram que esta abordagem superou os métodos de classificação baseados apenas na textura da imagem (Aubreville *et al.*, 2017).

Song *et al.* (2018) desenvolveram dispositivos móveis conectados para adquirir imagens de fluorescência da mucosa oral e utilizaram-nas para identificar doenças orais (Song *et al.*, 2018).

Contudo, todos estes métodos requerem equipamentos dispendiosos e/ou uma plataforma de rastreio especificamente concebida, que não está disponível para todos os profissionais de saúde (Lin *et al.*, 2021).

## **ii. Espectroscopia Raman & *Surface-Enhanced Raman Spectroscopy***

A espectroscopia Raman (RS) é amplamente utilizada como técnica de rastreio não invasiva para o diagnóstico de CO. O potencial desta técnica ótica para várias aplicações biomédicas já foi provado, sendo uma técnica ótica rápida e simples. Jeng e colaboradores investigaram a eficácia a utilização de SR com amostras de tecido criogénizado da língua, mucosa oral e gengiva durante a cirurgia. Foram utilizados classificadores para distinguir o tumor das estruturas de tecido saudável da mucosa oral. O modelo de classificador de análise de componentes principais-análise discriminante quadrática superou o classificador baseado em análise de componentes principais-análise discriminante linear com uma precisão de deteção do CO de 87,5% para o primeiro e de 81,25% para o segundo (Jeng *et al.*, 2019). É assim uma das técnicas mais amplamente utilizadas para a caracterização não destrutiva de moléculas e materiais (Cordero *et al.*, 2018).

Em 2004, Krishna *et al.* investigaram pela primeira vez o potencial do RS na deteção do CO. Recolheram espectros Raman de células epiteliais saudáveis e malignas e diferenciaram-nas utilizando análise de componentes principais. Subsequentemente, muitos estudos validaram esta estratégia. Os espectros Raman foram estudados para (1) esclarecer a fase tumoral e a classificação histológica dos OSCC, (2) distinguir os OSCC das lesões pré-cancerosas e outros cancros, e (3) melhorar a precisão dos modelos de diagnóstico (Krishna *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2022).

Em 2020, Fălămaş, Rotaru e Hedeşiu estudaram um sinal presente na saliva de dois grupos um com indivíduos saudáveis e um outro com diagnóstico confirmado de OSCC, utilizando nanopartículas de ouro e espectroscopia *Surface-Enhanced Raman Spectroscopy* (SERS). A saliva de indivíduos saudáveis e de indivíduos com CO poderia ser diferenciada usando análise de componentes principais com base em várias bandas SERS distintas atribuídas principalmente a distintos aminoácidos e proteínas. Foi ainda possível identificar amostras de saliva de voluntários fumadores, não fumadores, bem como de doentes com cancro. (Fălămaş, Rotaru e Hedeşiu, 2020). Esta investigação prova que a técnica SERS pode ser implementada com sucesso para a deteção não invasiva do CO (Fălămaş, Rotaru e Hedeşiu, 2020).

### III. DISCUSSÃO

Apesar dos avanços no tratamento, a taxa de sobrevivência global de 5 anos do CO tem-se mantido inalterada nas últimas décadas, principalmente devido ao atraso no diagnóstico (Mascitti et al., 2018).

O diagnóstico precoce do tumor poderá não só melhorar o sucesso do tratamento e assim a probabilidade de sobrevivência, mas também reduzir as limitações relacionadas com toda a sintomatologia associada como a a fala, a deglutição, a alimentação - otimizando assim a QdV dos doentes oncológicos (Cheung et al., 2021).

A educação da população em geral e em particular das pessoas com perfil de risco, bem como a constante atualização dos profissionais de saúde em medicina oral, poderá contribuir de forma significativa para a diminuição dos elevados números que acompanham esta doença nas últimas décadas (Rivera, 2015).

A abordagem diagnóstica para identificar cancros da cavidade oral em pacientes com uma lesão clinicamente evidente, começa com uma história clínica completa, seguida de um exame intra e extra-oral convencional, que inclui um exame exaustivo da C&P, palpação e focado também na avaliação intra-oral por inspeção visual sob iluminação incandescente ou halogénea disponível na cadeira odontológica (Essat *et al.*, 2022).

A procura de biomarcadores específicos da doença não deve ser abandonada e a investigação tem iniciado a dar contributos consideráveis, podendo permitir progressos significativos na definição do terreno de suscetibilidade (fatores etiológicos e a sua interação) (Rivera, 2015).

