

TELMA COSTA GERVAZIO

**RISCO DE CÂNCER BUCAL EM PACIENTES COM
DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

ANÁPOLIS

2022

TELMA COSTA GERVAZIO

**Risco de Câncer Bucal em pacientes com Doença do
Enxerto *Contra* o Hospedeiro: Revisão Sistemática e
Meta-Análise**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Odontologia da
Universidade Evangélica de Goiás –
UniEVANGÉLICA, para obtenção do Título de
Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Odontológica

Orientador: Prof. Dr. Brunno Santos de
Freitas Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Fernanda Paula
Yamamoto Silva

ANÁPOLIS

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus amados pais,
pelo incentivo, apoio e companheirismo de
sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me direcionar, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Aos meus pais por se mostrarem tão sábios durante toda a minha vida, sempre me apoiando nas minhas decisões, e me oferecendo todo amor e suporte sempre que preciso.

Aos meus amados Venancio, Wagner, Jane e Ravi por sempre terem sido amigos leais, gostaria que vocês soubessem o quanto eu amo muito vocês, e o quanto eu me sinto abençoada por ter vocês comigo.

Ao Luciano por tudo que você já fez e ainda faz por mim, por acreditar e me incentivar com meus sonhos, você é a família que Deus me permitiu que eu escolhesse, você sempre fará parte da minha vida.

Ao meu orientador professor Brunno Santos, por ser um interlocutor disposto a ensinar, me senti muito privilegiada e honrada em tê-lo como orientador. Agradeço a paciência e disposição em me ensinar, incentivar a aprender fazer a revisão sistemática, o senhor é um grande exemplo para mim.

A minha co-orientadora professora Fernanda Yamamoto pela oportunidade de realizar este trabalho. Obrigada pela confiança e por me atender sempre paciência, não apenas durante esse trabalho, mas também nas aulas de radiologia.

A Jeane, que contribuiu diretamente para a elaboração deste trabalho, agradeço pela paciência e horas em que passamos trabalhando juntas. E aos professores que contribuíram para a realização desse trabalho.

Ao professor Pedro Paulo Spindola por todo suporte que tem me oferecido durante esses mais de 10 anos, todo aluno ao longo da sua jornada deveria ter pessoas como você em suas vidas, o senhor foi um diferencial na minha vida acadêmica, eu nunca vou me esquecer de que quando eu precisei o senhor segurou a minha mão e tem segurado até aqui.

Ao Dr Djalma Maciel por der me dado a honra de ser minha dupla no mestrado, as horas as quais passávamos trabalhando nas nossas

apresentações, eram aulas que eu tive o privilégio de ter, pude aprender mais sobre odontologia, docência, administração e vida. Quem dera todos pudessem ter parceiros como o senhor. No meu histórico devia constar algo sobre isso contando como horas extras, porque foi de muito valia.

Ao professor Orlando, pelo apoio e todo ensinamento durante o curso, por ter me recebido para o estágio acadêmico. Minha admiração pelo seu caráter, ética e postura.

Aos professores do PPGO pelos ensinamentos dados.

Enfim, aos meus amigos que mesmo longe estão me acompanhando e sempre torcendo pelas minhas conquistas.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1 Critérios de elegibilidade.....	18
3.2 Bases de dados e estratégia de busca	19
3.3 Seleção de Estudos	19
3.4 Processo de coleta e extração de dados	22
3.5 Avaliação de risco de viés (qualidade metodológica).....	27
3.6 Medidas de efeito	27
3.7 Métodos de síntese	27
3.8 Avaliação de viés de relato (publicação)	28
3.9 Avaliação da certeza da evidência	28
4. RESULTADOS.....	29
4.1 Seleção dos estudos.....	29
4.2 Características dos estudos incluídos.....	29
4.3 Risco de viés nos estudos (qualidade metodológica).....	31
4.4 Síntese de resultados	33
4.5 Viés de relato (publicação).....	34
3.6 Certeza da evidência.....	35
5. DISCUSSÃO	38
5.1 Limitações.....	41
5.2 Protocolo e Registro	42
6. CONCLUSÃO	43
<i>Referências Bibliográficas</i>	<i>44</i>
<i>Apêndice 1. Bases de dados e estratégias de busca.</i>	<i>48</i>
<i>Apêndice 2. Artigos excluídos e motivos de exclusão (n=23).....</i>	<i>53</i>
<i>Apêndice 3. Registro no PROSPERO.....</i>	<i>56</i>
7. ARTIGO ORIGINAL.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a GVHD	acute graft-versus-host disease
c GVHD	chronic graft-versus-host disease
CCE	carcinoma de células escamosas
CCEO	carcinoma de células escamosas oral
CTH	células-tronco hematopoiética
CB	câncer bucal
DECH	doença do enxerto contra o hospedeiro
DECHa	doença do enxerto contra o hospedeiro agudo
DECHc	doença do enxerto contra o hospedeiro crônico
DOPM	distúrbios orais potencialmente malignos
GVHD	graft-versus-host disease
GRADE	grades of recommendation, assessment, development, and evaluation
IC	intervalo de confiança
HLA	antígenos leucocitários humano
HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
RR	risco relativo
TCTH	transplante de células-tronco hematopoiética

Resumo

Esta revisão sistemática foi realizada para determinar o risco de câncer bucal (CB) em pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro crônico (DECHc). A pesquisa foi realizada em seis principais bases de dados eletrônicos (PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus e LIVIVO) e literatura cinzenta (Google Scholar, Open Grey e ProQuest) incluindo nas buscas estudos publicados até novembro de 2021. Foram considerados elegíveis para inclusão os estudos observacionais que abordavam a incidência de CB em pacientes adultos que apresentavam a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Não foram impostas restrições de idiomas ou tempo para os trabalhos incluídos nesta revisão. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando-se a Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos não randomizados. O risco relativo (RR) agrupado (IC 95%) dos estudos foi obtido utilizando-se um modelo de efeitos aleatórios para estimar a associação entre DECHc e o risco de CB. As meta-análises foram realizadas utilizando o software Review Manager v.5.4 (RevMan). Das 13 coortes incluídas na síntese qualitativa, 9 foram elegíveis para a análise quantitativa. A meta-análise mostrou que a presença de DECHc aumenta o risco de desenvolver CB (RR 2,78, IC 95%: 1,27-6,08; $I^2 = 46\%$; $P=0,01$). A meta-análise de subgrupo revelou maior risco de CB em amostras asiáticas expostas ao DECHc (RR 2,50, IC 95%: 1,54-4,04; $I^2 = 0\%$; $P=0,0002$), o que não foi visto na análise agrupada de amostras europeias ($P=0,24$). A qualidade metodológica geral da maioria dos estudos incluídos foi considerada "boa". As evidências cumulativas (GRADE) foram consideradas

moderadas e de baixa certeza de evidência para estudos asiáticos e europeus, respectivamente. Esta revisão sugere que pacientes com DECHc submetidos a TCTH alogênicos apresentam um risco aumentado de desenvolver CB. Assim, recomenda-se que os pacientes com DECHc sejam monitorados para permitir a detecção precoce e o tratamento da doença maligna secundária.

Palavras-chaves: Doença do enxerto-hospedeiro; neoplasias bucais; carcinoma de células escamosas; revisão sistemática.

Abstract

This systematic review was undertaken to determine the risk of oral cancer in patients with chronic GvHD (cGvHD). The search was conducted in six main electronic databases (PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus, and LIVIVO) and grey literature (Google Scholar, Open Grey, and ProQuest) for studies published up to November 2021. Studies which covered the incidence of oral cancer in adults with cGvHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) were considered eligible for inclusion. No language or time restrictions were imposed on this review. Methodological quality was evaluated using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for nonrandomized studies. The pooled RRs (95% CI) were obtained using a random-effects model to estimate the association between GvHD and the risk of oral cancer. The meta-analyses were conducted using Review Manager v.5.4 (RevMan) software. Of the 13 cohorts included in qualitative synthesis, 9 were eligible for the quantitative analysis. The meta-analysis showed that the presence of cGvHD increased the risk of developing oral cancer (RR 2.78, 95% CI: 1.27-6.08; $I^2 = 46\%$; $P=0.01$). A subgroup meta-analysis revealed a higher risk of oral cancer in Asian samples exposed to cGvHD (RR 2.50, 95% CI: 1.54-4.04; $I^2 = 0\%$; $P=0.0002$), which was not seen in the pooled analysis of European samples ($P= 0.24$). The overall methodological quality of most studies included was “good”. The cumulative evidence (GRADE) was considered moderate and of very low confidence for Asian and European studies, respectively. This review suggests that patients with cGvHD undergoing allogeneic HSCT run an increased risk of developing oral cancer. Hence, it is recommended that patients with

cGvHD be monitored to allow for the early detection and treatment of secondary malignant disease.

Keywords: Graft vs Host Disease; Mouth Neoplasms; Squamous Cell Carcinoma; Systematic Review.

1. INTRODUÇÃO

O TCTH, procedimento eficaz utilizado para o tratamento de doenças hematológicas malignas e benignas,¹ está associado a uma ampla gama de complicações, como cânceres secundários, DECH, infecções tardias, distúrbios sexuais e de fertilidade, complicações cardiovasculares, doença renal em estágio terminal, bronquiolite obliterante, xeroftalmia, xerostomia e necrose avascular. Uma das mais importantes delas é a DECH.²⁻⁴

Pacientes submetidos ao TCTH alogênico apresentam alto risco de desenvolver neoplasias secundárias, particularmente leucemias e linfomas. Os tumores sólidos são menos frequentes, mas sua incidência parece ser maior em pacientes que desenvolvem DECH; os tumores sólidos mais frequentes são carcinomas de células escamosas (CCE), onde as regiões da cabeça e pescoço estão entre os locais mais acometidos.⁵⁻⁷ O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) é um problema de saúde devido às suas insatisfatórias taxas de sobrevivência de 5 anos, que variaram entre 45 e 50%.⁸

A DECH é uma complicação grave do TCTH, representando a principal causa de morbidade e mortalidade de sobreviventes de transplante.³ A DECH apresenta-se nas formas aguda (DECHa) e crônica (DECHc), que geralmente acometem vários órgãos, dos quais⁹ a boca está envolvida em mais de 80% dos casos.¹⁰ As manifestações orais de DECHc geralmente incluem dor oral, lesões liquenóides ou atrofia, e eritema da mucosa bucal e labial, assemelhando-se a doenças autoimunes.¹¹ A identificação e o manejo dessas alterações podem ser cruciais para identificar pacientes em risco de desfechos negativos,¹² especialmente o risco de desenvolver um CB. Desde a *workshop* do

Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o CB, em 2020, o DECHc tem sido considerado uma desordem oral potencialmente maligna (DOPM), que se refere a um "grupo de lesões e condições caracterizadas por um risco variavelmente aumentado de desenvolver cânceres da cavidade oral".¹³

O DECHc multissistêmica está relacionado a um risco significativo de pacientes desenvolverem CB após 1 ano após o TCTH alogênico com a progressão das lesões orais para o CCEO sendo relatadas em diversos estudos.^{12,14} Apesar dessas evidências, faltam estudos sobre a incidência agrupada da transformação maligna da mucosa bucal em pacientes com a manifestação de DECHc, e sua ocorrência em diferentes regiões geográficas. Esta revisão sistemática foi, portanto, realizada para responder a seguinte pergunta focada: Qual é o risco de pacientes com DECH crônico de desenvolverem o CCEO?"

2. REVISÃO DE LITERATURA

O TCTH é na maioria das vezes a única esperança de cura para algumas doenças benignas e malignas, dentre elas, o câncer. O TCTH pode ser alogênico (as *células-tronco* vêm de um doador), autólogo (as *células-tronco* do próprio paciente são usadas) ou singênico (de um gêmeo idêntico). As células-tronco hematopoéticas (CTH) possuem a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e do sistema imune.¹⁵

Embora o TCTH tenha sido originalmente concebido há mais de 50 anos como tratamento para lesão por irradiação e, posteriormente, para câncer, problemas associados precisavam ser resolvidos antes que o procedimento pudesse ser usado clinicamente. A medula óssea é a fonte das CTH, não é um órgão sólido, e sim difuso, não diretamente acessível. Além disso, as células hematológicas podem iniciar reações imunes que podem impedir o transplante. O TCTH é utilizado principalmente para fins hematológicos, cânceres linfoides e, também, para muitos outros distúrbios.¹

A terapia de transplante aumentou constantemente ao longo do tempo com a introdução de regimes mais seguros, novas indicações e fontes alternativas de TCTH. Para pacientes com neoplasias hematológicas e outros distúrbios, o TCH oferece a melhor chance de sobrevida a longo prazo. Os pacientes que sobrevivem em remissão nos primeiros anos após o transplante têm uma probabilidade de 80% a 90% de sobreviver nos próximos 10 a 15 anos. No entanto, esses sobreviventes continuam a experimentar aumento da morbidade e mortalidade por complicações tardias relacionadas às exposições pré, peri e pós-tratamento do transplante, e precisam de vigilância ao longo da vida para sua triagem e prevenção. Os receptores de TCTH alogênicos são particularmente suscetíveis à DECH. Os receptores de TCTH estão em risco de complicações tardias e mortalidade prematura e em risco aumentado para malignidades secundárias, sendo a DECH umas dessas complicações. Avanços nas práticas de transplante e cuidados de suporte levaram a melhores resultados e a um aumento número de sobreviventes de TCTH a longo prazo. A maioria das

mortes após TCTH ocorre nos primeiros 2 anos como resultado de complicações, DECHa ou DECHc, infecções, toxicidade aguda ou subaguda, dentre outros.²⁻⁶

A DECH é uma complicação importante e com altas taxas de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico. É a principal complicação após um transplante alogênico de células hematopoiéticas. A etiologia ocorre quando as células T do doador (enxerto) respondem aos antígenos histocompatíveis nos tecidos do paciente (hospedeiro). Ou seja, é uma reação imunológica desencadeada pelos linfócitos, que reconhecem as células do receptor como antígeno e passam a agredir os órgãos do paciente. A doença usualmente acomete paciente submetidos à transplantes alogênicos aparentado ou não-aparentado, pois no nos transplantes autólogos, como são utilizadas células do próprio paciente, esse tipo de reação imunológica não acontece.

Embora o transplante de células-tronco seja um tratamento adequado em muitos pacientes e aumente sua expectativa de vida, nota-se que a incidência de neoplasias secundárias é uma das complicações importantes do TCTH. O risco de incidência de malignidades secundárias em pacientes que recebem transplante de células-tronco é maior do que o esperado para a população em geral, e esses pacientes apresentam alto risco de desenvolver malignidades secundárias. Os fatores de risco identificados incluem a exposição à radiação como parte do regime de condicionamento e DECH, e esta mostrou-se estar fortemente relacionada com o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas (CCE). Portanto, recomenda-se que esse grupo de pacientes de alto risco seja rastreado e acompanhado para vários tipos de câncer, pois seus sintomas podem ocorrer em um único órgão ou podem estar disseminados incluindo cabeça e pescoço, câncer ósseo, e melanoma, que apresentam maior risco do que outras neoplasias. A triagem destas pacientes deve ser considerada para detectar e tratar as neoplasias malignas secundárias o mais precocemente possível.^{5,6,8}

A DECH é classificada com base nas manifestações clínicas, podendo ser aguda (DECHa) ou crônica (DECHc). A DECHa ocorre dentro de 100 dias após o transplante e tem características inflamatórias clássicas, enquanto a DECHc pode ocorrer depois de 100 dias após o paciente ter sido submetido ao TCTH e tem apresentação autoimune e fibrótica, como alterações liquenóides. Entretanto, vale ressaltar que uma DECHa pode aparecer de forma leve e depois evoluir para a crônica, de forma mais grave.⁸⁻¹⁰

O diagnóstico da DECHc pode ser especialmente difícil em seu início, ou durante a transição entre a DECH aguda e crônica. O reconhecimento de manifestações liquenóides e outras manifestações autoimunes orais podem ser úteis no diagnóstico e posterior avaliação de pacientes com DECHc¹¹. Para o diagnóstico precoce e tratamento de lesões orais pré-malignas ou malignas é requerida a avaliação de potenciais fatores de risco predisponentes.¹²

O CB é o oitavo câncer mais comum em todo o mundo e representa uma carga significativa de doenças. Se detectado em estágio inicial, a sobrevida do CB é melhor que 90% em 5 anos, enquanto a sobrevida dos pacientes com doença em estágio avançado é de apenas 30%. As manifestações orais da DECHc podem ser caracterizadas como de natureza mucosa ou salivar esclerótica e se assemelham a várias condições autoimunes, tanto nas características clínicas quanto na aparência histológica. Nos estudos de Warnakulasuriya et. al, observaram que qualquer sítio oral pode estar envolvido, sendo a mucosa bucal e a língua os mais comumente afetados, os estudos sugerem que a natureza do CB após TCTH alogênico pode ser diferente e possivelmente mais agressiva do que em pacientes não TCTH, talvez devido a alterações de campo (por exemplo, instabilidade genômica) que ocorrem como resultado de inflamação da mucosa oral de longa data, bem como a lesão mutagênica subjacente por condicionamento, uso de álcool e tabaco. Isso é corroborado pelo fato de que a mucosa bucal, um dos locais intraorais mais comumente afetados pela DECHc.^{13,14}

A identificação rápida e precisa das lesões orais de DECHc pode ser realizada por cuidados orais pelo clínico geral ou hematologista-oncologista¹¹. A dificuldade em discriminar alterações malignas de lesões de DECH oral deve ser reconhecida devido às características clínicas atípicas do tumor e à ampla distribuição de lesões de DECH oral em toda a cavidade oral.¹⁴

A vigilância deve ser frequente em pacientes com CEC pós-TCTH, e biópsias repetidas devem ser consideradas sempre que houver suspeita de recorrência¹⁴. O possível papel da terapia imunossupressora para a doença crônica do enxerto contra o hospedeiro no desenvolvimento do carcinoma espinocelular oral precisa ser considerado.¹³

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Critérios de elegibilidade

Estudos observacionais foram elegíveis para inclusão na presente revisão se cobrissem a incidência de câncer bucal em adultos com DECH crônico após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, de acordo com o acrônimo PECOS:

P – População: Adultos submetidos transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

E – Exposição: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

C – Comparação: População geral ou adultos submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas sem doença do enxerto contra o hospedeiro crônico

O – Desfecho (*Outcome*): desenvolvimento do câncer bucal

S – Desenho do estudo (*Study design*): estudos observacionais (coorte)

Não foram impostas restrições de idiomas ou tempo nesta revisão.

