



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA



**FATORES ASSOCIADOS AO INTERVALO ENTRE O DIAGNÓSTICO E INÍCIO
DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E DE
OROFARINGE NO BRASIL: UMA ANÁLISE DA BASE DE DADOS NACIONAL**



**SÃO LUIS
2021**

MARCIO VINÍCIUS CAMPOS BORGES

**FATORES ASSOCIADOS AO INTERVALO ENTRE O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DO
TRATAMENTO EM PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E DE OROFARINGE
NO BRASIL: UMA ANÁLISE DA BASE DE DADOS NACIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues

Co-Orientadora: Profa. Dra. Erika Martins Pereira

SÃO LUIS

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Borges, Marcio Vinícius Campos.

Fatores associados ao intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento em pacientes com câncer de boca e de orofaringe no Brasil: uma análise da base de dados nacional / Marcio Vinícius Campos Borges. - 2021.
65 f.

Coorientador(a): Érika Martins Pereira.

Orientador(a): Vandilson Pinheiro Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Odontologia/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2021.

1. Brasil. 2. Epidemiologia. 3. Neoplasias Bucais. 4. Neoplasias Orofaringeas. 5. Tempo para Tratamento. I. Pereira, Érika Martins. II. Rodrigues, Vandilson Pinheiro. III. Título.

MARCIO VINÍCIUS CAMPOS BORGES

**FATORES ASSOCIADOS AO INTERVALO ENTRE O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DO
TRATAMENTO EM PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E DE OROFARINGE
NO BRASIL: UMA ANÁLISE DA BASE DE DADOS NACIONAL**

A Comissão julgadora da Defesa da Dissertação de Mestrado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia / / , considerou o candidato.

() APROVADO

() REPROVADO

- 1) Examinadora: Profa. Dra. Maria Carmen Fontoura Nogueira da Cruz (UFMA)
- 2) Examinadora: Prof^a. Dr^a. Thalita Santana Conceição (Externo)
- 3) Examinadora Suplente: Prof^a Dr^a Érika Martins Pereira (UFMA)
- 4) Examinadora Suplente: Prof^a Dr^a Luana Martins Cantanhede (Externo)
- 5) Presidente (Orientador): Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues (UFMA)

*“A felicidade é como a saúde: se tu não
sentes a falta dela, significa que ela
existe”.*

Ivan Turgueniev

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro e mais forte agradecimento vai para meu falecido pai, Benedito Antônio Lobão Borges, cujos ensinamentos, amor, carinho e atenção me fizeram e me fazem ser o que sou.

Não posso deixar de agradecer à minha mãe, Darcy Soares Campos, por ter me adotado e me ensinado a ser um cidadão de bem.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues, por ter me aceitado como orientador e ter me aturado nesses 2 (dois) longos anos, cuja orientação foi essencial para a qualidade do trabalho que apresento, mesmo sabendo que mais da metade da turma gostaria de tê-lo como orientador. Eu não teria chegado aqui sem sua ajuda!

Agradeço à minha coorientadora, Profa. Dra. Erika Martins Pereira, que aceitou prontamente quando eu fiz o pedido para que participasse do trabalho. Muito obrigado! Aos professores do PPGO pela dedicação e disposição em compartilhar seu conhecimento.

Aos meus colegas de turma, mesmo nos vendo pouco por causa da pandemia, eu tive muita sorte de conhecê-los.

Agradecimento especial às minhas colegas de turma, Adriana Passos Amaral Vilarinho e Anna Raphaela de Souto da Costa Santos Campos do Couto Corrêa (cansei), por terem me 'adotado' como irmão de coração e cujas companhias eu jamais esquecerei.

E peço desculpas se eu esqueci de agradecer a alguém!

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO	Página
Figura 1. Mapa temático com as estimativas das taxas de incidência por 100.000 habitantes de câncer de lábio e cavidade bucal de acordo com o país no ano 2020.	13
Figura 2. Mapa temático com as estimativas das taxas de incidência por 100.000 habitantes de câncer de orofaringe de acordo com o país no ano 2020.	14
 CAPÍTULO I	
Figura 1. Distribuição percentual dos casos notificados de câncer de boca e de orofaringe por categoria de intervalo entre diagnóstico e início do tratamento de acordo com: ano de notificação (a), sexo (b), faixa etária (c), localização anatômica (d), modalidade de tratamento (e) e estadiamento da doença (f).	27
Figura 2. Distribuição dos casos notificados de câncer de boca por ano e Unidade Federativa do Brasil que iniciaram o tratamento após 60 dias (2013 a 2019).	28
Figura 3. Distribuição dos casos notificados de câncer de orofaringe por ano e Unidade Federativa do Brasil que iniciaram o tratamento após 60 dias (2013 a 2019).	29

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Distribuição demográfica e clínica dos casos de câncer de boca e orofaringe no Brasil de 2013 a 2019.	 23
Tabela 2. Distribuição dos casos de câncer de boca e orofaringe de 2013 a 2019 de acordo com a Unidade Federativa do Brasil.	 24
Tabela 3. Análise da tendência temporal (2013–2019) do percentual de caso com início de tratamento após 60 dias de acordo com a Unidade Federativa do Brasil.	 30

RESUMO

O câncer de boca e de orofaringe é um dos tipos de câncer com maior mortalidade em todo o mundo e uma das chaves para diminuir essa alta mortalidade é prevenir o tratamento tardio dessas doenças. O objetivo desta dissertação foi investigar mudanças temporais e fatores associados ao intervalo entre o diagnóstico do câncer de boca e de orofaringe estabelecido a partir da data do laudo histopatológico até início do tratamento no Brasil entre 2013 a 2019. Um estudo observacional retrospectivo de série temporal foi conduzido com dados secundários extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). As variáveis coletadas incluíram ano de tratamento, sexo, faixa etária, localização anatômica, estadiamento da doença, modalidade de tratamento e Unidade Federativa do Brasil. Foram construídos mapas temáticos e a análise estatística foi feita com o teste do qui-quadrado (χ^2). A amostra do estudo totalizou 72.062 casos. A maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino (79,32%), em pessoas acima de 45 anos (91,15%) e lesões notificadas na orofaringe (31,3%) ou regiões da língua (29,3%). Houve tratamento mais precoce em lesões diagnosticadas em indivíduos mais jovens, em câncer de lábio, e na modalidade de tratamento cirúrgico. Houve grande variabilidade no comportamento temporal entre as Unidades Federativas no Brasil e apenas Santa Catarina apresentou decréscimo no percentual de casos com início de tratamento após 60 dias tanto para o câncer de boca quanto para o câncer de orofaringe. Os achados sugerem que houve diminuição do tempo para iniciar o tratamento especialmente nos anos 2018 e 2019 e fatores como faixa etária, localização anatômica e modalidade de tratamento do câncer de boca e de orofaringe são fatores que influenciaram no intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento dessas doenças no Brasil.

Palavras-chave: Neoplasias Bucais; Neoplasias Orofaríngeas; Epidemiologia; Tempo para o Tratamento; Brasil.

ABSTRACT

Oral and Oropharyngeal cancer is one of the cancers which has the highest mortality in the world and the prevention of the treatment delay is a key to decrease this high mortality. The objective of this study was to analyze temporal trends and factors associated to the interval between diagnose of these diseases established from the date of the histopathological report to the beginning of the treatment in Brazil between 2013 and 2019. A retrospective observational study was conducted with secondary data from the Brazilian Health System Database (DATASUS). The analyzed variables were year of treatment, sex, age group, anatomic region, staging of the disease, type of treatment and Federated Unit of Brazil. Thematic maps were created and the statistical analyses was performed using Chi-Square statistics (χ^2). The sample of the study was 72,062 cases. The majority of the cases was men (79.32%), people older than 45 (91.15%) and lesions diagnosed in the oropharynx (31.3%) or regions of the tongue (29.3%). The treatment was earlier in young people, lip cancer and surgery treatment. There was high variability through time among the Federated Units of Brazil and just the Brazilian state of Santa Catarina showed decrease in those cases whose treatment had begun after 60 days for both oral and oropharyngeal cancer. Factors such as age group, anatomic region and type of treatment of the oral and oropharyngeal cancer are factors that influenced the interval between the diagnose and beginning of treatment of these diseases in Brazil and there was a decrease in the interval to begin the treatment specially in 2018 and 2019.

Keywords: Mouth Neoplasms; Oropharyngeal Neoplasms; Epidemiology; Time-to-Treatment; Brazil.

SUMÁRIO

RESUMO.....	IX
ABSTRACT	X
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 CAPÍTULO I.....	17
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS.....	38
APÊNDICE A – Publicação de e-book associado ao conteúdo da Dissertação.....	40
APÊNDICE B – Apresentação e Menção Honrosa na 38ª Reunião da SBPqO	41
ANEXO A – Nota Técnica (DATASUS)	42
ANEXO B – Estadiamento do Câncer de Boca e Orofaringe	45
ANEXO C – Guide for Authors (Oral Oncology)	48

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são atualmente responsáveis pela maior parte das mortes ocorridas em todo o mundo. As estimativas sugerem que o câncer será o grande responsável pelas mortes e o principal fator responsável por limitar a expectativa de vida em todos os países no século XXI (BRAY et al., 2018). O câncer pode ser definido como um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo e tem como característica o desenvolvimento de células anormais que podem invadir áreas adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, processo que é conhecido como metástase. Também conhecido como tumores malignos e neoplasias, o câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), foi responsável por cerca de 20 milhões de mortes no ano de 2020. As Figuras 1 e 2 ilustram as estimativas das taxas de incidência de câncer de boca e de orofaringe para o ano 2020 segundo dados do Observatório Global do Câncer (WHO, 2021).

O câncer de boca é um tipo de câncer do trato digestivo superior compreendendo as seguintes estruturas anatômicas: lábios, as mucosas labial e jugal, os dois terços anteriores da língua, o triângulo retromolar, o assoalho bucal, a gengiva e o palato duro. Refere-se a todos os tumores malignos, incluindo carcinomas que se originam do epitélio e sarcomas que se originam de regiões submucosas e tecidos não-epiteliais (FDI, 2018). O câncer de orofaringe também é um tipo de câncer do trato digestivo superior e se refere às seguintes estruturas anatômicas: ao 1/3 posterior da língua, tonsila palatina e lingual, palato mole e à região posterior da faringe (HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de boca e de orofaringe são o uso de tabaco, consumo excessivo de álcool, a radiação solar (para o câncer de lábio) e a exposição a alguns subtipos do vírus HPV (para o câncer de orofaringe) (RETTIG; D'SOUZA, 2015). Além desses, outros fatores também merecem ser citados: o quid (também conhecido como noz de areca ou de betel, muito usado em países asiáticos como a Índia e Taiwan) (PETTI, 2009), o chimarrão (DASANAYAKE; SILVERMAN; WARNAKULASURIYA, 2010) e o status socioeconômico (CONWAY et al., 2008).