A abordagem combinada de biomarcadores salivares poderia ser utilizada como instrumento de rastreio para melhorar a detecção precoce, otimizando a especificidade e sensibilidade, de forma a diagnosticar lesões pré-malignas e cancro. Os resultados actuais são já importantes para clínicos e investigadores que começam a dispor de mais meios para mitigar os desafios no diagnóstico do CO (Kaur *et al.*, 2018).

Propõe-se aqui, que a consideração coletiva destes marcadores poderá conduzir ao desenvolvimento de métodos de diagnóstico simples e eficazes para avaliar, individualmente, as alterações nas lesões orais. É também importante realizar mais análises biomoleculares e avaliar estatisticamente as suas incidências em doentes de geógrafias específicas e de acordo

com a sua idade, género e concentração/tipos de exposição carcinogénica, a fim de facilitar o diagnóstico precoce da doença e a identificação de perfis de risco (Mishra, 2012).

Os fatores de risco conhecidos, a crescente possibilidade de deteção de lesões pré-malignas por exame intra e extra-oral, tornam o CO um tema ideal para o rastreio populacional. O CO ocorre geralmente em locais acessíveis, que se prestam à deteção precoce por inspeção visual e palpação. O autoexame da cavidade oral (MSE) é, portanto, acessível a todos, pois é um método simples, não invasivo, não dispendioso de e com grande potencial para deteção precoce de lesões pré-malignas orais sem a intervenção de um profissional de saúde (Shrestha e Maharjan, 2020).

Desde 1995, Mathew *et al.* (1995) mostraram a possibilidade de educar o público sobre o MSE, verificando que a taxa de deteção de CO por esta técnica, pelo público, foi de 87/100.000, comparável à dos profissionais de saúde (Mathew *et al.*, 1995).

Além disso, o MSE pode levar à auto-percepção da necessidade de cuidados profissionais precoces. Assim, deve ser fortemente encorajado para a população em geral, especialmente para aqueles que se encontram em alto risco (Hung *et al.*, 2020).

A distribuição de folhetos parece, ser mais eficaz do que a educação verbal para a saúde. Utilizando um método semelhante de educação sanitária, Elango e colaboradores observaram que os indivíduos sujeitos a fatores de risco e pertencentes a grupos etários mais velhos, tinham maior risco de desenvolver CO e eram relativamente menos propensos a praticar ao MSE (Elango *et al.*, 2011).

Outro determinante que pode contribuir para a deteção precoce do CO é a percepção do indivíduo sobre a disponibilidade e acessibilidade das instalações de saúde. Uma percepção negativa dos pacientes parece ter um efeito negativo na procura de aconselhamento por parte de um Médico Dentista o que favorece o avanço da doença. Verificou-se também que o comportamento individual de procura de ajuda para o CO era influenciado pelo acesso aos cuidados, custos, compromissos de trabalho, cuidados a prestar a outros fêrias, entre outros (Jafer *et al.*, 2021).

A rápida evolução das aplicações baseadas na IA promete novas oportunidades de rastreio e abordagens de diagnóstico para LPM e CO. Estas tecnologias estão ainda na sua “*infância*” e precisam de ser mais desenvolvidas antes de poderem ser amplamente utilizadas como adjuvantes na previsão do risco de cancro e no rastreio populacional. No entanto, como a

deteção precoce de LPM e CO constituem um desafio para os médicos de família, os algoritmos de IA incorporados nas tecnologias de telemedicina e as tecnologias baseadas em IA e *smartphones* para o rastreio inicial das lesões orais podem ser métodos eficazes e valiosos que podem reduzir os atrasos dos profissionais e do sistema de saúde, permitindo no futuro que os pacientes sejam triados em conformidade para um tratamento adequado e atempado. Isto seria particularmente benéfico para populações de alto risco em zonas rurais/remotas com acesso limitado aos serviços de saúde (Ilhan, Guneri e Wilder-Smith, 2021).

Embora parece promissor que a articulação entre a área da Patologia e a IA enriqueçam a deteção precoce, a avaliação da gravidade da doença e previsão de prognóstico, é ainda necessário, a reunião de uma grande quantidade de dados, para desenvolver estratégias credíveis para todas as situações clínicas. Embora os métodos de análise de imagem para patologia digital estejam a encontrar rapidamente aplicações no diagnóstico em oncologia, o patologista deve fornecer avaliações, sugestões e críticas sobre o desempenho do sistema. O patologista não deve recear estes avanços tecnológicos – pelo contrário, devera considerar como oportunidades para : otimizar as estratégias de investigação e a prática clínica (Krishna *et al.*, 2020).