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: (1) estudos em pacientes pediátricos; (2) estudos em pacientes sem histórico de complicações multiórgãos após transplante alogênico de CTH; (3) estudos que não utilizaram a análise histopatológica para confirmação do diagnóstico de CCEO; (4) estudos com diagnóstico diferente de CCEO; (5) estudos em animais; estudos *in vitro*, estudos *ex vivo*; (6) estudos que não relataram desfecho do paciente; ou estudos nos quais os dados relatados não puderam ser utilizados para analisar a associação entre a doença de DECH e a transformação maligna; ou estudos nos quais os dados relatados não puderam ser utilizados para analisar a correlação entre a manifestação oral de DECH e a transformação maligna oral; ou aqueles em pacientes inerentemente suscetíveis ao desenvolvimento de câncer, por exemplo: anemia fanconi, imunodeficiência congênita e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA – HIV); ou aqueles envolvendo cânceres não epiteliais, tais como: doença linfoproliferativa pós-transplante; ou recidiva de

malignidade hematológica com manifestações orais; (7) Cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros e resumos de conferências, relatos de casos e séries de casos.

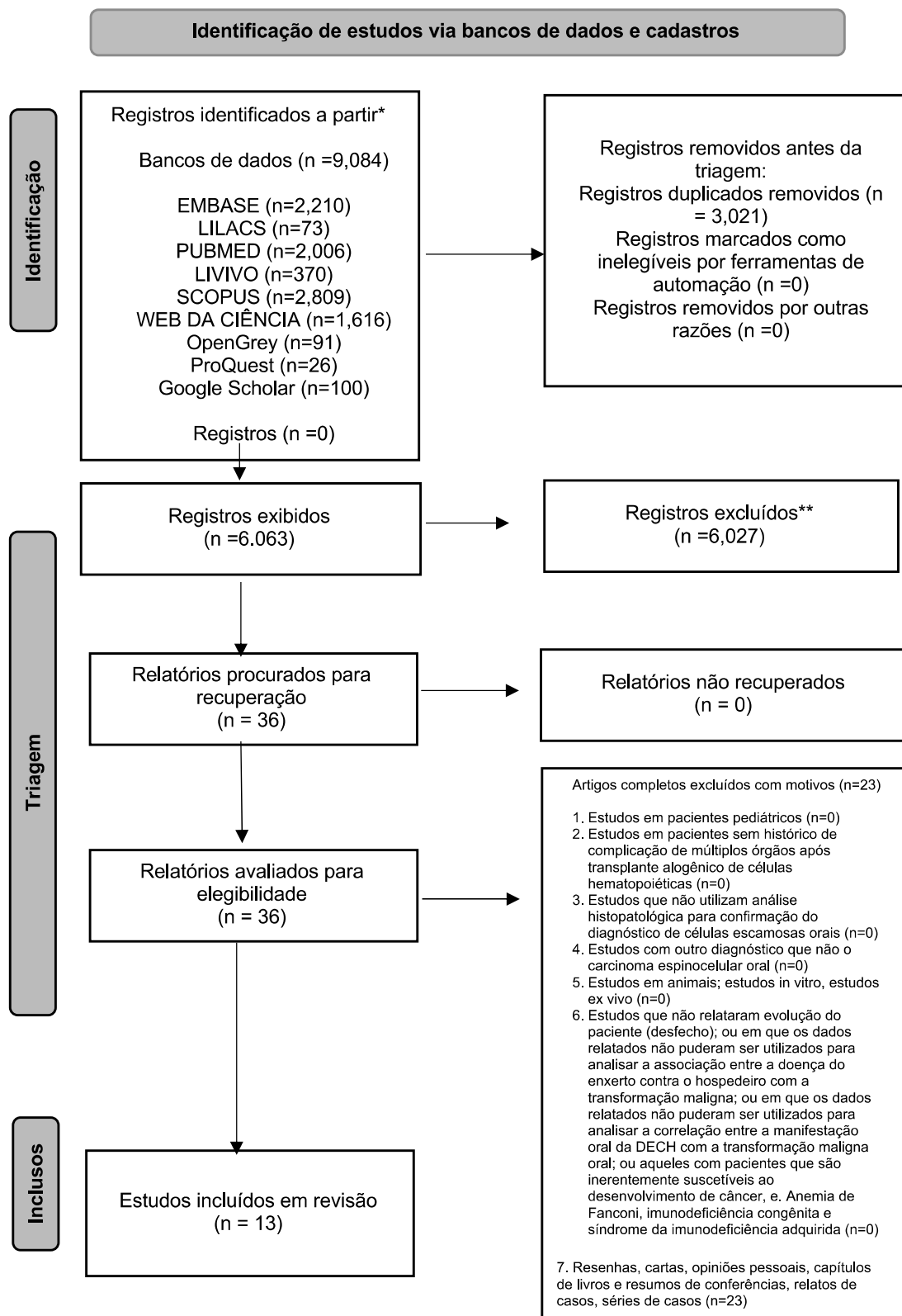
3.2 Bases de dados e estratégia de busca

As estratégias de busca individualizadas para cada base de dado utilizada foram elaboradas com o auxílio de uma bibliotecária (K.M.L.), especializada na área de ciências da saúde. Onde foram realizadas combinações de palavras e truncamentos específicos para cada uma das seis bases de dados a seguir: PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus e LIVIVO (Apêndice 1). Literatura cinzenta foi acessada usando Google Scholar, Open Grey e ProQuest. Para o Google Scholar, a busca ficou restrita aos primeiros 100 resultados. Uma busca manual e consultas a especialistas também foram realizadas. Todas as buscas foram realizadas até novembro de 2021. As referências foram armazenadas e gerenciadas usando o *software* de gerenciamento de referência *EndNote Web* (Thomson Reuters, Toronto, Canadá), e as referências duplicadas foram excluídas usando o *software Rayyan* (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar).¹⁶

3.3 Seleção de Estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na fase 1, dois revisores independentes (T.C.G. e J.K.S.) utilizaram os critérios de elegibilidade para revisar todas as referências de banco de dados eletrônicos identificadas por seus títulos e resumos. As divergências quanto à elegibilidade das referências foram resolvidas por um terceiro autor (B.S.F.S.) com experiência em

Estomatologia. Na fase 2, os mesmos dois autores (T.C.G. e J.K.S.) avaliaram independentemente o texto completo de cada artigo selecionado e aplicaram os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foi realizada uma cuidadosa pesquisa manual nas listas de referência dos estudos selecionados. As divergências entre os dois revisores foram inicialmente resolvidas por discussão. Quando o consenso não foi alcançado, um terceiro revisor (B.S.F.S.) foi envolvido na tomada de decisão final, que foi baseada no texto completo da publicação. Os detalhes do processo de seleção e identificação da busca são apresentados na Figura 1. As razões para a exclusão dos artigos são apresentadas detalhadamente no Apêndice 2. Em ambas as fases, o aplicativo *Rayyan* (Qatar Computing Research Institute, Doha, Catar)¹⁶ foi usado para garantir o processo de seleção de forma cega.



Adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al., The PRISMA 2020 statement: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. Doi:10.1136/bmj.

Figura 1. Diagrama de Fluxo de Pesquisa de Literatura e Critérios de Seleção.

3.4 Processo de coleta e extração de dados

Dois revisores (T.C.G. e J.K.S.) coletaram independentemente os dados dos artigos selecionados. Os revisores cruzaram as informações recuperadas com o terceiro revisor (B.S.F.S.). Foram extraídas as seguintes informações: características do estudo (nome do primeiro autor, ano, país), desenho do estudo, características da amostra (tamanho amostral, sexo, idade de entrada), achados (acompanhamento, desfecho, razão de risco, intervalo de confiança de 95%) e principais conclusões (Tabela 1). Quando os dados necessários estavam incompletos ou indisponíveis, e não puderam ser derivados dos valores relatados, foram feitas tentativas de contato com os autores para obter as informações faltantes.

Tabela 1. Síntese das características descritivas dos artigos incluídos.

Autor Ano, País	Amostra (N)	Idade quando entrou no estudo (Anos)	Acompanha- mento da amostra (meses)	Descrição de pacientes expostos (com DECH)	Descrição de pacientes não expostos (sem DECH)	Taxa de transformação maligna oral entre pacientes expostos	Taxa de transformação maligna oral entre pacientes não expostos	Idade no diagnóstico de CB de pacientes expostos (Anos)	Intervalo entre TCTH e transformaçã o maligna oral (Meses)	RR/HR/OR (IC 95%)	Outras malignidades secundárias após o TCTH	Principais conclusões	Pontuação de qualidade newcastle- Ottawa
Atsuta et al., 2014 Japão	17.545 pacientes	16-19: 1.399 pacientes 20-29: 3.506 pacientes 30-39: 3.787 pacientes 40-49: 4.167 pacientes 50-59: 3.549 pacientes >60: 1.137 pacientes	-	7.193 pacientes na coorte (IC 95% 40- 41%)	10.351 pacientes na coorte	39 pacientes (DECHc)	25 pacientes	-	12-48 meses: 16 pacientes 5-9 anos: 27 pacientes 120 meses ou mais: 21 pacientes	RR: 1,4 DECH limitado, (0,6- 2,9 IC 95%) e extenso (1,6-5,1 IC 95%)	Esôfago (41); Estômago (16); Côlon (27); Reto (6); Fígado (8); Vesícula biliar (6); Pâncreas (9); Pulmão (19); Pele (13); Feto (7); Colo uterino (7); Corpo uterino (5); Ovário (3); Próstata (3); Bexiga (4); Cérebro ou sistema nervoso (7); Rim (2); Tireoide (4).	Pacientes com histórico, doença ativa ou DECH crônico devem ser observados pelo risco aumentado de desenvolver câncer secundário, bem como pacientes idosos.	9
Au et al., 2004 China	615 pacientes 317 homens 224 mulheres	35,5 (18-65)	Média de 41 meses (1-164)	DECH agudo 133 pacientes DECH crônico 167 pacientes	315 pacientes	2 pacientes (DECHc)	0 pacientes	51 e 53 anos	37 e 70 meses	-	Pulmão (1) Estômago (1), Ovário (1), Fígado (2), esôfago (1) e mama (1).	O estudo não foi capaz de fornecer informações sobre a associação entre DECH e aumento do risco de CB devido ao pequeno tamanho amostral.	9
Chen et al., 2011 Taiwan	170 pacientes 72 mulheres 98 homens	<20: 29 pacientes 21-40: 110 pacientes 41-60: 31 pacientes Média de 31 anos (15-68)	14,1 anos (intervalo, 5,1- 23,3 anos) 59 meses	DECH crônico 82 pacientes (67 DECH limitado e 15 DECH extenso) DECH agudo 34 pacientes	88 Pacientes crônicos 135 pacientes agudos	5 pacientes (DECHc)	0 pacientes	-	120 meses (5,2 - 20,8 anos)	RR: 15,374 Análise Multivariada (IC 95% 2,166-59,875)	Câncer de mama (1), câncer de ovário (1) e câncer de esôfago (1).	A DECH a presenta-se como um importante fator de risco para o desenvolvimento do CB. Recomende-se a avaliação oral para pacientes que receberam TCTH e são portadores de DECH.	9

Chien et al., 2015 Taiwan	2.544 pacientes 1.439 homens 1.105 mulheres	32 anos (Média) (20-45)	53,5 meses (Média)	751 pacientes	1.739 pacientes	13 pacientes (DECHc)	-	0-19: 2 pacientes 20-39: 9 pacientes 40-59: 13 pacientes >60: 2 pacientes	12-60 meses: 4 pacientes 60-120 meses: 15 pacientes >120 meses: 7 pacientes	HR Univariado 2,31 (IC 95%: 0,97-5,51) HR multivariado 2,19 (IC 95%: 0,91-5,27)	Câncer do sistema digestivo, pulmões e mediatino.	O estudo não foi capaz de mostrar associação entre DECH e pacientes que receberam TCTH.	9
Curtis et al., 1997 Estados Unidos	19.229 pacientes 7.851 mulheres 11.378 homens	25,5 anos (Média)	41 meses (Média)	7.310 pacientes com DECH agudo 3.262 pacientes com DECH crônico	8.657 pacientes	9 pacientes (DECHc)	5 pacientes	-	-	DECH agudo RR 1,7 DECH crônico RR 6,0	Colo (1); Rato (2); Fígado (3); Pulmão (2); Peito (7); Colo uterino (1); Corpo uterino (1); Testículos (2); Cérebro e sistema nervoso (11); Tireoide (8); Ossos (5); Tecido conjuntivo (4); Melanoma de pele (1); outros (5).	A DECH crônico está fortemente associada a um risco aumentado de desenvolver CCE.	9
Gurdüz et al., 2017 Turquia	979 pacientes	33 anos (5-71)	112 meses (faixa: 3-322 meses)	401 pacientes	264 pacientes	2 pacientes (DECHc)	1 paciente	-	78,3 meses	>1 ano de DECH crônico RR 7,1 (IC 95%: 2,3-22,5)	Laringe (2); Peito (1); Córtex adrenal (1); Pâncreas (1); Pulmão (1); Esôfago faríngeo (1); Sarcoma neurogênico (1); Câncer de células basais nasais (1).	A DECH crônico com mais de 1 ano de doença é um fator associado ao desenvolvimento de malignidades secundárias.	8
Hasagawa et al., Canadá 2005	557 pacientes 309 homens 248 mulheres	27,4 anos	95-384 meses	-	-	7 pacientes (DECHc)	0 pacientes	36 anos	95 meses	DECH crônico HR 1,08 (IC 95%: 0,51-2,31) DECH agudo HR 0,97 (IC 95%: 0,47-2,00)	Câncer de pele de células esquinuas (4); Câncer de pele de células basais (5); Câncer de mama (4); Câncer hematológico (4); Outros (11).	O estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a DECH e o desenvolvimento do câncer secundário, no entanto, recomenda o monitoramento dos pacientes afetados.	9

