



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

LARISSA ROSA SANTANA RODRIGUES

**RISCO E PREVALÊNCIA DE CÂNCER ORAL EM PACIENTES COM
DIFERENTES TIPOS DE LÚPUS ERITEMATOSO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

RISK AND PREVALENCE OF ORAL CANCER IN PATIENTS WITH
DIFFERENT TYPES OF LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SYSTEMATIC
REVIEW AND META-ANALYSIS

GOIÂNIA
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Larissa Rosa Santana Rodrigues

3. Título do trabalho

RISCO E PREVALÊNCIA DE CÂNCER ORAL EM PACIENTES COM DIFERENTES TIPOS DE LÚPUS ERITEMATOSO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Brunno Santos De Freitas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 08:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Larissa Rosa Santana Rodrigues, Discente**, em 24/03/2024, às 09:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4453276** e o código CRC **FDBD697C**.

LARISSA ROSA SANTANA RODRIGUES

**RISCO E PREVALÊNCIA DE CÂNCER ORAL EM PACIENTES COM
DIFERENTES TIPOS DE LÚPUS ERITEMATOSO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**RISK AND PREVALENCE OF ORAL CANCER IN PATIENTS WITH
DIFFERENT OF LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SYSTEMATIC REVIEW
AND META-ANALYSIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás (UFG), como requisito para obtenção do título de mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Clínica Odontológica

Linha de pesquisa: Alterações do Sistema Estomatognático

Orientador: Professor Doutor Brunno Santos de Freitas Silva

GOIÂNIA

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Rodrigues , Larissa Rosa Santana

Risco e prevalência de câncer oral em pacientes com diferentes tipos de lúpus eritematoso: uma revisão sistemática e metanálise [manuscrito] / Larissa Rosa Santana Rodrigues . - 2024.

82 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Brunno Santos de Freitas Silva .

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Odontologia (FO), Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Goiânia, 2024.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Lúpus Eritematoso Cutâneo . 2. Lúpus eritematoso discoide. 3. Lúpus eritematoso sistêmico . 4. Manifestações bucais . 5. Carcinoma de células escamosas . I. Silva , Brunno Santos de Freitas , orient. II. Título.

CDU 616.314



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº **276** da sessão de Defesa de Dissertação de **Larissa Rosa Santana Rodrigues**, que confere o título de Mestra em **Odontologia**, na área de concentração em **Clínica Odontológica**.

Aos **dois dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e quatro**, a partir das **catorze horas**, no **auditório da Faculdade de Odontologia**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada **“RISCO E PREVALÊNCIA DE CÂNCER ORAL EM PACIENTES COM DIFERENTES TIPOS DE LÚPUS ERITEMATOSO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”**. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Brunno Santos de Freitas Silva (PPGO/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Maria Alves Garcia Santos Silva (PPGO/UFG)**, membro titular interno; Professora Doutora **Lorena Rosa Silva (FACMAIS)**, membro suplente externo. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Brunno Santos de Freitas Silva**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **dois dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e quatro**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

Não houve



Documento assinado eletronicamente por **Brunno Santos De Freitas Silva**, **Professor do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 08:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lorena Rosa Silva**, **Usuário Externo**, em 11/04/2024, às 14:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Alves Garcia Santos Silva**, **Usuário Externo**, em 12/04/2024, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4453268** e o código CRC **74743C54**.

Referência: Processo nº 23070.002401/2024-51

SEI nº 4453268

AGRADECIMENTOS

Antes de qualquer coisa, agradeço a Deus por ter me sustentado até aqui, os caminhos da pós-graduação stricto sensu são árduos, inúmeros são os obstáculos encontrados, sem a força divina e a intercessão de Maria santíssima jamais teria chegado ao final.

À aos meus pais, **Roberto Rodrigues Ferreira** e **Eliane Rosa Santana Rodrigues**, que tanto me apoiaram e incentivaram, sendo meus exemplos de honestidade e integridade. Meu esposo, **Ênico Qualhato Silva**, por tanto companheirismo e cumplicidade. A amizade, o carinho, as orações, o amor e a paciência foram meu alicerce.

Agradeço de maneira especial meu orientador **Brunno Santos de Freitas Silva**, por ter confiado e acreditado em mim, sem seus ensinamentos e orientação não seria capaz de concluir essa jornada. Professor íntegro, honesto e acima de tudo competente.

À professora **Fernanda P. Yamamoto-Silva** por me acompanhar e aconselhar nessa jornada, todo carinho e atenção foram cruciais.

A todos os professores que fizeram parte de minha jornada no Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Goiás, por tanto conhecimento e experiência compartilhada.

Às professoras **Maria Alves Garcia Santos Silva** e **Karine Evangelista Martins Arruda** pela determinação em ensinar revisão sistemática bem como metanálise.

À todos meu amigos e colegas pela parceria e cumplicidade, em especial, Alessah Fernandes, Cecília Raquel, Maria Gabriella, Felipe, Angela, Débora, Reuber, Lorena, Kaique e Eleazar.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de fomento.

RESUMO

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença autoimune que pode se manifestar de forma sistêmica e/ou cutânea, com várias apresentações clínicas, sendo algumas delas: lúpus eritematoso sistêmico (LES) e lúpus eritematoso discoide (LED). As formas LES e LED são as que apresentam, comumente, maiores riscos de malignização, incluindo câncer oral, justificando assim a revisão desta entidade na última atualização do grupo de desordens orais potencialmente malignas (DOPMs). Mais de 40% dos pacientes com LES apresentam manifestações orais, sendo elas: úlceras orais, lesões liquenoides, lesões leucoplásicas, placas, petéquias, placas ceratóticas elevadas, púrpura e áreas eritematosas. A literatura apresenta diversas controvérsias quanto a relação entre LE e câncer oral, por isso vários estudos epidemiológicos têm sido realizados. Com o objetivo de avaliar o risco e a prevalência de câncer oral em pacientes com LES ou LED foi feita uma revisão sistemática da literatura com metanálise. Esta revisão seguiu as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses*), inicialmente, foram feitas pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scopus, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus e Livivo e, Google Scholar e ProQuest, sem restrições de linguagem ou data da publicação. A leitura dos estudos foi conduzida em duas fases, de forma independente, em que três revisores, primeiramente, avaliaram os títulos e resumos de 3580 estudos, e, posteriormente, realizaram a leitura completa de 28 trabalhos para a realização da inclusão dos estudos conforme os critérios de elegibilidade. Ao final das fases um e dois, oito estudos foram incluídos para extração dos dados e análise qualitativa, sendo dois estudos transversais e seis coortes. O risco de viés foi realizado com auxílio da ferramenta de avaliação crítica JBI (Joanna Briggs Institute) para estudos transversais analíticos e estudos de coorte. Os estudos transversais analíticos foram analisados separadamente dos coortes, e, coincidentemente, os participantes dos estudos transversais tinham LED, e os dos coortes LES. Por meio da análise quantitativa dos dados, a prevalência agrupada de câncer oral em pacientes com LED foi de 10% (IC 95%; 0,03-0,13; $I^2 = 59\%$; $p = 0,12$). O risco combinado indicou um risco significativamente aumentado de câncer oral em pacientes com LES (RR = 2,69; 95% CI, 1,75-4,16; $I^2 = 0\%$; $P = 0,78$) em comparação com a população em geral. A presente revisão evidencia que pacientes com LES/LED têm risco aumentado de desenvolvimento câncer oral, e que as manifestações orais destas

entidades são multiformes. Indivíduos com LES/LED devem ser acompanhados de perto para monitoramento das manifestações orais do LES/LED, e para detecção e tratamento precoce do câncer oral quando oportuno.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Cutâneo; Lúpus Eritematoso Discoide; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Manifestações Bucais; Carcinoma de Células Escamosas

ABSTRACT

Lupus erythematosus (LE) is an autoimmune disease that can manifest itself systemically and/or cutaneous, with several clinical presentations, some of which are: systemic lupus erythematosus (SLE) and discoid lupus erythematosus (DLE). The SLE and DLE forms are those that commonly present the highest risk of malignancy, including oral cancer, thus justifying the review of this entity in the latest update of the group potentially malignant oral disorders (DOPMs). More than 40% of patients with SLE present oral manifestations, including: oral ulcers, lichenoid lesions, leukoplasia lesions, plaques, petechiae, elevated keratotic plaques, purpura and erythematous areas. The literature presents several controversies regarding the relationship between LE and oral cancer, which is why several epidemiological studies have been carried out. With the aim of evaluating the risk and prevalence of oral cancer in patients with SLE or DLE, a systematic review of the literature with meta-analysis was carried out. This review followed the recommendations of PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses), initially, searches were carried out in the following databases: PubMed, Scopus, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus and Livivo and, Google Scholar and ProQuest, without restrictions on language or publication date. The reading of the studies was conducted in two phases, independently, in which three reviewers, first, evaluated the titles and abstracts of 3580 studies and, subsequently, carried out the complete reading of 28 works to include the studies according to the criteria pre-defined eligibility criteria. At the end of phases one and two, eight studies were included for data extraction and qualitative analysis, two of which were cross-sectional studies and six were cohorts. The risk of bias was carried out using the JBI critical assessment tool (Joanna Briggs Institute) for analytical cross-sectional studies and cohort studies. The analytical cross-sectional studies were analyzed separately from the cohorts, and, coincidentally, participants in the cross-sectional studies had DLE, and those in the SLE cohorts. Through quantitative data analysis, the pooled prevalence of oral cancer in patients with DLE was 10% (95% CI; 0.03-0.13; I² = 59%; p = 0.12). The pooled risk indicated a significantly increased risk of oral cancer in patients with SLE (RR = 2.69; 95% CI, 1.75-4.16; I² = 0%; P = 0.78) compared to general population. The present review shows that patients with SLE/DLE have an increased risk of developing oral cancer, and that the oral manifestations of these entities are multiform. Individuals with SLE/DLE should be closely monitored to monitor the oral

manifestations of SLE/DLE, and for early detection and treatment of oral cancer when appropriate.

Keywords: Lupus Erythematosus, Cutaneous; Lupus Erythematosus, Discoid; Lupus Erythematosus, Systemic; Oral Manifestations; Carcinoma, Squamous Cell.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Resumo das manifestações orais do LES	18
Figura 2. Fluxograma PRISMA 2020 para pesquisa e seleção dos estudos em revisões sistemáticas	29
Figura 3. Gráfico de semáforo da avaliação do risco de viés dos estudos transversais analíticos utilizando a ferramenta específica elaborada pelo JBI	39
Figura 4. Gráfico de semáforo da avaliação do risco de viés dos estudos de coortes utilizando a ferramenta específica elaborada pelo JBI	40
Figura 5. Gráfico de floresta ilustrando o risco relativo geral de câncer oral em pacientes expostos ou não expostos ao lúpus eritematoso sistêmico	41
Figura 6. Gráfico de floresta ilustrando a prevalência de câncer oral em pacientes com lúpus eritematoso discoide	41
Figura 7. Gráfico de funil criado para avaliar possíveis vieses de publicação	42
Figura 8. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos usando a ferramenta GRADE	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição do acrônimo PECOS para a revisão sistemática	21
Tabela 2. Artigos excluídos e as razões para exclusões após leitura completa (n=20)	31
Tabela 3. Resumo das características descritivas dos artigos incluídos	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC: carcinoma de células escamosas

DOPMs: desordens orais potencialmente malignas

LE: lúpus eritematoso

LEC: lúpus eritematoso cutâneo

LECS: lúpus eritematoso cutâneo subagudo

LED: lúpus eritematoso discoide

LEID: lúpus eritematoso induzido por drogas

LES: lúpus eritematoso sistêmico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Lúpus eritematoso sistêmico	14
2.2 Lúpus eritematoso discoide	15
2.3 Diagnóstico do lúpus eritematoso	15
2.4 Tratamento do lúpus eritematoso	16
2.5 Manifestações orais do lúpus eritematoso	17
2.6 Transformação maligna das manifestações orais do lúpus eritematoso	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo geral	20
3.2 Objetivos específicos	20
4 METODOLOGIA	21
4.1 Pergunta de pesquisa	21
4.2 Critérios de elegibilidade	21
4.3 Informações de busca	22
4.4 Estratégia de busca	23
4.5 Seleção dos estudos	24
4.6 Extração dos dados	25
4.7 Avaliação do risco de viés e aplicabilidade	25
4.8 Síntese dos resultados	27
4.9 Métodos estatísticos (Metanálise)	27
4.10 Avaliação de viés de relatório	28
4.11 Avaliação de certeza da evidência	28
5 RESULTADOS	29
5.1 Seleção dos estudos	29
5.2 Extração dos dados	32
5.3 Risco de viés dos estudos	39
5.4 Síntese dos resultados	40
5.5 Vieses de relatórios	41
5.6 Certeza da evidência	42
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
APÊNDICE	55
ANEXO	69

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença autoimune, que pode se manifestar de forma sistêmica e/ou cutânea. A etiologia é uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais, hormonais e etnia. (BLAKE; DANIEL, 2019). O lúpus eritematoso tem algumas variantes clínicas, sendo elas: lúpus eritematoso sistêmico (LES), lúpus eritematoso cutâneo (LEC) (incluindo lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS), lúpus eritematoso discoide (LED), lúpus eritematoso de início infantil, lúpus eritematoso neonatal, lúpus eritematoso induzido por drogas (LEID) (HANNON et al., 2021). O LES é caracterizado por crises intermitentes, imprevisíveis e está associado a danos irreversíveis aos órgãos, resultando em uma alta taxa de incapacidade funcional e orgânica (MERRILL et al., 2018; TIAN et al., 2022).