#### **IV. CONCLUSÃO**

A patologia oncológica de C&P representa um grave problema de saúde pública, representando 3,7% de todos os câncros a nível mundial.

Associa-se a um mau prognóstico, com taxas de sobrevivência inferiores a 50% em 5 anos, com prejuízos severos na QdV do doente oncológico e dos seus familiares.

O prognóstico está diretamente associado ao diagnóstico da patologia. A identificação e modificação de fatores de risco e o diagnóstico precoce é determinante para definir estratégias que possam reduzir estes números.

São estratégias de diagnóstico precoce em oncologia oral na atualidade : o MSE, a supervisão do Médico Dentista, com recurso a análise histo-patológica, biomarcadores salivares e sanguíneos e a fluorescência. Identificam-se como métodos promissores a IA, onde se inclui o Deep Learning, que em articulação com a área a patologia, poderá otimizar a investigação e a prática clínica em oncologia.

## BIBLIOGRAFIA

Aghiorghiesei, O., Zanoaga, O., Nutu, A., Braicu, C., Campian, R. S., Lucaciu, O. e Berindan Neagoe, I. (2022). The World of Oral Cancer and Its Risk Factors Viewed from the Aspect of MicroRNA Expression Patterns. *Genes*, 13(4), pp. 594. <https://doi.org/10.3390/genes13040594>

Almangush, A., Mäkitie, A. A., Triantafyllou, A., de Bree, R., Strojan, P., Rinaldo, A., Hernandez-Prera, J. C., Suárez, C., Kowalski, L. P., Ferlito, A. e Leivo, I. (2020). Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncology*, 107, pp. 104799. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104799>

Aubreville, M., Knipfer, C., Oetter, N., Jaremenko, C., Rodner, E., Denzler, J., Bohr, C., Neumann, H., Stelzle, F. e Maier, A. (2017). Automatic Classification of Cancerous Tissue in Laserendomicroscopy Images of the Oral Cavity using Deep Learning. *Scientific Reports*, 7(1), pp. 11979. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12320-8>

Awan, K. H. e Patil, S. (2015). Efficacy of Autofluorescence Imaging as an Adjunctive Technique for Examination and Detection of Oral Potentially Malignant Disorders: A Systematic Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 16(9), pp. 744–749. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1751>

Awan, K.H., Hegde, R., Cheever, V.J., Carroll, W., Khan, S., Patil, S., Warnakulasuriya, S. (2018). Oral and Pharyngeal Cancer Risk Associated with Occupational Carcinogenic Substances: Systematic Review. *Head & Neck*, 40(12), pp. 2724-2732. <https://doi.org/10.1002/hed.25486>

Bagan, J., Sarrion, G. e Jimenez, Y. (2010). Oral cancer: clinical features. *Oral Oncology*, 46(6), pp. 414-417. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009>

Bugshan, A. e Farooq, I. (2020). Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000 Research*, 9, pp. 229. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22941.1>

Burch, J.M. e Treister, N.S. (2017). *Clinical Oral Medicine and Pathology*. Springer International Switzerland.

Burian, E., Schulz, C., Probst, F., Palla, B., Tröltzsch, M., Maglitto, F., Califano, L., Ehrenfeld, M. e Otto, S. (2017). Fluorescence based characterization of early oral squamous cell carcinoma using the Visually Enhanced Light Scope technique. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45(9), pp. 1526–1530. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.021>

Chang, S. W., Abdul-Kareem, S., Merican, A. F. e Zain, R. B. (2013). Oral cancer prognosis based on clinicopathologic and genomic markers using a hybrid of feature selection and machine learning methods. *BMC Bioinformatics*, 14, pp. 170. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-170>

Chattopadhyay, I., Verma, M. e Panda, M. (2019). Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 18, 1533033819867354. <https://doi.org/10.1177/1533033819867354>

Cheung, L. C., Ramadas, K., Muwonge, R., Katki, H. A., Thomas, G., Graubard, B. I., Basu, P., Sankaranarayanan, R., Somanathan, T. e Chaturvedi, A. K. (2021). Risk-Based Selection of Individuals for Oral Cancer Screening. *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), pp. 663–674. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02855>

Cordero, E., Latka, I., Matthäus, C., Schie, I. e Popp, J. (2018). In-vivo Raman spectroscopy: from basics to applications. *Journal of Biomedical Optics*, 23(7), pp. 1–23. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.7.071210>

Cristaldi, M., et al. (2019). Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. *Frontiers in Physiology*, 10, p.1476.