Janin et al., 2009 França	26 pacientes	-	5-22 anos	4 pacientes	-	4 pacientes (DECHc)	-	4 pacientes (DECHc)	-	-	Caso 1: 264 meses Caso 2: 156 meses Caso 3: 60 meses Caso 4: 84 meses	-	Não foi possível estabelecer uma associação entre DECH e CB.	1
Leisenring et al., 2006 Estados Unidos	4.810 pacientes 2.047 mulheres 2.763 homens	31,3 anos (Média)	-	-	-	-	-	-	48,9 anos (Média)	75 meses	DECH Crônico HR 3,0 (IC 95%: 1,9 – 4,9) DECH agudo grau 0-1: HR 1,0 DECH agudo grau 2-4: HR 1,5 (IC 95%: 1,0-2,4)	95 pacientes desenvolveram carcinoma escamoso celular.	A DECH atua como um fator de risco modificador para o desenvolvimento da CCS.	8
Majhail et al., 2011 França	4.318 pacientes 1.903 mulheres 2.415 homens	<10: 270 pacientes 19/10: 499 pacientes 20-29: 836 pacientes 30-39: 1.157 pacientes 40-49: 1.094 pacientes >50: 462 pacientes	-	1.679 pacientes	2.549 pacientes	10 pacientes (DECHc)	1 paciente	44 anos (Média)	72 meses	RR: 12,7 (IC 95%: 1,6-99,1).	Esôfago (6); Colón (3); Pulmão (11); Pele (4); Tecido mole (3); Peito (9); Córtex uterino (3); Próstata (2); Testículos (1); Rim (1); Hipofaringe (1); Bexiga (1); Cérebro e sistema nervoso (4); Glândula suprarrenal (1); Outros (5).	A DECH crônico tem um fator de risco aumentado para o desenvolvimento de malignidades secundárias, especialmente as da cavidade oral.	9	
Santarone et al., 2018 Italy	122 pacientes 61 homens 61 mulheres	10 anos (intervalo, 1 a 29)	24 anos (intervalo, 4 a 34)	DECH crônico 20 pacientes (12 em limitado e 8 em extenso envolvimento)	102 pacientes	3 pacientes (DECHc)	0 pacientes	33 anos	Caso 1: 161 meses, Caso 2: 197 meses, Caso 3: 255 meses.	-	Colo uterino (1); Paróidita (1); Colorectal (1); Tireoide (1); Carcinoma Merkel (1).	Não foi possível estabelecer uma associação entre DECH e CB. O monitoramento e o acompanhamento	9	

Santarone et al., 2021 Itália	908 pacientes 498 Homens 410 mulheres	1-18: 254 pacientes 19-50: 473 pacientes 51-71: 181 pacientes	204 meses (intervalo)	DECH agudo 870 pacientes DECH crónico 767	141 pacientes	10 pacientes (DECHc)	2 pacientes	47 anos	162 meses ano (média)	-	-	Pacientes com DECH oral e longo prazo têm maior risco de desenvolver CCS.	8
Shimada et al., 2005 Japan	809 pacientes 485 homens 324 mulheres	34 anos (15-70)	5,3 anos (intervalo, 1,0-19,9 anos)	DECH agudo 343 pacientes DECH crónico 263 Pacientes	203 pacientes	7 pacientes (DECHc)	0 pacientes	40 anos (Média)	Caso 1- 84 meses Caso 2-36 meses Caso 3- 68 meses Caso 4- 39 meses Caso 5- 41 meses Caso 6- 73 meses Caso 7 - 139 meses	RR 2,9 (IC 95%: 1,1-7,2)	Útero (2); Gástrico (2); Reto (1); esôfago (3); Cervical (2); Peito (1); cãlon (1).	A DECH crónico está associada ao desenvolvimento de malignidades secundárias na cavidade oral.	9

DECH: Doença do enxerto contra o hospedeiro; **DECHa:** doença do enxerto contra o hospedeiro aguda; **DECHc:** doença enxerto contra o hospedeiro crónico; **IC:** Intervalo de Confiança; **RR:** Razão de risco; **HR:** Taxa de Riscos; **OR:** Razão de Chances

3.5 Avaliação de risco de viés (qualidade metodológica)

A avaliação da qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada independentemente por dois revisores (T.C.G. e J.K.S.) utilizando a Escala de Avaliação da Qualidade Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos não randomizados. Aplicou-se a escala de qualidade geral variando de 0 a 9 estrelas, considerando os seguintes domínios: seleção de coortes, comparabilidade de coortes e avaliação de desfecho. Um terceiro revisor (B.S.F.S.) foi consultado para resolver qualquer discordância.

3.6 Medidas de efeito

Associações entre a DECH e o risco de CB foram o principal desfecho, sendo avaliadas pela Risco Relativo (RR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC).

3.7 Métodos de síntese

As RR agrupadas (IC 95%) foram obtidas por um modelo de efeitos aleatórios para estimar a associação entre DECH e o risco de CB. As meta-análises foram realizadas usando o *software Review Manager* (RevMan) (Versão 5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). A metanálise não considerou o HR e OR, somente o RR. A heterogeneidade estatística entre estudos foi calculada utilizando-se o método Q de Cochrane e o valor de I^2 . Considerou-se heterogeneidade substancial quando o valor de $P < ,05$ no Q e o valor I^2 foi superior a 75%. Foram realizadas

análises de subgrupos para examinar a influência da localização do estudo nos resultados primários.

3.8 Avaliação de viés de relato (publicação)

O viés de relato foi avaliado pela simetria dos gráficos de funil.

3.9 Avaliação da certeza da evidência

O sistema GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)¹⁷ foi usado para avaliar a qualidade da evidência dos estudos agrupados. A avaliação do GRADE (Tabela 2) baseou-se no desenho do estudo, risco de viés, inconsistência, indireta, imprecisão, risco de viés de publicação e magnitude do efeito. De acordo com os domínios mencionados, a qualidade das evidências foi classificada em “alta”, “moderada”, “baixa” e “muito baixa”.

4. RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

Na fase 1, um total de 9.084 artigos foram identificados nas 6 bases de dados eletrônicas utilizadas para a pesquisa. Após a remoção das referências duplicadas, 6.063 permaneceram para avaliação de título e resumo. Não foram selecionados estudos da literatura cinzenta para análise, pois não preenchiam os critérios de inclusão ou já haviam sido previamente identificados nas principais bases de dados. Na fase 2, 36 estudos foram selecionados para leitura de texto completo; um estudo adicional foi selecionado para uma avaliação detalhada de texto completo após pesquisar as listas de referência dos 36 estudos previamente selecionados. Dos 13 artigos incluídos na síntese qualitativa, 9 foram elegíveis para análise quantitativa. Quatro estudos não foram incluídos na análise quantitativa devido à falta de informação sobre a taxa de transformação maligna da mucosa bucal entre pacientes expostos e não expostos à DECHc¹⁸, ou por não fornecer informações suficientes para estimar o RR, pois utilizou diferentes medidas de desfecho (HR).¹⁹⁻²¹ O processo de seleção para os estudos e os motivos de exclusão dos artigos na fase 2 são apresentados na Figura 1 e Apêndice 2, respectivamente.

4.2 Características dos estudos incluídos

Dos 13 artigos incluídos para análises qualitativas, 8 relataram a incidência de neoplasias secundárias em adultos após o TCTH,^{19,21-27} enquanto

3 se concentraram na incidência de pacientes com CB,^{20,28,29} 1 descreveu a incidência de CB/esofágico,⁶ e 1 investigou câncer de pele não-melanoma após transplante de células hematopoiéticas.¹⁸ Estes estudos utilizaram um desenho de estudo de coorte retrospectivo para investigar o risco de CB em pacientes que apresentaram DECHc em amostras da Ásia (Japão,^{6,27} China,²² Taiwan^{19,29}), América do Norte(EUA,^{18,23} Canadá²¹) e Europa(Turquia,²⁴ França,^{20,25} e Itália^{26,28}). Os tamanhos amostrais variaram de 26 a 19.229, com um número acumulado de 52.653 participantes. Dos estudos incluídos, 11 informaram a razão homem/mulher, apresentando proporção estimada de 1,5:1. As amostras foram obtidas em centros de transplante especializados,^{18,20,22,24,26,28,29} bancos de dados nacionais de transplantes,^{6,19,21,27} e bancos de dados internacionais de transplantes,^{23,25} enquanto o tempo médio de acompanhamento das coortes variou de 41 a 288 meses. O regime de condicionamento mieloablativo dos pacientes transplantados variou de irradiação corporal total,^{6,18,21,23,24,26-29} irradiação corporal total combinada com drogas imunossupressoras,^{6,18,20,23,29} drogas imunossupressoras apenas sem um regime de radiação.^{6,18,23,25} A profilaxia DECH consistiu de ciclosporina isolada, metotrexato isolado, ciclosporina combinada com metotrexato, ou outras combinações.²⁵ Um estudo não forneceu informações sobre o regime de condicionamento ou DECH.¹⁹ Onze estudos informaram o número de pacientes que apresentaram DECH, que rendeu um total de 20.017 pacientes.^{6,19,22,23,25-29} Destes, 6 apresentaram a distribuição entre pacientes com DECHa e DECHc.^{22,23,26,27,28} Um total de 12 estudos não esclareceram como foi feito o diagnóstico de DECHc. Apenas Chien et al.¹⁹ mencionou que o diagnóstico de DECHc foi feito por um hematologista

experiente. Os estudos compararam a taxa cumulativa de pacientes expostos ao DECHc desenvolvendo câncer secundário com o de pacientes não-expostos. Atsuta et al.,⁶ Hasegawa et al.,²¹ Shimada et al.,²⁷ Chien et al.,¹⁹ Majhail et al.,²⁵ e Curtis et al.²³ também compararam o risco dos pacientes com TCTH desenvolverem câncer secundário com o da população em geral. As características descritivas dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1.

4.3 Risco de viés nos estudos (qualidade metodológica)

No geral, a qualidade metodológica da maioria dos estudos incluídos foi "boa" em uma pontuação que considerou uma taxa entre 0 e 9.^{6,18,19,21-26,27,29} Um estudo apresentou limitações quanto ao processo de seleção da amostra, comparabilidade dos fatores de risco, e avaliação do desfecho²⁰ e foi classificado como de qualidade "ruim". A avaliação da qualidade metodológica está descrita detalhadamente na Tabela 2.

Tabela 2 Análise qualitativa de cada estudo de coorte incluído o utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa.

Seleção							Comparabilidade			Resultado		Pontuação de Qualidade Total
Estudo	Representatividade da coorte exposta	Seleção de coorte não exposta	Apuração da exposição	Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	Ajuste para os fatores de risco mais importantes	Ajuste para outros fatores de risco	Avaliação do resultado	Duração do acompanhamento	Perda para taxa de acompanhamento			
Atsuta, 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Au, 2004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Chen, 2011	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Chein, 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Curtis, 1997	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Gunduz, 2017	1	0	1	1	1	1	1	1	1	Bom (8)		
Hasegawa, 2005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Janin, 2009	0	0	1	0	0	0	0	0	0	Ruim (1)		
Leisenring, 2006	1	1	1	1	1	0	1	1	1	Bom (8)		
Majhail, 2010	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Santarone, 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		
Santarone, 2021	1	1	1	1	1	0	1	1	1	Bom (8)		
Shimada, 2005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Bom (9)		

4.4 Síntese de resultados

Foi realizada uma meta-análise de efeito aleatório e calculada o RR agrupado de 9 estudos.^{6,22-29} Foi observada diferença entre o risco de CB em pacientes com DECHc e aqueles sem DECHc. Esta meta-análise mostrou que a presença de DECHc aumenta o risco de desenvolver CB (RR 2,78, IC 95%: 1,27-6,08; $I^2 = 46\%$; $P=0,01$) (Figura 2). Verificou-se heterogeneidade moderada entre os estudos ($\text{Tau}^2 = 0,53$; $\text{Chi}^2 = 4,94$; $\text{df} = 8$ ($P = 0,06$); $I^2 = 46\%$).

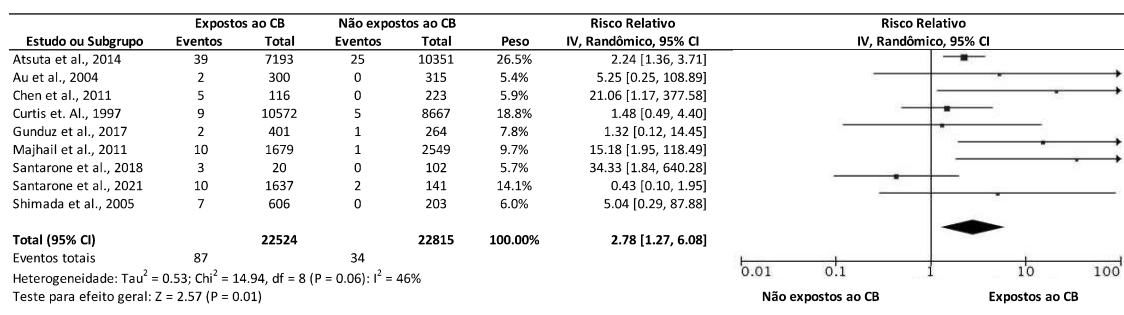


Figura 2. Análise Quantitativa: Meta-análise relação entre DECH e o risco. de desenvolver CB.

Foram realizadas meta-análises de subgrupo para avaliação da associação entre DECHc e CB em pacientes em diferentes localizações geográficas (Figura 3). Os estudos foram divididos em dois subgrupos, Ásia e Europa. Os dados incompletos sobre a exposição ao DECHc no estudo de Hasegawa et al. impediu a análise agrupada dos estudos provenientes da América do Norte^{21,23}. As amostras asiáticas apresentaram diferenças significativas no risco de CB entre pacientes expostos e aqueles que não foram expostos ao DECHc, enquanto a presença de DECHc aumentou significativamente o risco de CB (RR 2,50, IC 95%: 1,54-4,04; $I^2 = 0\%$;

P=0,0002). A heterogeneidade entre os estudos asiáticos foi baixa, conforme apresentado por $\text{Tau}^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 2,73$, $\text{df} = 3$ ($P = 0,43$); e $I^2 = 0\%$. Não foram observadas diferenças entre os pacientes expostos e aqueles que não foram expostos ao DECHc nas amostras europeias ($P = 0,24$). Os estudos europeus foram substancialmente heterogêneos ($\text{Tau}^2 = 3,31$; $\text{Chi}^2 = 11,45$; $\text{df} = 3$ ($P = 0,010$); $I^2 = 74\%$), apresentaram inconsistência significativa (IC 95%: 0,43-28,71), não havendo diferença entre o risco de DECHc e o de não-DECHc.

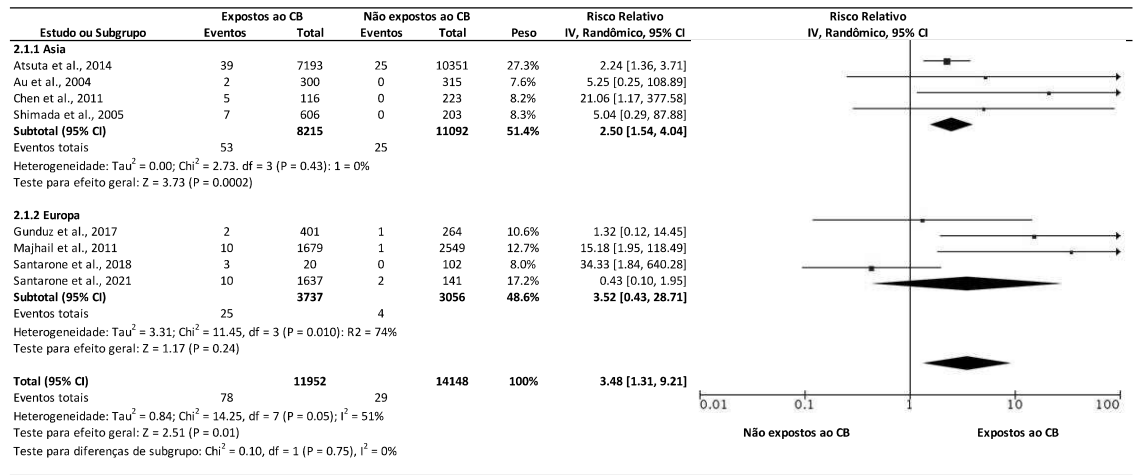


Figura 3. Análise Quantitativa: Meta-análises de subgrupo para avaliação da associação entre DECHc e CB em pacientes em diferentes locais geográficos.

4.5 Viés de relato (publicação)

Detectou-se um viés potencial de publicação, representado por um gráfico assimétrico. (Figura 4).