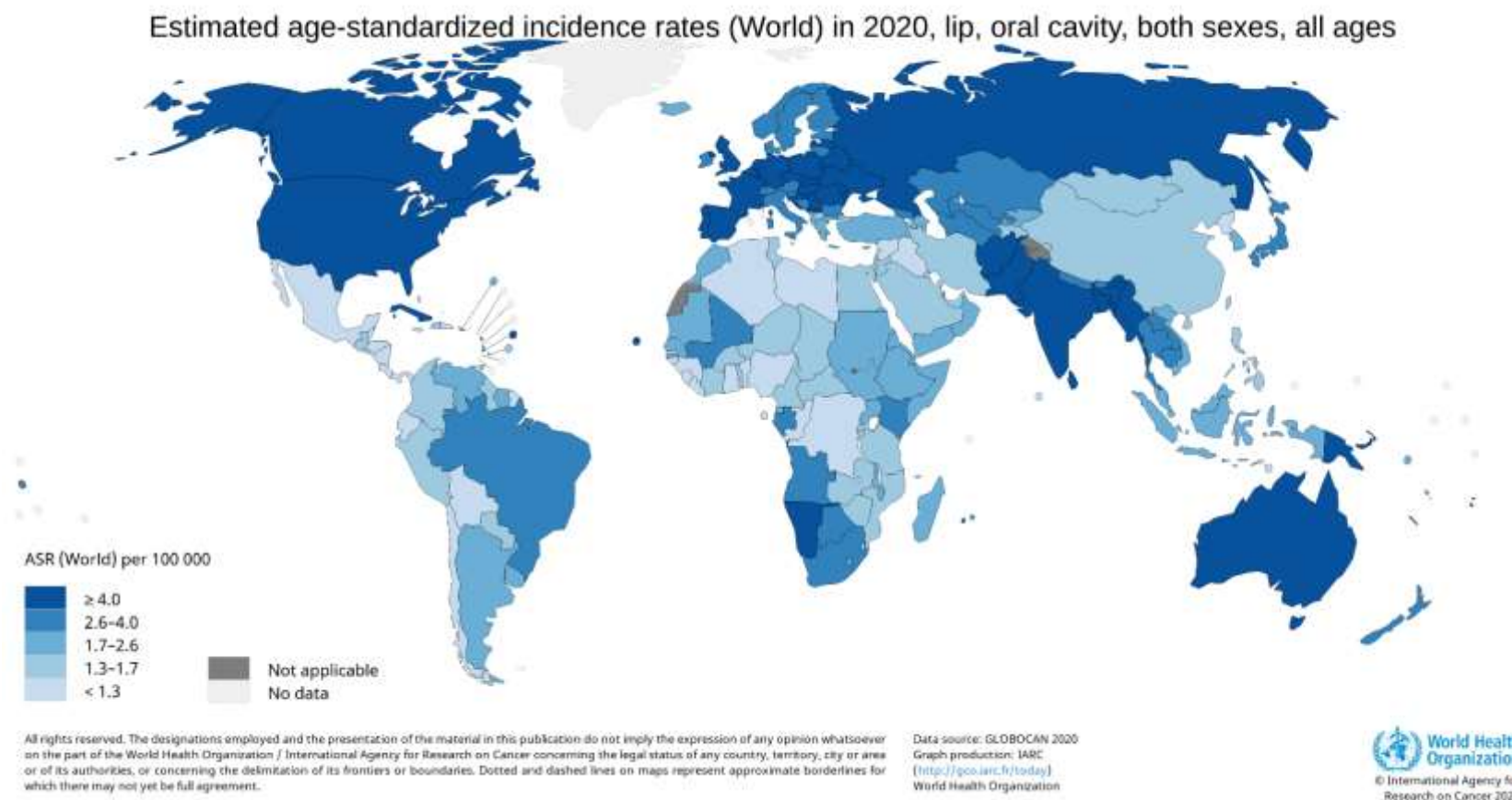


Figura 1. Mapa temático com as estimativas das taxas de incidência por 100.000 habitantes de câncer de lábio e cavidade bucal de acordo com o país no ano 2020. Dados extraídos na plataforma interativa do Observatório Global do Câncer (WHO). Fonte: WHO, 2021.

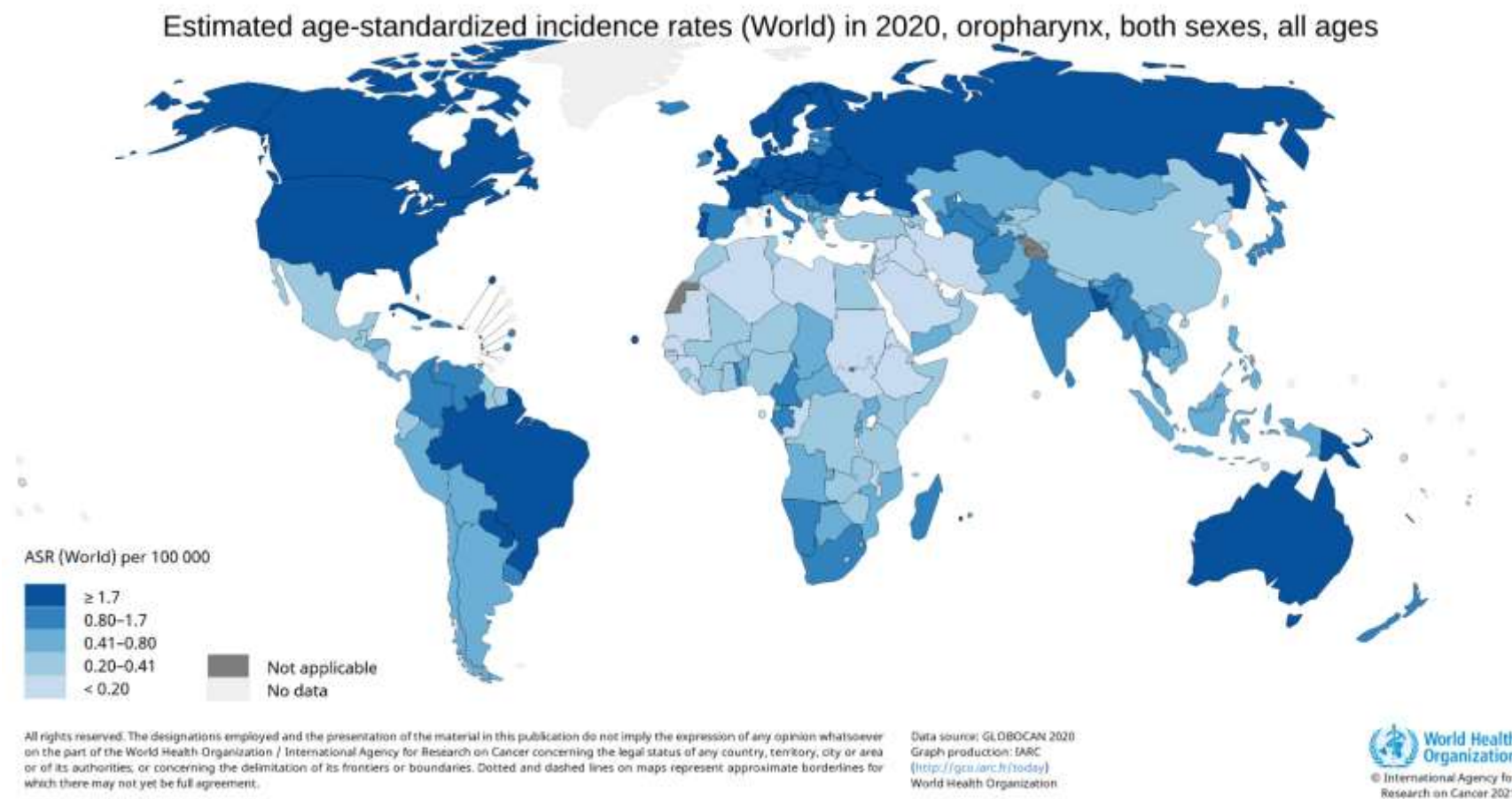


Figura 2. Mapa temático com as estimativas das taxas de incidência por 100.000 habitantes de câncer de orofaringe de acordo com o país no ano 2020. Dados extraídos na plataforma interativa do Observatório Global do Câncer (WHO). Fonte: WHO, 2021.

Dentre estes fatores, o uso do cigarro continua sendo o principal fator de risco, também sendo fator de risco para diversos tipos de câncer: pulmão, cavidade bucal e orofaringe, laringe, esôfago, bexiga, rins, pélvis e pâncreas (KUMAR et al., 2016). O uso concomitante de cigarro e álcool potencializa, ainda mais, as chances de desenvolver câncer de boca e de orofaringe, especialmente em usuários frequentes (CHI; DAY; NEVILLE, 2015).

Os homens são mais afetados que as mulheres (BRAY et al., 2018) e (DU et al., 2020) e a faixa etária acima dos 45 anos possui um risco maior de desenvolver o câncer de boca e de orofaringe (COHEN; FEDEWA; CHEN, 2018). Esta predileção relacionada ao gênero pode ser explicada, em partes, por uma exposição maior dos homens a outros fatores de risco como o consumo de bebidas alcóolicas e uso de cigarro (BRAY et al., 2018).

Embora o câncer de boca ocorra em parte do corpo que é facilmente acessível para a detecção precoce, muitas lesões não são diagnosticadas em estágios iniciais (JAFARI et al., 2013). Há consenso que o prognóstico do câncer de boca e de orofaringe é pior quando a lesão é diagnosticada em estágios avançados da doença (III e IV). (KOWALSKI; CARVALHO, 2001) A classificação TNM proposta pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) é o sistema de gradação mais usado em tumores malignos da cabeça e pescoço (incluindo o câncer oral e de orofaringe). Esse sistema segue o padrão Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), cujos componentes são combinados para classificar o tumor em estágios de I ao IV, ajudando a guiar o tratamento e prognóstico (LYDIATT et al., 2017) O T se refere ao tamanho do tumor, o N se refere ao envolvimento de linfonodos, e o M se refere à presença de metástase. A diferença entre a doença localizada (estágio I e II) da doença avançada (estágio III e IV) permanece um fator essencial para o planejamento do tratamento. (TROTTE et al., 2011)

Qualquer demora no diagnóstico e tratamento pode levar à progressão para estágios mais avançados da doença, resultando na diminuição das chances de cura e efetividade do tratamento (KOWALSKI; CARVALHO, 2001), e pior sobrevida (SILVERMAN; KERR; EPSTEIN, 2010), portanto prevenir o diagnóstico tardio pode ser a chave para aumentar a sobrevida nos casos de câncer de boca e de orofaringe (CEDRUN et al., 2019).

A escolha do tratamento mais adequado deve ser feita por uma equipe multidisciplinar, uma vez que o tratamento do câncer de boca e de orofaringe varia de acordo com o estágio da doença, a localização anatômica e a acessibilidade cirúrgica. (LAURA; CHOW, 2020) O tratamento cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia são usadas em diversas combinações como tratamento do câncer de boca e de orofaringe (MARUR; FORASTIERE, 2020).

A demora para iniciar o tratamento do câncer é um sério problema em vários sistemas de saúde ao redor do mundo e pode resultar em consequências muito negativas para o paciente. Apenas 04 (quatro) semanas de espera para iniciar o tratamento pode resultar no aumento da mortalidade de vários tipos de câncer, incluindo o câncer de boca e de orofaringe (HANNA et al., 2020).

No Brasil, o artigo 2º da Lei Federal nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, garantiu ao paciente oncológico o direito ao início do tratamento em até 60 dias após confirmado o diagnóstico, contado a partir do dia em que for estabelecido o laudo histopatológico. O inciso 1º do mesmo artigo estabelece que a realização de terapia cirúrgica ou o início da radioterapia ou quimioterapia é considerado o primeiro tratamento do câncer, conforme a necessidade terapêutica de cada caso (BRASIL, 2012).

Neste contexto, é importante avaliar indicadores de saúde que refletem a situação de resolutividade das Redes de Atenção à Saúde para o diagnóstico e tratamento do câncer de boca e de orofaringe. Os achados desta investigação auxiliarão no planejamento de novas medidas e políticas de saúde no Brasil. Dessa forma, o objetivo deste estudo apresentado no Capítulo I desta dissertação foi analisar o intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de boca e de orofaringe no Brasil, no período entre 2013 a 2019, correlacionando com fatores associados ao perfil clínico do paciente e possíveis diferenças entre as Unidades Federativas do Brasil. A meta foi avaliar o cumprimento da Lei Federal nº 12.732/12, uma vez que esta obriga que o serviço público de saúde inicie o tratamento terapêutico do paciente portador de câncer dentro de no máximo 60 (sessenta) dias a partir de estabelecido o laudo histopatológico da doença.