Das, D. K., Bose, S., Maiti, A. K., Mitra, B., Mukherjee, G. e Dutta, P. K. (2018). Automatic identification of clinically relevant regions from oral tissue histological images for oral squamous cell carcinoma diagnosis. *Tissue & Cell*, 53, pp. 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2018.06.004>

Diez-Fraile, A., De Ceulaer, J., Derpoorter, C., Spaas, C., De Backer, T., Lamoral, P., Abeloos, J. e Lammens, T. (2022). Tracking the Molecular Fingerprint of Head and Neck Cancer for Recurrence Detection in Liquid Biopsies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), pp. 2403. <https://doi.org/10.3390/ijms23052403>

Elango, K. J., Anandkrishnan, N., Suresh, A., Iyer, S. K., Ramaiyer, S. K. e Kuriakose, M. A. (2011). Mouth self-examination to improve oral cancer awareness and early detection in a high-risk population. *Oral Oncology*, 47(7), pp. 620–624. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.05.001>

Essat, M., Cooper, K., Bessey, A., Clowes, M., Chilcott, J. B. e Hunter, K. D. (2022). Diagnostic accuracy of conventional oral examination for detecting oral cavity cancer and potentially malignant disorders in patients with clinically evident oral lesions: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 44(4), pp. 998–1013. <https://doi.org/10.1002/hed.26992>.

Fălămaș, A., Rotaru, H. e Hedeșiu, M. (2020). Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) investigations of saliva for oral cancer diagnosis. *Lasers in Medical Science*, 35(6), pp. 1393-1401. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-02988-2>

Ferrari, E., Pezzi, M. E., Cassi, D., Pertinhez, T. A., Spisni, A. e Meleti, M. (2021). Salivary Cytokines as Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), pp. 6795. <https://doi.org/10.3390/ijms22136795>

Ghani, W., Razak, I. A., Doss, J. G., Ramanathan, A., Tahir, Z., Ridzuan, N. A., Edgar, S., & Zain, R. B. (2019). Mouth self-examination as a screening tool for oral potentially malignant disorders among a high-risk Indigenous population. *Journal of Public Health Dentistry*, 79(3), pp. 222–230. <https://doi.org/10.1111/jphd.12313>

Hung, L. C., Kung, P. T., Lung, C. H., Tsai, M. H., Liu, S. A., Chiu, L. T., Huang, K. H. e Tsai, W. C. (2020). Assessment of the Risk of Oral Cancer Incidence in A High-Risk Population and Establishment of A Predictive Model for Oral Cancer Incidence Using A Population-Based Cohort in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2),

Ilhan, B., Lin, K., Guneri, P. e Wilder-Smith, P. (2020). Improving Oral Cancer Outcomes with Imaging and Artificial Intelligence. *Journal of Dental Research*, 99(3), pp. 241–248. <https://doi.org/10.1177/0022034520902128>

Ilhan, B., Guneri, P. e Wilder-Smith, P. (2021). The contribution of artificial intelligence to reducing the diagnostic delay in oral cancer. *Oral Oncology*, 116, pp. 105254. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105254>

Irani, S. (2020). New Insights into Oral Cancer-Risk Factors and Prevention: A Review of Literature. *International Journal of Preventive Medicine*, 11, pp. 202. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_403\\_18](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_403_18)

Ishikawa, S., Ishizawa, K., Tanaka, A., Kimura, H., Kitabatake, K., Sugano, A., Edamatsu, K., Ueda, S. e Ino, M. (2021). Identification of Salivary Proteomic Biomarkers for Oral Cancer Screening. *In vivo* (Athens, Greece), 35(1), pp. 541–547. <https://doi.org/10.21873/invivo.12289>.