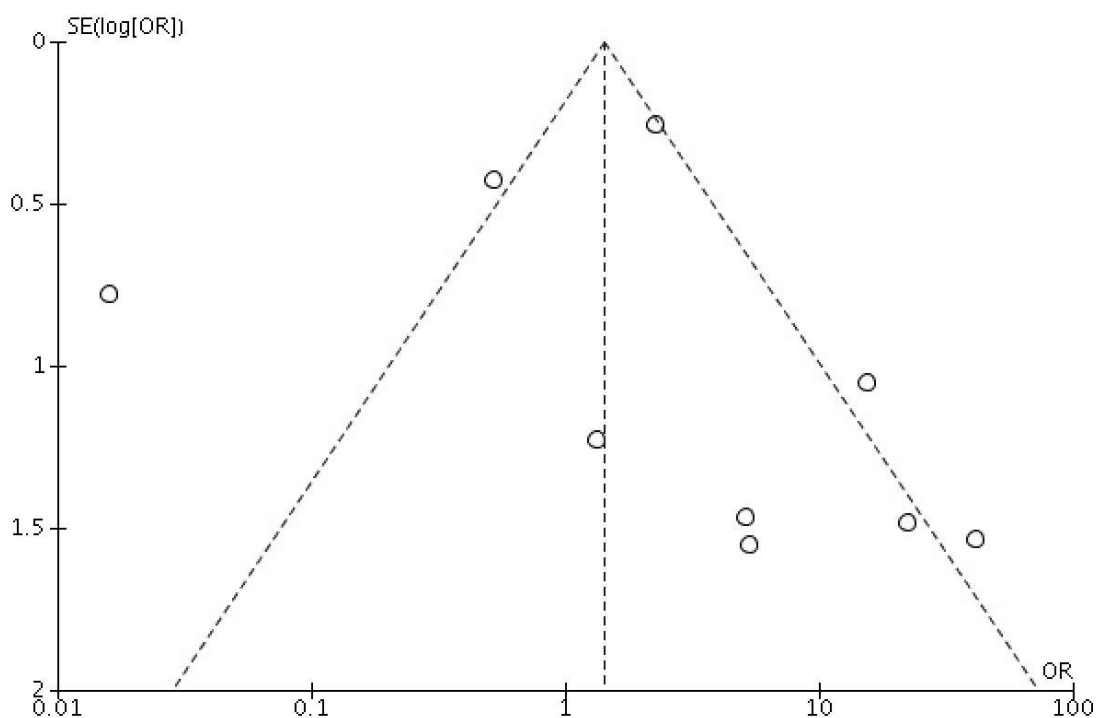


Figura 4. Gráfico assimétrico: detectando um possível viés de publicação.

3.6 Certeza da evidência

As evidências cumulativas foram avaliadas de acordo com os critérios do GRADE, dividindo os desfechos em dois subgrupos: 1) amostras asiáticas e 2) amostras europeias.

Nas amostras asiáticas, a evidência foi considerada “moderada” quando o risco de desenvolver CB em pacientes expostos ao DECHc foi comparado ao de pacientes não expostos, e considerado “muito baixo” nas amostras europeias. Em termos dos desfechos do estudo asiático, o risco de viés, inconsistência indireta foram considerados “não graves”, enquanto a imprecisão foi considerada uma “preocupação grave”. Nas amostras europeias, a inconsistência e a imprecisão afetaram seriamente a qualidade geral das evidências. Houve uma heterogeneidade substancial nos estudos europeus, o

que impactou consideravelmente o nível limitado de evidências. Uma avaliação detalhada das evidências é apresentada no Tabela 2.

Tabela 3. GRADE

Pergunta: Qual é o risco de pacientes expostos ao DECHc desenvolver câncer bucal?

Avaliação de certeza													
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Risco		Certeza	Importância	
							CB/ Exposto ao DECHc	CB/ Não exposto ao DECHc	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)			
Desenvolvimento do CB – Estudos Asiáticos													
4	estudos observacionais	não é grave	não é grave	não é grave	grave	Forte suspeita de viés de publicação, forte associação toda confusão residual plausível sugeriria efeito espúrio, enquanto nenhum efeito foi observado gradiente de resposta à dose	53/8215 (0.6%)	25/11092 (0.2%)	RR 2.50 (1.54 para 4.04)	3 a mais por 1,000 (de mais 1 para mais 7)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO	
Desenvolvimento do CB - Estudos europeus													
4	estudos observacionais	não é grave	muito grave	não é grave	grave	Forte suspeita de viés de publicação, forte associação toda confusão residual plausível sugeriria efeito espúrio, enquanto nenhum efeito foi observado gradiente de resposta à dose	25/3737 (0.7%)	4/3056 (0.1%)	RR 3.52 (0.43 para 28.71)	3 a mais por 1,000 (de 1 a menos para 36 a mais)	⊕○○○ Muito baixo	CRÍTICO	

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo

5. DISCUSSÃO

Estudos observacionais anteriores sugeriram que a boca é um local de alto risco para o câncer em pacientes com TCTH, especialmente naqueles com DECHc.^{6,19,23,29} A presente revisão sistemática e meta-análise demonstrou que os pacientes de TCTH com DECHc apresentam maior risco global de desenvolver CB em comparação com pacientes não expostos a essa condição. Esse risco aumentado foi observado também em relação à região geográfica das amostras. Destaca-se que a demografia do CB entre populações distintas é diferente em termos de fatores etiológicos, particularmente o do uso de tabaco, que geralmente é maior nos países asiáticos.³⁰ Existem outros fatores de risco adicionais que podem estar relacionados ao CB em diferentes populações, como consumo de álcool, mastigação de betel e infecção pelo HPV.³¹ Assim, o contraste nas taxas de transformação maligna oral relacionadas ao DECHc em amostras asiáticas e europeias encontradas aqui mostra que o DECHc não deve ser considerado a única fonte de CB em pacientes com TCTH. No entanto, na presente meta-análise não foi possível analisar o impacto desses fatores de confusão na progressão do CB em pacientes com DECHc.

Nas análises qualitativas do presente relato, observou-se que o CB em pacientes com DECH tem predileção pelo sexo masculino, o que é uma tendência convencional do CB.⁷ No entanto, observou-se que essa tendência é menos significativa em pacientes com DECHc do que na população geral de CB (taxa de 2,3:1 masculino/feminino).⁷ Não foi possível avaliar outras tendências

do CB, como o local oral da ocorrência e a etnia do paciente. Com relação ao estado do HPV, apenas um dos estudos selecionados avaliou a presença de HPV em amostras de CB de pacientes do TCTH. Nenhuma das amostras do CCE apresentou infecção pelo HPV.²⁹ Assim, o impacto de outros fatores etiológicos associados aos pacientes do CB em pacientes com TCTH permanece incerto.

Os regimes de condicionamento mieloablativo antes do TCTH *em si*, como a irradiação total do corpo e/ou quimioterapia, podem impactar o risco de malignidades sólidas secundárias em pacientes transplantados.³² Como todas as amostras incluídas nas análises quantitativas foram submetidas a uma ou uma combinação de dois dos regimes mencionados, o que provavelmente influenciou o risco agrupado de desenvolver CB aqui apresentado. No entanto, o DECHc parece ser um fator de risco adicional para pacientes submetidos ao TCTH, pois vários estudos incluídos nesta revisão mostraram maiores taxas de transformação maligna em pacientes expostos a esse transtorno. Isso reforça a importância de estratégias de rastreamento ao longo da vida para o CB em pacientes com TCTH, especialmente aqueles que apresentam DECHc em algum momento.

É razoável incluir pacientes em risco de DECHc nas estratégias de rastreamento para CB, porém, o diagnóstico de DECHc nem sempre é objetivo.³³ Tais pacientes em risco podem incluir pacientes idosos com idade de receptor, incompatibilidade de HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) doador/receptor, doadores não relacionados, com fonte de células-tronco periféricas, infusão de linfócitos do doador e histórico do DECHa anterior.³⁴ Apesar da importância

desses fatores de risco na estratificação do risco de DECHc, e teoricamente na presunção de risco de CB, infelizmente, não foi possível avaliar as informações individuais dos pacientes em termos desses fatores de risco para DECHc.

Em 2020, o Centro Colaborador da OMS para o CB incluiu o DECHc no grupo de desordens orais potencialmente malignos (DOPM), com base no aparente aumento do risco à progressão maligna da manifestação oral de DECHc (lesões liquenóides).¹³ Embora vários estudos tenham sido reportados sobre o desenvolvimento do CB em pacientes com DECHc, este foi o primeiro a apresentar uma análise conjunta do risco de progressão maligna em relação ao DECHc para apoiar a classificação da OMS. De acordo com uma grande coorte japonesa de 17.545 pacientes, tanto os tipos limitados quanto extensos de DECHc apresentam risco para o desenvolvimento do CB quando comparados com a população em geral.⁶ Na meta-análise atual, as diferenças nas taxas de CB entre essas duas expressões de DECHc, incluindo a manifestação oral de DECHc, não puderam ser investigadas, pois esses dados estão ausentes na maioria dos estudos incluídos nesta revisão. Embora essas informações possam conter indicações valiosas para a prevenção do CB, os resultados das análises atuais sugerem que, em geral, o DECHc deve ser considerado um risco significativo ao CB.

As informações fornecidas na presente revisão sistemática e meta-análise foram obtidas de 52.653 pacientes de diferentes países em 9 coortes publicadas, com qualidade metodológica global considerada "boa". Este cenário poderia fornecer uma estimativa mais confiável e tornar nossos resultados mais amplamente generalizáveis. Pesquisas futuras devem incluir o ajuste dos fatores

de confusão para o CB e maior cuidado para evitar a duplicação de dados quando o estudo for oriundo de bases de dados de registro unificados. Espera-se também que o risco de CB entre tipos limitados e extensos de DECHc seja avaliado.

5.1 Limitações

Nesta revisão foi observado um risco semelhante de CB em estudos de diferentes continentes, mas a maior heterogeneidade nos estudos europeus e a escassez de estudos americanos e seus dados incompletos podem ter comprometido a validade externa de nossos resultados. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes transplantados parece ter sido suficiente para monitorar a ocorrência de transformação maligna nas coortes, mas muitos estudos não apresentaram o desvio padrão, dificultando a exclusão da influência da magnitude da variável tempo. Outra possível fonte de viés foi o risco de dados duplicados na presente meta-análise, pois a amostra de 6 dos 9 estudos incluídos nas análises qualitativas foram obtidas a partir de registros de bancos de dados locais, nacionais ou internacionais. Todos os estudos selecionados envolveram uma análise retrospectiva do TCTH, na qual o controle de fatores de confusão é uma fonte reconhecível de viés. Na maioria dos estudos, os critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico de DECHc não foram claramente descritos. Não foi excluída a possibilidade de viés de publicação. De acordo com os critérios de GRADE, a evidência cumulativa obtidas a partir de estudos observacionais foi considerada de muito baixa confiança em estudos europeus.

5.2 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi relatada com base em Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) 2020³⁵, e o respectivo protocolo foi registrado no Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de registro CRD42021275933 (Apêndice 4).

6. CONCLUSÃO

Após a análise da literatura, pode-se concluir que o risco de pacientes com DECHc submetidos ao transplante alogênico de células hematopoiéticas em desenvolverem CB é aumentado. Com base nessas informações, recomenda-se que pacientes transplantados e pacientes com DECHc sejam monitorados para permitir a detecção precoce e o tratamento da doença maligna secundária.

Referências Bibliográficas

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMra052638
2. Majhail NS, Tao L, Bredeson C, Davies S, Dehn J, Gajewski JL, et al. Prevalence of hematopoietic cell transplant survivors in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Oct;19(10):1498-501. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.020.
3. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2230-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7212.
4. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Dec;10(4):220-227. DOI:10.1016/j.hemonc.2017.05.009.
5. Heydari K, Shamshirian A, Lotfi-Foroushani P, Aref A, Hedayatizadeh-Omran A, Ahmadi M, et al. The risk of malignancies in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020 Oct;22(10):1825-1837. DOI: 10.1007/s12094-020-02322-w.
6. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):435-41. DOI:10.1093/annonc/mdt558
7. Ferlay J, Colombet M, Bray F. Cancer incidence in five continents, CI5plus: IARC CancerBase No. 9 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: [HTTP:// ci5. iarc. fr](http://ci5.iarc.fr). Accessed 24 Nov 2021
8. Omar E. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma--a systematic review. *Head Face Med*. 2015 Mar 25;11:6. DOI: 10.1186/s13005-015-0063-z.
9. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.12.001
10. Piccin A, Tagnin M, Vecchiato C, Al-Khaffaf A, Beqiri L, Kaiser C, et al. Graft-versus-host disease (GvHD) of the tongue and the oral cavity: a large retrospective study. *Int J Hematol*. 2018 Dec;108(6):615-621. DOI: 10.1007/s12185-018-2520-5
11. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N, et al. Oral manifestations of the chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med*. 1984 Aug; = 144(8):15915.doi:10.1001/archinte.1984.00350200087014

12. Mawardi H, Elad S, Correa ME, Stevenson K, Woo SB, Almazrooa S, et al. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Jun;46(6):884-91. DOI: 10.1038/bmt.2011.77.
13. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021 Nov;27(8):1862-1880. DOI: 10.1111/odi.13704
14. Hashimoto K, Nagao T, Koie S, Miyabe S, Saito T. Secondary squamous cell carcinoma of the tongue complicated with bronchiolitis obliterans as a manifestation of graft-versus-host disease following peripheral blood stem cell transplantation. *Case Reports in Hematology*, 6015803. <https://DOI.org/10.1155/2019/6015803>
15. da Silva Junior FC, Odongo FCA, Dulley FL. Células-tronco hematopoéticas: Utilidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2009;31:53–8. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000032>.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016. 5:210. <https://DOI.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
17. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P et al. Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins J, Green S (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. The Cochrane Collaboration; Chapter 12.2.1: The GRADE Approach, Chichester, 2011
18. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1119-26. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7052.
19. Chien SH, Liu CJ, Hong YC, Teng CJ, Hu YW, Shen CC, et al. Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *Br J Cancer.* 2015 Jan 6;112(1):177-84. DOI: 10.1038/bjc.2014.523.
20. Janin A, Murata H, Leboeuf C, Cayuela JM, Gluckman E, Legrès L, et al. Donor-derived oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 2009 Feb 19;113(8):1834-40. DOI: 10.1182/blood-2008-07-171702
21. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS, et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Jan;35(1):51-5. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704706.
22. Au WY, Chan EC, Pang A, Lie AK, Liang R, Yuen AP, et al. Nonhematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and molecular monitoring. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Dec;34(11):981-5. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704674.

23. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):897-904. DOI: 10.1056/NEJM199703273361301.
24. Gündüz M, Özen M, Şahin U, Toprak SK, Civriz Bozdağ S, Kurt Yüksel M, et al. Subsequent malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2017 Jul;31(7). DOI: 10.1111/ctr.12987.
25. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, Sobecks RM, Wang Z, Horowitz MM, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood*. 2011 Jan 6;117(1):326-22. DOI: 10.1182/blood-2010-07-294629.
26. Santarone S, Pepe A, Meloni A, Natale A, Pistoia L, Oliosio P, et al. Secondary solid cancer following hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jan;53(1):39-43. DOI: 10.1038/bmt.2017.214.
27. Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, Kohno A, Maruyama F, Yano K, et al. Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jul;36(2):115-21. DOI:10.1038/sj.bmt.1705020.
28. Santarone S, Natale A, Angelini S, Papalinetti G, Vaddinelli D, Di Bartolomeo A, et al. Secondary oral cancer following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 May;56(5):1038-1046. DOI:10.1038/s41409-020-01147-z.
29. Chen MH, Chang PM, Li WY, Hsiao LT, Hong YC, Liu CY, et al. High incidence of oral squamous cell carcinoma independent of HPV infection after allogeneic hematopoietic SCT in Taiwan. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Apr;46(4):567-72. DOI: 10.1038/bmt.2010.163.
30. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M, et al. Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jan 1;23(1):e23-e29. DOI: 10.4327/medoral.21999
31. Irani S. New Insights into Oral Cancer-Risk Factors and Prevention: A Review of Literature. *Int J Prev Med*. 2020 Dec 30;11:202. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_403_18.
32. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 1175–118; Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 2011; 117: 326–322
33. Levine JE, Paczesny S, Sarantopoulos S. Clinical applications for biomarkers of acute and chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jan;18(1 Suppl):S116-24. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.019
34. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft- versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis*. 2013 May;19(4):327-46. DOI: 10.1111/odi.12028
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for

reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021 Mar 29;18(3):e1003583.
DOI: 10.1371/journal.pmed.1003583

Apêndice 1. Bases de dados e estratégias de busca.