O LED é uma doença autoimune, crônica, de etiologia desconhecida, que é considerada uma variação clínica do lúpus eritematoso, caracterizada por manifestações em pele, com ou sem envolvimento sistêmico (HANNON et al., 2021). As manifestações clínicas típicas são atrofia central, pequenas placas brancas queratinizadas com bordas elevadas, estrias brancas radiais e telangiectasias (MERRILL et al., 2018). A cavidade oral é acometida em 20% dos casos dos pacientes com LED (SERPICO et al., 2007), o que pode representar um risco adicional ao paciente, por ser tratar de uma lesão, aparentemente, relacionada ao desenvolvimento do carcinoma de células escamosas (CEC) (FERNANDES et al., 2015).

Em sua última classificação das DOPMs, a Organização Mundial de Saúde (OMS) atualizou a entidade LEO quanto ao risco de desenvolvimento de CEC (ARVANITIDOU et al., 2018; WARNAKULASURIYA et al., 2021). Na classificação de 2007 (WARNAKULASURIYA et al., 2007), apenas o LED era considerado uma DOPM, especificadamente, com risco de transformação maligna nos casos no lábio, na nova atualização (WARNAKULASURIYA et al., 2021), tanto o LES quanto o LED são mencionados, independentemente da localização intraoral. As DOPMs são um grupo de lesões ou desordens do epitélio com risco aumentado de transformação maligna, apresentando, em conjunto, uma prevalência mundial de cerca de 4,5% (IOCCA et al., 2020).

A prevalência das manifestações orais varia de acordo com o tratamento e o estágio da doença (ALIKO et al., 2010). As manifestações orais ocorrem em mais de 40% dos pacientes com LES, e podem impactar fortemente na saúde bucal e na qualidade de vida dos pacientes (BENLI et al., 2021). Anormalidades no exame oral são comumente observadas em pacientes com lúpus, no entanto, o exame oral é muitas vezes negligenciado. Existem relatos de casos na literatura de CEC relacionados as manifestações orais do LE (ARVANITIDOU, 2018; FERNANDES et al., 2015; HARPER et al., 2010), enfatizando a importância da identificação e o monitoramento do lúpus oral. Por isso, os pacientes devem ser encorajados a consultar seu clínico geral regularmente para exame da mucosa oral, e assim, potencializar a detecção dessas e de outras lesões orais (MENZIES et al, 2017).

O lúpus oral é relatado como assintomático em 25% dos casos (SCHIODT et al., 1978). As manifestações orofaciais são frequentemente subdiagnosticadas, e os seus sintomas são muitas vezes mascarados por outros sintomas sistêmicos (ABRÃO et al., 2016; CORRÊA et al., 2018). As lesões podem ocorrer em diferentes sítios da cavidade oral, variando em tamanho e forma, como placas e manchas na região de palato, língua, lábios e mucosa (ABRÃO et al. 2016). De maneira geral as manifestações incluem úlceras orais, lesões liquenoides, lesões leucoplásicas, placas, petéquias, placas ceratóticas elevadas, púrpuras e áreas eritematosas (PETRI et al., 2012; GRIMALDO-CARJEVSCHI et al., 2011).

A abordagem terapêutica para o LES varia desde a administração de antimaláricos, anti-inflamatórios esteroides e glicocorticoides, além da combinação de agentes imunossupressores convencionais, até terapias direcionadas como o anticorpo monoclonal recombinado IgG1 λ humanizado (Belimumab) (HANNON et al., 2021). As estratégias terapêuticas existentes para o LES visam controlar as manifestações da doença, minimizando os danos relacionados tanto pela atividade da doença, quanto pelos efeitos adversos dos próprios medicamentos (BENLI et al., 2021).

O LES apresenta risco aumentado de 18% para neoplasias malignas em diversos órgãos e tecidos, podendo também estar relacionado ao CEC oral

(CLARKE et al., 2021). O risco de transformação maligna pode ser impulsionado por vários mecanismos, incluindo a atividade da doença do LES; terapia imunomoduladora e imunossupressora; perfis de autoanticorpos; fatores ambientais, genéticos ou virais, entretanto, as evidências sobre essas bases etiológicas ainda estão em evolução (CLARKE et al., 2021). Nas últimas décadas vários estudos têm investigado a relação entre LE e câncer (CAO et al., 2015), na tentativa de estabelecer uma relação clara e direta entre eles.

Zhang e *cols.* em uma revisão sistemática com metanálise de 48 estudos de coorte, com aproximadamente 247,575 participantes (2022), sugeriram um aumento no risco de câncer em pacientes com LES (RR=1,62), entretanto nenhuma associação significativa foi observada entre LES e cânceres de estômago, colorretal, retal, lábio, cavidade oral e faringe, mama, ovário, útero, próstata, melanoma e cérebro. Todavia, Bae e *cols.*, que acompanharam 21.016 pacientes com LES e 105.080 controles pareados por idade e sexo sem LES por 7 anos (2019), identificaram um risco significativamente maior em pacientes com LES de desenvolverem câncer oral (OR=2,501), não havendo diferença de risco entre homens e mulheres, mas com maior risco de transformação maligna em pacientes mais jovens (<40anos) (OR=1,606).

Como mencionado, a relação entre LE e câncer é muito complexa, existem diversas controvérsias na literatura em relação a este tema, muitos estudos observacionais realizados apresentam vieses de diagnóstico do próprio lúpus e das manifestações orais. Revisões sistemáticas sobre lúpus e câncer já foram conduzidas, contudo, nenhuma delas avaliou diretamente a incidência/prevalência de câncer oral em pacientes com LES e LED. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo responder à seguinte pergunta focada de pesquisa “Qual é o risco e a prevalência de pacientes com LED ou LES desenvolverem câncer oral?”.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico é definido como uma doença autoimune inflamatória crônica e complexa, caracterizada por crises intermitentes e imprevisíveis, com períodos de exacerbação e remissão dos sintomas (MERRILL et al., 2018; FORTUNA et al., 2013). A prevalência global do LES é estimada em 43,7 casos por 100.000 pessoas, e, curiosamente, em alguns países esta doença é mais prevalente ainda: Emirados Árabes (166,95 por 100.000 pessoas), Barbados (163,31 por 100.000 pessoas), Cuba (149,9 por 100.000 pessoas) e Brasil (147,37 por 100.000 pessoas) (TIAN et al., 2022). Frequentemente, o LES está associado a danos irreversíveis aos órgãos, resultando em alta taxa de incapacidade (MERRILL et al., 2018). Antígenos nucleares e citoplasmáticos são atacados pelos autoanticorpos produzidos, causando assim danos sistêmicos (NARVÁEZ ,2020; KIRIAAKIDOU et al., 2020). Qualquer órgão pode ser afetado, contudo, os mais atingidos são as articulações, pele, pulmões, coração, sistema nervoso, vasos sanguíneos e fígado (FORTUNA et al., 2013; ISLAM et al., 2020).

A etiologia do LES é desconhecida, contudo, alguns mecanismos fisiopatológicos que podem estar envolvidos no desencadeamento da doença são evidentes, como fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (FORTUNA et al., 2013; WEINSTEIN et al., 2021). Muitos estudos afirmam que a etnia pode influenciar no curso da doença, assim indivíduos afro-americanos e hispânicos são mais suscetíveis ao LES (FORTUNA et al., 2013; MAIDHOF et al., 2012). A doença autoimune em questão manifesta-se com maior frequência no final da segunda para o início da terceira década de vida (MAIDHOF et al 2012), sendo cerca de 90% da população mulheres em período fértil (DORNER et al., 2019), com prevalência global estimada em 78,73 casos por 100.000 mulheres (TIAN et al., 2022). O mecanismo genético parece influenciar muitas vezes na suscetibilidade ao LES, pois muitas mulheres com parentes com LES apresentam risco ligeiramente maior de desenvolver a doença (FORTUNA et al., 2013).

A sintomatologia da doença envolve alguns sinais e sintomas constitucionais, como fadiga, febre e perda de peso antes do diagnóstico (MAIDHOF et al 2012). As manifestações orais podem ser uma das primeiras a aparecer, por isso devem ser

conhecidas pelos cirurgiões-dentistas (GARCÍAS-RÍOS et al., 2022). O LES está associado a várias comorbidades, dentre elas alguns tipos específicos de cânceres, o que torna o manejo do LES um desafio ainda maior (KAUL et al., 2016).

2.2 Lúpus eritematoso discoide

Quanto as variantes clínicas do LE existem aquelas predominantemente cutâneas, dentre elas o LED caracterizado pelo caráter crônico, e o LEC e o LECS caracterizados pelo aspecto agudo da doença (HANNON et al., 2021). O LED é uma doença autoimune crônica, que afeta principalmente a pele da região maxilofacial e o lábio, e mesmo após vários tratamentos apresenta um longo curso clínico (RANGINWALA et al., 2012; JESSOP et al., 2009). Cerca de 10-15% dos pacientes com diagnóstico inicial de LED podem evoluir para o LES (PETERSEN et al., 2017).

O grande desafio desta variante clínica do LE é o seu potencial de evoluir para CEC (HARPER et al., 2010; KIM et al., 2013; FERNANDES et al., 2015; LIU et al., 2011), por isso da inclusão desta entidade no grupo das DOPMs pela OMS (KRAMER et al., 1978; WARNAKULASURIYA et al., 2021). A prevalência de LED foi relatada como inferior a 5 a cada 10.000 indivíduos (JEMEC et al., 2009), e cerca de 20% dos casos de LED apresentam envolvimento oral (SERPICO et al., 2007).

2.3 Diagnóstico do lúpus eritematoso

A história da evolução no método de diagnóstico do LES é marcada por falta de consenso e aceitação universal (VALE, GARCIA, 2023). Os primeiros critérios de diagnóstico foram propostos em 1971 pela *American College of Rheumatology* (ACR), depois revisados em 1997 (TAN et al., 1982; PETTY, FLOYD, HENDERSON, 2020). Em 2012 a *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) criou outro sistema de classificação dos critérios de diagnóstico para o LES (PETRI et al., 2012). Recentemente, em 2019, a ACR em conjunto com a *European League Against Rheumatism* (EULAR) propôs um novo sistema de classificação dos critérios de diagnóstico para o LES (ARINGER et al., 2020). O diagnóstico é baseado na avaliação clínica especializada das manifestações da doença e na presença dos critérios de classificação (GARCÍAS-RÍOS et al., 2022). A nova classificação conta com 11 critérios de diagnóstico, sendo de maneira geral avaliado: presença de

úlceras orais, erupções cutâneas discoides e na região malar, fotossensibilidade, artrite não erosiva, alterações hematológicas, imunológicas, renais e distúrbios neurológicos, pleurite ou pericardite e anticorpo antinuclear positivo (ANEXO A) (BENLI et al., 2021; GARBETT et al., 2017). O diagnóstico é feito com o preenchimento de pelo menos 4 desses 11 critérios, o que reforça a importância do exame oral para detecção precoce das manifestações orais (GARBETT et al., 2017).

O diagnóstico do LEC teve como pioneiro o modelo proposto por *Gilliam* e *Sontheimer*, em 1981, que diferenciava as lesões cutâneas do LE em específicas e inespecíficas (VALE, GARCIA, 2023). Em 2013, utilizando o método Delphi foi proposto para o LED critérios de diagnóstico exclusivamente clínicos, levando em consideração parâmetros com diferentes scores para as lesões cutâneas, como: cicatriz atrófica, localização no pavilhão auricular, preferência pela região de cabeça e pescoço, discromia, ceratose folicular e tampões corneanos, coloração eritematosa e violácea (ELMAN et al, 2020). Nesse modelo de diagnóstico, uma pontuação ≥ 5 garante 84.1% de sensibilidade, e 75.9% de especificidade, e a pontuação ≥ 7 garante 73.9% de sensibilidade, e 92.9% de especificidade (ELMAN et al, 2020). Em 1984, Schiodt (SCHIODT et al., 1984) propôs alguns critérios (cinco) para o diagnóstico histopatológico do LED oral, dentre eles a presença de hiperqueratose com tampões queratóticos, atrofia, edema na lâmina própria, infiltrado inflamatório profundo e depósitos justaepiteliais espessos, irregulares, ou contínuos positivos para PAS (Ácido Periódico de Schiff). Este modelo diagnóstico para o LED oral apresenta 92% de sensibilidade e 96% de especificidade contra o líquen plano oral e a leucoplasia para a presença de dois ou mais dos cinco critérios presentes.