2 CAPÍTULO I

Artigo formatado segundo as normas do periódico *Oral Oncology* (ANEXO C).

Journal Citation Reports 2021 (Clarivate Analytics): 5.337

Classificação Qualis/CAPES: A1

Fatores associados ao intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento em pacientes com câncer de boca e de orofaringe no Brasil: uma análise da base de dados nacional

Associated factors to the interval from diagnosis to treatment in patients with oral and oropharyngeal cancer in Brazil: an analysis from national database

Marcio Vinícius Campos Borges^{a,*}, Erika Martins Pereira^b, Vandilson Pinheiro Rodrigues^{a,c}

^a Dentistry Graduate Program, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil.

^b Department of Dentistry II, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil.

^c Department of Morphology, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil.

***Corresponding author:** Marcio V. C. Borges

Andress: Dentistry Graduate Program, Federal University of Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, São Luís, Maranhão, 65080-805, Brazil.

E-mail: marcio.borges@discente.ufma.br

RESUMO

Objetivos: O objetivo do presente estudo foi investigar mudanças temporais e fatores associados ao intervalo entre o diagnóstico do câncer de boca e de orofaringe estabelecido a partir da data do laudo histopatológico até início do tratamento no Brasil.

Métodos: Um estudo observacional retrospectivo de série temporal foi conduzido com dados secundários extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil. As variáveis coletadas incluíram ano de tratamento, sexo, faixa etária, localização anatômica, estadiamento da doença, modalidade de tratamento e Unidade Federativa do Brasil. Foram construídos mapas temáticos e a análise estatística foi feita com o teste do qui-quadrado (χ^2).

Resultados: A amostra do estudo totalizou 72.062 casos. A maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino (79,32%), em pessoas acima de 45 anos (91,15%) e lesões notificadas na orofaringe (31,3%) ou regiões da língua (29,3%). Houve tratamento mais precoce em lesões diagnosticadas em indivíduos mais jovens, em câncer de lábio, e na modalidade de tratamento cirúrgico. Houve grande variabilidade no comportamento temporal entre as Unidades Federativas no Brasil e apenas Santa Catarina apresentou decréscimo no percentual de casos com início de tratamento após 60 dias tanto para o câncer de boca quanto para o câncer de orofaringe.

Conclusão: Os achados sugerem que houve diminuição do tempo para iniciar o tratamento especialmente nos anos 2018 e 2019 e fatores como faixa etária, localização anatômica e modalidade de tratamento do câncer de boca e de orofaringe são fatores que influenciaram no intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento dessas doenças no Brasil.

Palavras-chave: Neoplasias Bucais; Neoplasias Orofaríngeas; Epidemiologia; Tempo para Tratamento; Brasil.

ABSTRACT

Background: The objective of the present study was to investigate temporal trends and factors associated to the interval between the diagnosis of the oral and oropharyngeal cancer established from the date of the histopathological report to the beginning of treatment in Brazil.

Methods: A retrospective observational study was conducted from 2013 to 2019 with secondary data from the Brazilian Health System Database (DATASUS). The variables collected were year of treatment, sex, age group, anatomic region, staging of the disease, type of treatment and Federated Unit of Brazil. Thematic maps were created and the statistical analyses was performed using Chi-Square statistics (χ^2).

Results: The sample of the study was 72,062 cases. The majority of the cases was in men (79.32%), people older than 45 (91.15%) and lesions in the oropharynx (31.3%) or regions of the tongue (29.3%). The treatment was earlier in young people, lip cancer and surgery treatment. There was high variability through time among the Federated Units of Brazil and just the Brazilian state of Santa Catarina showed decrease in those cases whose treatment had begun after 60 days for both oral and oropharyngeal cancer.

Conclusions: The findings of this study presume that factors such as age group, anatomic region and type of treatment of the oral and oropharyngeal cancer are factors that influenced the interval between diagnose and the beginning of treatment of these diseases in Brazil and there was a decrease in the interval to begin the treatment specially in 2018 and 2019.

Keywords: Mouth Neoplasms; Oropharyngeal Neoplasms; Epidemiology; Time-to-Treatment; Brazil.

INTRODUÇÃO

O câncer de boca e de orofaringe constitui um sério problema de saúde global devido à elevada morbidade e mortalidade associadas a este agravo. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que essas doenças totalizaram 476.125 novos casos e 225.900 óbitos em 2020 no mundo todo [1,2]. No Brasil essas doenças totalizaram 15.147 novos casos e 7.441 óbitos em 2020 [3]. Estes elevados indicadores refletem em parte o envelhecimento da população, maior exposição a fatores de risco relacionados ao câncer, e declínio de mortalidade por outros tipos de doenças, como as infectocontagiosas [4]. As previsões da OMS para o ano de 2040 são que haja um aumento de 46,63% de novos casos para o câncer de boca e de orofaringe no mundo todo [5].

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de boca e de orofaringe são o uso de tabaco, consumo excessivo de álcool, a radiação solar (para o carcinoma epidermóide de lábio) e a exposição a alguns tipos de vírus HPV (para o carcinoma de orofaringe) [6]. Os homens são mais afetados que as mulheres [7,8] e a faixa etária acima dos 45 anos possui um risco maior de desenvolver a doença [9]. Geralmente o câncer de boca e de orofaringe são diagnosticados em estádios mais avançados da doença (III e IV) [10], embora o câncer de boca ocorra em parte do corpo que é facilmente acessível para a detecção precoce [11]. O tratamento é feito de acordo com o estágio da doença, a localização anatômica e a acessibilidade cirúrgica [12]. Sendo a modalidade cirúrgica o tratamento de primeira escolha para o câncer de boca [13-15], enquanto que a radioterapia é mais usada para tratar o câncer de orofaringe, por causa das implicações cirúrgicas desse tipo de câncer [16].

O prolongamento do intervalo entre o diagnóstico histopatológico e início do tratamento do câncer de boca e de orofaringe pode aumentar a mortalidade [17] e [18] e a recorrência dessas doenças [19], favorecer o crescimento tumoral [20,21], diminuir a sobrevida [22,23] e aumenta as chances de progressão para estádios mais avançados da doença [18]. Além de aumentar a ocorrência de problemas psicológicos e sintomas graves de ansiedade [24,18] Dessa forma, o sistema de saúde deve estar preparado para iniciar o tratamento com celeridade no intuito de melhorar o prognóstico e reduzir a morbidade e mortalidade associadas a estas doenças.

Uma estratégia de busca nas bases de dados Scielo, Medline/PubMed e Scopus foi conduzida e não foram encontrados estudos prévios que investigassem o intervalo entre o diagnóstico e início de tratamento do câncer de boca e de orofaringe utilizando dados nacionais extraídos do Sistema de Informação do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Assim sendo, este seria o primeiro estudo em âmbito nacional com o objetivo de identificar o intervalo que as pessoas diagnosticadas com câncer de boca e de orofaringe levam para iniciar o tratamento a partir do momento em que é estabelecido o laudo histopatológico, correlacionando com fatores associados ao perfil clínico do paciente e possíveis diferenças entre as Unidades Federativas do Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho de estudo

Foi conduzido um estudo observacional retrospectivo com dados secundários extraídos do Departamento de Informática do SUS do Brasil (DATASUS). Os dados foram coletados na plataforma digital intitulada PAINEL-Oncologia. Esta plataforma unifica dados originados em três sistemas de informação nacionais: o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), o Sistema de Informação Hospitalar (SIH), e o Sistema de Informações de Câncer (SISCAN). A plataforma foi acessada para a construção do banco de dados. Todas as variáveis analisadas estão disponíveis para livre acesso na plataforma online do DATASUS (ANEXO A).

População e amostra

A amostra do estudo foi composta por 72.062 pacientes diagnosticados com câncer de boca e de orofaringe entre os anos 2013 a 2019, cujas informações foram notificadas ao Ministério da Saúde através das Secretarias Estaduais de Saúde. Foram incluídos no estudo pacientes diagnosticados com câncer de lábio, de boca e de orofaringe (CID 10: C00 a C10). Foram excluídas as seguintes categorias do Código Internacional de Doenças (CID-10): C07 (neoplasia maligna da glândula parótida) e C08 (neoplasia maligna de outras glândulas salivares maiores especificadas e as não especificadas). Essas estruturas foram removidas da análise

por que a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresenta os dados epidemiológicos das glândulas salivares separadamente da cavidade bucal/lábio e da orofaringe [1,2]. Além disso, foram excluídos da análise pacientes que não possuíam o registro do intervalo entre o diagnóstico até o início do tratamento oncológico.

Variáveis do estudo

A variável dependente do estudo consistiu no intervalo entre a data do diagnóstico histopatológico e a data do início do tratamento. As variáveis independentes foram: localização anatômica da lesão de acordo com o CID-10 (lábio, base da língua, outras partes da língua, gengiva, assoalho da boca, palato, outras partes da boca, amígdala, orofaringe), sexo, faixa etária, ano do diagnóstico (2013 a 2019), modalidade do primeiro tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e radioquimioterapia), estadiamento da doença (0 a 4) e Unidade Federativa do Brasil. O estadiamento foi baseado no sistema TNM (tumor primário, linfonodos, metástase) da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC) (ANEXO B). O intervalo entre o diagnóstico e início de tratamento foi categorizado em até 30 dias (categoria precoce), 31 a 60 dias (categoria intermediária) e mais de 60 dias (categoria tardia).

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando os recursos SPSS versão 28.0 (IBM, Chicago, IL, USA) e GraphPad Prism versão 9.1.1 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). A estatística descritiva foi processada utilizando medidas de frequência absoluta e relativa. A análise de associação entre as variáveis dependente e independentes foi processada com o teste qui-quadrado (χ^2). Além disso, mapas temáticos foram construídos no software ArcGIS 10.3 para expressar o percentual de casos com início do tratamento na categoria > que 60 dias (categoria mais tardia) ao longo do período analisado (2013 a 2019). Modelos de regressão linear foram utilizados para classificar as tendências temporais em aumento, decréscimo ou oscilante. Para todas as análises foi utilizado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Dados de um total de 72.062 casos notificados de câncer de boca e de orofaringe no Brasil de 2013 a 2019 foram incluídos no presente estudo. A Tabela 1 sintetiza a frequência dos pacientes de acordo com as variáveis demográficas e clínicas. Observou-se que o maior número de casos diagnosticados foi no ano de 2019 (21,72%), seguido pelo ano de 2018 (17,2%). O sexo masculino foi o mais acometido no período analisado (79,32%). Notou-se que as faixas etárias acima de 45 anos totalizaram 91,15% dos casos. A localização anatômica mais comum foi a orofaringe (31,35%), seguida da língua (29,29%). Sobre o estadiamento da doença, observou-se que a maioria dos casos foram diagnosticados em estádios avançados da doença, com 41,68% dos casos diagnosticados no estágio 4 e 23,31% no estágio 3. Com relação ao tipo de tratamento, a radioterapia foi a modalidade mais usada, representando 41,12% dos casos, seguida da quimioterapia com 38,93% dos casos.

Tabela 1. Distribuição demográfica e clínica dos casos de câncer de boca e orofaringe no Brasil de 2013 a 2019.