Database	Search strategy	Results Nov 22 2021
PubMed/ Medline	("Mouth Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Mouth Neoplasms"[All Fields] OR "mouth neoplasm"[All Fields] OR "Oral Neoplasm"[All Fields] OR "oral neoplasms"[All Fields] OR "oral cancer"[All Fields] OR "Cancer of the Mouth"[All Fields] OR "Mouth Cancer"[All Fields] OR "Mouth Cancers"[All Fields] OR "Oral Cancers"[All Fields] OR "Cancer of the Mouth"[All Fields] OR "cancer of mouth"[All Fields] OR "oral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "Squamous Cell Carcinomas"[All Fields] OR "Squamous Cell Carcinoma"[All Fields] OR "Squamous Carcinoma"[All Fields] OR "Squamous Carcinomas"[All Fields] OR "Epidermoid Carcinoma"[All Fields] OR "Epidermoid Carcinomas"[All Fields] OR "Planocellular Carcinoma"[All Fields] OR "Planocellular Carcinomas"[All Fields] OR "malignant transformation"[All Fields]) AND ("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MeSH Terms] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[All Fields] OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "Graft vs Host Disease"[MeSH Terms] OR "Graft vs Host Disease"[All Fields] OR "Graft Versus Host Disease"[All Fields] OR "Runt Disease"[All Fields] OR "Graft vs Host Diseases"[All Fields] OR "Homologous Wasting Disease"[All Fields] OR "GvHD"[All Fields] OR "graft versus host reaction"[All Fields] OR "graft vs host reaction"[All Fields] OR "chronic graft versus host disease"[All Fields] OR "mucositis"[MeSH Terms] OR "mucositis"[All Fields] OR "mucosal"[All Fields] OR "oral mucositis"[All Fields] OR "Stomatitis"[MeSH Terms] OR "Stomatitis"[All Fields]) AND ("Prevalence"[MeSH Terms] OR "Prevalence"[All Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR "frequencies"[All Fields] OR "frequence"[All Fields] OR "frequences"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiologic"[All Fields] OR "epidemiological"[All Fields] OR "occurrence"[All Fields] OR "occurrences"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "incidence"[All Fields] OR "incidences"[All Fields] OR "incident"[All Fields] OR "incidents"[All Fields] OR "association" [All Fields])	2,006
Embase	('graft vs host disease'/exp OR 'graft vs host disease' OR 'graft versus host disease'/exp OR 'graft versus host disease' OR 'runt disease'/exp OR 'runt disease' OR 'graft vs host diseases' OR 'homologous wasting disease'/exp OR 'homologous wasting disease' OR 'gvhd'/exp OR 'gvhd' OR 'graft versus host reaction'/exp OR 'graft versus host reaction' OR 'graft vs host reaction'/exp OR 'graft vs host reaction' OR 'chronic graft versus host disease'/exp OR 'chronic graft versus host disease' OR 'mucositis'/exp OR mucositis OR mucosal OR 'oral mucositis'/exp OR 'oral mucositis' OR 'stomatitis'/exp OR stomatitis OR 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation' OR 'allogeneic hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'allogeneic hematopoietic stem cell transplantation') AND ('mouth neoplasms'/exp OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth neoplasm'/exp OR 'mouth neoplasm' OR 'oral neoplasm' OR	2,210

	'oral neoplasms' OR 'oral cancer'/exp OR 'oral cancer' OR 'mouth cancer'/exp OR 'mouth cancer' OR 'mouth cancers' OR 'oral cancers' OR 'cancer of the mouth' OR 'cancer of mouth' OR 'oral squamous cell carcinoma'/exp OR 'oral squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell carcinomas' OR 'squamous cell carcinoma'/exp OR 'squamous cell carcinoma' OR 'squamous carcinoma'/exp OR 'squamous carcinoma' OR 'squamous carcinomas' OR 'epidermoid carcinoma'/exp OR 'epidermoid carcinoma' OR 'epidermoid carcinomas' OR 'planocellular carcinoma'/exp OR 'planocellular carcinoma' OR 'planocellular carcinomas' OR 'malignant transformation'/exp OR 'malignant transformation') AND ('prevalence'/exp OR prevalence OR prevalences OR 'frequency'/exp OR frequency OR frequencies OR frequency OR frequencies OR 'epidemiology'/exp OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR occurrence OR occurrences OR 'incidence'/exp OR incidence OR incidences OR incident OR incidents OR association) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Scopus	TITLE-ABS-KEY("Graft vs Host Disease" OR "Graft Versus Host Disease" OR "Runt Disease" OR "Graft vs Host Diseases" OR "Homologous Wasting Disease" OR "GvHD" OR "graft versus host reaction" OR "graft vs host reaction" OR "chronic graft versus host disease" OR mucositis OR mucosal OR "oral mucositis" OR Stomatitis OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation") AND TITLE-ABS-KEY("Mouth Neoplasms" OR "mouth neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "oral cancer" OR "cancer of the mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "cancer of mouth" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas" OR "malignant transformation") AND TITLE-ABS-KEY(prevalence OR prevalences OR frequency OR frequencies OR frequency OR frequencies OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR occurrence OR occurrences OR incidence OR incidences OR incident OR incidents OR association)	2,809
Web of Science	TS=("Graft vs Host Disease" OR "Graft Versus Host Disease" OR "Runt Disease" OR "Graft vs Host Diseases" OR "Homologous Wasting Disease" OR "GvHD" OR "graft versus host reaction" OR "graft vs host reaction" OR "chronic graft versus host disease" OR mucositis OR mucosal OR "oral mucositis" OR Stomatitis OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation") AND TS=("Mouth Neoplasms" OR "mouth neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "oral cancer" OR "cancer of the mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "cancer of mouth" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas" OR "malignant transformation") AND TS=(prevalence OR prevalences OR frequency OR frequencies OR frequency OR frequencies OR epidemiology OR epidemiologic OR	1,616

	epidemiological OR occurrence OR occurrences OR incidence OR incidences OR incident OR incidents OR association)	
LILACS	("Graft vs Host Disease" OR "Graft Versus Host Disease" OR "Runt Disease" OR "Graft vs Host Diseases" OR "Homologous Wasting Disease" OR "GvHD" OR "graft versus host reaction" OR "graft vs host reaction" OR "chronic graft versus host disease" OR mucositis OR mucosal OR "oral mucositis" OR stomatitis OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "Doença Enxerto-Hospedeiro" OR "Doença de Perda" OR "Doença do Definhamento Homólogo" OR "Enfermedad Injerto contra Huésped" OR "Enfermedad Runt" OR "Enfermedad de Rechazo" OR mucosite OR estomatite OR "Mucosite Oral" OR estomatitis OR "Mucositis Oral" OR "Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas" OR "Transplantação de Células-Tronco Hematopoéticas" OR "Transplantação de Células-Tronco Hematopoéticas" OR "Transplante de Célula-Tronco Hematopoética" OR "Transplante de Célula-Tronco Hematopoética" OR "Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas" OR "Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas" OR "Trasplantação de Célula Madre Hematopoyéticas" OR "Trasplantação de Células Madre Hematopoyéticas") AND ("Mouth Neoplasms" OR "mouth neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "oral cancer" OR "cancer of the mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "cancer of mouth" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas" OR "malignant transformation" OR "Neoplasias Bucais" OR "Cancer Bucal" OR "Cancer Oral" OR "Cancer da Boca" OR "Câncer da Cavidade Bucal" OR "Câncer da Cavidade Oral" OR "Câncer de Boca" OR "Câncer de Cavidade Bucal" OR "Câncer de Cavidade Oral" OR "Neoplasia Bucal" OR "Neoplasia Oral" OR "Neoplasia da Boca" OR "Neoplasia da Cavidade Bucal" OR "Neoplasia da Cavidade Oral" OR "Neoplasia de Boca" OR "Neoplasia de Cavidade Bucal" OR "Neoplasia de Cavidade Oral" OR "Neoplasias Orais" OR "Neoplasias da Boca" OR "Neoplasias da Cavidade Bucal" OR "Neoplasias da Cavidade Oral" OR "Neoplasias de Boca" OR "Neoplasias de Cavidade Bucal" OR "Neoplasias de Cavidade Oral" OR "Tumor Bucal" OR "Tumor Oral" OR "Tumor da Boca" OR "Tumor da Cavidade Bucal" OR "Tumor da Cavidade Oral" OR "Tumor de Boca" OR "Tumor de Cavidade Bucal" OR "Tumor de Cavidade Oral" OR "Tumores Bucais Tumores Orais" OR "Tumores da Boca" OR "Tumores da Cavidade Bucal" OR "Tumores da Cavidade Oral" OR "Tumores de Boca" OR "Tumores de Cavidade Bucal" OR "Tumores de Cavidade Oral" OR "Neoplasias de la Boca" OR "Cáncer de Cavidad Bucal" OR "Cáncer de Cavidad Oral" OR "Cáncer de la Boca" OR "Cáncer de la Cavidad Bucal" OR "Cáncer de la Cavidad Oral" OR "Neoplasia de Cavidad Bucal" OR "Neoplasia de Cavidad Oral" OR "Neoplasia de la Boca" OR "Neoplasia de la Cavidad Bucal" OR "Neoplasia de la Cavidad Oral" OR "Neoplasias Bucales" OR "Neoplasias Orales" OR "Neoplasias de Cavidad Bucal" OR "Neoplasias de Cavidad Oral" OR "Neoplasias de la Cavidad Bucal" OR "Neoplasias de la Cavidad Oral" OR "Tumor de Cavidad Bucal" OR "Tumor de Cavidad Oral" OR "Tumor de la Boca" OR "Tumor de la Cavidad	73

	Bucal" OR "Tumor de la Cavidad Oral" OR "Tumores Bucales" OR "Tumores Orales" OR "Tumores de Cavidad Bucal" OR "Tumores de Cavidad Oral" OR "Tumores de la Boca" OR "Tumores de la Cavidad Bucal" OR "Tumores de la Cavidad Oral" OR "Carcinoma de Células Escamosas" OR "Carcinoma Epidermoide" OR "Carcinoma Escamocelular" OR "Carcinoma Escamoso" OR "Carcinoma Espinocelular" OR "Carcinoma Planocelular" OR "Carcinoma de Células Planas" OR "Carcinomas de Células Escamosas") AND (prevalence OR prevalences OR frequency OR frequencies OR frequence OR frequences OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR occurrence OR occurrences OR incidence OR incidences OR incident OR incidents OR association OR prevalencia OR frequência OR frequências OR epidemiologia OR epidemiológico OR epidemiologica OR ocorrência OR ocorrências OR incidencia OR incidencias OR incidente OR incidentes OR associacion OR associação OR frecuencia OR frecuencias OR ocurrencia OR ocurrencias) AND (db:("LILACS"))	
Livivo	("Graft vs Host Disease" OR "Graft Versus Host Disease" OR "Runt Disease" OR "Graft vs Host Diseases" OR "Homologous Wasting Disease" OR "GvHD" OR "graft versus host reaction" OR "graft vs host reaction" OR "chronic graft versus host disease" OR mucositis OR mucosal OR "oral mucositis" OR Stomatitis OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation") AND ("Mouth Neoplasms" OR "mouth neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "oral cancer" OR "cancer of the mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "cancer of mouth" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas" OR "malignant transformation") AND (prevalence OR prevalences OR frequency OR frequencies OR frequence OR frequences OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR occurrence OR occurrences OR incidence OR incidences OR incident OR incidents)	370
OpenGrey	"hematopoietic stem cell transplantation" OR "graft versus host disease" OR mucositis OR stomatitis AND "oral cancer" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "mouth neoplasm"	91
ProQuest Dissertation and Thesis	noft("Graft vs Host Disease" OR "Graft Versus Host Disease" OR "Runt Disease" OR "Graft vs Host Diseases" OR "Homologous Wasting Disease" OR "GvHD" OR "graft versus host reaction" OR "graft vs host reaction" OR "chronic graft versus host disease" OR mucositis OR mucosal OR "oral mucositis" OR Stomatitis OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation") AND noft("Mouth Neoplasms" OR "mouth neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "oral cancer" OR "cancer of the mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "cancer of mouth" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas" OR "malignant transformation") AND noft(prevalence OR	26

	prevalences OR frequency OR frequencies OR frequency OR frequencies OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR occurrence OR occurrences OR incidence OR incidences OR incident OR incidents)	
Google Scholar	("hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "graft vs host disease" OR "graft versus host disease" OR "GvHD") AND ("malignant transformation" OR "oral cancer" OR "squamous cell carcinoma")	100

Estratégias de busca foram realizadas para cada banco de dados usando combinações de palavras específicas e truncamentos com o apoio de um bibliotecário de ciências da saúde.

Apêndice 2. Artigos excluídos e motivos de exclusão (n=23).

Autor, Ano	Razão da exclusão
1. Araújo et al., 2014.	7
2. Atsuta et al., 2011.	7
3. Chaulagain et al., 2019.	7
4. Cuellar et al., 2020.	7
5. Curtis et al., 2005.	7
6. Delage et al., 2015.	7
7. Douglas et al., 2020.	7
8. Elad et al., 2010.	7
9. Kim et al., 2011.	7
10. Michelis et al., 2014.	7
11. Myoken et al., 2012.	7
12. Ringdén et al., 2014.	7
13. Sakurai et al., 2020.	7
14. Santarone et al., 2019.	7
15. Schaar et al., 2019.	7
16. Shapira et al., 2011.	7
17. Shimoni et al., 2009.	7
18. Shimoni et al., 2013.	7
19. Socié et al., 2012.	7
20. Szeto et al., 2004.	7
21. Tanaka et al., 2017.	7
22. Teh et al., 2012. 22	7
23. Zamora-Ortiz et al., 2014.	7
1. Estudos em pacientes pediátricos; 2. Estudos em pacientes sem histórico de complicações multiorgânicas após transplante alogênico de células hematopoiéticas; 3. Estudos que não utilizam análise histopatológica para confirmação do diagnóstico de células escamosas orais; 4. Estudos com diagnósticos diferentes de carcinoma espinocelular oral; 5. Estudos em animais; estudos in vitro, estudos ex vivo; 6. Estudos que não relataram evolução do paciente (desfecho); ou em que os dados relatados não puderam ser utilizados para analisar a associação entre a DECH e a transformação maligna; ou em que os dados relatados não puderam ser utilizados para analisar a correlação entre a manifestação oral da DECH e a transformação maligna oral; ou aqueles em pacientes inerentemente suscetíveis ao desenvolvimento de câncer, e. Anemia de Fanconi, imunodeficiência congênita e síndrome da imunodeficiência adquirida; ou em cânceres não epiteliais, tais como doença linfoproliferativa pós-transplante; ou malignidade hematológica recidivante com manifestações orais. 7. Resenhas, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros e resumos de conferências, relatos de casos e séries de casos.	

1. Araújo RLF de, Lyko K de F, Funke VAM, Torres-Pereira CC. Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2014;36(1):65–8.
2. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, et al. Risk and Risk Factors of Secondary Solid Cancers After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011 Feb;17(2):S174.
3. Chaulagain CP, Sprague KA, Pilichowska M, Cowan J, Klein AK, Kaul E, et al. Clinicopathologic characteristics of secondary squamous cell carcinoma of head and neck in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplantation*. 2019 Apr 1;54(4):560–6.