2.4 Tratamento do lúpus eritematoso

O tratamento tem como objetivo prevenir a morbidade e mortalidade dos pacientes, uma vez que eles morrem principalmente de complicações a longo prazo (BENLI et al., 2021). A terapia medicamentosa para o LE varia muito, podem ser usados imunossupressores convencionais (ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina) com evidência para o metotrexato com resposta clínica completa nos

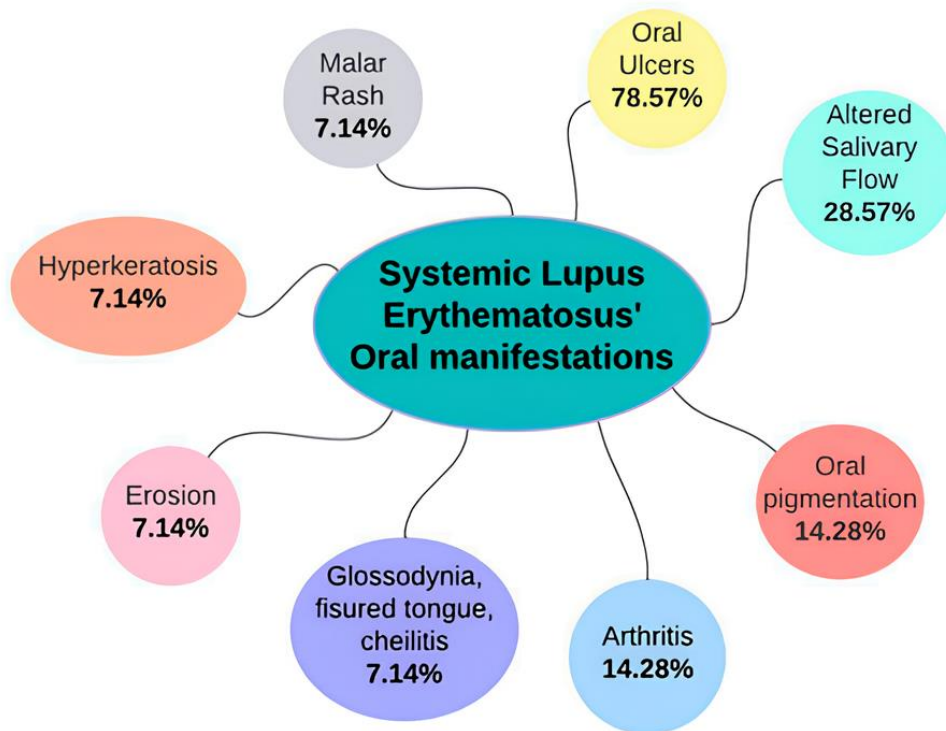
casos de erupções discoides e malares (HANNON et al., 2021). A administração de antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina) é recomendada em quase todos os casos, pois leva a uma redução dos quadros de exacerbação clínica dos sinais e sintomas (HANNON et al., 2021). Ocorre ainda o uso de corticosteroides tópicos e sistêmicos, antibióticos, bloqueadores de canais de cálcio, luz ultravioleta (UV), glicocorticoides, inibidores de calcineurina, hormônios, agentes imunomoduladores, e até terapias direcionadas como o anticorpo monoclonal recombinado IgG1λ humanizado (Belimumab) (HANNON et al., 2021; BENLI et al., 2021).

2.5 Manifestações orais do lúpus eritematoso

As manifestações orais do LE podem ser os primeiros sinais e sintomas da doença a aparecer, no geral, elas são mais frequentes nos subtipos cutâneo/dicoide, mas podem ocorrer em qualquer variante da doença (GARCÍAS-RÍOS et al., 2022). Cerca de 42,8% dos pacientes com LES podem apresentar manifestações orais (DHABHAI et al., 2005). As alterações têm uma distribuição assimétrica, podem ser lesões bem demarcadas eritematosas, redondas ou irregulares, atróficas ou ulceradas (RODSAWARD et al., 2017; CRINCOLI et al., 2020), ou ainda vesicobolhosas (GARCÍAS-RÍOS et al., 2022). Algumas outras manifestações orofaciais como xerostomia, disfagia e hipossalivação podem ocorrer (GARCÍAS-RÍOS et al., 2022).

As manifestações clássicas são as placas brancas com zona central de eritema, tangenciadas por estrias ceratóticas na periferia (LOURENÇO et al., 2007). O diagnóstico diferencial inclui entidades orais como líquen plano, pênfigo e sífilis, uma vez que clinicamente estas lesões se assemelham (GARCÍAS-RÍOS et al., 2022). A localização mais frequente é a região do palato duro, seguido do palato mole e vermelhão do lábio inferior (ZAKERI et al., 2012; NOVAK et al., 2018), . Um grupo de pesquisadores (GARCÍAS-RÍOS et al., 2022) sintetizaram as manifestações orais mais prevalentes do LES em uma figura, como segue abaixo (Figura 1) .

Figura 1. Resumo das manifestações orais do LES.



Fonte: Garcías-Ríos et al., 2022.

2.6 Transformação maligna das manifestações orais do lúpus eritematoso

Para o LED a transformação maligna parece ocorrer com maior frequência em pacientes idosos (> 60 anos) do sexo feminino, na região de lábio inferior, entretanto, isso pode estar relacionado à exposição ao sol (LIU et al, 2011). O risco estimado para todas as malignidades é de 1,18, porém, para algumas doenças malignas em locais específicos, como na mucosa oral, este risco não é claro (CLARKE et al., 2021). Vários fatores são levados em consideração quando se diz respeito a transformação maligna de manifestações orais do LE, como o tabagismo que pode ser considerado um fator etiológico significativo para o desenvolvimento de câncer, idade, gatilhos ambientais e fatores genéticos subjacentes (SONG et al., 2018). Um estudo de caso-controle realizado com 14842 pacientes em Taiwan analisou o risco de desenvolvimento de malignidade, e no total 330 pacientes tiveram câncer (HSU et al., 2017).

Vários mecanismos podem explicar o desenvolvimento de câncer em

pacientes com LES. Indivíduos com LES apresentam defeitos básicos funcionais nas células imunológicas, impedindo a remoção de células aberrantes, o que eventualmente pode contribuir para o aumento do risco de câncer (HEMMINKI et al., 2012a). Por outro lado, drogas imunossupressoras podem potencializar a desregulação imunológica e aumentar ainda mais o risco de desenvolvimento de câncer oral (HEMMINKI et al., 2012b). Alguns estudos relataram a existência de várias moléculas coestimuladoras, como OX40L e CTLA4, que podem desempenhar papéis cruciais tanto na patogênese da doença quanto na carcinogênese (HEMMINKI et al., 2012c) (HEMMINKI et al., 2012d). Além disso, como elemento linfo regulador fundamental de magnitude da resposta imune, o CTLA4 predispõe os indivíduos a distúrbios de crescimento e/ou progressão tumoral sob expressão extraordinária, e acelera a formação e/ou manifestação de distúrbios autoimunes inflamatórios sob expressão comprometida (SONG et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o risco e a prevalência de câncer oral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e/ou discoide.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar o risco/prevalência de transformação maligna das manifestações orais do lúpus eritematoso sistêmico/discoide.
- Discutir o potencial de transformação maligna das manifestações orais do lúpus eritematoso.
- Verificar quais são as fontes de viés mais significativas nos estudos incluídos.
- Analisar a qualidade da evidência científica disponível sobre o assunto.

4 METODOLOGIA

A presente revisão sistemática seguiu as recomendações do PRISMA *Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses)* (PAGE et al., 2020) (ANEXO B), e para realização da mesma foi obtido o registro na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO 2023 CRD42023396241) (ANEXO C).

4.1 Pergunta de pesquisa

A presente revisão sistemática foi conduzida para responder à pergunta focada de pesquisa: “Qual é o risco e a prevalência de pacientes com LED ou LES desenvolverem câncer oral?”. Com base nisso, tratando-se de uma revisão de incidência/prevalência foi estabelecido o acrônimo PECOS, como descrito abaixo:

Tabela 1 – Descrição do acrônimo PECOS para a revisão sistemática.

P (Participantes)	Adultos (> 18 anos)
E (Exposição)	Diagnóstico confirmado de lúpus eritematoso sistêmico ou discoide
C (Comparador)	População geral ou pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou discoide sem manifestações orais da doença ou sem grupo comparador
O (Desfecho)	Câncer oral
S (Tipos de estudos)	Observacionais coortes e transversais

4.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram estruturados de acordo com o acrônimo PECOS, como segue abaixo:

- Critérios de inclusão:

- P (População): estudos em adultos (>18 anos);
- E (Exposição): diagnóstico confirmado de lúpus eritematoso sistêmico ou discoide, preenchendo pelo menos quatro dos onze critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology*;
- C (Comparador): estudos em que a incidência/prevalência do câncer oral foi comparada com a população geral; ou pacientes com lúpus eritematoso sistêmico/discoide sem manifestação oral da doença; ou sem grupo comparador.
- O (*Outcome* - Desfecho): estudos com a confirmação do diagnóstico de câncer oral por meio da análise histopatológica;
- S (*Study design* – Tipo de estudo): estudos observacionais coortes e transversais.

- Critérios de exclusão:

- P (População): estudos em pacientes pediátricos; estudos em animais; estudos *in vitro*; estudo ex-vivo;
- E (Exposição): estudos em pacientes sem o lúpus eritematoso;
- C (Comparador): N/A
- O (*Outcome* - Desfecho): estudos que não reportaram o acompanhamento do paciente; ou em que os dados apresentados não puderam ser utilizados para analisar a associação entre o LE e o câncer oral; ou em pacientes portadores de outras doenças ou condições com risco inerente de desenvolvimento de um câncer, por exemplo, imunodeficiência congênita e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA– AIDS);
- S (*Study design* – Tipo de estudo): Revisões, cartas, opiniões pessoais, resumos de conferências, relato de caso ou série de casos.

4.3 Informações de busca

Foram realizadas buscas detalhadas nas seguintes bases bibliográficas

eletrônicas: *PubMed*, *EMBASE*, *LILACS*, *Web of Science*, *Scopus* e *Livivo*. A pesquisa adicional da literatura cinzenta foi realizada usando o *Google Scholar* e *ProQuest Dissertations and Theses Global*. A estratégia de busca foi individualizada para cada base de dados utilizada na pesquisa, sendo composta por combinações específicas de palavras e truncamentos e, realizada com o apoio de uma bibliotecária da área da saúde. Nenhuma restrição de idioma ou tempo foi aplicada nesta revisão. Uma busca adicional foi feita por meio de consulta com experts, e através das listas de referências dos artigos incluídos na resvisão.

4.4 Estratégia de busca

Palavras-chave específicas sobre cada um dos itens do acrônimo PECOS apresentados anteriormente foram combinadas utilizando os operadores booleanos (AND, OR). Para cada base de dados a estratégia de busca foi adaptada com o suporte de uma bibliotecária. Foram utilizados termos controlados específicos de cada uma das bases, quando necessário, e termos livres obtidos na literatura sentinela utilizada para elaboração do protocolo.

Inicialmente, foi realizada a combinação de descritores pertinentes na base de dados do *PubMed*: ("*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 "*Cancer of the Mouth*"[*All Fields*] OR "*Mouth Cancer*"[*All Fields*] OR "*Mouth Cancers*"[*All Fields*] OR "*Oral Cancers*"[*All Fields*] OR "*Oral Cancer*"[*All Fields*] OR "*neoplasm mouth*"[*All Fields*] OR "*neoplasms oral*"[*All Fields*] OR "*neoplasm oral*"[*All Fields*] OR "*neoplasms mouth*"[*All Fields*] OR "*Cancer of Mouth*"[*All Fields*] OR "*cancer oral*"[*All Fields*] OR "*cancers oral*"[*All Fields*] OR "*cancer mouth*"[*All Fields*] OR "*cancers mouth*"[*All Fields*] OR ("*malignant*"[*All Fields*] OR "*malignants*"[*All Fields*] OR "*neoplasms*"[*MeSH Terms*] OR "*neoplasms*"[*All Fields*] OR "*neoplasm*"[*Title/Abstract*] OR "*malignancies*"[*All Fields*] OR "*malignancy*"[*All Fields*] OR "*Tumor*"[*Title/Abstract*] OR "*Tumors*"[*Title/Abstract*] OR "*cancer*"[*Title/Abstract*] OR "*cancers*"[*Title/Abstract*] OR "*Leukoplakia*"[*All Fields*] OR "*Leukoplakias*"[*All Fields*]) AND ("*transformation*"[*All Fields*] OR

"transformations"[All Fields] OR "disorders"[Title/Abstract] OR "disorder"[Title/Abstract] OR "disease"[Title/Abstract] OR "diseases"[Title/Abstract] OR "lesion"[Title/Abstract] OR "lesions"[All Fields]) AND ("oral"[Title/Abstract] OR "mouth"[Title/Abstract] OR "buccal"[All Fields]) OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "Squamous Cell Carcinomas"[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]) AND ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "Systemic Lupus Erythematosus"[All Fields] OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[All Fields] OR "libman sacks disease"[All Fields] OR "libman sacks disease"[All Fields] OR "lupus erythematosus systemic"[All Fields] OR "lupus erythematosus discoid"[All Fields] OR "Discoid Lupus Erythematosus"[All Fields] OR "Discoid Lupus Erythematosus"[All Fields]).