Jafer, M., Crutzen, R., Ibrahim, A., Moafa, I., Zaylaee, H., Ajeely, M., van den Borne, B., Zanza, A., Testarelli, L. e Patil, S. (2021). Using the Exploratory Sequential Mixed Methods Design to Investigate Dental Patients' Perceptions and Needs Concerning Oral Cancer Information, Examination, Prevention and Behavior. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), pp. 7562. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147562>

Jéhannin-Ligier, K., Dejardin, O., Lapôtre-Ledoux, B., Bara, S., Coureau, G., Grosclaude, P., Marrer, E., Molinié, F., Trétarre, B., Velten, M., Woronoff, A. S., Colonna, M. e Guizard, A. V. (2017). Oral cancer characteristics in France: Descriptive epidemiology for early detection. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 118(2), pp. 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.02.003>

Jeng, M. J., Sharma, M., Sharma, L., Chao, T. Y., Huang, S. F., Chang, L. B., Wu, S. L. e Chow, L. (2019). Raman Spectroscopy Analysis for Optical Diagnosis of Oral Cancer Detection. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), pp. 1313. <https://doi.org/10.3390/jcm8091313>

Jeyaraj, P. R., e Samuel Nadar, E. R. (2019). Computer-assisted medical image classification for early diagnosis of oral cancer employing deep learning algorithm. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(4), pp. 829-837. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-02834-7>

Kaur, J., Jacobs, R., Huang, Y., Salvo, N., & Politis, C. (2018). Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clinical Oral Investigations*, 22(2), pp. 633–640. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2337-x>

Khanagar, S. B., Naik, S., Al Kheraif, A. A., Vishwanathaiah, S., Maganur, P. C., Alhazmi, Y., Mushtaq, S., Sarode, S. C., Sarode, G. S., Zanza, A., Testarelli, L. e Patil, S. (2021). Application and Performance of Artificial Intelligence Technology in Oral Cancer Diagnosis and Prediction

of Prognosis: A Systematic Review. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 11(6), pp. 1004. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061004>

Khurshid, Z., Zafar, M. S., Khan, R. S., Najeeb, S., Slowey, P. D. e Rehman, I. U. (2018). Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Advances in Clinical Chemistry*, 86, pp. 23–70. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.05.002>

Krishna, C. M., Sockalingum, G. D., Kurien, J., Rao, L., Venteo, L., Pluot, M., Manfait, M. e Kartha, V. B. (2004). Micro-Raman spectroscopy for optical pathology of oral squamous cell carcinoma. *Applied Spectroscopy*, 58(9), pp. 1128–1135. <https://doi.org/10.1366/0003702041959460>

Krishna, A. B., Tanveer, A., Bhagirath, P. V., & Gannepalli, A. (2020). Role of artificial intelligence in diagnostic oral pathology-A modern approach. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 24(1), pp. 152–156. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_215\\_19](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_215_19).

Lee, L. T., Wong, Y. K., Hsiao, H. Y., Wang, Y. W., Chan, M. Y. e Chang, K. W. (2018). Evaluation of saliva and plasma cytokine biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(6), pp. 699–707. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.016>

Lu, C., Lewis, J. S., Jr, Dupont, W. D., Plummer, W. D., Jr, Janowczyk, A. e Madabhushi, A. (2017). An oral cavity squamous cell carcinoma quantitative histomorphometric-based image classifier of nuclear morphology can risk stratify patients for disease-specific survival. *Modern Pathology*, 30(12), pp. 1655–1665. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.98>

Lin, H., Chen, H., Weng, L., Shao, J. e Lin, J. (2021). Automatic detection of oral cancer in smartphone-based images using deep learning for early diagnosis. *Journal of Biomedical Optics*, 26(8), pp. 086007. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.8.086007>

Martin-Gomez, L., Giuliano, A. R., Fulp, W. J., Caudell, J., Echevarria, M., Sirak, B., Abrahamsen, M., Isaacs-Soriano, K. A., Hernandez-Prera, J. C., Wenig, B. M., Vorwald, K., McMullen, C. P., Wadsworth, J. T., Slebos, R. J. e Chung, C. H. (2019). Human Papillomavirus Genotype Detection in Oral Gargle Samples Among Men With Newly Diagnosed Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 145(5), pp. 460–466. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0119>