4. Cuellar AGG, Lisboa ML, Saquet P, Vieira DSC, Marins L, Santos GPL, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity after chronic graft-versus-host-disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2020 Sep;130(3):e147–8.
5. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers MED, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: An international case-control study. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3802–11.
6. Delage J, Vigouroux S, Tabrizi R, Mohr C, Turlure P, Milpied N. High Incidence of Secondary Malignancies after Reduced Intensity Allo-SCT: Results of a Single-Center Study with Extended Follow-up. *Blood*. 2015 Dec 3;126(23):4353–4353.
7. Douglas CM, Jethwa AR, Hasan W, Liu A, Gilbert R, Goldstein D, et al. Long-term survival of head and neck squamous cell carcinoma after bone marrow transplant. *Head and Neck*. 2020 Nov 1;42(11):1–7.
8. Elad S, Zadik Y, Zeevi I, Miyazaki A, de Figueiredo MAZ, Or R. Oral cancer in patients after hematopoietic stem-cell transplantation: Long-term follow-up suggests an increased risk for recurrence. Vol. 90, *Transplantation*. 2010. p. 1243–4.
9. Kim J, Chung MJ, Lee JH, Choi BO, Chung JS. Second cancers after hematopoietic stem cell transplantation with total body irradiation conditioning regimen in hematologic disorders. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15).
10. Michelis F v., Kotchetkov R, Grunwald RM, Azeem A, Uhm J, Alam N, et al. Incidence of Secondary Malignancies Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single Center Experience. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):1179–1179.
11. Myoken Y, Sugata T, Iwato K. Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft-versus-host disease. Vol. 41, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012. p. 544–6.
12. Ringdén O, Brazauskas R, Wang Z, Ahmed I, Atsuta Y, Buchbinder D, et al. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014 Nov 1;20(11):1777–84.
13. Sakurai M, Mori T, Kato K, Kanaya M, Mizuno S, Shiratori S, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after autologous transplantation: analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Vol. 56, *Bone Marrow Transplantation*. Springer Nature; 2021. p. 1462–6.
14. Santarone S, Pepe A, Meloni A, Natale A, Pistoia L, Oliosio P, et al. Secondary solid cancer following hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;53(1):1–5.
15. Schaar D, Pirs F, Steinberg SM, Parsons-Wandell L, Emanuel M, Flucker S, et al. Factors Associated with Subsequent Cancers in Patients with Moderate or Severe Chronic Graft-Versus-Host Disease after Transplant for Hematologic Malignancy. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):4558–4558.
16. Shapira MY, Resnick IB, Grisariu S, Samuel S, Dray L, Or Hadassah R. Allogeneic stem cell transplantation in elderly patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2011 Apr;46(S1):S301.
17. Shimoni A, Rand A, Shem-Tov N, Hardan I, Volchek Y, Maayaan H, et al. Long-Term Survival and Late Events After Allogeneic Stem-Cell Transplantation with

- Reduced-Intensity Conditioning (RIC) for AML and Mds; Comparable Results with Myeloablative Conditioning. *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):518–518.
18. Shimoni A, Shem-Tov N, Chetrit A, Volchek Y, Tallis E, Avigdor A, et al. Secondary malignancies after allogeneic stem-cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning; the incidence is not reduced. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):829–35.
 19. Socié G, Baker KS, Bhatia S. Subsequent Malignant Neoplasms after Hematopoietic Cell Transplantation. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012 Jan;18(1 SUPPL.): S139–50.
 20. Szeto CH, Shek TWH, Lie AKW, Au WY, Yuen APW, Kwong YL. Squamous cell carcinoma of the tongue complicating chronic oral mucosal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 77, *American Journal of Hematology*. 2004. p. 200–3.
 21. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, Tanaka T, Ito R, Inoue Y, et al. Increased incidence of oral and gastrointestinal secondary cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 52, *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group; 2017. p. 789–91.
 22. Teh JB, Sun C-L, Wilczynski S, Epstein J, Spielberger R, Maghami E, et al. Human Papillomavirus (HPV)-Attributable Subsequent Neoplasms (SNs) After Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) – a Potentially Preventable Outcome. *Blood*. 2012 Nov 16;120(21):605–605.
 23. Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Ponce-de-León S, Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Delgado GJ, Gomez-Almaguer D, et al. Secondary malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning and outpatient conduction. *Hematology*. 2014 Dec 1;19(8):435–40.

Apêndice 3. Registro no PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Risk of oral cancer in patients with Graft-versus-Host disease: A systematic review.

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Not applicable

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

27/07/2021

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

10/12/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO. If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Brunno Santos de Freitas Silva

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Dr Silva

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

brunno.santosfreitas@gmail.com

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Av. Primeira Avenida s/n, Setor Leste Universitário - Goiânia - Goiás - Brasil

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

55 (62) 3434-4394

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás - UFG

Organisation web address:

<https://odonto.ufg.br/>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Dr Brunno Silva. Universidade Federal de Goiás - UFG
Miss Telma Costa Gervazio. Universidade Evangélica de Goiás
Miss Jeane Katuscia Silva. Universidade Federal de Goiás - UFG
Dr Fernanda Paula Yamamoto Silva. Universidade Federal de Goiás - UFG
Dr Maria Alves Garcia Santos Silva. Universidade Federal de Goiás - UFG

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

NONE

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

NOE

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

E – Population: Children with hematopoietic stem cell transplantation adults

C – General population or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation adults without graft-versus-host disease

O - Outcomes: Risk of developing oral cancer

S – Study design: Observational studies

QUESTION:

“What is the risk of oral cancer in patients with Graft-versus-host disease?”

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

Detailed searches of the following electronic bibliographic databases will be performed: PubMed, EMBASE,

LILACS, Web of Science, Scopus and Livivo. Additional grey literature search will be performed using Google Scholar, OpenGrey, and Proquest. The search strategy for each database will comprise specific word combinations and truncations and will be performed with the support of a health sciences librarian. No language or time restrictions will be applied in this review.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search **results**.

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/275933_STRATEGY_20210829.pdf

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

GvHD is reported in patients with hematologic malignancies receiving allogeneic stem cell transplants. They present in acute and chronic forms that usually involve several organs. When GvHD is identified, the oral cavity is involved in 90% of the cases. The main manifestation of GvHD in oral cavity are lichenoid, erythematous, atrophic and ulcerative lesions. Progression to cancer in GVHD-related oral lichenoid lesions has been reported in several case studies (Demarosi et al., 2005; Frydrych et al., 2019; Hashimoto et al., 2019; Mawardi et al., 2011). Multi-system chronic GvHD is apparently related with a significant risk for the development of oral cancer among patients after 1-year post-transplant. However, it is a lack of studies addressing the pooled incidence of malignant transformation of oral mucosa in patients with the oral manifestation of GvHD. Thus, this systematic review aims to clarify the risk of oral cancer in patients with GvHD.

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

~~We will~~ include studies that investigated the incidence of oral cancer in adults with Graft-versus-host disease confirmed with histopathological analysis (gold standard). The study design will include observational

~~Exclusion:~~

1. Studies in pediatric patients.
2. Studies in patients with no history of multi-organ complication after allogeneic hematopoietic cell transplantation.
3. Studies in pediatric patients.

4. Studies that do not use histopathological analysis for the confirmation of oral squamous cell diagnosis.
5. Studies with other diagnosis than oral squamous cell carcinoma.
6. Studies in animals; studies in vitro, studies ex vivo.
7. Studies that did not report patient outcome (outcome); or in which the data reported could not be used to analyze the association between the Graft-versus-host disease with the malignant transformation; or in which the data reported could not be used to analyze the correlation between oral manifestation of GvHD with the oral malignant transformation; or those with patients that are inherently susceptible to developing cancer, e.g. Fanconi anemia, congenital immunodeficiency and acquired immune deficiency syndrome; or in non-epithelial cancers, such as post transplantation lymphoproliferative disease; or relapsed hematological malignancy with oral manifestations.
8. Reviews, letters, personal opinions, book chapters, conference abstracts, case reports and case series.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

GvHD patients that received hematopoietic cell transplantation in the last year.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

General population or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation adults without graft-versus-host disease

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Observational studies (Cohort)

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The histopathological confirmation of oral cancer in patients with GvHD from the baseline to the last available

follow-up.

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

The link between GvHD and oral cancer will be considered significant with Relative risks 1 (CI 95%)

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Not applicable

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Two independent reviewers (1R and 2R) will select the included articles in two phases. Firstly (phase-1), the two reviewers will evaluate the titles and abstracts according to the eligibility criteria; secondly (phase-2), they will view full-texts and select articles by the same criteria as phase-1; then, they will crosscheck all the information found. If disagreements arise, a third reviewer (3R) will participate before a final decision is made of both phases. If important data for the review are missing or unclear, an attempt will be made to contact the study corresponding author to resolve or clarify the problem.

Two independent reviewers (1R and 2R) will collect data from the selected articles. Once selected, they will crosscheck the retrieved information with the third reviewer (3R). The information collected will be: author; type of study; year of publication; country; characteristics of patients (sample size, gender and age); clinical characteristics. Any disagreement will be discussed between them.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

Studies will be evaluated using Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

If quantitative synthesis is appropriate, a method of meta-analysis will be performed using Medcalc.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

It is planned to perform a subgroup analysis according to the duration of oral GvHD, dividing the patients in 15 months and ?15 months, and according to the recipient's age at transplantation.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

Yes

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

Yes

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Yes
Other
No

Health area of the review
Alcohol/substance misuse/abuse
No

Blood and immune system
No

Cancer
Yes

Cardiovascular
No

Care of the elderly
No

Child health
No

Complementary therapies
No

COVID-19
No

Crime and justice
No

Dental
No

Digestive system
No

Ear, nose and throat
No

Education
No

Endocrine and metabolic disorders
No

Eye disorders
No

General interest
No

Genetics
No

Health inequalities/health equity
No

Infections and infestations
No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



International development
No

Mental health and behavioural conditions
No

Musculoskeletal
No

Neurological
No

Nursing
No

Obstetrics and gynaecology
No

Oral health
Yes

Palliative care
No

Perioperative care
No

Physiotherapy
No

Pregnancy and childbirth
No

Public health (including social determinants of health)
No

Rehabilitation
No

Respiratory disorders
No

Service delivery
No

Skin disorders
No

Social care
No

Surgery
No

Tropical Medicine
No

Urological
No

Wounds, injuries and accidents
No

Violence and abuse

No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.
English

There is an English language summary.

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

We intent to publish in one of the respective journals: Oral Diseases, Journal of Oral Pathology & Medicine
or Triple O

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Graft-versus-Host disease; oral cancer; malignant transformation; squamous cell carcinoma; systematic review.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

Not applicable

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

Not applicable

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

Risk of oral cancer in patients with graft-vs-host disease: A systematic review and meta-analysis



Telma Costa Gervazio, DDS,^a Jeane Katiuscia Silva, DDS,^b Karine Evangelista, DDS, MSc, PhD,^c Marcelo Gusmão Paraíso Cavalcanti, DDS, MSc, PhD,^d Maria Alves Garcia Santos Silva, DDS, MSc, PhD,^e Fernanda Paula Yamamoto-Silva, DDS, PhD,^e and Bruno Santos de Freitas Silva, DDS, MSc, PhD^f

Objective. This systematic review was undertaken to determine the risk of oral cancer in patients with chronic graft-vs-host disease (cGvHD).

Study Design. The search was conducted in 6 electronic databases (PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus, and LIVIVO) and gray literature (Google Scholar, Open Gray, and ProQuest) for studies published up to November 2021.

Results. Of the 13 cohorts included in qualitative synthesis, 9 were eligible for the quantitative analysis. The meta-analysis showed that the presence of cGvHD increased the risk of developing oral cancer (risk ratio [RR] = 2.78; 95% CI, 1.27–6.08; $I^2 = 46\%$; $P = .01$). A subgroup meta-analysis revealed a higher risk of oral cancer in Asian samples exposed to cGvHD (RR = 2.50; 95% CI, 1.54–4.04; $I^2 = 0\%$; $P = .0002$), which was not seen in the pooled analysis of European samples ($P = .24$). The overall methodological quality of most studies included was “good.” The cumulative evidence (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) was considered moderate and of very low confidence for Asian and European studies, respectively.

Conclusions. Patients with cGvHD resulting from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation run an increased risk of developing oral cancer. Hence, it is recommended that patients with cGvHD be monitored to allow for the early detection and treatment of secondary malignant disease. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2022;133:650–662)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), an effective procedure used for the treatment of malignant and nonmalignant hematological disorders,¹ is associated with a wide range of complications, such as secondary cancers, graft-vs-host disease (GvHD), late infections, sexual and fertility concerns, cardiovascular complications, end-stage renal disease, bronchiolitis obliterans, xerophthalmia, xerostomia, and avascular necrosis. One of the most important of these is GvHD,^{2–4} because this condition seems to predispose to secondary neoplasms, such as oral squamous cell carcinoma (OSCC).^{5–7}

GvHD, the major cause of morbidity and mortality of transplant survivors,³ usually affects various organs,⁸ but in more than 80% of cases the oral cavity is involved.⁹ This condition is characterized by acute

(aGvHD) and chronic (cGvHD) forms, the former presenting classical inflammatory features, emerging within 100 days after transplantation,^{8,9} whereas the latter has an autoimmune/lichenoid appearance, with distinct oral manifestations, including oral pain, lichenoid lesions or atrophy, and erythema of the buccal and labial mucosa.¹⁰ The recognition and management of these changes could be crucial for identifying patients at risk of developing negative outcomes,¹¹ especially that of an OSCC.^{5–7}

Multisystem cGvHD is related to a significant risk of patients developing oral cancer 1 year after transplantation, with the progression of oral lesions to OSCC being reported in several studies.^{11–13} Based on this potential risk of malignant transformation, the last workshop of the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer in 2020 included cGvHD in the group of oral potentially malignant disorders, which is a “group of lesions and conditions characterized by a variably increased risk of developing cancers of the oral cavity.”¹² Despite this classification, studies are lacking on the pooled incidence of the malignant transformation

^aPostgraduate student, School of Dentistry, Evangelical University of Goiás, Anápolis, Goiás, Brazil.

^bPostgraduate student, Department of Stomatologic Sciences, School of Dentistry, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

^cPostdoc Fellow, Department of Stomatologic Sciences, School of Dentistry, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

^dProfessor of Oral Radiology, Department of Stomatology, School of Dentistry, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil.

^eProfessor of Oral Medicine, Department of Stomatologic Sciences, School of Dentistry, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

Corresponding author: Bruno Santos de Freitas Silva E-mail address: brunno_santos@ufg.br

Received for publication Dec 28, 2021; returned for revision Jan 27, 2022; accepted for publication Feb 12, 2022.

© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

2212-4403/\$-see front matter

<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.02.002>

Statement of Clinical Relevance

This systematic review shows increased risk of oral squamous cell carcinoma among allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients with chronic graft-vs-host disease, suggesting that they should be monitored to allow early detection and treatment of secondary oral malignant disease.

of oral mucosa in patients with the manifestation of cGvHD, and also its occurrence in different geographic regions. This systematic review was therefore undertaken to address the following focused question: What is the risk of patients with cGvHD developing OSCC?

MATERIALS AND METHODS

Eligibility criteria

Observational studies were eligible for inclusion in the present review if they covered the incidence of oral cancer in patients with cGvHD after allogeneic HSCT, according to the PECOS framework:

P = Population: Allogeneic HSCT patients

E = Exposure: cGvHD

C = Comparison: General population or allogeneic HSCT patients without GVHD

O = Outcomes: Development of oral cancer

S = Study design: Observational (cohort) studies

No language or time restrictions were imposed in this review.

The following exclusion criteria stipulated that certain studies could not be included: (1) studies on patients with no history of multiorgan complications after allogeneic HSCT; (2) studies not using histopathologic analysis for the confirmation of OSCC diagnosis; (3) studies with a diagnosis other than OSCC; (4) studies on animals, in vitro studies, and ex vivo studies; (5) studies that did not report patient outcome or studies in which the data reported could not be used to analyze the association between GvHD and malignant transformation, or studies in which the data reported could not be used to analyze the correlation between the oral manifestation of GvHD and oral malignant transformation, or those on patients inherently susceptible to developing cancer (for example, Fanconi anemia, congenital immunodeficiency and acquired immune deficiency syndrome), or those on nonepithelial cancers, such as posttransplantation lymphoproliferative disease, or relapsed hematological malignancy with oral manifestations; (6) reviews, letters, personal opinions, book chapters and conference abstracts, case reports, and case series.