A estratégia da base de dados *PubMed/Medline* foi utilizada como referência para a estratégia de busca das outras bases pesquisadas neste estudo (Apêndice A).

4.5 Seleção dos estudos

Após aplicação da estratégia de busca específica para cada base de dados, os estudos elegíveis foram extraídos, e com auxílio do *software EndNote Desktop X9 (Bld 12062, U.S. Patents)* os duplicados foram removidos. Posteriormente, foi adotado o processo de duas fases utilizando o *software Rayyan Application (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar)* para seleção dos estudos: na fase 1, três revisores (BSFS, DLFF e LRSR) avaliaram os títulos e resumos dos resultados da pesquisa de maneira independente, a fim de identificar os estudos elegíveis com base nos critérios de elegibilidade. Na fase 2, os estudos foram lidos completamente pelos mesmos revisores de maneira independente para confirmação da inclusão. Nos casos de discordância entre os três revisores, ela foi resolvida em discussão consultando uma expert no

assunto (FPYS).

4.6 Extração dos dados

Na extração dos dados, o processo de revisão também foi feito pelos três revisores de forma independente para coleta e comparação de todas as informações. Nos casos de discordância nesta fase, ela foi resolvida em discussão e, quando necessário, o consenso final foi obtido com auxílio da expert.

Foram extraídos dados descritivos de todos os estudos incluídos como: caracterização do estudo (Autores, ano), características da amostra (Tamanho, gênero, país, hábitos etilistas e tabagistas, e média de idade), caracterização das manifestações orais do lúpus eritematoso sistêmico/discoide, taxa de câncer oral em pacientes com e sem lúpus eritematoso, o período de latência, e a confirmação histológica do câncer oral. Além disso, foram coletados os dados apresentados pelos estudos quanto aos valores de Razão de Risco (RR), Razão de Chance (*Odds ratio* – *OD*), Razão de Incidência Padronizada (*Standardized Incidence Ratio* - *SIR*) ou Razão de Prevalência. Nos casos em que os dados necessários não estavam completos ou ausentes, 3 (três) tentativas de contato com os autores foram realizadas para acessar as informações omitidas.

4.7 Avaliação do risco de viés e aplicabilidade

A avaliação do risco de viés foi feita através da ferramenta de avaliação crítica *JBI* (*Joanna Briggs Institute*) para estudos transversais analíticos e estudos de coorte (MOOLA et al., 2020) por meio de três revisores independentes (BSFS, DLFF e LRSR). Nos casos de discordância, a expert (FPYS) foi consultada para obtenção do consenso. A lista de verificação de avaliação crítica para estudos transversais analíticos avalia o risco de viés em 8 pontos:

1. Os critérios de inclusão da amostra;
2. A descrição detalhada dos participantes do estudo e o cenário;
3. A confiabilidade da exposição;

4. A confiabilidade da condição;
5. Presença de fatores de confusão;
6. Estratégias para lidar com fatores de confusão;
7. Confiabilidade dos resultados;
8. Análise estatística apropriada;

A lista de verificação de avaliação crítica para estudos de coorte avalia o risco de viés em 11 pontos:

1. A origem e semelhança dos dois grupos;
2. A semelhança nas medidas das exposições nos grupos expostos e não expostos;
3. A confiabilidade da exposição;
4. Presença de fatores de confusão;
5. Estratégias para lidar com os fatores de confusão;
6. Os grupos/participantes livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição);
7. A confiabilidade dos resultados;
8. O tempo de acompanhamento suficiente;
9. O acompanhamento completo;
10. Estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto;
11. Análise estatística apropriada

Em cada um dos pontos o risco de viés foi avaliado através de perguntas sinalizadoras que, por sua vez, permitiram classificá-los em sim, não, obscuro e não aplicável. Após essa avaliação, foi produzida uma tabela com análise de cada domínio de avaliação (pergunta sinalizadora), um gráfico de risco de viés e um sumário do risco de viés, por meio do software *RevMan (version 5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)*.

4.8 Síntese dos resultados

Os estudos incluídos foram sintetizados qualitativamente, com a descrição das principais características do estudo e de sua amostra, contudo, foram agrupados separadamente em coortes e transversais. Uma análise quantitativa dos dados foi feita de maneira *distinta entre estudos de coorte e transversais, a metanálise foi conduzida pelo software MetaXL (versão 5.3; EpiGear International Pty Ltd., Sunrise Beach, Queensland, Australia) uma extensão no Microsoft Excel software (Microsoft Excel versão para Windows, CA, USA).*

4.9 Métodos estatísticos (Metanálise)

A análise quantitativa dos dados foi feita, levando em consideração que o nível de heterogeneidade dos estudos foi considerado baixo, e os desfechos analisados eram semelhantes. A associação entre as variáveis câncer oral e LE foram analisadas por meio do RR, HR, SIR, IRR, OR com um intervalo de confiança de 95%.

As variáveis dicotômicas (ausência ou presença de câncer oral) estudadas foram analisadas por meio de modelo de efeitos randômicos. Adotou-se esse modelo em virtude da provável presença de características distintas entre as amostras dos diferentes estudos (fatores ambientais, idade, gênero...etc.), com o intuito de proporcionar a generalização dos dados da metanálise para outras populações. Os resultados estão apresentados na forma de gráfico de floresta, elaborado por meio do software *MetaXL (versão 5.3; EpiGear International Pty Ltd., Sunrise Beach, Queensland, Australia) uma extensão no software Microsoft Excel (Microsoft Excel versão para Windows, CA, USA).* A heterogeneidade foi calculada por meio dos testes Q de Cochran e I². Foi considerada heterogeneidade substancial qual os $P < 0.05$ no teste Q e o valor de I² maior que 75%. Foram realizadas também análises de subgrupo, a fim de examinar a influência da heterogeneidade de algum estudo nos resultados sumários. O viés de publicação foi verificado por meio do gráfico de funil.

4.10 Avaliação de viés de relatório

O viés de relatório foi avaliado usando o método Fail-safe N, a abordagem de Rosenthal, teste de correlação de classificação e teste de regressão para assimetria do gráfico de funil.

4.11 Avaliação de certeza da evidência

A qualidade das evidências dos estudos agrupados foi classificada como “alta”, “moderada”, “baixa” e “muito baixa”, usando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)* (SCHUNEMANN et al. 2023).

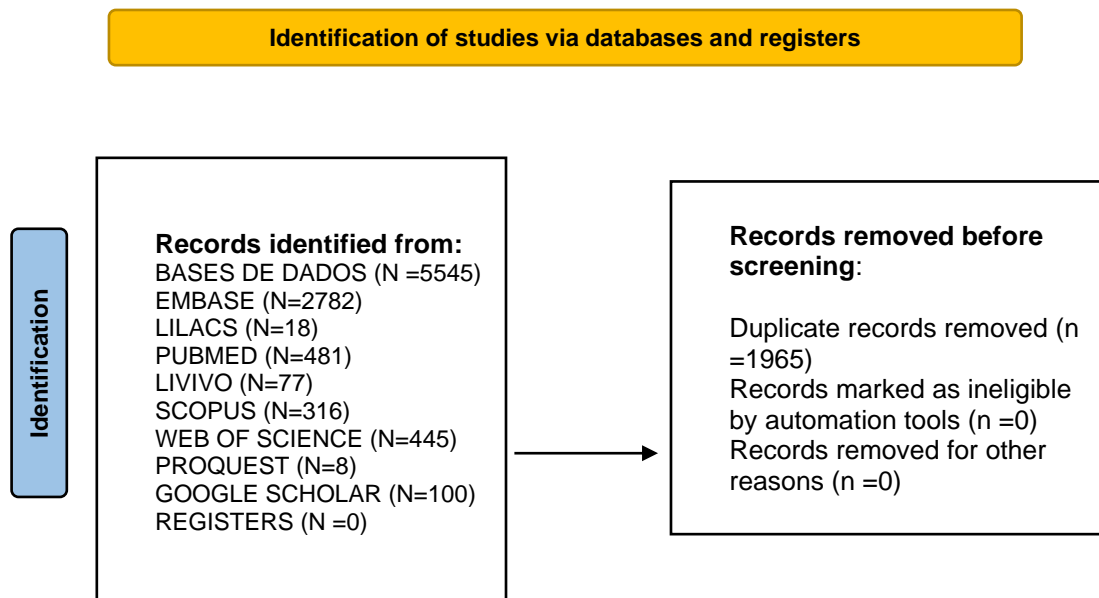
5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

A busca de estudos foi realizada em 6 bases bibliográficas eletrônicas principais e em 2 bases da literatura cinzenta. Com a aplicação das estratégias de buscas específicas para cada base foram extraídos 5545 estudos, posteriormente, foram removidos 1965 estudos duplicados. A fase 1 no início contava com 3580 estudos, após a leitura dos títulos e resumos destes baseada nos parâmetros do acrônimo PECOS, apenas 28 trabalhos seguiram para a fase 2 para leitura completa e minuciosa. Dos 28 estudos incluídos na fase 2, um deles não foi passível de leitura completa, uma vez que o mesmo não foi encontrado na íntegra e os autores não responderam a tentativa de contato.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 8 estudos foram incluídos na revisão sistemática (Figura 2). Os estudos excluídos, bem como o motivo para exclusão dos mesmos na fase 2 estão registrados (Tabela 2).

Figura 2. Fluxograma PRISMA 2020 para pesquisa e seleção dos estudos em revisões sistemáticas.



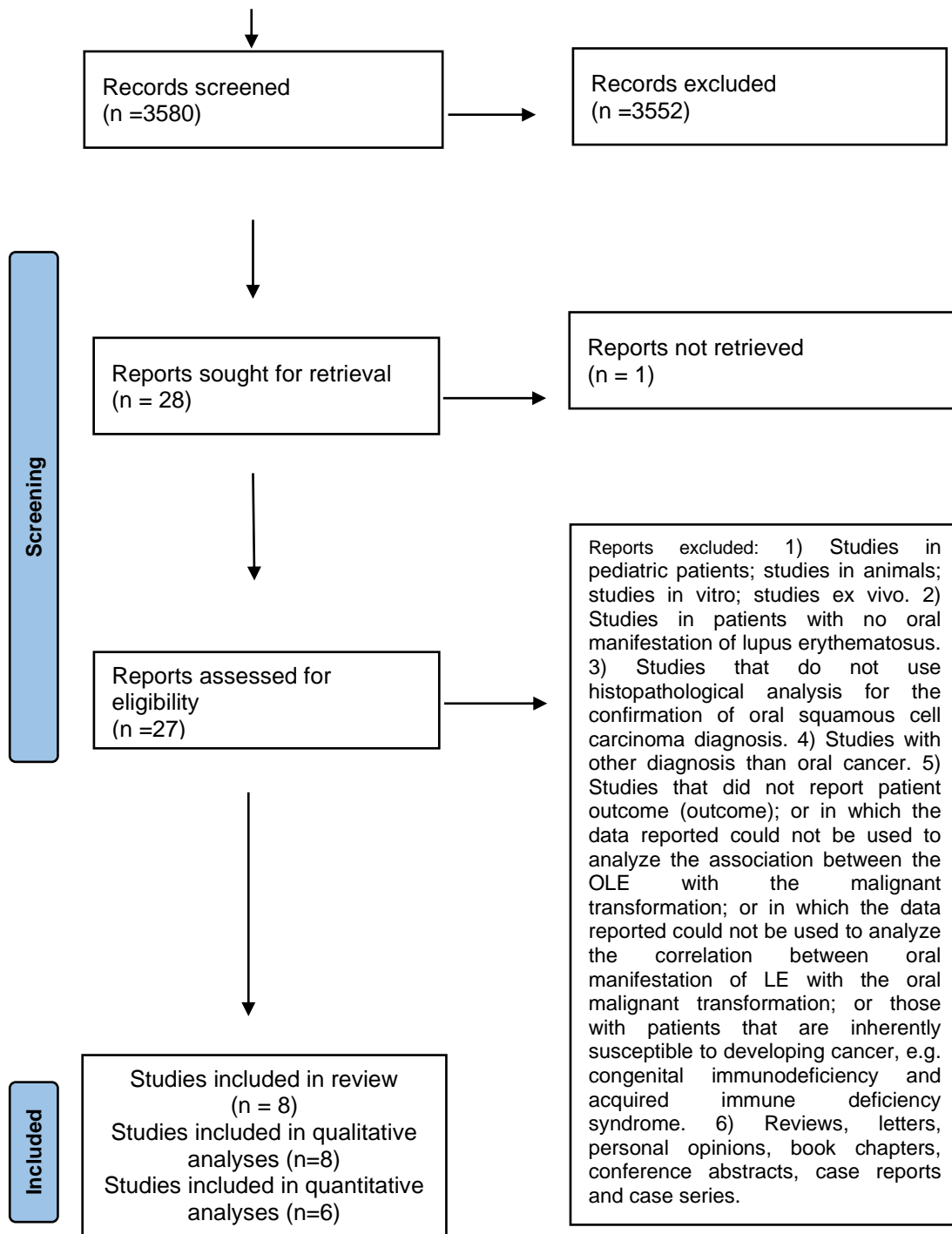


Tabela 2. Artigos excluídos e as razões para exclusões após leitura completa (n=20).