Variáveis	N	%
Ano de diagnóstico		
2013	8.389	(11,64)
2014	8.625	(11,97)
2015	8.562	(11,88)
2016	9.252	(12,84)
2017	9.184	(12,74)
2018	12.396	(17,20)
2019	15.654	(21,72)
Sexo		
Masculino	57.162	(79,32)
Feminino	14.900	(20,68)
Faixa etária		
0 a 19 anos	390	(0,54)
20 a 24 anos	208	(0,29)
25 a 29 anos	301	(0,42)
30 a 34 anos	615	(0,85)
35 a 39 anos	1.471	(2,04)
40 a 44 anos	3.394	(4,71)
45 a 49 anos	6.896	(9,57)
50 a 54 anos	10.990	(15,25)

55 a 59 anos	13.380	(18,57)
60 a 64 anos	12.174	(16,89)
65 a 69 anos	9.263	(12,85)
70 a 74 anos	5.913	(8,21)
75 a 79 anos	3.687	(5,12)
80 anos e mais	3.380	(4,69)
Região anatômica¹		
Lábio (C00)	3.063	(4,25)
Base da língua (C01)	9.292	(12,89)
Outras partes da língua (C02)	11.818	(16,40)
Gengiva (C03)	1.341	(1,86)
Assoalho da boca (C04)	6.382	(8,86)
Palato (C05)	5.217	(7,24)
Outras partes da boca (C06)	8.181	(11,35)
Amígdala (C09)	4.173	(5,79)
Orofaringe (C10)	22.595	(31,35)
Estadiamento do tumor²		
Estádio 0	2.726	(3,78)
Estádio 1	2.856	(3,96)
Estádio 2	6.478	(8,99)
Estádio 3	16.798	(23,31)
Estádio 4	30.038	(41,68)
Ignorado	13.166	(18,27)
Modalidade de Tratamento		
Cirurgia	6.841	(9,49)
Quimioterapia	28.056	(38,93)
Radioterapia	29.633	(41,12)
Radioquimioterapia	1.207	(1,67)
Sem informação	6.325	(8,78)

¹Segundo categorização do Código Internacional de Doenças (CID–10).

²Baseado no sistema TNM (tumor primário, linfonodos, metástase) da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC).

A Tabela 2 apresenta a distribuição dos casos notificados por Unidade Federativa do Brasil entre 2013 a 2019. Observou-se que o estado de São Paulo representou a maior parcela dos casos diagnosticados (25,26%), seguido por Minas Gerais (13,57%).

Tabela 2. Distribuição dos casos de câncer de boca e orofaringe de 2013 a 2019 de acordo com a Unidade Federativa do Brasil.

Unidade federativa	N	%
Rondônia	472	(0,65)

Acre	53	(0,07)
Amazonas	524	(0,73)
Roraima	8	(0,01)
Pará	819	(1,14)
Amapá	9	(0,01)
Tocantins	129	(0,18)
Maranhão	691	(0,96)
Piauí	727	(1,01)
Ceará	3.080	(4,27)
Rio Grande do Norte	1.575	(2,19)
Paraíba	1.477	(2,05)
Pernambuco	2.827	(3,92)
Alagoas	1.003	(1,39)
Sergipe	376	(0,52)
Bahia	3.922	(5,44)
Minas Gerais	9.779	(13,57)
Espírito Santo	2.135	(2,96)
Rio de Janeiro	4.759	(6,60)
São Paulo	18.202	(25,26)
Paraná	5.685	(7,89)
Santa Catarina	3.491	(4,84)
Rio Grande do Sul	6.018	(8,35)
Mato Grosso do Sul	711	(0,99)
Mato Grosso	930	(1,29)
Goiás	2.152	(2,99)
Distrito Federal	508	(0,70)

A Figura 1 expressa a análise de associação do tempo entre o diagnóstico e início de tratamento com as variáveis independentes. Observou-se que houve significativa diminuição do intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de boca e de orofaringe, com redução da categoria mais de 60 dias, especialmente nos anos 2018 e 2019 (Figura 1a, $P < 0,001$). Notou-se que houve tratamento mais precoce entre os mais jovens (Figura 1c, $P < 0,001$). A faixa etária de 0 a 19 anos foi a faixa etária com menor intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento seguida pelas faixas etárias de 20 a 24 anos e de 25 a 29 anos. Além disso, observou-se predominância de tratamento mais precoce (Até 30 dias) em caso de câncer de lábio (Figura 1d, $P < 0,001$). O tratamento cirúrgico apresentou tratamento mais precoce em comparação com as demais modalidades de tratamento (Figura 1e, $P < 0,001$).

Os mapas temáticos mostram grande variação temporal entre as Unidades Federativas em relação ao percentual do câncer de boca (Figura 2) e de orofaringe (Figure 3) que iniciaram o tratamento após 60 dias a partir do diagnóstico histopatológico.

A Tabela 3 apresenta o resultado da regressão para analisar tendências lineares no período de 2013 a 2019 do percentual de início de tratamento após 60 dias do diagnóstico de câncer de boca e de orofaringe. No período analisado, para o câncer de boca houve aumentos significantes no percentual de início de tratamento após 60 dias do diagnóstico nos estados de Rondônia ($\beta = 4,82$, $P = 0,032$), Piauí ($\beta = 3,01$, $P = 0,016$), e decréscimos significantes nos estados do Pará ($\beta = -2,59$, $P = 0,034$), Bahia ($\beta = -2,31$, $P = 0,009$), Minas Gerais ($\beta = -1,80$, $P = 0,035$) e Santa Catarina ($\beta = -3,46$, $P < 0,001$). Para o câncer de orofaringe, observou-se aumento significativo no Paraná ($\beta = 1,33$, $P = 0,006$), e decréscimo significativo em Santa Catarina ($\beta = -2,19$, $P = 0,017$) e em Goiás ($\beta = -5,35$, $P = 0,005$).

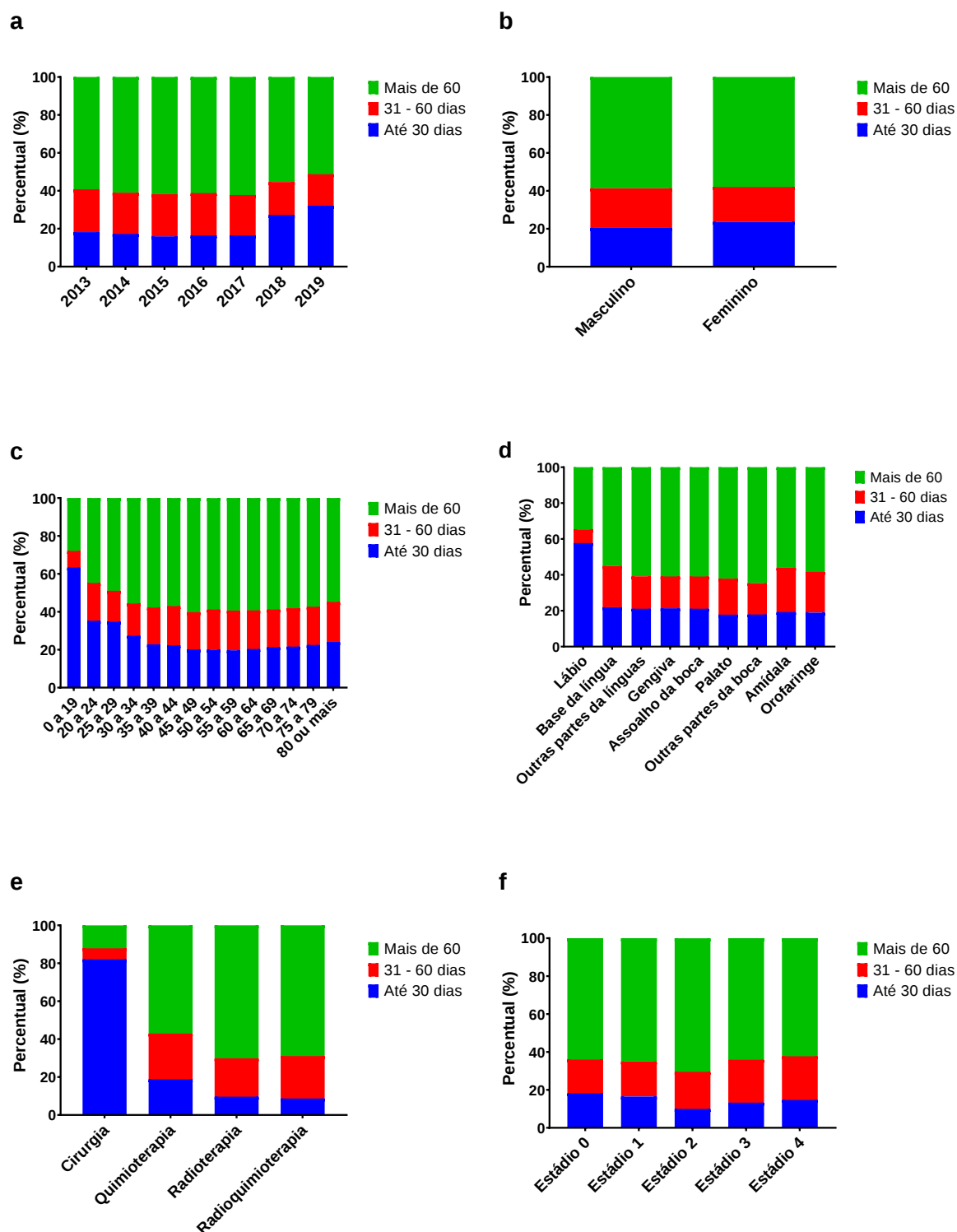


Figura 1. Distribuição percentual dos casos notificados de câncer de boca e de orofaringe por categoria de intervalo entre diagnóstico e início do tratamento de acordo com ano de notificação (a), sexo (b), faixa etária (c), localização anatômica (d), modalidade de tratamento (e) e estadiamento da doença (f).