Information sources and search strategy

Detailed individual strategies with specific word combinations and truncations for each of the following 6 databases were performed: PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus, and LIVIVO (Supplemental Appendix S1). Additional gray literature was accessed using Google Scholar, Open Grey, and ProQuest. For Google Scholar, the search was restricted to the first 100 results. A hand search and expert consultations were also undertaken. All searches were performed up to November 2021. References were stored and managed using reference

management software EndNote Web (Thomson Reuters, Toronto, Canada), and duplicates were excluded using Rayyan software (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar).¹⁴

Study selection

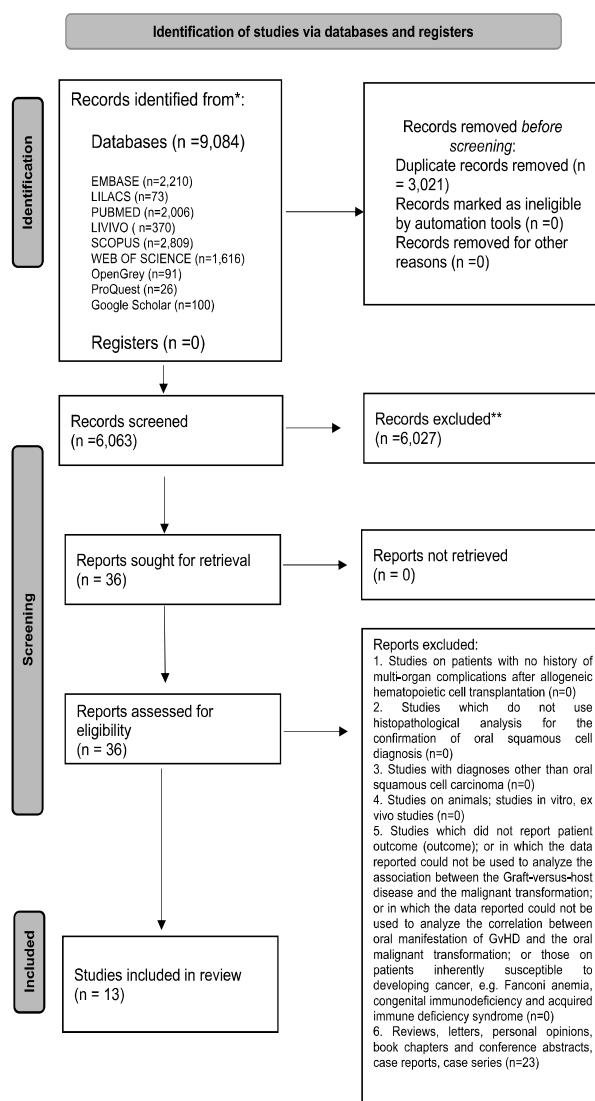
Study selection was carried out in 2 phases. In phase 1, 2 independent reviewers (T.C.G. and J.K.S.) used the eligibility criteria to review all identified electronic database references by their titles and abstracts. Disagreements regarding the eligibility of the references were resolved by a third author (B.S.F.S.) with expertise in oral medicine. In phase 2, the same 2 authors (T.C.G. and J.K.S.) independently assessed the full text of each article screened and applied the inclusion and exclusion criteria. A manual search of reference lists of the studies selected was then carefully assessed. Disagreements between the 2 authors were initially resolved by discussion. When consensus was not reached, a third author (B.S.F.S.) was involved in making a final decision, which was based on the full text of the publication. Details of the search selection and identification process are presented in Figure 1. Reasons for the exclusion of articles are presented in detail in Supplemental Appendix S2. In both phases, Rayyan Application¹⁴ was used to warrant the blind selection process.

Data collection process and data extraction

Two reviewers (T.C.G. and J.K.S.) independently collected the data from the articles selected. The reviewers crosschecked the retrieved information with the third reviewer (B.S.F.S.). The following information was extracted: study characteristics (first author name, year, country), study design, sample characteristics (sample size, sex, age at entry), findings (follow-up, outcome, risk ratio, 95% confidence interval), and main conclusions (Table 1). When the required data were incomplete or not available and could not be derived from the reported values, attempts were made to contact the authors to obtain the missing information.

Risk of bias assessment (methodological quality)

The methodological quality assessment of each study was independently evaluated by 2 reviewers (T.C.G. and J.K.S.) using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for nonrandomized studies. The overall quality score ranging from 0 to 9 stars was applied, considering the following domains: selection of cohorts, comparability of cohorts, and assessment of outcome. A third reviewer (B.S.F.S.) was consulted to resolve any disagreement.



Adapted from: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al., The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. Doi:10.1136/bmj.n7

Fig. 1. Flowchart of literature search and selection criteria adapted from Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Effect measures

Associations between cGvHD and the risk of oral cancer were the main outcome and were assessed by risk ratios (RRs) and their 95% confidence intervals (CIs).

Synthesis methods

The pooled RRs (95% CIs) were obtained by a random effects model to estimate the association between GvHD and the risk of oral cancer. The meta-analyses

Table 1. Summary of descriptive characteristics of articles included

Study, country	Sample (N) (male/female)	Age at entry to study (y) mean (SD)	Sample Follow-up (mo)	Exposed patients (with GvHD) description	None-exposed patients (without GvHD) description	Rate of oral malignant transformation among exposed patients	Rate of oral malignant transformation among unexposed patients	Age at oral cancer diagnosis of exposed patients (y)	Interval between HSCT and oral malignant transformation (mo)	RR/Hazard OR (95% CI)	Other secondary malignancies after HSCT	Main conclusions	Newcastle- Ottawa quality score
Asatsuma et al. ⁶ Japan	17,545 10,386 males 7149 females	16-19: 1399 patients 20-29: 3506 patients 30-39: 3787 patients 40-49: 4167 patients 50-59: 3549 patients >60: 1137 patients	—	7193	10,351	39	25	—	12-48 mo: 15 patients 5-9 y: 27 patients 120 mo or more: 21 patients	RR 1.4 limited GvHD (0.6-2.9) and 2.9 extensive GvHD (1.6-5.1)	Esophagus (41); stomach (16); colon (27); straight (6); liver (8); gallbladder (6); pancreas (9); lung (19); skin (13); breast (7); uterine cervix (7); uterine body (5); ovary (3); prostate (3); bladder (4); brain or nervous system (7); kidney (2); thyroid (4).	Patients with a his- tory, active dis- ease, or cGvHD should be seen for their increased risk of developing secondary cancer, as well as elderly patients	9
Au et al. ²⁰ China	615 317 males 224 females	35.5 (18.65)	41 mo average (1-164)	aGvHD 133 cGvHD 167	315	2	0	51 and 53 y	37 and 70 mo	—	lung (1) stomach (1), ovary (1), liver (2), esophagus (1) and breast (1)	The study was unable to provide infor- mation on the association between GvHD and increased risk of oral cancer due to the small sam- ple size	9
Chen et al. ²⁷ Taiwan	170 72 females 98 males	<20: 29 patients 21-40: 110 patients 41-60: 31 patients 31 y average (15-68)	14.1 y (range, 5.1-23.3 y) 59 mo	cGvHD 82 (67 GvHD limited and 15 GvHD extensive) aGvHD 34	88 chronic patients 135 acute patients	5	0	—	120 mo (5.2-20.8 y)	RR 15.374 Multivariate Analy- sis (2166-59,875)	Breast cancer (1), ovarian cancer (1) and esophageal cancer (1)	GvHD presents itself as an important risk factor for the development of oral cancer. Oral evaluation is rec- ommended for patients who received HSCT and are carriers of GvHD	9

(continued on next page)

Table 1. Continued

Study, country	Sample (N) (male/female)	Age at entry to study (y) mean (SD)	Sample follow-up (mo)	Exposed patients (with cGVHD) description	Nonexposed patients (without cGVHD) description	Rate of oral malignant transformation among exposed patients	Rate of oral malignant transformation among unexposed patients	Interval between HSCT and oral malignant transformation (mo)	RR/cGVHD (95% CI)	Other secondary malignancies after HSCT	Main conclusions	Newcastle- Ottawa quality score
Chien et al. ¹⁷ Taiwan	2544 1439 males 1105 females	32 y (average) (20-45)	53.5 mo (average)	751	1739	13	—	12-60 mo: 4 patients 60-120 mo: 15 patients 40-59: 13 patients >120 mo: 7 patients >60: 2 patients	Univariate HR 2.31 (0.97-5.51) multivariate HR 2.19 (0.91-5.27)	Cancer of the digestive system, lungs, and mediastinum	The study was unable to show strength of association between cGVHD and patients who received HSCT	9
Curtis et al. ²¹ United States	19,229 7851 females 11,378 males	25.5 y (average)	41 mo (average)	7310 with aGVHD 3262 with cGVHD	8657	9	5	—	RR aGVHD 1.7 RR cGVHD 6.0	Colon (1); straight (2); liver (3); lung (2); breast (7); cervix (1); uterine body (1); testicles (2); brain and nervous system (11); thyroid (8); bones (5); connective tissue (4); skin melanoma (11); others (5)	cGVHD is strongly associated with an increased risk of developing OSCC	9
Gunduz et al. ²² Turkey	979	33 y (5-71)	112 mo (range: 3-322 mo)	401	264	2	1	78.3 mo	>1 y of RR cGVHD 7.1 (2.3-22.5)	Larynx (2); breast (1); adrenal cortex (1); pancreas (1); lung (1); oropharynx (1); neurogenic sarcoma (1); nasal basal cell cancer (1)	cGVHD with more than 1 y of disease is a factor associated with the development of secondary malignancies	8
Hasegawa et al. ¹⁹ Canada	557 309 males 248 females	27.4 y	95-384 mo	—	—	7	0	95 mo	HR cGVHD 1.08 (0.51-2.31) HR aGVHD 0.97 (0.47-2.00)	Squamous cell skin cancer (4); basal cell skin cancer (5); breast cancer (4); hematologic cancer (4); others (11)	The study did not show a statistically significant difference between cGVHD and the development of secondary cancer; however, it recommends monitoring of affected patients	9

(continued on next page)

Table 1. Continued

Study, country	Sample (N) (male/female)	Age at entry to study (y) mean (SD)	Sample follow-up (mo)	Exposed patients (with cGvHD) description	NoneExposed patients (without cGvHD) description	Rate of oral malignant transformation among exposed patients	Rate of oral malignant transformation among unexposed patients	Age at oral cancer diagnosis of exposed patients (y)	Interval between HCT and oral malignant transformation (mo)	RR/HR/OR (95% CI)	Other secondary malignancies after HCT	Main conclusions	Newcastle Ottawa quality score
Junin et al. ¹⁸ France	26	—	5-22 y	4	—	4	—	—	Case 1: 264 mo Case 2: 156 mo Case 3: 60 mo Case 4: 84 mo	—	—	It was not possible to establish an association between cGvHD and oral cancer	1
Leisenring et al. ¹⁹ United States	4810 2047 females 2763 males	31.3 y (average)	—	—	—	—	—	48.9 y (average)	75 mo	HR: cGvHD 3.0 (1.9-4.9) HR: aGvHD grade 0-1: 1.0 aGvHD grade 2-4: 1.5 (1.0-2.4) RR: 12.7 (6-59.1)	95 patients developed squamous cell carcinoma	cGvHD acts as a modifying risk factor for the development of SCC	8
Majumdar et al. ²³ United States	4318 1903 females 2415 males	<10-270 patients 10-19: 499 patients 20-29: 836 patients 30-39: 1157 patients 40-49: 1094 patients >50: 462 patients	—	1679	2549	10	1	44 y (average)	72 mo	—	Esophagus (6); colon (3); lung (1); skin (4); soft tissue (3); breast (9); uterine cervix (3); prostate (2); testicles (1); kidney (1); hypopharynx (1); bladder (1); brain and nervous system (4); adrenal gland (1); others (5)	cGvHD has an increased risk factor for the development of secondary malignancies, especially those of the oral cavity	9
Sanmarone et al. ²⁴ Italy	122 61 males 61 females	10 y (range, 1-29)	24 y (range, 4-34)	cGvHD 20 (12 in limited and 8 in extensive involvement)	102	3	0	33 y	Case 1: 161 mo Case 2: 107 mo Case 3: 254 mo	—	Uterine cervix (1); parotid (1); colonic (1); thyroid (1); Merkel carcinoma (1)	It was not possible to establish an association between cGvHD and oral cancer. Monitoring and clinical follow-up of patients after HCT is suggested	9
Sanmarone et al. ²⁵ Italy	908 498 males 410 females	1-18: 254 patients 19-50: 473 patients 51-71: 181 patients	204 mo	aGvHD 870 cGvHD 767	141	10	2	47 y	162 months/year (average)	—	—	Patients with oral cGvHD and long-term cGvHD are at increased risk of developing OSCC	8

(continued on next page)

Table 1. Continued

Study, country	Sample (N) (male/female)	Age at entry to study (y) mean (SD)	Sample follow-up (mo)	Exposed patients (with cGvHD) description	Nonexposed patients (without cGvHD) description	Rate of oral malignant transformation among exposed patients	Rate of oral malignant transformation among nonexposed patients	Age at diagnosis of oral cancer patients (y)	Interval between HSCT and oral malignant transformation (mo)	RR/OR (95% CI)	Other secondary malignancies after HSCT	Main conclusions	Newcastle- Ottawa quality score
Shimada et al. ²⁵ Japan	809 485 males 324 females	34 y (15-70)	5.3 y (range, 1.0-19.9 y)	aGvHD 343 cGvHD 263	203	7	0	40 y (average)	Case 1: 84 mo Case 2: 36 mo Case 3: 68 mo Case 4: 39 mo Case 5: 41 mo Case 6: 73 mo Case 7: 139 mo	RR 2.9 (1.1-7.2)	Uterus (2); gastric (2); straght (1); esophagus (3); cervical (2); breast (1); colon (1)	cGvHD is associated with the develop- ment of secondary malignancies in the oral cavity	9

cGvHD, graft-vs-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; RR, risk ratio; OR, odds ratio; cGvHD, chronic graft-vs-host disease; aGvHD, acute graft-vs-host disease; OSCC, oral squamous cell carcinoma.

were conducted using Review Manager (RevMan) software (version 5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Statistical heterogeneity across the studies was calculated using Cochran's Q method and the value of I^2 . We considered substantial heterogeneity when $P < .05$ in the Q and the I^2 value was greater than 75%. Subgroup analyses were performed to examine the influence of study location on the primary results.

Reporting bias assessment

The reporting bias was assessed by the symmetry of funnel plots.

Certainty assessment

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) instrument¹⁵ was used to assess the evidence quality of the pooled studies. GRADE evaluation was based on study design, risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, risk of publication bias, and magnitude of the effect. According to the domains mentioned, the quality of evidence was classified as high, moderate, low, and very low.

RESULTS

In phase 1, a total of 9084 articles was screened for inclusion from the 6 electronic databases used for the research. After removing duplicates, 6063 remained for assessment of title and abstract. No studies from the gray literature were selected for analysis because they did not fulfill the inclusion criteria or had previously been identified in main databases. In phase 2, 36 studies were selected for full-text reading; 1 additional study was selected for a full-text detailed assessment after searching the reference lists of the 36 previously selected studies. Of the 13 articles included in qualitative synthesis, 9 were eligible for quantitative analysis. Four studies were not included in the quantitative analysis due to a lack of information regarding the malignant transformation rate of oral mucosa among exposed and nonexposed patients with cGvHD¹⁶ or for not providing sufficient information to estimate the RR.¹⁷⁻¹⁹ The selection process for the studies and reasons for excluding articles in phase 2 are presented in Figure 1 and Supplemental Appendix S2, respectively.

Study characteristics

Of the 13 articles included for qualitative analyses, 8 reported the incidence of secondary malignancies in patients after HSCT.^{17,19-25} 3 focused on the incidence of oral cancer in these patients,^{18,26,27} 1 described the incidence of oral/esophageal cancer,⁶ and 1 investigated nonmelanoma skin and mucosal cancers after HSCT.¹⁶ These studies used a retrospective cohort study design

to investigate the risk of oral cancer in patients who presented cGvHD in samples from Asia (Japan,^{6,25} China,²⁰ Taiwan^{17,27}), North America (United States,^{16,21} Canada¹⁹), and Europe (Turkey,²² France,^{18,23} and Italy^{24,26}). Sample sizes ranged from 26 to 19,229, with a pooled number of 52,653 participants. Of the studies included, 11 informed the male/female ratio, presenting an estimated proportion of 1.5:1. Samples were obtained from specialized transplant centers,^{16,18,20,22,24,26,27} national transplant databases,^{6,17,19,25} and international transplant databases,^{21,23} and the mean follow-up period of the cohorts ranged from 41 to 288 months. The myeloablative conditioning regimen of the transplant patients varied from total-body radiation delivery,^{6,16,19,21,22,24-27} total-body radiation combined with immunosuppressant drugs,^{6,16,18,21,27} to immunosuppressant drugs only without a radiation regimen.^{6,16,21,23} GvHD prophylaxis consisted of cyclosporine alone, methotrexate alone, cyclosporine combined with methotrexate, or other combinations.^{6,16-27} One study provided no information about the conditioning regimen or GvHD.¹⁷ Eleven studies informed the number of patients who presented GvHD, which yielded a total of 20,017 patients.^{6,17,20,21,23-27} Of these, 6 presented the distribution between patients with aGvHD and cGvHD.^{20,21,24-26} A total of 12 studies did not clarify how the diagnosis of cGvHD was made. Only Chien et al.¹⁷ mentioned that the diagnosis of cGvHD was made by an experienced hematologist. The studies compared the cumulative rate of patients exposed to cGvHD developing secondary cancer with that of nonexposed patients. Atsuta et al.,⁶ Hasegawa et al.,¹⁹ Shimada et al.,²⁵ Chien et al.,¹⁷ Majhail et al.,²³ and Curtis et al.²¹ also compared the risk of patients undergoing HSCT of developing secondary cancer with that of the general population. The time lapse between HSCT and oral malignant transformation ranged from 12 to 264 months. The descriptive characteristics of the studies included are summarized in Table 1.