Author, Year	Reason for exclusion
Abdalla, 2020. ¹	6
Abdalla, 2019. ²	6
Bernatsky, 2017. ³	6
Bernatsky, 2016. ⁴	6
Cassano, 2007. ⁵	2
Cervera, 2003. ⁶	5
Del Carmelo, 2016. ⁷	6
Dubois, 1974. ⁸	2
Formiga, 2018. ⁹	6
Millard, 1978. ¹⁰	6
Moghaddam, 2022. ¹¹	2
Napier, 2003. ¹²	5
Padjen, 2018. ¹³	2
Pettersson, 1992. ¹⁴	2
Ragnarsson, 2003. ¹⁵	2
Saeed, 2021. ¹⁶	5
Schiodt, 1978. ¹⁷	5
Taraborelli, 2017. ¹⁸	6
Júnior, 2010. ¹⁹	5
Warnakulasuriya, 2011. ²⁰	2

1) Studies in pediatric patients; studies in animals; studies in vitro; studies ex vivo. 2) Studies in patients with no oral manifestation of lupus erythematosus. 3) Studies that do not use histopathological analysis for the confirmation of oral squamous cell carcinoma diagnosis. 4) Studies with other diagnosis than oral cancer. 5) Studies that did not report patient outcome (outcome); or in which the data reported could not be used to analyze the association between the OLE with the malignant transformation; or in which the data reported could not be used to analyze the correlation between oral manifestation of LE with the oral malignant transformation; or those with patients that are inherently susceptible to developing cancer, e.g. congenital immunodeficiency and acquired immune deficiency syndrome. 6) Reviews, letters, personal opinions, book chapters, conference abstracts, case reports and case series.

5.2 Extração dos dados

Ao todo 8 estudos foram incluídos (Tabela 3) (BAE et al., 2019; HAN et al., 2021; BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012; GAO et al., 2016; LIU et al., 2011; WESTERMANN et al., 2021; CHANG et al., 2013), 2 foram feitos na Coreia do Sul (BAE et al., 2019, HAN et al., 2021) 2 na Suécia (BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012), 2 na China (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011), um na Dinamarca (WESTERMANN et al., 2021) e um em Taiwan (CHANG et al., 2013), estes estudos foram publicados entre os anos de 2002 a 2021, contudo as amostras foram obtidas no geral de maneira retrospectiva entre os anos de 1964 a 2014. Dos 8 estudos incluídos 2 eram transversais (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011), e os outros 6 coortes retrospectivas (BAE et al., 2019; HAN et al., 2021; BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012; WESTERMANN et al., 2021; CHANG et al., 2013). O tamanho das amostras variou de 5.310 a 666.864 para as coortes e 52 a 87 para os estudos transversais. O número combinado de participantes foi de 914.827 para as coortes e 139 para os estudos transversais, e as proporções estimadas entre homens e mulheres foram de 0,4:1 e 0,6:1, respectivamente.

As amostras foram obtidas, principalmente, de bancos de dados nacionais de saúde (GRONHAGEN et al., 2012; WESTERMANN et al., 2021), de registros de seguros de saúde (BAE et al., 2019; CHANG et al., 2013; HAN et al., 2021), e de bancos de dados de registros de câncer (BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012; WESTERMANN et al., 2021), enquanto dois estudos foram baseados

em amostras de um único hospital (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011). Todas as bases de dados citadas possuem registro do diagnóstico de LES, mas duas afirmaram que não havia validação desse registro para o diagnóstico específico de LES/LED (BJORNADAL et al., 2022; GRONHAGEN et al., 2012). Nos estudos transversais (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011), a confirmação do diagnóstico de LED foi obtida por exame histopatológico usando os critérios de *Schiødt-Pindborg* (SCHIODT, PINDBORG, 1984).

A média de idade dos participantes incluídos variou entre 17 e 89 anos. A maioria dos estudos de coorte não relatou o período de acompanhamento. Apenas 2 artigos forneceram essa informação, variando de 5,9 a 8,1 anos (GRONHAGEN et al., 2012; WESTERMANN et al., 2021). Nos estudos de coorte o grupo de participantes com LES/LED contou com 62200, e o grupo de participantes sem LES/LED com 852589. Apenas 2 estudos discutiram sobre os hábitos dos participantes em relação ao consumo de álcool e tabaco (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011).

Quanto a confirmação histológica do diagnóstico de câncer oral, subentende-se que 5 estudos de coortes realizaram a análise, uma vez que estes cruzavam os bancos de dados de pacientes com LES, com o bancos de dados de registros de pacientes com câncer, onde o exame histológico é obrigatório (BAE et al., 2019; BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012; GAO et al., 2016; LIU et al., 2011; WESTERMANN et al., 2021; CHANG et al., 2013). Todavia, um estudo de coorte relatou ter extraído os dados de diagnóstico baseados no código CID-10 (Classificação internacional de doenças) de malignidades combinado com a data de registro de diagnóstico de LES (HAN et al., 2021), tornando incerta a análise histológica. Em relação aos 2 estudos transversais, ambos confirmaram o diagnóstico do câncer oral por análise histológica (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011).

Dos 8 estudos selecionados para análise nesta revisão, 4 coortes retrospectivas relataram dados suficientes sobre a incidência de câncer oral nos participantes com LES (BAE et al., 2019; CHANG et al., 2013; GRONHAGEN et al., 2012; HAN et al., 2021). Outros 2 estudos transversais forneceram informações sobre a prevalência de câncer oral em pacientes com LED (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011), enquanto as 2 coortes retrospectivas restantes envolvendo pacientes com LES, careciam de dados suficientes para o cálculo combinado da incidência de

câncer oral (BJORNADAL et al., 2002; WESTERMANN et al., 2021).

Em suma, os 8 estudos incluídos foram selecionados para análise descritiva, e 6 escolhidos para análise quantitativa (BAE et al., 2019; HAN et al., 2021; GRONHAGEN et al., 2012; GAO et al., 2016; LIU et al., 2011; CHANG et al., 2013). Dois estudos não foram integrados a metanálise por não fornecerem informações satisfatórias para estimar o risco de câncer oral em pacientes com LES (BJORNADAL et al., 2002; WESTERMANN et al., 2021).

Tabela 3. Resumo das características descritivas dos artigos incluídos.

AUTHOR, YEAR	COUNTRY	STUDY DESIGN	SAMPLE (N) (MALE/ FEMALE)	FOLLOW-UP	AGE IN YEARS MEAN (RANGE)	EXPOSED PATIENTS (WITH LUPUS ERYTHEMATOSUS) DESCRIPTION - SYSTEMIC OR DISCOID	NON-EXPOSED PATIENTS (WITHOUT LUPUS ERYTHEMATOSUS) DESCRIPTION	PATIENTS WITH ORAL MANIFESTATION OF LUPUS ERYTHEMATOSUS	ORAL LESIONS CHARACTERISTICS (LOCALIZATION, CLINICAL PRESENTATION)	RATE OF ORAL CANCER AMONG EXPOSED PATIENTS (SAMPLE)	RATE OF ORAL CANCER AMONG NON-EXPOSED PATIENTS	LATENCY (MONTHS)†	SMOKING/ ALCOHOL INTAKE	HISTOLOGICAL CONFIRMATION OF ORAL CANCER	RR/HR/SIR/IRR/OR (95% CI)	MAIN CONCLUSIONS
Bae, 2019	Korea	Cohort Period 2008 - 2014	126,096 12,336 Males 113,760 Females	--	41.67 ±13.14 y (range 20–89)	SLE 21,016 2,056 Males 18,960 Females	105,080 10,280 Males 94800 Females	--	--	IR per 1000 = 0.140	IR per 1000 = 0.056	--	--	Yes (Cancer information was collected from the National Cancer Registry)	OR 2.5 (1.3–4.4)	In conclusion, SLE is an independent risk factor for malignancy, especially cervical, thyroid, ovarian, oral, and corpus cancers as well as lymphoma, multiple myeloma, and leukemia. The importance of cancer screening programs should be emphasized in SLE patients.
Bjornadal, 2002	Sweden	Cohort Period 1964-1994	5,715 1,514 Males 4,201 Females	--	20-39 years = 1,314 patients 40-59 years = 1,872 patients 60+years = 2,529 patients	SLE 5,715 1,514 Males 4,201 Females	--	--	--	11	7.3 expected	--	--	Yes (Compulsory to enter the national registry)	SIR 1.50 (0.75-2.70)	In summary, our findings confirm an overall increased risk of cancer in SLE patients mainly due to lymphoma, lung cancer, and SCC, but not for cervix and bladder cancer. Our findings of diverse risk estimates for malignant melanoma and SCC might be a challenge to future research in both rheumatology and oncology, since there might be linked determinants in the pathogenesis of both SLE and cancer initiation.

Chang, 2013	Taiwan	Cohort (period 2001-2008)	96,261 11,231 males 85,030 females	--	35.12 ± 15.77 y	SLE 8,751 1,021 males 7,730 females	87,510 10,210 Males 77,300 females	--	--	5	26	42.42 ± 29.04 months	--	Yes (cancers were identified by using records from the Catastrophic Illness Patient Database)	IRR 2.02 (0.78–5.26)	The current study indicates that Taiwanese patients with SLE had a 2.16-fold higher risk of developing HNMs compared with matched controls. For patients with SLE aged between 40 and 49 years, the risk of developing HNMs increased markedly (IRR = 12.03). Most HNMs following SLE diagnosis occurred in the fourth years and later. Although the diagnosis of HNMs was negatively correlated with the survival of patients with SLE at the end of our follow up (p < 0.0011), SLE displayed no synergic effect on the survival of SLE patients with HNM compared with age-matched controls with a new HNM (p = 0.6616).
Gao, 2016	China	Cross-sectional Period 1993 – 2009	52 22 Males 30 Females	--	MT 64.7 ± 14.7 y (range, 43-86) UT 56 ± 10.9 y (40-82)	DLE 52 22 Males 30 Females	--	52	Lower lip	8	--	--	Smoking = 2 Alcohol intake = 2	Yes	---	The expression of podoplanin is closely correlated with the progression of DLE to lip SCC. Podoplanin could serve as a promising marker for predicting oral cancer risk in patients with potentially malignant lesions and identifying a subgroup with a high risk of malignant transformation of DLE, which may be helpful to guide treatment selection.

Gronhagen, 2012	Sweden	Cohort Period 1997-2007	14,581	4.1 years (range, 1.9-5.9)	54 years (range, 17-70)	DLE 3,117 SLE 437 845 Male 2818 Female	10,989	--	--	9	7	--	--	Yes (Cancer information was collected from the National Cancer Registry)	HR 5.4 (1.8-16.1)	The present study design allowed us to study the prevalence of cancers before CLE diagnosis, showing that patients with CLE have a small elevated prevalence of cancers already before being diagnosed with CLE, but this increase seems to be driven mainly by the patients also being diagnosed with SLE (only buccal cancer and NMSC were still significantly elevated when excluding patients who were also diagnosed with SLE).
Han, 2021	Korea	Cohort Period 2012-2014	666,864 344,072 Males 322,792 Females	--	SLE 42.3 ± 13.2 y General population 44.2 ± 16.1 y	SLE 17,854 1,711 Males 16,143 Females	649,010 342,361 males 306,649 females	--	--	11 cases of head and neck solid cancer	148	3.4 ± 0.9 y	--	--	SIR 2.7 (1.1-4.2)	In conclusion, our study is a large-scale nationwide cohort study that supports evidence for increased risk of malignancy in SLE patients, not only in hematologic malignancies but also solid malignancies, compared to the general population.
Liu, 2011	China	Cross-sectional Period 1993 - 2009	87 31 Males 56 Females	--	51.7 ± 13.7y (range 18-82)	DLE 87 31 Males 56 Females	--	23 oral cavity 64 lips Lower lip Male=25 Female=37 Buccal mucosa Male= 4 Female= 13 Tongue Male= 1 Female=3 Gingiva Male= 1 Female=	--	5 lower lip 1 oral cavity	--	26.7 months (1-105 months)	Smoking = 1 Alcohol intake = 2	Yes (retrospectively reviewed)	OR 2.11 (0.23-18.99) OR 1.0 (--) Oral cavity	Epithelial dysplasia, the histopathological indicator of potentially malignant oral lesions, may present clinically as leukoplakia, erythroplakia or erythroleukoplakia. According to the proposal by the WHO, we found that high-risk dysplasia was associated with a 14.24-fold increased risk of malignant transformation after adjustment for age. These results support the view that epithelial dysplasia is a significant indicator for evaluating risk of malignant

								1									transformation in patients with DLE.
								Upper lip Female= 2									
Wester mann, 2021	Den mark	Cohort Period 1995-2014	5,310	8.1 years (mean - SLE) 6.9 years (mean - CLE)	47.8 y for SLE 51.5 y for CLE	SLE 3,424 CLE 1,886	--	--	--	SLE 13 CLE <4	SLE 3.5 expected CLE 2.1 expected	--	--	Yes (cancer diagnoses in the cohort comes from linkage to the Danish Cancer Registry)	SIR 3.68 (2.14 - 6.34) SLE	This study supports existing evidence that patients with SLE experience an increased incidence of cancer compared with the general population. An increased risk of overall cancer for patients with CLE was also found. Both groups showed increased risks of hematologic, pancreatic and lung cancers. Patients with SLE experienced elevated risks for several cancer sites, whereas this study also showed a potential novel finding of an increased risk of ovarian cancer in patients with CLE. In general, risk estimates for cancer were higher for SLE than for CLE, but this study stresses the importance of increased attentiveness to cancer in both patients with SLE and those with CLE.	