- Mascitti, M., Orsini, G., Tosco, V., Monterubbianesi, R., Balercia, A., Putignano, A., Procaccini, M. e Santarelli, A. (2018). An Overview on Current Non-invasive Diagnostic Devices in Oral Oncology. *Frontiers in Physiology*, 9, pp. 1510. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01510>
- Mathew, B., Sankaranarayanan, R., Wesley, R. e Nair, M. K. (1995). Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer. *British Journal of Cancer*, 71(2), pp. 397–399. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.81>
- Mishra, R. (2012). Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncology*, 48(7), pp. 578–584. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.01.017>
- Nguyen, T., Sodnom-Ish, B., Choi, S. W., Jung, H. I., Cho, J., Hwang, I. e Kim, S. M. (2020). Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 46(5), pp. 301–312. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2020.46.5.301>
- Peng, Y., Xiao, L., Rong, H., Ou, Z., Cai, T., Liu, N., Li, B., Zhang, L., Wu, F., Lan, T., Lin, X., Li, Q., Ren, S., Fan, S. e Li, J. (2021). Single-cell profiling of tumor-infiltrating TCF1/TCF7+ T cells reveals a T lymphocyte subset associated with tertiary lymphoid structures/organs and a superior prognosis in oral cancer. *Oral Oncology*, 119, pp. 105348. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105348>
- Rana, M., Zapf, A., Kuehle, M., Gellrich, N. C. e Eckardt, A. M. (2012). Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *European Journal of Cancer Prevention*, 21(5), pp. 460–466. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32834fdb6d>
- Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels R.D., Gillies, M., Haylock, R. Leuraud, K., Laurier, D., Moissonnier, M., Schubauer-Berigan, M.K., Thierry-Chef, I. e Kesminiene, A. (2018). Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology*, 29(1), pp. 31-40. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000761>
- Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9), pp. 11884.

Rock, L. D., Rosin, M. P., Zhang, L., Chan, B., Shariati, B. e Laronde, D. M. (2018). Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. *Oral Oncology*, 78, pp. 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.028>

Rodríguez-Molinero, J., Migueláñez-Medrán, B., Puente-Gutiérrez, C., Delgado-Somolinos, E., Martín Carreras-Presas, C., Fernández-Farhall, J. e López-Sánchez, A. F. (2021). Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*, 13(4), pp. 1299. <https://doi.org/10.3390/nu13041299>

Roi, A., Roi, C. I., Negruțiu, M. L., Riviș, M., Sinescu, C., & Rusu, L. C. (2020). The Challenges of OSCC Diagnosis: Salivary Cytokines as Potential Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), pp. 2866. <https://doi.org/10.3390/jcm9092866>

Scully, C. e Bagan, J. (2009). Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncology*, 45(4/5), pp. 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.01.004>

Shrestha, G., e Maharjan, L. (2020). Mouth Self-Examination for Prevention and Control of Oral Cavity Cancer. *Journal of the Nepal Medical Association*, 58(225), pp. 360–362. <https://doi.org/10.31729/jnma.4910>

Silveira, A., Sequeira, T., Gonçalves, J. e Lopes Ferreira, P. (2022). Patient reported outcomes in oncology: changing perspectives-a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 20(1), pp. 82. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-01987-x>.

Song, B., Sunny, S., Uthoff, R. D., Patrick, S., Suresh, A., Kolar, T., Keerthi, G., Anbarani, A., Wilder-Smith, P., Kuriakose, M. A., Birur, P., Rodriguez, J. J. e Liang, R. (2018). Automatic classification of dual-modality, smartphone-based oral dysplasia and malignancy images using deep learning. *Biomedical Optics Express*, 9(11), pp. 5318–5329. <https://doi.org/10.1364/BOE.9.005318>

Stefanuto, P., Doucet, J. C. e Robertson, C. (2014). Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(4), pp. 424-429. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.12.407>

Sultan, A. S., Elgharib, M. A., Tavares, T., Jessri, M. e Basile, J. R. (2020). The use of artificial intelligence, machine learning and deep learning in oncologic histopathology. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(9), pp. 849–856. <https://doi.org/10.1111/jop.13042>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. e Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Tomo, S., Miyahara, G. I. e Simonato, L. E. (2019). History and future perspectives for the use of fluorescence visualization to detect oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 28, pp. 308-317. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.10.005>

Varela-Centelles P. (2022). Early Diagnosis and Diagnostic Delay in Oral Cancer. *Cancers*, 14(7), pp. 1758. <https://doi.org/10.3390/cancers14071758>

Vonk, J., de Wit, J. G., Voskuil, F. J. e Witjes, M. (2021). Improving oral cavity cancer diagnosis and treatment with fluorescence molecular imaging. *Oral Diseases*, 27(1), pp. 21–26. <https://doi.org/10.1111/odi.13308>

Warnakulasuriya, S., e Kerr, A. R. (2021). Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Journal of Dental Research*, 100(12), pp. 1313–1320. <https://doi.org/10.1177/00220345211014795>

Zhang, Y., Ren, L., Wang, Q., Wen, Z., Liu, C. e Ding, Y. (2022). Raman Spectroscopy: A Potential Diagnostic Tool for Oral Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, pp. 775236. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.775236>