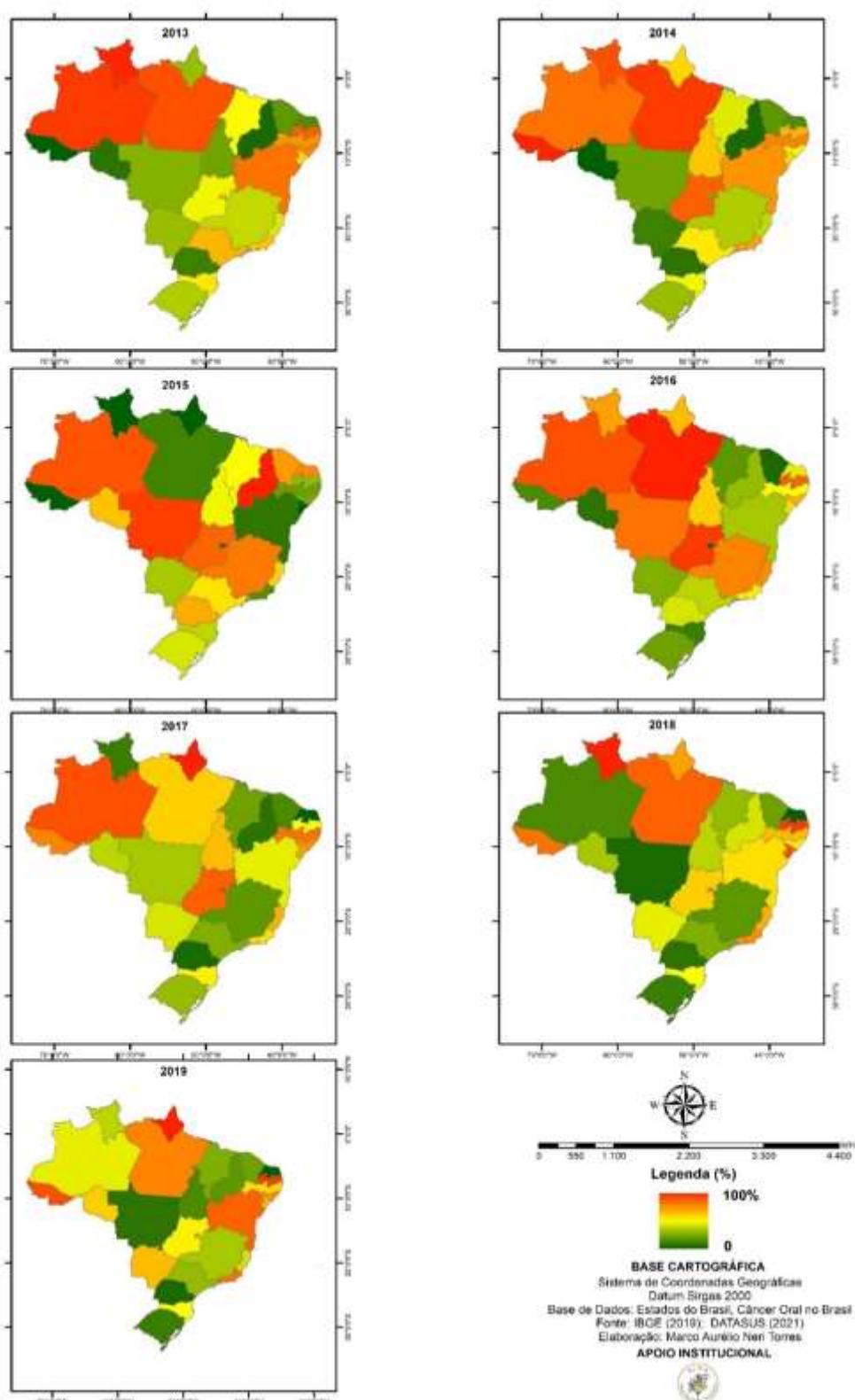


Figura 2. Distribuição dos casos notificados de câncer de boca por ano e Unidade Federativa do Brasil que iniciaram o tratamento após 60 dias (2013 a 2019).

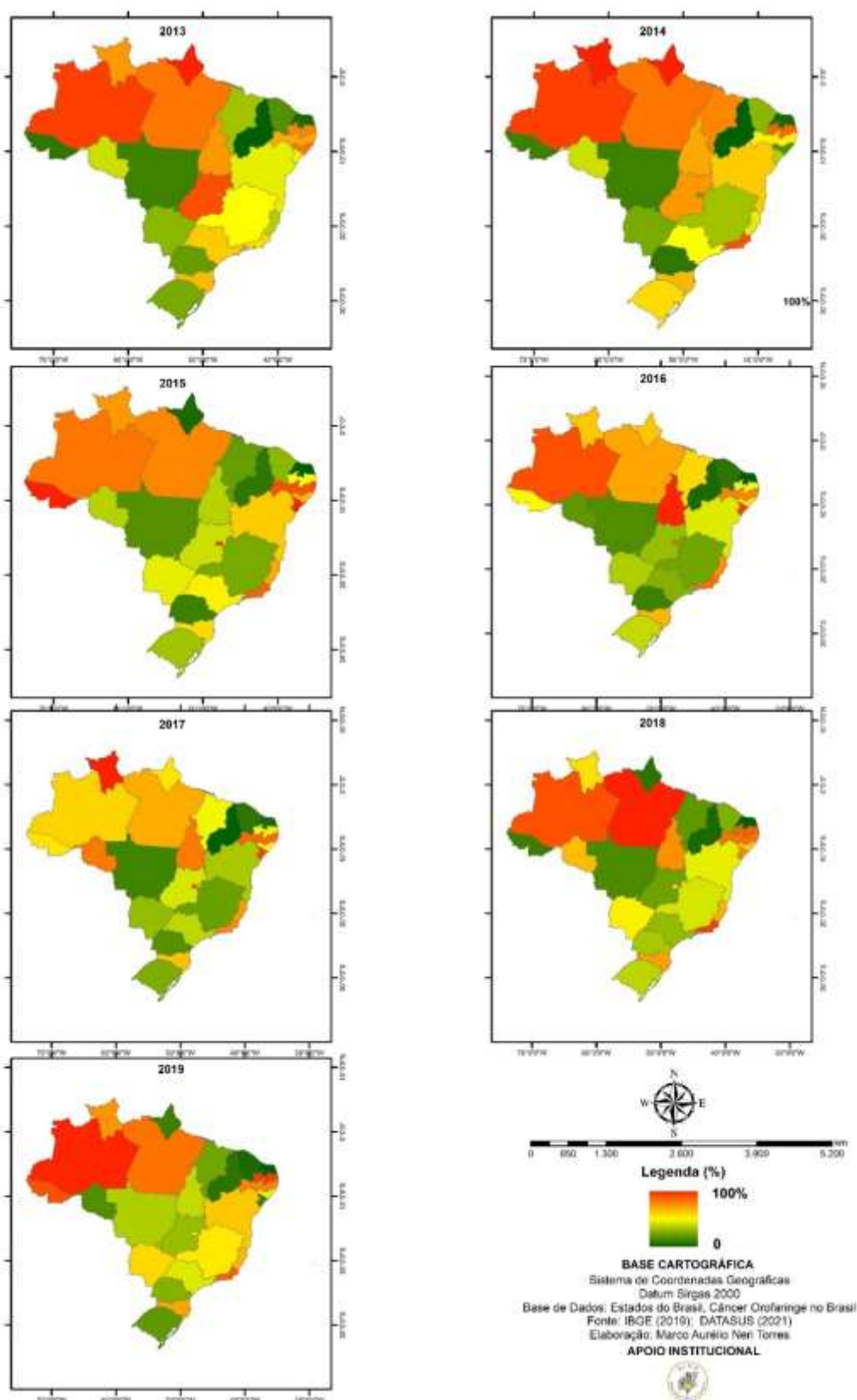


Figura 3. Distribuição dos casos notificados de câncer de orofaringe por ano e Unidade Federativa do Brasil que iniciaram o tratamento após 60 dias (2013 a 2019).

Tabela 3. Análise da tendência temporal (2013–2019) do percentual de casos com início de tratamento após 60 dias de acordo com a Unidade Federativa do Brasil.

Unidade federativa	Câncer de boca			Câncer de orofaringe		
	β	P	Trend	B	P	Trend
Rondônia	4,82	0,032*	↑	1,09	0,629	↕
Acre	2,32	0,715	↕	3,57	0,483	↕
Amazonas	-5,08	0,094	↕	-1,42	0,411	↕
Roraima	-5,71	0,256	↕	-1,66	0,650	↕
Pará	-2,59	0,034*	↓	1,09	0,390	↕
Amapá	6,25	0,380	↕	-10,0	0,055	↕
Tocantins	-0,57	0,813	↕	-0,80	0,814	↕
Maranhão	-2,45	0,097	↕	-1,59	0,454	↕
Piauí	3,01	0,016*	↑	3,23	0,051	↕
Ceará	0,07	0,946	↕	-0,34	0,772	↕
Rio Grande do Norte	-2,63	0,074	↕	0,11	0,902	↕
Paraíba	-0,09	0,935	↕	0,92	0,607	↕
Pernambuco	-2,27	0,190	↕	1,60	0,189	↕
Alagoas	-1,75	0,180	↕	-0,35	0,859	↕
Sergipe	-0,56	0,842	↕	-1,04	0,830	↕
Bahia	-2,31	0,009*	↓	0,24	0,791	↕
Minas Gerais	-1,80	0,035*	↓	0,20	0,672	↕
Espírito Santo	-0,68	0,699	↕	2,55	0,107	↕
Rio de Janeiro	-1,00	0,325	↕	1,46	0,106	↕
São Paulo	-1,53	0,177	↕	0,48	0,267	↕
Paraná	-1,34	0,216	↕	1,33	0,006*	↑
Santa Catarina	-3,46	<0,001*	↓	-2,19	0,017*	↓
Rio Grande do Sul	-2,89	0,079	↕	0,55	0,678	↕
Mato Grosso do Sul	2,32	0,068	↕	2,38	0,077	↕
Mato Grosso	-1,66	0,327	↕	1,23	0,183	↕
Goiás	-1,28	0,560	↕	-5,35	0,005*	↓
Distrito Federal	0,65	0,810	↕	-0,70	0,825	↕

β = coeficiente de regressão. *P < 0,05. Trend = interpretação da tendência linear: ↑ (aumento significativo), ↓ (decréscimo significativo), ↕ (oscilante).

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo indicam que houve redução no intervalo entre o diagnóstico e início de tratamento do câncer de boca e de orofaringe especialmente nos anos 2018 e 2019, apresentando grande variação entre as Unidades Federativas do Brasil e apenas o estado de Santa Catarina apresentou decréscimo no percentual de casos com início de tratamento após 60 dias tanto para o câncer de boca quanto para o câncer de orofaringe. Um tratamento mais precoce foi observado nos indivíduos com idade menor que 30 anos, nos casos do câncer de lábio e quando a modalidade de tratamento foi a cirúrgica.

A Lei brasileira nº 12.732/12, que entrou em vigor em 2013, estabelece que todo tipo de câncer deve iniciar o tratamento em um tempo igual ou inferior a 60 dias a partir de estabelecido o laudo histopatológico [25], sendo uma das possíveis explicações para redução do percentual de casos com início de tratamento após 60 dias no decorrer do período analisado, especialmente nos anos 2018 e 2019. Outros países, como a Holanda, também publicaram leis para incentivar o tratamento precoce do câncer, estabelecendo que 80% dos casos de câncer de cabeça e pescoço devem iniciar o tratamento até 30 dias após estabelecido o laudo histopatológico [26].

Os mais jovens tiveram tratamento mais precoce, com menor intervalo entre o diagnóstico e tratamento para a faixa etária de 0 a 19 anos. Resultado parecido foi encontrado com outros tipos de câncer (mama, cólon, colo uterino, próstata, reto, pulmão e estômago) no Brasil no mesmo período estudado [27]. Em estudo feito em Taiwan, pacientes com 65 anos ou mais foram tratados mais tardiamente em comparação a pacientes mais jovens [28]. Uma possível explicação seria a dependência que as pessoas mais velhas têm de familiares e/ou amigos para levá-los aos serviços de saúde e o medo que têm com relação ao diagnóstico de doenças, além disso, pessoas mais velhas geralmente apresentam outras comorbidades que podem dificultar o início do tratamento precoce para essa faixa de idade.

O lábio foi a localização anatômica que apresentou o tratamento mais precoce. Resultado parecido foi encontrado em estudo em Taiwan [23] e na Holanda o câncer de orofaringe foi tratado mais tardiamente [26]. **A localização mais visível do lábio facilitaria o diagnóstico e consequentemente o tratamento, além disso, a realização da biópsia excisional para o diagnóstico e tratamento do lábio também pode contribuir para o tratamento mais precoce dessa região anatômica.**

A modalidade cirúrgica foi claramente a modalidade cujo tratamento foi mais precoce. Nos Estados Unidos [29], Holanda [26] e Taiwan [30] a radioterapia apresentou um início de tratamento mais tardio. Esse resultado sugere que o tratamento cirúrgico deve ser usado sempre que possível para diminuir o tempo que os pacientes precisam esperar para iniciar o tratamento oncológico. Além disso, também pode significar a existência de barreiras para o tratamento precoce por radioterapia e quimioterapia como a necessidade de equipamentos de ponta e pessoal especializado para manuseá-los, sendo estes dois tipos de tratamento os mais utilizados durante o período analisado. **A necessidade de adequação bucal para realização da radioterapia também é um fator que pode dificultar o início dessa modalidade de tratamento.**

Houve grande variação temporal entre as Unidades Federativas do Brasil quando se analisou a categoria após 60 dias para iniciar o tratamento oncológico e apenas Santa Catarina apresentou decréscimo no percentual de casos com início de tratamento após 60 dias tanto para o câncer de boca quanto para o câncer de orofaringe. Diversos tipos de câncer estão associados com o tratamento tardio no Brasil e isso está influenciado pelas diferenças regionais que existem no território brasileiro como diferenças socioeconômicas e acesso a serviços de saúde [27]. Em estudo feito na Índia, problemas socioeconômicos e analfabetismo estão fortemente associados com o atraso no início do tratamento em pacientes com câncer de boca e de orofaringe, assim como disponibilidade deficiente de serviços de saúde primários [31].