DLE, discoid lupus erythematosus; SLE, systemic lupus erythematosus.

5.3 Risco de viés dos estudos

Nos estudos transversais, os domínios mais conflituosos foram o D3: "A exposição foi medida de forma válida e confiável?" (GAO et al., 2016), D5: "Foram identificados fatores de confusão?", e D6: "Foram declaradas estratégias para lidar com os fatores de confusão" (LIU et al., 2011). Todas essas questões foram consideradas devido ao fato de que os critérios de inclusão e exclusão nos artigos selecionados não tinham uma descrição completa. Considerando o risco geral de viés dos estudos transversais, eles foram classificados como "baixos". As informações sobre o risco de viés dos estudos transversais são apresentadas em detalhes na figura 3.

Figura 3. Gráfico de semáforo da avaliação do risco de viés dos estudos transversais analíticos utilizando a ferramenta específica elaborada pelo JBI.

		Risk of bias								
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	Overall
Study	Gao, 2016									
	Liu, 2011									

D1: Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?
D2: Were the study subjects and the setting described in detail?
D3: Was the exposure measured in a valid and reliable way?
D4: Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?
D5: Were confounding factors identified?
D6: Were strategies to deal with confounding factors stated?
D7: Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
D8: Was appropriate statistical analysis used?

Judgement
 High
 Low

Nos estudos de coortes os fatores de risco que envolvem o câncer oral, como o tabagismo e o consumo de álcool, foram os principais fatores de confusão encontrados, sendo o domínio mais conflitante o D5 : "Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?", pois, ou os estudos não descrevem de forma clara como os fatores de risco conhecidos foram gerenciados para medir seu impacto na avaliação do risco de câncer oral em amostras de LES (BAE et al., 2019; BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012), ou não relataram essa informação (HAN et al., 2021; WESTERMANN et al., 2021; CHANG et al., 2013). Outro domínio significativo foi o D3: "A exposição foi medida de forma válida e confiável?", uma vez que todas as amostras foram obtidas de bancos de dados, e

não foi descrito de maneira clara como o diagnóstico de LES foi feito. O risco geral de viés da maioria dos estudos foi "baixo", (BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012; WESTERMANN et al., 2021; CHANG et al., 2013), com duas avaliações classificadas como "incertas" (BAE et al., 2019; HAN et al., 2021). As informações sobre o risco de viés dos estudos de coortes são apresentadas em detalhes na figura 4.

Figura 4. Gráfico de semáforo da avaliação do risco de viés dos estudos de coortes utilizando a ferramenta específica elaborada pelo JBI.

Study	Risk of bias											Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	
Bae, 2019	+	○	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-
Bjornadal, 2022	○	○	-	-	-	+	+	+	+	○	+	+
Chang, 2013	+	○	+	+	×	+	+	+	+	○	+	+
Gronhagen, 2012	+	○	-	+	-	+	+	+	+	○	+	+
Han, 2021	+	○	+	×	×	+	+	×	×	-	+	-
Westermann, 2021	○	○	-	+	×	+	+	+	+	×	+	+

D1: Were the two groups similar and recruited from the same population?
 D2: Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?
 D3: Was the exposure measured in a valid and reliable way?
 D4: Were confounding factors identified?
 D5: Were strategies to deal with confounding factors stated?
 D6: Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?
 D7: Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
 D8: Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?
 D9: Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?
 D10: Were strategies to address incomplete follow up utilized?
 D11: Was appropriate statistical analysis used?

Judgement
 × High
 - Unclear
 + Low
 ○ Not applicable

5.4 Síntese dos resultados

Os estudos de coortes (BAE et al., 2019; CHANG et al., 2013; GRONHAGEN et al., 2012; HAN et al., 2021) foram agrupados para o cálculo do risco relativo de câncer oral em pacientes com LES (Figura 5), e os estudos transversais (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011) foram utilizados no cálculo da prevalência de câncer oral em amostras de LED (Figura 6), tanto as coortes quanto os transversais foram avaliados através de metanálises de efeitos aleatórios. Em relação ao risco de desenvolver câncer oral, as 4 coortes selecionadas mostraram uma diferença significativa entre pacientes com e sem LES, em que os com LES apresentaram risco aumentado para malignidade oral (RR = 2,69; IC 95%, 1,75-4,16; $I^2 = 0\%$; $P = 0,78$) (Figura 5). Dados incompletos sobre o número de casos de câncer oral no

grupo controle dos estudos Bjornadal et al. (2002) e Westermann et al. (2021) impediram a análise quantitativa dos mesmos. Os estudos de coorte apresentaram baixa heterogeneidade pelo método Q de Cochran e valores de I^2 ($Q=1,09$; $p=0,78$, $I^2=0\%$). Não foram encontrados outliers no contexto deste modelo.

A prevalência agrupada de câncer oral em amostras de LED de estudos transversais foi de 10% (95% CI, 0,03-0,13; $I^2=59\%$; $p=0,12$) com a prevalência variando de 7% a 15% (Figura 6). De acordo com o método Q de Cochran e os valores de I^2 ($Q=2,46$; $p=0,12$; $I^2=59\%$), houve moderada heterogeneidade entre os estudos transversais.

Figura 5. Gráfico de floresta ilustrando o risco relativo geral de câncer oral em pacientes expostos ou não expostos ao lúpus eritematoso sistêmico.

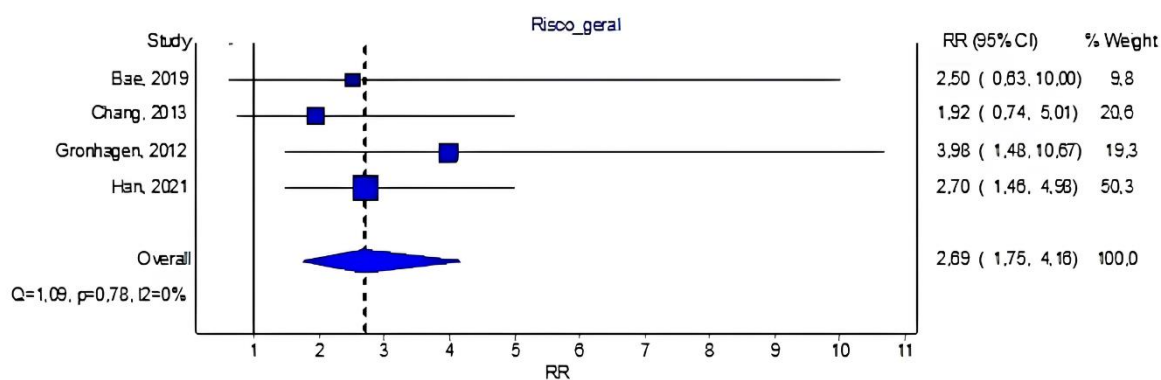
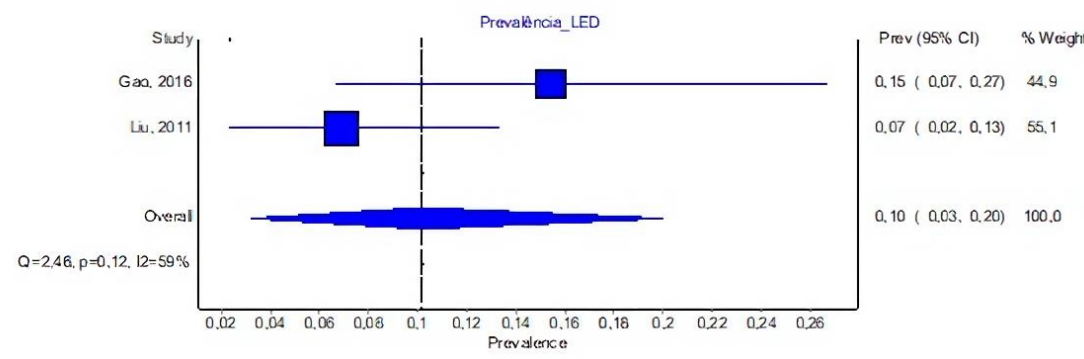


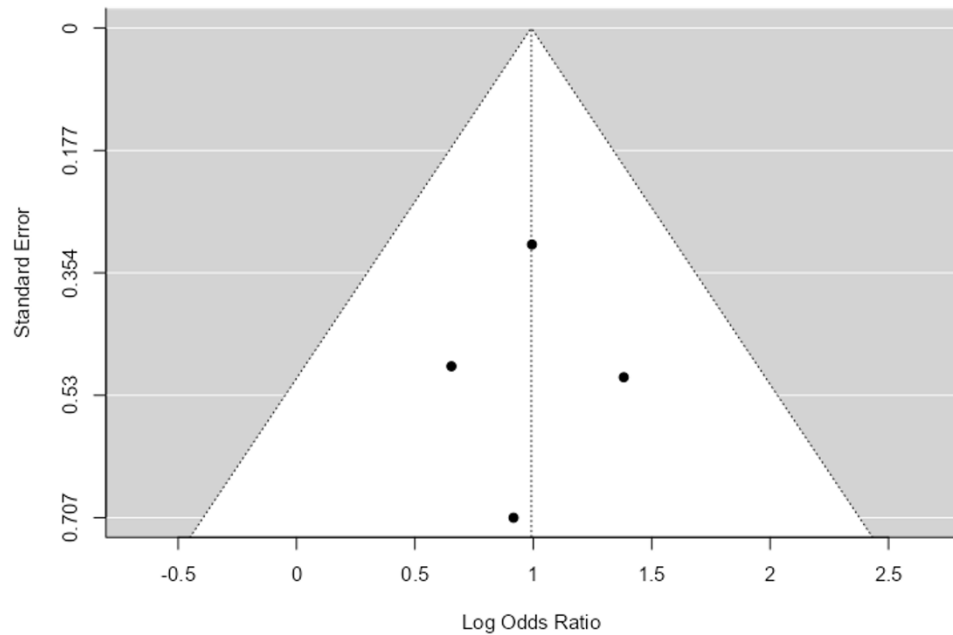
Figura 6. Gráfico de floresta ilustrando a prevalência de câncer oral em pacientes com lúpus eritematoso discoide.



5.5 Vieses de publicação

A correlação de classificação e os testes de regressão não indicaram qualquer assimetria do gráfico de funil ($p = 1,0000$ e $p = 0,9812$, respectivamente) (Figura 7).

Figura 7. Gráfico de funil criado para avaliar possíveis vieses de publicação.



5.6 Certeza de evidência

A força da evidência (Figura 8) foi avaliada usando os critérios GRADE e dividida em dois subgrupos: (1) estudos de coorte de LES e (2) estudos transversais de LED. Em estudos de coorte, a evidência foi considerada de qualidade muito baixa, com preocupações significativas em domínios como inconsistência (sério), caráter indireto (sério) e imprecisão (sério). Da mesma forma, a evidência de estudos transversais também foi classificada como “muito baixa”, particularmente em termos de risco de viés (grave), inconsistência (muito grave) e imprecisão (grave).

Figura 8. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos usando a ferramenta GRADE.

Questão: Qual o risco ou prevalência de câncer oral em pacientes expostos ao LES/LED?

Certainty assessment							Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		
Risk of oral cancer in SLE samples								
4	observational studies - cohort	not serious	serious	serious	serious	N/A	⊕○○○ ○ Very low	CRITICAL
Prevalence of oral cancer in DLE samples								
2	observational studies – cross-sectional	serious	very serious	not serious	serious	publication bias strongly suspected	⊕○○○ ○ Very low	CRITICAL

6 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática teve como objetivo investigar a incidência/prevalência de transformação maligna, bem como as características das manifestações orais do LES/LED. Os resultados mostraram que o LES é um fator de risco significativo para o câncer oral, uma vez que os pacientes com LES têm quase três vezes mais chances de desenvolvê-lo quando comparados à população em geral. Apesar das variações nas populações e nas fontes de dados, nossos achados se alinham com a maioria dos estudos de coorte retrospectivos publicados (BAE et al., 2019; HAN et al., 2021; BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012; WESTERMANN et al., 2021; CHANG et al., 2013), apresentando um risco significativo de câncer oral em pacientes com LES, com taxas de RR variando de 1,92 a 3,98. De acordo com Chang et al. (2013) a cavidade oral é o local com maior incidência de malignidade na região de cabeça e pescoço, seguida da nasofaringe nos pacientes com LES. Para Bae et al. (2019) os pacientes com LES têm um risco significativamente maior de desenvolver câncer oral quando comparados aos indivíduos do grupo controle, com taxas de OR variando entre 1,36 a 4,41.