Risk of bias in studies (methodological quality)

Overall, the methodological quality of most studies included was “good” according to a score that considered a rate between 0 and 9.^{6,16,17,19-24,26,27} One study presented limitations in terms of selection process, comparability of risk factors, and assessment of outcome¹⁸ and was classified as “poor” quality. The methodological quality assessment is described in detail in Table 2.

Synthesis of results

A random effects meta-analysis was performed and the pooled RR of 9 studies was calculated.^{6,20-27} A difference was seen between the risk of oral cancer in patients with cGvHD and those without cGvHD. This

Table 2. Qualitative analysis of each cohort study included using detailed Newcastle-Ottawa Scale.

Study	Selection			Comparability		Outcome		Total quality score	
	Representativeness of exposed cohort	Selection of nonexposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome	Study	Representativeness of exposed cohort	Selection of nonexposed cohort	Ascertainment of exposure	
Atsuta et al. ⁶	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Au et al. ²⁰	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Chen et al. ²⁷	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Chien et al. ¹⁷	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Curtis et al. ²¹	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Gunduz et al. ²²	1	0	1	1	1	1	1	1	Good (8)
Hasegawa et al. ¹⁹	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Janin et al. ¹⁸	0	0	0	0	0	0	0	0	Poor (1)
Leisenring et al. ¹⁶	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (8)
Majhail et al. ²³	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Santarone et al. ²⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)
Santarone et al. ²⁶	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (8)
Shimada et al. ²⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	Good (9)

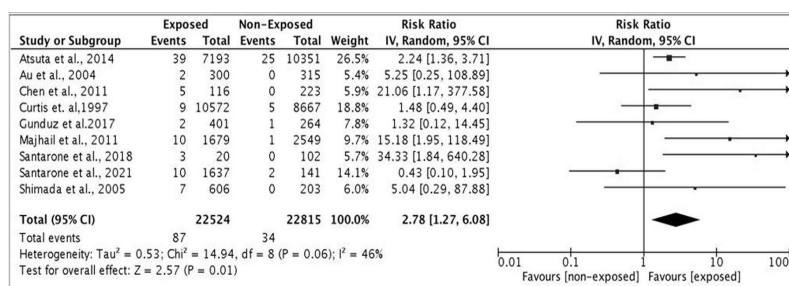


Fig. 2. Forest plot with the overall relative risk for oral cancer in patients exposed or nonexposed to chronic graft-vs-host disease.

meta-analysis showed that the presence of cGvHD increases the risk of developing oral cancer (RR = 2.78; 95% CI, 1.27-6.08; $I^2 = 46\%$; $P = .01$; Figure 2). A moderate heterogeneity between the studies was found ($\tau^2 = 0.53$; $\chi^2 = 4.94$; $df = 8$; $P = .06$; $I^2 = 46\%$).

Subgroup meta-analyses were performed to evaluate the association between cGvHD and oral cancer in patients at different geographic locations (Figure 3). The studies were divided into 2 subgroups, Asia and Europe. The incomplete data on cGvHD exposure in the Hasegawa et al. study precluded the pooled analysis in the North America reports.^{19,21} The Asian samples presented significant differences in the risk of oral cancer between patients exposed and those not exposed to cGvHD, whereas the presence of cGvHD significantly increased the risk of oral cancer (RR = 2.50; 95% CI, 1.54-4.04; $P = .0002$; $I^2 = 0\%$). The heterogeneity between the Asian studies was low, as represented by

$\tau^2 = 0.00$, $\chi^2 = 2.73$, $df = 3$, $P = .43$, and $I^2 = 0\%$. There were no differences between patients exposed and those not exposed to cGvHD in the European samples ($P = .24$). The European studies were substantially heterogeneous ($\tau^2 = 3.31$, $\chi^2 = 11.45$, $df = 3$, $P = .010$, $I^2 = 74\%$) and presented significant inconsistency (95% CI, 0.43-28.71) and no difference between the risk of cGvHD and that of non-cGvHD.

Reporting biases

A potential publication bias was detected, represented by an asymmetric plot (Figure 4).

Certainty of evidence

The cumulative evidence was assessed according to the GRADE criteria, dividing the outcomes into 2 subgroups: (1) Asian samples and (2) European samples. In the Asian samples, the evidence was considered moderate when the risk of developing oral cancer in

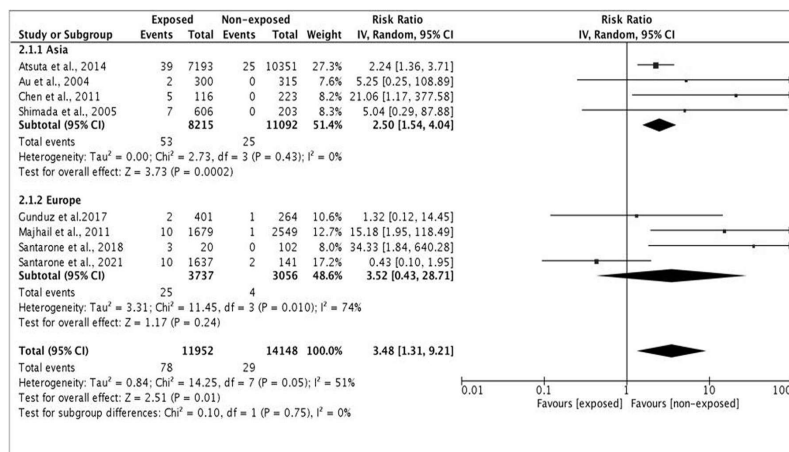


Fig. 3. Forest plot from subgroup meta-analyses presenting the association of chronic graft-vs-host disease and oral cancer in patients at different geographical locations (Asia and Europe).

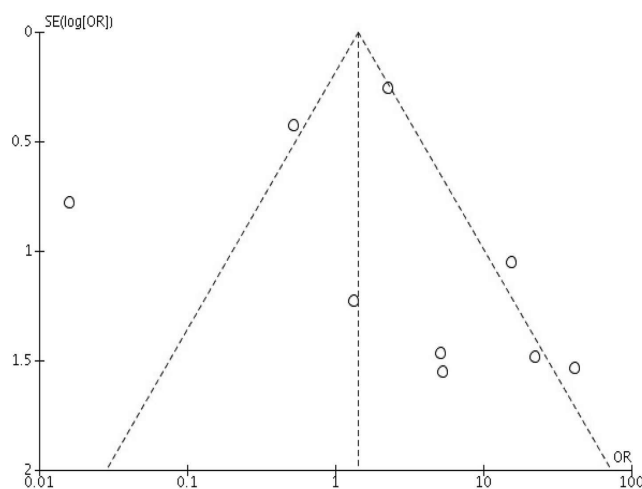


Fig. 4. Funnel plot generated to assess potential publication bias.

patients exposed to cGvHD was compared to that of nonexposed patients and considered very low in the European samples. In terms of the outcomes of the Asian study, risk of bias, inconsistency, and indirectness were judged as not serious, whereas imprecision was considered a serious concern. In the European samples, inconsistency and imprecision seriously affected the overall quality of evidence. There was substantial heterogeneity in the European studies, which considerably affected the limited level of evidence. A detailed evidence appraisal is presented in Supplemental Appendix S3.

DISCUSSION

Previous observational studies have suggested that the oral cavity is a noticeable high-risk cancer site in patients undergoing HSCT, especially in those with cGvHD.^{6,17,21,27} The present systematic review and meta-analysis demonstrates that patients with cGvHD undergoing HSCT have a higher overall risk of developing oral cancer in comparison with patients not exposed to this condition. This increased risk was also observed in relation to the geographic region of the samples. It is noteworthy that the demographic characteristics of oral cancer among distinctive populations are different in terms of etiologic factors, particularly that of tobacco use, which is usually higher in Asian countries.²⁸ There are other additional risk factors that could be related to oral cancer in different populations, such as alcohol consumption, betel chewing, and human papillomavirus (HPV) infection.²⁹ Thus, the contrast in oral malignant transformation rates related

to cGvHD in Asian and European samples found here shows that cGvHD should not be considered the only source of oral cancer in patients undergoing HSCT. However, in the present meta-analysis, it was not possible to analyze the impact of confounding factors in oral cancer progression in patients with cGvHD.

In the qualitative analyses of the present report, it was seen that oral cancer in patients with cGvHD has a predilection to males, which is a conventional trend of OSCC.⁷ However, it was noted that this tendency is less significant in patients with cGvHD than in the general oral cancer population (2.3:1 male/female rate).⁷ It was not possible to assess other trends of oral cancer, such as the oral site of the occurrence and patient ethnicity. Regarding HPV status, only 1 of the studies selected evaluated the presence of HPV in OSCC specimens from patients undergoing HSCT. None of the OSCC samples presented HPV infection, but all were from patients with cGvHD.²⁷ So, the effect of other etiologic factors associated with OSCC on patients undergoing HSCT remains unclear.

Although the cause is still unknown, there is an assumption that the susceptibility to oral cancer in patients with cGvHD undergoing HSCT could result from long-term immunologically mediated injury of oral mucosa by T cells, which may predispose them to genomic instability and subsequent malignant transformation. This risk could also be influenced by immunodeficiency related to the prolonged immunosuppressant therapy used to control cGvHD.¹¹ The myeloablative conditioning regimens before HSCT per se, such as total-body irradiation and/or chemotherapy, can affect

the risk of secondary solid malignancies in transplanted patients.³⁰ Because all samples included in the quantitative analyses were submitted to either 1 or a combination of 2 of the regimens mentioned, that probably influenced the pooled risk of developing oral cancer presented here. However, cGvHD appears to be an additional risk factor for patients submitted to HSCT, because several studies included in this review showed higher malignant transformation rates in patients exposed to this disorder. This reinforces the importance of lifelong screening strategies for oral cancer in patients undergoing HSCT, especially those who present cGvHD at some point.

It is reasonable to include patients at risk for cGvHD in the screening strategies for oral cancer, because the cGvHD diagnosis is not always objective.³¹ Such at-risk patients could include elderly recipients, donor/recipient HLA mismatch, unrelated donors, those with peripheral blood stem cell source, donor lymphocyte infusion, and history of previous aGvHD.³² Despite the importance of these risk factors in the stratification of risk of cGvHD, and theoretically in the presumption of risk of oral cancer, unfortunately, it was not possible to assess individual patient information in terms of these risk factors for cGvHD.

In 2020, the World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Oral Cancer included cGvHD in the group of oral potentially malignant disorders, based on the apparent increased risk of malignant progression of the oral manifestation of cGvHD (lichenoid lesions).¹² Although several studies have reported on the development of oral cancer in patients with cGvHD, this study is the first to present a pooled analysis of the risk of malignant progression in relation to cGvHD to support the WHO classification. According to a large Japanese cohort of 17,545 patients, both the limited and extensive types of cGvHD present a risk for the development of oral cancer compared with the general population.⁶ In the current meta-analysis, differences in the oral cancer rates between these 2 expressions of cGvHD, including the oral manifestation of cGvHD, could not be investigated, because these data were lacking in most of the studies included in this review. Although this information could contain valuable indications for oral cancer prevention, the results of the present analyses suggest that, in general, cGvHD should be considered a significant risk for oral cancer.

The information provided in the present systematic review and meta-analysis was obtained from 52,653 patients from different countries in 9 published cohorts, with overall methodological quality considered “good.” This scenario could provide a more reliable estimation and make our results more broadly generalizable. Future research should include adjusting the

confounding factors for oral cancer and greater care should be taken to avoid the duplication of data when the study is based on unified registry databases. It is also hoped that the risk of oral cancer between limited and extensive types of cGvHD will be assessed.

Limitations

In this review, a similar risk of oral cancer was seen in studies from different continents, but the higher heterogeneity in European studies and the scarcity of American studies and their incomplete data could have compromised the external validity of our results. The mean follow-up time of transplanted patients seems to have been sufficient to monitor the occurrence of malignant transformation in the cohorts, but many studies did not present the standard deviation, thereby making it difficult to exclude the influence of the magnitude of the time variable. Another possible source of bias was the risk of duplicated data in the present meta-analysis, because the samples in 6 of the 9 studies included in the qualitative analyses were obtained from registries from local, national, or international databases. All studies selected involved a retrospective analysis of HSCT, in which the controlling of confounding factors is a recognizable source of bias. In most studies, the criteria used to establish the diagnosis of cGvHD were not clearly described. The possibility of publication bias was not excluded. According to the GRADE criteria, the cumulative evidence obtained from observational studies was considered of very low confidence in European studies.

Protocol and registration

This systematic review was reported based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020³³ and the respective protocol was registered at the Prospective Register of Systematic Reviews under registration number CRD42021275933.

CONCLUSION

After analyzing the literature, it could be concluded that the risk of patients with cGvHD resulting from allogeneic HSCT developing cancer is increased. Based on this information, it is recommended that transplant recipients and patients with cGvHD be monitored to allow for the early detection and treatment of secondary malignant disease.

CRediT AUTHOR STATEMENT

Telma Costa Gervazio - design, editing and data review
Jeane Katiuscia Silva - design and drafting
Kaique Leite de Lima - drafting
Karine Evangelista - drafting
Marcelo Gusmão Paraíso Cavalcanti - drafting

Maria Alves Garcia Santos Silva - editing and data review

Fernanda P. Yamamoto-Silva - design, editing and data review

Brunno Santos de Freitas Silva - design, editing and data review

FUNDING

This study was partly funded by grants from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq #424009/2018-8).

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.oooo.2022.02.002.

REFERENCES

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813-1826.
2. Majhail NS, Tao L, Bredeson C, et al. Prevalence of hematopoietic cell transplant survivors in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1498-1501.
3. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29:2230-2239.
4. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10:220-227.
5. Heydari K, Shamshirian A, Lotfi-Foroushani P, et al. The risk of malignancies in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020;22:1825-1837.
6. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol*. 2014;25:435-441.
7. Ferlay J, Colombet M, Bray F. *Cancer Incidence in Five Continents, C15plus: IARC CancerBase No. 9*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 Available at: <http://ci5.iarc.fr>. Accessed November 24, 2021.
8. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:389-401.e1.
9. Piccin A, Tagnin M, Vecchiato C, et al. Graft-versus-host disease (GvHD) of the tongue and the oral cavity: a large retrospective study. *Int J Hematol*. 2018;108:615-621.
10. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, et al. Oral manifestations of the chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med*. 1984;144:1591-1595.
11. Mawardi H, Elad S, Correa ME, et al. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:884-891.
12. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021;27:1862-1880.

13. Hashimoto K, Nagao T, Koie S, Miyabe S, Saito T. Secondary squamous cell carcinoma of the tongue complicated with bronchiolitis obliterans as a manifestation of graft-versus-host disease following peripheral blood stem cell transplantation. *Case Rep Hematol*. 2019;2019:6015803.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
15. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, et al. Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, UK: The Cochrane Collaboration; 2011.
16. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24:1119-1126.
17. Chien SH, Liu CJ, Hong YC, et al. Use of azathioprine for graft-versus-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *Br J Cancer*. 2015;112:177-184.
18. Janin A, Murata H, Leboeuf C, et al. Donor-derived oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2009;113:1834-1840.
19. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:51-55.
20. Au WY, Chan EC, Pang A, et al. Nonhematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and molecular monitoring. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:981-985.
21. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336:897-904.
22. Gündüz M, Özen M, Şahin U, et al. Subsequent malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [e-pub ahead of print]. *Clin Transplant*. 2021. <https://doi.org/10.1111/ctr.12987>. Accessed November 20, 2021.
23. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood*. 2011;117:316-322.
24. Santarone S, Pepe A, Meloni A, et al. Secondary solid cancer following hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:39-43.
25. Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, et al. Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:115-121.
26. Santarone S, Natale A, Angelini S, et al. Secondary oral cancer following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1038-1046.
27. Chen MH, Chang PM, Li WY, et al. High incidence of oral squamous cell carcinoma independent of HPV infection after allogeneic hematopoietic SCT in Taiwan. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:567-572.
28. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, et al. Oral cancer: a multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23:e23-e29.
29. Irani S. New insights into oral cancer-risk factors and prevention: a review of literature. *Int J Prev Med*. 2020;11:202.
30. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113:1175-1183.

31. Levine JE, Paczesny S, Sarantopoulos S. Clinical applications for biomarkers of acute and chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(Suppl):S116-S124.
32. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis*. 2013;19:327-346.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18:e1003583.