O sexo masculino e a faixa etária acima dos 45 anos (ambos os sexos) representaram mais de 70% dos casos diagnosticados. No mundo todo, um trabalho desenvolvido no período de 1990-2017 [8] e outro no ano de 2018 [7] encontraram frequência maior de casos para os homens, embora um crescimento da incidência entre as mulheres tem sido observado nos últimos anos [32]. O risco de desenvolver esses tipos de câncer aumenta com a idade e a maioria dos casos são diagnosticados em pessoas com 45 anos ou mais [9], embora o número de casos em pessoas abaixo de 45 anos esteja aumentando [33].

A localização anatômica mais comum foi a orofaringe, seguida da língua, e as modalidades de tratamento mais usadas foram a radioterapia seguida da quimioterapia. Esse resultado deve estar ligado ao tratamento da orofaringe, por que

a radioterapia é o tratamento de escolha para os casos de câncer de orofaringe, especialmente por causa das implicações pós-cirúrgicas desse tipo de câncer [16]. Além disso, como a maioria dos casos foram diagnosticados em estádios avançados da doença III e IV, a radioterapia e a quimioterapia são tratamentos de escolha para esses casos.

Com relação ao estadiamento da doença, a maioria dos casos foram diagnosticados em estádios avançados da doença 3 e 4. Embora a cavidade bucal seja fácil de ser examinada, o câncer de boca geralmente é diagnosticado em estágios avançados da doença [11]. Isso geralmente está ligado ao descuido que muitas pessoas têm com a própria saúde e a uma Rede de Atenção à Saúde deficitária, favorecendo a piora do estadiamento da doença. O investimento em campanhas de conscientização dos perigos do diagnóstico tardio do câncer, a ampliação da cobertura das Redes de Atenção à Saúde e a capacitação de cirurgiões-dentistas seriam boas alternativas para melhorar esses índices alarmantes de diagnósticos em estádios avançados da doença.

Este estudo apresenta algumas limitações inerentes ao desenho ecológico, não podendo ser excluída a possibilidade da falácia ecológica, uma vez que uma associação observada a nível populacional não significa que a mesma associação ocorra a nível individual. Além disso, sendo os dados de domínio público e populacional, não há como excluir possíveis vieses de seleção, de aferição e de confundimento. Por outro lado, é importante destacar os pontos fortes do presente estudo. Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de abrangência nacional com abordagem espacial que buscou identificar quanto tempo as pessoas diagnosticadas com câncer de boca e de orofaringe levam para iniciar o tratamento a partir do momento em que é estabelecido o laudo histopatológico, propondo-se a identificar possíveis fatores clínicos relacionados ao paciente, bem como identificar discrepâncias no atendimento oncológico dos pacientes entre as Unidades Federativas do Brasil.

CONCLUSÃO

Os achados do estudo indicam que houve uma significativa diminuição do intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de boca e de orofaringe

no Brasil no período analisado, especialmente nos anos 2018 e 2019. A proporção de atraso no início do tratamento apresentou comportamentos variados entre Unidades Federativas do Brasil e apenas o estado de Santa Catarina apresentou decréscimo no percentual de casos com início de tratamento após 60 dias tanto para o câncer de boca quanto para o câncer de orofaringe. Pacientes mais jovens, câncer de lábio e modalidade cirúrgica apresentaram um início mais precoce do tratamento. Estes indicadores alertam para a necessidade de planejamento de políticas públicas capazes de reduzir o tempo para o início do tratamento oncológico após confirmado o diagnóstico histopatológico, uma vez que o atraso pode estar associado a um pior prognóstico do caso.

REFERÊNCIAS

- [1] WHO. Cancer fact sheets - lip, oral cavity. 2020.
- [2] WHO. Cancer fact sheet - Oropharynx. 2020.
- [3] WHO. Brazil facts sheet. 2020.
- [4] Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncol* 2020;102.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104551>.
- [5] WHO. Cancer Tomorrow - estimated number of new cases of Lip, oral cavity and Oropharynx from 2020 to 2040, Both sexes, age (0-85+). 2020.
- [6] Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24:379–96. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.001>.
- [7] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [8] Du M, Nair R, Jamieson L, Liu Z, Bi P. Incidence Trends of Lip , Oral Cavity , and Pharyngeal Cancers : Global Burden of Disease 1990 – 2017. *J Dent Res* 2020;99:143–51. <https://doi.org/10.1177/0022034519894963>.
- [9] Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2018;30:381–95. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.001>.

- [10] Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer : Components and possible solutions. *Oral Oncol* 2014;50:1131–6.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.09.005>.
- [11] Jafari A, Najafi S, Moradi F, Kharazifard M, Khami M. Delay in the diagnosis and treatment of oral cancer. *J Dent (Shiraz, Iran)* 2013;14:146–50.
- [12] Laura Q, Chow M. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:60–72.
- [13] D'Cruz AK, Vaish R, Dhar H. Oral cancers: Current status. *Oral Oncol* 2018;87:64–9. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.013>.
- [14] Kerawala C, Roques T, Jeannon J, Bisase B. Oral cavity and lip cancer : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:83–9. <https://doi.org/10.1017/S0022215116000499>.
- [15] Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24:491–508. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>.
- [16] Licitra L, Bernier J, Grandi C, Merlano M, Bruzzi P, Gio OS. Cancer of the oropharynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:107–22.
- [17] Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al. Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *J Clin Oncol* 2016;34:169–78. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5906>.
- [18] Xiao R, Ward MC, Yang K, Adelstein DJ, Koyfman SA, Prendes BL, et al. Increased Pathologic Upstaging With Rising Time to Treatment Initiation for Head and Neck Cancer : A Mechanism for Increased Mortality. *Cancer* 2018;1–15. <https://doi.org/10.1002/cncr.31213>.
- [19] Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes : A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008;87:3–16.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.016>.
- [20] Waaijer A, Terhaard CHJ, Dehnad H, Hordijk G, Van MS, Raaymakers CPJ, et al. Waiting times for radiotherapy : consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003;66:271–6.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(03\)00036-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(03)00036-7).
- [21] Jensen AR, Nellesmann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2007;84:5–10.

- <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.04.001>.
- [22] Rygalski CJ, Zhao S, Eskander A, Zhan KY, Mroz EA, Brock G, et al. Time to Surgery and Survival in Head and Neck Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09326-4>.
 - [23] Su W-Y, Y-H L, AM-F Y, Chen SL-S. Impact of treatment delay on survival of oral / oropharyngeal cancers : Results of a nationwide screening program. *Head Neck* 2020;1–12. <https://doi.org/10.1002/hed.26504>.
 - [24] Rapoport Y, Kreitler S, Chaitchik S, Algor R, Weissler K. Psychosocial problems in head-and-neck cancer patients and their change with time since diagnosis. *Ann Oncol* 1993;4:69–73.
 - [25] BRASIL. Presidência da República. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. 2012.
 - [26] Harten MC Van, Hoebers FJP, Kross KW, Werkhoven ED Van, Brekel MWM Van Den, Dijk BAC Van. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. *Oral Oncol* 2015;51:272–8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.12.003>.
 - [27] Chaves IM dos A, Oliveira VAA de, Araujo DN, Lopes FFL, Silva MA, Queiroz ATL de. Oncological treatment in Brazil: a gender and region are associated to starting the therapeutics. *Brazilian J Oncol* 2020;16:1–9.
 - [28] Tsai W, Kung P, Wang Y, Huang K. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer : A nationwide cohort study. *PLoS One* 2017;12:1–15.
 - [29] Patel UA, Brennan TE. Disparities in Head and Neck Cancer : Assessing Delay in Treatment Initiation. *Laryngoscope* 2012;122:1756–60. <https://doi.org/10.1002/lary.23357>.
 - [30] Tsai WC, Kung PT, Wang YH, Huang KH, Liu SA. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study. *PLoS One* 2017;12:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175148>.
 - [31] Agarwal A, Sethi A, Sareen D, Dhingra S. Treatment Delay in Oral and Oropharyngeal Cancer in Our Population : The Role of Socio-Economic Factors and Health-Seeking Behaviour. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*

2011;63:145–50. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0134-9>.

- [32] Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Disease-a-Month* 2020;66. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100988>.
- [33] Hussein AA, Helder MN, Visscher JG De, Braakhuis BJ, Vet HCW De, Rene C. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients : A systematic review. *Eur J Cancer* 2017;82:115–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.026>.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento desta dissertação se propôs a investigar o intervalo que os pacientes diagnosticados com câncer de boca e de orofaringe precisam esperar para iniciar o tratamento oncológico e os fatores associados a esse intervalo. Observa-se que pacientes mais jovens precisam esperar menos tempo para iniciar o tratamento oncológico, alertando para que mais atenção seja dada aos pacientes mais velhos, na medida em que problemas como medo e dependência familiar podem ser fatores que dificultem o tratamento precoce entre os mais velhos. Pacientes diagnosticados com câncer de lábio geralmente precisam esperar menos tempo para iniciar o tratamento, sugerindo que as localizações anatômicas menos visíveis da boca e da orofaringe necessitam de um melhor rastreamento da doença. O tratamento cirúrgico foi o tratamento com menor tempo para iniciar, sugerindo que existem barreiras nas Redes de Atenção à Saúde para o tratamento precoce por radioterapia e quimioterapia, sendo estes tratamentos os mais usados no período analisado.

Os achados deste estudo também permitem realizar comparações entre os serviços públicos oncológicos ofertados no Brasil e outros países, concluindo que existem grandes discrepâncias no intervalo para iniciar o tratamento oncológico por todo o Brasil. Comparando-se as 27 Unidades Federativas do Brasil, apenas Santa Catarina apresentou decréscimo no percentual de casos com início de tratamento após 60 dias tanto para o câncer de boca quanto para o câncer de orofaringe, sugerindo que os serviços de saúde precisam dar mais atenção ao cumprimento da lei 12.732/12, na medida em que pacientes diagnosticados com câncer devem iniciar

o tratamento oncológico em até 60 dias a partir do momento em que é estabelecido o laudo histopatológico.

Como produção associada a esta dissertação foi produzido um e-book com orientação para a população em geral sobre fatores de risco e informações para realização do autoexame bucal (APÊNDICE A). Além disso, os achados da dissertação foram apresentados na 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO) obtendo Menção Honrosa na premiação do evento (APÊNDICE B). Dessa forma, a construção deste trabalho conseguiu auxiliar na divulgação de informação produzida durante a formação no Curso de Mestrado do PPGO para a população em geral e comunidade científica.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Presidência da República. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início., 2012. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12732.htm>

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CEDRUN, J. L. L. et al. Association between hospital interval and survival in patients with oral cancer : A waiting time paradox. **PLOS ONE**, n. October, p. 1–12, 2019.