Revisões sistemáticas anteriores foram realizadas para avaliar o risco de vários tipos de cânceres em pacientes com LES (CLARKE et al., 2021; SONG et al., 2018; CAO et al., 2015). No entanto, apenas Clarke et al. (2021) investigaram o risco relativo (RR) agrupado de câncer oral nessa população. Curiosamente, eles não encontraram uma associação positiva entre LES e câncer oral. Seu RR agrupado, obtido de apenas dois estudos, variou de 0,79 a 2,53 (IC 95%). No presente estudo, a análise quantitativa incluiu quatro estudos de coorte com uma amostra agrupada de 914.827 participantes, o que representa um número significativamente maior de pacientes quando comparado aos 80.833 pacientes analisados na revisão sistemática anterior. Clarke et al. (2021) limitaram suas buscas às duas principais bases de dados eletrônicas e restringiram o idioma ao inglês, o que pode ter gerado viés de publicação ou seleção. A presente revisão fez uma investigação abrangente avaliando seis diferentes bases de dados eletrônicas, incluindo a literatura cinzenta. Embora sua revisão tenha usado critérios claros para o diagnóstico de LES, eles não mencionaram se usaram critérios de inclusão claros para o diagnóstico de câncer oral, o que poderia ter comprometido seus resultados. Nesta revisão sistemática, os estudos de coortes incluídos confirmaram o diagnóstico de câncer oral combinando

os bancos de dados primários de LES com o banco de dados de registros de câncer (BAE et al., 2019; HAN et al., 2021; BJORNADAL et al., 2002; GRONHAGEN et al., 2012; WESTERMANN et al., 2021; CHANG et al., 2013). A associação destes bancos de dados garante que o exame histológico, que é o padrão de referência para o diagnóstico do câncer oral, seja obrigatório. Este cruzamento de dados fortalece a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos no presente estudo.

Em relação ao LED, o risco de câncer oral também é significativo, com uma prevalência geral de 10% evidenciada na presente metanálise. No entanto, não há nenhum estudo de coorte de qualidade metodológica adequada disponível atualmente, que investigue a incidência específica de câncer oral nessa população. Até o momento, as evidências existentes são oriundas de relatos de casos (ARVANITIDOU et al., 2018; GRIMALDO-CARJEVSCHI et al., 2011). A indicação da probabilidade de câncer oral em pacientes com LED mostrada neste estudo é crucial para reforçar a classificação do LED como DOPM. Estes achados estão de acordo com o relatório de consenso da OMS para o câncer oral, que considera não apenas evidências de observações descritivas em relatos de casos (ARVANITIDOU et al., 2018), mas também apresenta evidências de estudos transversais bem desenhados (GAO et al., 2016; LIU et al., 2011).

Liu e *cols.* (2011) em um estudo transversal com 87 casos perceberam que os locais de lesões malignas orais eram os mesmos locais em que o LED tinha sido anteriormente biopsiado e diagnosticado. As manifestações orais mais frequentes do LED são localizadas no lábio inferior e mucosa oral, e a transformação maligna ocorre mais comumente em pacientes do sexo feminino idosos (>60 anos) (LIU et al., 2011). Contudo, o estudo transversal de Gao et al. (2016) com 52 casos relatou que a idade e o sexo não foram significativamente associados a transformação maligna dos casos de LED no lábio inferior. Sabe-se que o aumento da prevalência de casos de transformação maligna na região de lábio inferior pode estar relacionado a exposição solar, entretanto, Parikh et al. (2010) relataram um caso de transformação maligna de LED na língua, o que não tem relação com exposição solar.

O mecanismo exato presente na relação entre LES/LED e malignidade oral permanece desconhecido. Fatores que podem potencializar o desenvolvimento do câncer incluem inflamação crônica intrínseca, terapia imunossupressora (BUGELSKI et al., 2010) suscetibilidade a infecções virais (como o HPV) (TAM et al., 2004) e

fatores ambientais, como tabagismo, consumo de álcool e exposição ao sol (especificamente para LED) (BARBHAIYA et al., 2016). No entanto, nenhum desses fatores foi avaliado nos estudos primários incluídos nesta análise, o que limita nossa capacidade de avaliar seu impacto no risco de câncer oral em pacientes com LES/LED.

Potenciais limitações foram identificadas nesta revisão. Em primeiro lugar, faltam informações sobre o período de acompanhamento das coortes incluídas e o período de latência associado à exposição ao LES e ao desenvolvimento de câncer oral. Além disso, faltavam informações envolvendo a presença de manifestações orais do lúpus em pacientes com LES. Outra limitação é o fato de que todos os estudos selecionados foram investigações retrospectivas de LES/LED, que inerentemente apresentam desafios no controle de fatores de confusão. Estas limitações comprometeram a capacidade de investigar minuciosamente a relação de causa (LES/LED) e efeito (câncer oral) nesta revisão. Além disso, dados incompletos sobre fatores ambientais, como presença de infecções virais, tabagismo e consumo de álcool, limitaram nossa capacidade de avaliar sua relação com o risco de desenvolvimento de câncer oral em pacientes com ou sem LES. Embora os bancos de dados do LES utilizados nos estudos primários não pareçam se sobrepor, pois usaram períodos de tempo diferentes, é essencial observar que tal possibilidade não pode ser totalmente excluída. Por fim, a heterogeneidade moderada dos estudos transversais e seus dados incompletos podem ter comprometido a validade externa dos resultados em estudos de LED. Com base nos critérios GRADE, a evidência cumulativa derivada de estudos de coorte e transversais foi considerada de confiança muito baixa.

O risco de câncer oral em indivíduos com LES pode ter sido influenciado pela presença simultânea de LED, o que torna confuso o diagnóstico. É crucial monitorar de perto os pacientes que têm LES e LED por um período prolongado, com foco específico na cavidade oral. Exames bucais regulares desempenham um papel vital na detecção de distúrbios potencialmente malignos e facilitam o diagnóstico precoce do câncer oral. É essencial levar em consideração essas limitações ao interpretar os achados desta revisão. Mais pesquisas com delineamentos prospectivos e coleta de dados abrangentes são consideradas necessárias para abordar estas limitações e estabelecer evidências mais robustas sobre a relação entre LES/LED e o risco de câncer oral.

7 CONCLUSÕES

Os resultados quantitativos e qualitativos desta revisão sistemática demonstram que existe um risco elevado de desenvolvimento de câncer oral em pacientes com LES/LED. Portanto, é aconselhável que os indivíduos com LES/LED sejam acompanhados de perto para monitoramento das manifestações orais do LES/LED, e para detecção precoce e tratamento oportuno do câncer oral. São necessários mais estudos observacionais que estabeleçam relação entre a exposição ao LES/LED e câncer oral, levando em consideração o período de latência e os fatores que podem predispor a transformação maligna.

REFERÊNCIAS

ABRÃO, A. L. et al. What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. **Rev Bras de Reumat**, England Edition, v. 56, n. 5, p. 441-450, 2016.

ALIKO, A. et al. Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. **Int Dental J**, v. 60, n. 5, p. 353-358, 2010.

ARINGER, M.; JOHNSON, S. R. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. **Rheumatology (Oxford)**, v. 59, p. 4–11, 2020.

ARVANITIDOU, I. E. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: A case report. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 125, n. 2, p. 22-30, 2018.

BAE, E. H. et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cancer: a nationwide population-based study in Korea. **Lupus**, v. 28, p. 317-323, 2019.

BARBHAIYA, M.; COSTENBADER, K. H. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol**, v. 28, n. 5, p. 497-505, 2016.

BENLI, M. et al. Orofacial manifestations and dental management of systemic lupus erythematosus: A review. **Oral Dis**, v. 27, n. 2, p. 151-167, 2021.

BJORNADAL, L. et al. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. **Scand J Rheumatol**, v. 31, n.2, p. 66-71. 2002.

BLAKE, S. C.; DANIEL, B. S. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. **Int J Womens Dermatol**, v. 5, n. 5, p. 320-329, 2019.

BUGELSKI, P. J. Critical Review of Preclinical Approaches to Evaluate the Potential of Immunosuppressive Drugs to Influence Human Neoplasia. **International Journal of Toxicology**, v. 29, p. 435-466, 2010.

CAO, L. et al. Systemic Lupus Erythematosus and Malignancy Risk: A Meta-

Analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, 2015.

CHANG, S. L. et al. Impact of head and neck malignancies on risk factors and survival in systemic lupus erythematosus. **Acta Otolaryngol**, v. 133, n. 10, p. 1088-1095, 2013.

CLARKE, A. E. et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 51, n. 6, p. 1230- 1241, 2021.

CORRÊA, J. D. et al. Impact of systemic lupus erythematosus on oral health-related quality of life. **Lupus**, v. 27, n. 2, p. 283-289, 2018.

CRINCOLI, V., et al. Temporomandibular Disorders and Oral Features in Systemic Lupus Erythematosus Patients: An Observational Study of Symptoms and Signs. **Int J Med Sci**, v. 17, 153-160, 2020.

DHABHAI, R. et al. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in systemic lupus erythematosus. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 1, p. 9-13, 2005.

DORNER, T.; FURIE, R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, v. 393, p. 2344-2358, 2019.

ELMAN, S. A. et al. Creation and Validation of Classification Criteria for Discoid Lupus Erythematosus. **JAMA Dermatol**, v. 156, n. 8, p. 901-906, 2020.

FERNANDES, M. S. et al. Discoid lupus erythematosus with squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature in Indian patients. **Lupus**, v. 24, p. 1562-1566, 2015.

FORTUNA, G.; BRENNAN, M. T. Systemic lupus erythematosus: Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. **Dent Clin N Am**, v. 57, p. 631-655, 2013.

GANESH, D. et al. Potentially malignant oral disorders and cancer transformation. **Anticancer Research**, v. 38, n. 6, p. 3223-3229, 2018.

GAO, X. et al. Podoplanin Expression Is Correlated With the Progression of Chronic Discoid Lupus Erythematosus to Lip Squamous Cell Carcinoma. **Int J**

Surg Pathol, v. 24, n. 7, p. 595-599, 2016.

GARBETT, N. C. et al. Characterization and classification of lupus patients based on plasma thermograms. **PLoS One**, v. 12, n. 11, 2017.

GARCÍAS-RIOS, P.; PECCI-LLORET, M.P.; OÑATE-SÁNCHEZ, R. E. Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 19, n. 19, p. 11910, 2022.

GRIMALDO-CARJEVSCHI, M.; LÓPEZ-LABADY, J.; VILLARROEL-DORREGO, M. Squamous cell carcinoma on the palate in a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of literature. **Lupus**, v. 20, n. 5, p. 519-522, 2011.

GRONHAGEN, C. M. et al. Increased risk of cancer among 3663 patients with cutaneous lupus erythematosus: a Swedish nationwide cohort study. **Br J Dermatol**, v. 166, n. 5, p. 1053-1059, 2012.

HAN, J. Y. et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: population-based cohort study in Korea. **Arthritis Res Ther**. v. 27, n. 23, ed. 1, p. 270, 2021.

HANNON, C. W. et al. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. **Cochrane Database Syst Ver**, v. 3, n. 3, p. 7478, 2021.

HARPER, J. G. et al. Squamous cell carcinoma in an African American with discoid lupus erythematosus: a case report and review of the literature. **South Med J**, v. 103, p. 256-259, 2010.

HEMMINKI, K. et al. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in histology-specific lung cancer. **European Respiratory Journal**, v. 40, p. 1489-1495, 2012a.

HEMMINKI, K. et al. Effect of autoimmune diseases on mortality and survival in subsequent digestive tract cancers. **Annals of Oncology**, v. 23, p. 2179–2184, 2012b.

HEMMINKI, K. et al. Effect of autoimmune € diseases on risk and survival in female cancers. **Gynecologic Oncology**, v. 127, p. 180-185, 2012c.

HEMMINKI, K. et al. Effect of autoimmune € diseases on incidence and survival in

subsequent multiple myeloma. **Journal of Hematology and Oncology**, v. 5, p. 59, 2012d.

HSU, C. Y. et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. **Rheumatol Oxf Engl**, v. 56, n. 4, p. 620-628, 2017.

IOCCA, O. et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head and Neck**, v. 42, n. 3, p. 539–555, 2020.

ISLAM, M. A. et al. Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. **Front Immunol**, v. 11, p. 1477, 2020.

JEMEC, G. B. et al. A randomized controlled trial of R-salbutamol for topical treatment of discoid lupus erythematosus. **Br J Dermatol**, v. 161, p. 1365-1370, 2009.

JESSOP, S.; WHITELOW, D. A.; DELAMERE, F. M. Drugs for discoid lupus erythematosus. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, CD002954, 2009.

KAUL, A. et al. Systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, p. 16039, 2016.

KIM, D. Y. Squamous cell carcinoma on the upper lip of a patient with discoid lupus erythematosus. **Arch Plast Surg**, v. 40, p. 155-157, 2013.