CHI, A. C.; DAY, T. A.; NEVILLE, B. W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n. 5, p. 401–421, 2015.

COHEN, N.; FEDEWA, S.; CHEN, A. Y. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 381–395, 2018.

CONWAY, D. I. et al. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk : A systematic review and meta-analysis of case-control studies. **Int. J. Cancer**, v. 122, p. 2811–2819, 2008.

DASANAYAKE, A. P.; SILVERMAN, A. J.; WARNAKULASURIYA, S. Maté drinking and oral and oro-pharyngeal cancer : A systematic review and meta-analysis. **Oral**

Oncology, v. 46, n. 2, p. 82–86, 2010.

DU, M. et al. Incidence Trends of Lip , Oral Cavity , and Pharyngeal Cancers : Global Burden of Disease 1990 – 2017. **Journal of Dental Research**, v. 99, n. 2, p. 143–151, 2020.

FDI. Oral Cancer: Prevention and patient management. **World Dental Federation**, 2018.

HANNA, T. P. et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. **The BMJ**, n. Nov, p. 1–11, 2020.

HUBER, M. A.; TANTIWONGKOSI, B. Oral and Oropharyngeal Cancer. **Medical Clinics of North America**, v. 98, n. 6, p. 1299–1321, 2014.

JAFARI, A. et al. Delay in the diagnosis and treatment of oral cancer. **Journal of dentistry (Shiraz, Iran)**, v. 14, n. 3, p. 146–50, 2013.

KOWALSKI, L. P.; CARVALHO, A. L. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 37, p. 94–98, 2001.

KUMAR, A. M. et al. Oral cancer : Etiology and risk factors : A review. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 12, n. 2, 2016.

LAURA, Q.; CHOW, M. **Head and Neck CancerN Engl J Med**, 2020.

LYDIATT, W. M. et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 122–137, 2017.

MARUR, S.; FORASTIERE, A. A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 3, p. 386–396, 2020.

PETTI, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. **Oral Oncology**, v. 45, p. 340–350, 2009.

RETTIG, E. M.; D'SOUZA, G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 24, n. 3, p. 379–396, 2015.

SILVERMAN, S.; KERR, A. R.; EPSTEIN, J. B. Oral and Pharyngeal Cancer Control and Early Detection. **J Canc Educ**, v. 25, p. 279–281, 2010.

TROTTA, B. M. et al. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Cancer : Key Imaging Findings for Staging and Treatment Planning. **Neurologic/Head aNd Neck imagiNg**, v. 31, 2011.

WHO. **Cancer.World Health Organization**, 2021. Disponível em:

<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>

APÊNDICE A – Publicação de e-book associado ao conteúdo da Dissertação

O desenvolvimento da presente Dissertação também gerou a publicação de um e-book pela Editora da Universidade do Maranhão (EDUFMA). O e-book está disponibilizado gratuitamente no site da EDUFMA (link e QR code abaixo). Intitulado “Um guia sobre Câncer de Boca e de Garganta”, este e-book objetivou sintetizar informações para o público em geral sobre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca e de garganta, além de incentivar a adoção de medidas de prevenção, e esclarecer dúvidas sobre o autoexame da boca.

Link: <https://www.edufma.ufma.br/index.php/produto/um-guia-sobre-cancer-de-boca-e-de-garganta/>



APÊNDICE B – Apresentação e Menção Honrosa na 38ª Reunião da SBPqO

Os resultados da presente Dissertação foram previamente apresentados na 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO). A apresentação obteve Menção Honrosa, na Categoria Painel Aspirante – área Patologia Oral, durante a Cerimônia de Premiação do evento.



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho **PN0141 - FATORES ASSOCIADOS ENTRE O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DO TRATAMENTO DOS CÂNCERES ORAL E DE OROFARINGE NO BRASIL** de Borges MVC*, Gomes SV, Pereira EM, Campelo RC, Rodrigues VP **recebeu Menção Honrosa na modalidade Painel Aspirante**



ANEXO A – Nota Técnica (DATASUS)

PAINEL DE MONITORAMENTO DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO: PAINEL-ONCOLOGIA

ORIGEM DOS DADOS

Os dados disponíveis no PAINEL-oncologia são oriundos do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) - através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) - do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), geridos pelo Ministério da Saúde, através da Secretaria de Assistência à Saúde, em conjunto com as Secretarias Estaduais de Saúde e as Secretarias Municipais de Saúde, sendo processado pelo DATASUS - Departamento de Informática do SUS, da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde.

Os registros de procedimentos de diagnóstico e de tratamento realizados pelos serviços de saúde que compõem o Sistema Único de Saúde (estabelecimentos de saúde públicos ou particulares conveniados ao SUS) são consolidados pelo DATASUS, formando as bases de dados dos procedimentos realizados pelo SUS no Brasil.

O PAINEL-oncologia é um instrumento desenvolvido para monitorar a Lei Nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que estabelece o prazo para o início do tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada.

As informações do painel se referem ao tempo de início do primeiro tratamento oncológico calculado a partir da informação das datas de diagnóstico e de tratamento registradas no SIA (APAC e BPA-I), SIH e SISCAN. E apresenta os casos diagnosticados através dos exames anatomopatológicos.

A definição de caso foi feita a partir da combinação do cartão nacional de saúde com a classificação internacional de doenças (CID-10) informada. Sendo assim, um mesmo cartão com CID diferente representa casos diferentes.

Informações de diagnóstico de câncer de colo do útero e de mama estão disponíveis desde 2013 devido ao ano de início de implantação do SISCAN. Para os demais cânceres as informações de diagnóstico oriundas do procedimento diagnóstico “exame anatomopatológico para congelamento/parafina por peça cirúrgica ou por biópsia” (exceto colo uterino e mama) estão disponíveis a partir de maio de 2018, quando passou a ser obrigatório o registro do cartão nacional de saúde e da CID-10 (Portaria SAS Nº 643, de 17 de maio de 2018). Contudo, também estão disponíveis informações de casos anteriores a maio de 2018, em que, seguindo as

regras definidas para construção do painel, havia informação de diagnóstico registrado na AIH ou na APAC. Assim foi possível calcular o tempo de início do primeiro tratamento a partir de 2013 para estes casos.

Os dados apresentados no painel referem-se exclusivamente aos usuários que possuem cartão nacional de saúde master.

DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DISPONÍVEIS PARA TABULAÇÃO

- UF da residência - Permite selecionar os casos segundo estado de residência cadastrado no Cartão Nacional de Saúde na data do exame diagnóstico.
- UF do diagnóstico - Permite selecionar os casos segundo o estado do estabelecimento que realizou o diagnóstico.
- UF do tratamento - Permite selecionar os casos segundo o estado do estabelecimento que realizou o tratamento oncológico.
- Município da residência - Permite selecionar os casos segundo município de residência cadastrado no Cartão Nacional de Saúde na data do exame diagnóstico.
- Município do diagnóstico - Permite selecionar os casos segundo o município do estabelecimento que realizou o diagnóstico.
- Município do tratamento - Permite selecionar os casos segundo o município do estabelecimento que realizou o tratamento oncológico.
- Diagnóstico – refere-se à neoplasia (CID-10), informada no exame de diagnóstico, agrupada em três categorias: "Neoplasias Malignas (Lei no 12.732/12)", reúne os códigos de neoplasia maligna (C00-C97) excluindo as duas exceções que constam na referida lei (códigos C44 e C73); "Neoplasias in situ" reúne os códigos D00-D09; e "Neoplasias de comportamento incerto ou desconhecido" reúne os códigos D37-D48.
- Diagnóstico detalhado – refere-se à neoplasia (CID-10) informada no exame de diagnóstico.
- Sexo - Permite selecionar os casos segundo o sexo registrado no Cartão Nacional de Saúde.
- Faixa etária – Permite selecionar os casos segundo a faixa etária especificada no momento do diagnóstico.
- Idade – Permite selecionar os casos segundo a idade especificada no momento do diagnóstico. A idade é calculada a partir da diferença entre a data de diagnóstico e a data de nascimento, esta última registrada no cartão SUS master

- Ano do tratamento – Refere-se ao ano do tratamento oncológico.
- Modalidade terapêutica – Refere-se ao procedimento do primeiro tratamento. Podendo ser cirurgia, quimioterapia, radioterapia e ambos (quimioterapia+ radioterapia com a mesma data de tratamento).
- Estadiamento - Refere-se ao estadiamento registrado nos tratamentos de quimioterapia, radioterapia e ambos. A cirurgia não possui informação de estadiamento pois este tratamento é recuperado do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), que não possui esta informação. A categoria “Não se aplica” se refere aos casos tratados por cirurgia e a categoria “Ignorado” se refere aos casos sem informação de tratamento
- Tempo tratamento – Refere-se ao intervalo de tempo, em dias, calculado entre a data do exame diagnóstico e a data do primeiro tratamento. Estratificado em: 0 a 30 dias, 31 a 60 dias, mais de 60 dias e sem informação de tratamento. Nos procedimentos cirúrgicos é possível que o resultado diagnóstico seja posterior ao tratamento (cirurgia). Nesse caso, os mesmos são contabilizados no intervalo de tempo 0 a 30 dias desde que este tempo negativo não seja superior a 90 dias.
- Tempo tratamento (detalhado) – Refere-se ao intervalo de tempo, em dias, calculado entre a data do exame diagnóstico e a data do primeiro tratamento. Estratificado em intervalos menores.
- Estabelecimento de tratamento – Refere-se ao estabelecimento que informou o primeiro tratamento oncológico.
- Estabelecimento de diagnóstico – Refere-se ao estabelecimento que informou o diagnóstico de neoplasia maligna.
- Período disponível - Refere-se ao ano do diagnóstico.
- Medidas – Refere-se aos casos de neoplasias malignas com informação de diagnóstico e/ou tratamento no SUS. Os casos resultaram de uma chave composta que reuniu o diagnóstico através da CID-10 e o CNS master.

Fonte: DATASUS

ANEXO B – Estadiamento do Câncer de Boca e Orofaringe

O estadiamento é uma forma de descrever um câncer, sua localização, se e para onde disseminou, e se está afetando as funções de outros órgãos no corpo. Ter conhecimento do estágio ajuda o médico a decidir o tipo de tratamento a ser realizado e o prognóstico do paciente.

O câncer de boca e orofaringe inicial é denominado estágio 0 (carcinoma in situ) e, em seguida, os estágios variam de 1 a 4, onde o estágio 4 significa que a doença está disseminada à distância. A nomenclatura de um estágio cancerígeno pode conter uma letra o que significa um estágio inferior.

Sistemas de estadiamento

Existem diferentes sistemas de estadiamento, mas o mais comum e útil para a maioria dos tipos de cânceres é o sistema TNM.

Sistema TNM

A *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC) utilizam o sistema de classificação TNM como uma ferramenta para os médicos estadiarem diferentes tipos de câncer com base em determinadas normas. Ele é atualizado a cada 6 a 8 anos para incluir os avanços na compreensão de uma doença como o câncer. No sistema TNM, a cada tipo de câncer é atribuída uma letra ou número para descrever o tumor, linfonodos e metástases.

- **T** para o tumor primário.
- **N** para linfonodos. O câncer que se disseminou para os linfonodos próximos.
- **M** para metástase. O câncer que se disseminou para partes distantes do organismo.

Números ou letras após o T, N e M fornecem mais detalhes sobre cada um desses fatores. Números mais altos significam que a doença está mais avançada. Depois que as categorias T, N e M são determinadas, essas informações são combinadas em um processo denominado estadiamento geral.

A categoria **T** fornece informações sobre aspectos do tumor primário, como seu tamanho, quão profundamente se desenvolveu no órgão em que se originou e quanto invadiu os tecidos adjacentes:

- **TX** significa que o tumor não pode ser avaliado
- **T0** significa que não existe evidência de tumor primário (não pode ser encontrado).
- **Tis** significa que as células cancerígenas estão se desenvolvendo apenas na camada mais superficial do tecido, sem invadir tecidos mais profundos. Também pode ser chamado de câncer in situ.
- Os números que aparecem após o T (como T1, T2, T3 e T4) descrevem o tamanho do tumor e/ou a disseminação da doença nas proximidades. Quanto

mais alto o número atribuído a T, maior o tumor e/ou mais disseminado nos tecidos próximos se encontra.

A categoria **N** descreve se o câncer se disseminou para os linfonodos próximos:

- **NX** significa que os linfonodos não podem ser avaliados.
- **N0** significa que os linfonodos vizinhos não contêm câncer.
- Os números que aparecem após o N (por exemplo, N1, N2 e N3) descrevem o tamanho, localização e/ou o número dos linfonodos com a doença. Quanto mais alto o número atribuído a N, mais o câncer está disseminado para os linfonodos.

A categoria **M** descreve se o câncer se disseminou (metástases) para locais distantes do corpo:

- **M0** significa que nenhuma disseminação foi encontrada.
- **M1** significa que o câncer se disseminou para tecidos e órgãos distantes (metástases à distância foram encontradas).

O sistema descrito abaixo é o mais recente sistema da AJCC, vigente desde janeiro de 2018. Ele usa o estadiamento patológico, que é determinado da análise da amostra retirada da cirurgia, também denominada estadiamento cirúrgico. Às vezes, se a cirurgia não é possível imediatamente, o tumor é realizado o estadiamento clínico (que não é mostrado abaixo), baseado nos resultados do exame físico, exame de endoscopia, biópsia e exames de imagem. O estadiamento clínico pode ser usado para planejar o tratamento. Às vezes, porém, o tumor se disseminou além das estimativas do estadiamento clínico, e pode não prever o prognóstico do paciente com a precisão de um estadiamento patológico.

Os tumores de orofaringe com DNA do HPV (denominado p16 positivo) tendem a ter um melhor prognóstico do que aqueles sem o HPV (p16 negativo). Como os tumores p16 positivos têm um prognóstico melhor que os p16 negativo são utilizados sistemas de estadiamento separados. Ambos os sistemas são descritos abaixo.

Estágios do câncer de boca e orofaringe e lábio p16 negativo

Estágio 0. Tis, N0, M0.

Estágio I. T1, N0, M0.

Estágio II. T2, N0, M0.

Estágio III. T3, N0, M0; T1, T2, T3, N1, M0.

Estágio IVA. T4a, N0 ou N1, M0; T1, T2, T3 ou T4a, N2, M0.

Estágio IVB. Qualquer T, N3, M0; T4b, qualquer N, M0.

Estágio IVC. Qualquer T, qualquer N, M1.

Estágios do câncer de orofaringe p16 positivo

Estágio I. T0, T1 ou T2, N0 ou N1, M0.

Estágio II. T0, T1 ou T2, N2, M0; T3 ou T4, N0 ou N1, M0.

Estágio III. T3 ou T4, N2, M0.

Estágio IV. Qualquer T, qualquer N, M1.

.

Fonte: American Cancer Society

ANEXO C – Guide for Authors (Oral Oncology)

Types of paper

Oral Oncology accepts the following article types for publication:

Editorial: Editorials are welcome on any topic; however, they may also be related to work previously published in Oral Oncology. **Editorials have no abstract and no keywords, and are usually restricted to 1500 words, up to 10 references and up to 2 tables or figures.**

Original Research Articles:

Original research articles present results of original epidemiology and public health, basic, clinical and/or translational (basic research with clinical applications) research. This article focuses on new data collected by the author(s) during the course of a epidemiology and public health research; basic investigation; clinical trial; or translational research, although other studies may be cited for support. Original research articles, which have not been published previously, except in a preliminary form, may be submitted as original full-length research papers. The article should contain the following sections: Title Page, Abstract, Conflict of Interest Statement, Introduction, Patients (or Materials) and Methods, Results, Discussion, and Conclusion. Mechanics: **Research articles should contain an abstract, a list of up to 10 keywords and have a limit of 3,500 words, 7 figures and/or tables, and 60 references.**

Review Articles:

Review articles that are topical and a critical assessment of any aspect of head and neck are welcome. Review articles collate, describe, and evaluate prior publications of important head and neck subjects, accompanied by critical analysis leading to rational conclusions. These Reviews should contain very little, if any, original data from an author's own study; however, such data can be used to support the overall thesis of the article. We also accept targeted mini-reviews that cover specific topics or therapies as well as meta-analyses. Mechanics: **Review articles should contain a short abstract stating the goal of the review, an introduction, discussion, and conclusion. Review articles can contain up to 5,000 words, 7 figures and/or tables, and 120 references.**

Perspectives:

Perspectives are more focused than reviews and seek to review a topic from a particular view or opinion. Perspectives should review a particular field to identify outstanding issues and/or challenges and propose new hypotheses or directions. A Perspective may highlight emerging science, controversial opinions, or issues within the field and seek to address these controversies. They may be accepted from a single individual or a team. Mechanics: **Perspectives should contain a short abstract stating the goal of the review, an introduction, discussion, and conclusion. Perspective articles are limited to 2000 words, 3 figures and/or tables, and 45 references.**

Letters to the Editor:

Letters to the Editor relating to published work in Oral Oncology or other topics of interest including unpublished original research are welcome. If accepted Letters are published online only. Mechanics: **Letters should not exceed 1,000 words in length and can contain up to 2 figures and/or tables.**

Oral Oncology does not consider case reports; however, authors are welcome to submit these as a Letter to the Editor, and can contain up to one image, not exceeding 1,000 words in length

Types of paper

Special Issues:

If you have been invited to submit a manuscript for a Special Issue, please note that we recommend writing about 3,000 words and encourage diagrams, tables, and figures. There is no limit on references. **References in a special issue** - Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue. When submitting your manuscript, please be sure to select the correct Special Issue designation in the Peer Review System. **If you have any questions, please contact the inviting Editor.**

After reading the Guide for Authors, please visit our online submission system to submit your manuscript: <https://www.editorialmanager.com/OO/default.aspx>.

Page charges

This journal has no page charges.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing

interests to declare

- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).



Before You Begin

Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

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.

Declaration of competing 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 conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors should complete the declaration of competing interest statement using [this template](#) and upload to the submission system at the Attach/Upload Files step. **Note: Please do not convert the .docx template to another file type. Author signatures are not required.** If there are no interests to declare, please choose the first option in the template. [More information](#).

Conflict of interest

By means of a "Conflict of interest statement", all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. If there are no conflicts of interest, please state "None declared". This document should be found as a separate page within the manuscript and placed directly below the title page.

Role of the Funding Source

All sources of funding should be declared as an acknowledgment at the end of the text.

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).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender,

race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Authorship and acknowledgments

All authors must meet the ICMJE authorship criteria (http://www.icmje.org/ethical_1author.html). The corresponding author must submit a completed [Author Form](#) with their submission. The form must be signed by the corresponding author on behalf of all authors and can be scanned and uploaded to Editorial Manager. If you are unable to upload your Author Form to Editorial Manager, please visit our [Support Center](#) for further information. No subsequent change in authorship will be possible.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

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.

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 a '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.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good 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 Author Services.

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.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/OO/default.aspx>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Online-only publication

Oral Oncology offers authors the opportunity to select online-only publication as their preferred option for publishing original research papers in the journal, rather than print publication. Errata and corrigenda will be published online-only and will not appear in print.

Any material which is published online-only will be published online on ScienceDirect as paginated and fully citable electronic article. It will be listed in the contents page of a printed issue and the full citation and abstract will be published in print. The citation and abstract of the paper will also still appear in the usual abstracting and indexing databases, including PubMed/Medline, Current Contents/Clinical Medicine and the Science Citation Index.

Authors will be asked to select which publication option they would prefer when submitting their paper to the Editorial Office.

Prior to Submission

Oral Oncology will consider manuscripts prepared according to the guidelines adopted by the International Committee of Medical Journal Editors ("Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals", available as a PDF from <http://www.icmje.org>). Authors are advised to read these guidelines.

Please note, this journal does not offer pre-submission review – all manuscripts must be uploaded to the submission site if they are to be considered by the Editor.



Preparation

Queries

For questions about the editorial process (including the status of manuscripts under review) or for technical support on submissions, please visit our [Support Center](#).

Peer review

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. [More information on types of peer review](#).

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

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into 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 objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. 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. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are 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.
- **Word Count.** Please include a word count on your Title Page. Your word count should exclude the abstract, keywords, references, tables and figures.

Highlights

Highlights are optional yet highly encouraged for this journal, as they increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract of no more than 250 words is required. The abstract must be **structured for original research articles and articles reporting the results of clinical trials**. The abstract should be divided by subheadings as follows: Objectives, Materials and Methods, Results and Conclusion.

The abstract **should not be structured for review articles**. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separate from the article, so it must be able to stand alone.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Highlights

Highlights are mandatory for Original Research Articles, Review Articles, and Perspectives. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

See: <https://www.elsevier.com/highlights> for examples.

Keywords

Immediately after the abstract provide a maximum of ten keywords, to be chosen from the Medical Subject Headings from Index Medicus. These keywords will be used for indexing purposes. It is usually necessary to include keywords such as Oral Cancer, or Head and Neck cancer.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract

must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements 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. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

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 xxxx, 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.

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.

Artwork

Electronic 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 use 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 separately.

- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

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

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, 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 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

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.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. 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 online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's Author Services](#) 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

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a

description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

Table footnotes

Indicate each footnote in a table with a superscript lowercase letter.

Figure Captions, Tables, Figures and Schemes

Present these, in this order, at the end of the article. They are described in more detail below. High-resolution graphics files must always be provided separate from the main text file.

References

Citation in 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 recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication and a copy of the title page of the relevant article must be submitted.

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 highly encouraged.

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.

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.

Data Reference Example

[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>.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

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-oncology>

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

Reference Style

Note: For the purposes of using software to format references, please use the AMA reference style.

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

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. J Sci Commun 2010;163:51–9.

Reference to a book:

[2] Strunk Jr W, White EB. The elements of style. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. Introduction to the electronic age, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;277:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

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.

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.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

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.

Note: Please note that the journal may request that you make your data available to the Editors and/or the referees during the peer-review process. If an author is unable to make data available to the Editors and/or referees on request, their manuscript may be withdrawn from the journal.

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. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. 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](#).

Word limits

Editorials submitted to the journal must be 1,500 words in length or less. Original research articles submitted to the journal must be 3,500 words in length or less. Review articles submitted to the journal must be 5,000 words in length or less. Perspectives submitted to the journal must be 2,000 words in length or less. Letters to the Editor must be 1,000 words in length or less. All word counts are excluding the abstract, keywords, references, tables and figures.

Presentation of Manuscript

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Italics are not to be used for expressions of Latin origin, for example, *in vivo*, *et al.*, *per se*. Use decimal points (not commas); use a space for thousands (10 000 and above).

Language Polishing

Authors who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission please visit <https://webshop.elsevier.com/language-editing-services/language-editing/> or visit our [Support Center](#) for more information. Please note Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our [Terms and Conditions](#).

Provide the following data on the title page:

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

Author names and 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 is willing to handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that telephone and fax numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address.**

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.



After Acceptance

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor.

Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. 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. 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.

Offprints

The corresponding author will receive a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.