KIRIAKIDOU, M.; CHING, C. L. Systemic Lupus Erythematosus. **Ann Intern Med**, v. 172, p. 81-96, 2020.

KRAMER, I. R. et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 46, p. 518-539, 1978.

LIU, W. et al. Malignant potential of oral and labial chronic discoid lupus erythematosus: a clinicopathological study of 87 cases. **Histopathology**, v. 59, n. 2, p. 292-298, 2011.

LOURENÇO, S. V. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. **J of Cut Pat**, v. 34, n. 7, p. 558-564, 2007.

MAIDHOF, W.; HILAS, O. Lupus: An overview of the disease and management options. **Pharm Ther**, v. 37, p. 240-249, 2012.

MENZIES, S. et al. Oral manifestations of lúpus. **Ir J Med Sci**, 2017.

MERRILL, J. T. et al. Lupus community panel proposals for optimising clinical trials: 2018. **Lupus Sci Med**, v. 5, n. 1, p. 258, 2018.

MOOLA, S. et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. **JBI Manual for Evidence Synthesis**, Adelaide: JBI; 2020.

NARVÁEZ, J. Systemic lupus erythematosus 2020. **Med Clin**, v. 155, p. 494-501, 2020.

NOVAK, G. V. et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: A Brazilian multicenter study. **Lupus**, v. 27, p. 1712-1717, 2018.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Inter J of Surg**, v. 88, p. 105906, 2021.

PARIKH, N. et al. Squamous cell carcinoma arising in a recent plaque of discoid lupus erythematosus, in a sun-protected area. **Lupus**, v. 19, p. 210-212, 2010.

PETERSEN, M. P. et al. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. **Lupus**, v. 27, n. 9, p. 1424-1430, 2018.

PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 8, p. 2677-2686, 2012.

PETTY, A. J. Cutaneous lupus erythematosus: progress and challenges. **Curr**

Allergy Asthma Rep, v. 20, p. 12, 2020.

RANGINWALA, A. M. et al. Oral discoid lupus erythematosus: a study of twenty-one cases. **J Oral Maxillofac Pathol**, v. 16, p. 368- 373, 2012.

RODSAWARD, P. et al. Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. **Am J Clin Dermatol**, v. 18, p. 755-762, 2017.

SCHIODT, M.; HALBERG, P.; HENTZER B. A clinical study of 32 patients with oraldiscoid lupus erythematosus. **Int J Oral Surg**, v. 7, n. 2, p. 85–94, 1978.

SCHIODT, M. Oral discoid lupus erythematosus. III. A histopathologic study of sixty-six patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 57, n. 3, p. 281-293, 1984.

SCHIODT, M.; PINDBORG, J. J. Oral discoid lupus erythematosus I, the validity of previous histopathologic diagnostic criteria. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 57, p. 46-51, 1984.

SCHUNEMANN, H. J. et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE - a statement by the GRADE Guidance Group. **J Clin Epidemiol**, 2023.

SERPICO, R. et al. Report of a case of discoid lupus erythematosus localised to the oral cavity: immunofluorescence findings. **Int J Immunopathol Pharmacol**, v. 20, p. 651-653, 2007.

SONG, L. et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Res Ther**, v. 6, n. 20, ed. 1, p. 270, 2018.

TAM, L. S. et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. **Arthritis Rheum**, v. 50, n. 11, p. 3619-3625, 2004.

TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 25, n. 11, p. 1271-1277, 1982.

TIAN, J. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. **Ann Rheum Dis**, v. 82, n. 3, p. 351-356, 2023.

VALE, E. C. S. D.; GARCIA, L. C. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. **An Bras Dermatol.**, v. 98, n. 3, p. 355-372, 2023.

ZAKERI, Z. et al. Prevalence of oral manifestations in patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). **Life Sci J**, v. 9, p. 1307-1311, 2012.

ZHANG, M. et al. Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Cancer Morbidity and Mortality: Findings From Cohort Studies. **Front Oncol**, v. 12, 2022.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J Oral Pathol Med**, v. 36, p. 575-580, 2007.

WARNAKULASURIYA, S. 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**, v. 27, n. 8, p. 1862-1880, 2021.

WEINSTEIN, A.; ALEXANDER, R. V.; ZACK, D. J. A Review of Complement Activation in SLE. **Curr Rheumatol Rep**, v. 23, p. 16, 2021.

WESTERMANN, R. et al. Increased cancer risk in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus compared with the general population: A Danish nationwide cohort study. **Lupus**, v. 30, n. 5, p. 752-761, 2021.

APÊNDICE A

Tabela - Estratégias de buscas utilizadas nas diferentes bases de dados eletrônicas.

Database	Search strategy	Results Nov 16 th 2022
Medline / PubMed	("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "Systemic Lupus Erythematosus"[All Fields] OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[All Fields] OR "libman sacks disease"[All Fields] OR "libman sacks disease"[All Fields] OR "lupus erythematosus systemic"[All Fields] OR "lupus erythematosus discoid"[All Fields] OR "Discoid Lupus Erythematosus"[All Fields] OR "Discoid Lupus Erythematosus"[All Fields]) AND ("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 "Cancer of the Mouth"[All Fields] OR "Mouth Cancer"[All Fields] OR "Mouth Cancers"[All Fields] OR "Oral Cancers"[All Fields] OR "Oral Cancer"[All Fields] OR "neoplasm mouth"[All Fields] OR "neoplasms oral"[All Fields] OR "neoplasm oral"[All Fields] OR "neoplasms mouth"[All Fields] OR "Cancer of Mouth"[All Fields] OR "cancer oral"[All Fields] OR "cancers oral"[All Fields] OR "cancer mouth"[All Fields] OR "cancers mouth"[All Fields] OR (("malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields] OR "Tumor"[Title/Abstract] OR "Tumors"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "Leukoplakia"[All Fields] OR "Leukoplakias"[All Fields]) AND ("transformation"[All Fields] OR "transformations"[All Fields] OR "disorders"[Title/Abstract] OR "disorder"[Title/Abstract] OR "disease"[Title/Abstract] OR "diseases"[Title/Abstract] OR "lesion"[Title/Abstract] OR "lesions"[All Fields]) AND ("oral"[Title/Abstract] OR "mouth"[Title/Abstract] OR "buccal"[All Fields])) OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "Squamous Cell Carcinomas"[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])	481

Embase	<p>(systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus' OR 'lupus erythematosus disseminatus'/de OR 'lupus erythematosus disseminatus' OR 'libman-sacks disease' OR 'libman sacks disease'/de OR 'libman sacks disease' OR 'lupus erythematosus systemic'/de OR 'lupus erythematosus systemic' OR 'lupus erythematosus discoid'/de OR 'lupus erythematosus discoid' OR 'discoid lupus erythematosus'/de OR 'discoid lupus erythematosus') AND ('mouth neoplasms'/de OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth neoplasm'/de OR 'mouth neoplasm' OR 'oral neoplasm' OR 'oral neoplasms' OR 'cancer of the mouth' OR 'mouth cancer'/de OR 'mouth cancer' OR 'mouth cancers' OR 'oral cancers' OR 'oral cancer'/de OR 'oral cancer' OR 'neoplasm mouth' OR 'neoplasms oral' OR 'neoplasm oral' OR 'neoplasms mouth' OR 'cancer of mouth' OR 'cancer oral' OR 'cancers oral' OR 'cancer mouth'/de OR 'cancer mouth' OR 'cancers mouth' OR ((malignant OR malignants OR 'neoplasms'/de OR neoplasms OR 'neoplasm'/de OR neoplasm OR 'malignancies'/de OR malignancies OR 'malignancy'/de OR malignancy OR 'tumor'/de OR tumor OR 'tumors'/de OR tumors OR 'cancer'/de OR cancer OR 'cancers'/de OR cancers OR 'leukoplakia'/de OR leukoplakia OR leukoplakias) AND ('transformation'/de OR transformation OR transformations OR 'disorders'/de OR disorders OR 'disorder'/de OR disorder OR 'disease'/de OR disease OR 'diseases'/de OR diseases OR 'lesion'/de OR lesion OR lesions) AND (oral OR 'mouth'/de OR mouth OR buccal)) OR 'squamous cell carcinoma'/de OR 'squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell carcinomas' OR 'squamous carcinoma'/de OR 'squamous carcinoma' OR 'squamous carcinomas' OR 'epidermoid carcinoma'/de OR 'epidermoid carcinoma' OR 'epidermoid carcinomas' OR 'planocellular carcinoma'/de OR 'planocellular carcinoma' OR 'planocellular carcinomas')</p>	2,779
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Libman Sacks Disease" OR "lupus erythematosus systemic" OR "lupus erythematosus discoid" OR "Discoid Lupus Erythematosus" OR "Discoid Lupus Erythematosus") AND TITLE-ABS-KEY("Mouth Neoplasms" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Oral Cancer" OR "neoplasm mouth" OR "neoplasms oral" OR "neoplasm oral" OR "neoplasms mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "cancer oral" OR "cancers oral" OR "cancer mouth" OR "cancers mouth" OR ((malignant OR malignants OR neoplasms OR neoplasm OR malignancies OR malignancy OR Tumor OR Tumors OR cancer OR cancers OR Leukoplakia OR Leukoplakias) AND (transformation OR transformations OR disorders OR disorder OR disease OR diseases OR lesion OR lesions) AND (oral OR mouth OR buccal)) OR "squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas")</p>	1,395

Web of Science	<p>TS=("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Libman Sacks Disease" OR "lupus erythematosus systemic" OR "lupus erythematosus discoid" OR "Discoid Lupus Erythematosus" OR "Discoid Lupus Erythematosus") AND TS=("Mouth Neoplasms" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Oral Cancer" OR "neoplasm mouth" OR "neoplasms oral" OR "neoplasm oral" OR "neoplasms mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "cancer oral" OR "cancers oral" OR "cancer mouth" OR "cancers mouth" OR ((malignant OR malignants OR neoplasms OR neoplasm OR malignancies OR malignancy OR Tumor OR Tumors OR cancer OR cancers OR Leukoplakia OR Leukoplakias) AND (transformation OR transformations OR disorders OR disorder OR disease OR diseases OR lesion OR lesions) AND (oral OR mouth OR buccal)) OR "squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas")</p>	445
LILACS	<p>("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Libman Sacks Disease" OR "lupus erythematosus systemic" OR "lupus erythematosus discoid" OR "Discoid Lupus Erythematosus" OR "Discoid Lupus Erythematosus" OR "Lupus Eritematoso Sistemico" OR "Doença de Libman-Sacks" OR "Lúpus Eritematoso Disseminado" OR "enfermedad de Libman-Sacks" OR "lupus eritematoso disseminado") AND ("Mouth Neoplasms" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Oral Cancer" OR "neoplasm mouth" OR "neoplasms oral" OR "neoplasm oral" OR "neoplasms mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "cancer oral" OR "cancers oral" OR "cancer mouth" OR "cancers mouth" OR ((malignant OR malignants OR neoplasms OR neoplasm OR malignancies OR malignancy OR tumor OR tumors OR cancer OR cancers OR leukoplakia OR leukoplakias OR cancer OR neoplasia OR neoplasias OR tumor OR tumores OR malignidad OR maligno OR leucoplasia OR leucoplaquia OR leucoqueratosis) AND (transformation OR transformations OR disorders OR disorder OR disease OR diseases OR lesion OR lesions OR transformação OR transformações OR transformación OR transformaciones OR lesão OR lesões OR lesión OR lesiones) AND (oral OR mouth OR buccal OR bucal OR boca)) OR "squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas" OR "Neoplasias Bucais" OR "Neoplasias Oraís" OR "Neoplasias da Boca" OR "Neoplasias de Boca" OR "Neoplasia da Boca" OR "Neoplasia de Boca" OR "Neoplasia Bucal" OR "Neoplasia Oral" OR "Cancer Bucal" OR "Cancer Oral" OR "Câncer da Boca" OR "Cancer de Boca" OR "Tumor Bucal" OR "Tumor Oral" OR "Tumor da Boca" OR "Tumor de Boca" OR "Tumores Bucais" OR "Tumores Oraís" OR "Tumores da Boca" OR "Tumores de Boca" OR "Neoplasias de la Boca" OR "Cáncer de la Boca" OR "Neoplasia de la Boca" OR "Neoplasias Bucales" OR "Neoplasias Orales" OR "Tumor de la Boca" OR "Tumores de la Boca" OR "Tumores Bucales" OR "Tumores Orales" OR</p>	18

	"Carcinoma de Células Escamosas" OR "Carcinoma de Células Planas" OR "Carcinomas de Células Escamosas" OR "Carcinoma Epidermoide" OR "Carcinoma Escamocelular" OR "Carcinoma Escamoso" OR "Carcinoma Espinocelular" OR "Carcinoma Planocelular") AND (db:("LILACS"))	
Livivo	("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Libman Sacks Disease" OR "lupus erythematosus systemic" OR "lupus erythematosus discoid" OR "Discoïd Lupus Erythematosus" OR "Discoïd Lupus Erythematosus") AND ("Mouth Neoplasms" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Oral Cancer" OR "neoplasm mouth" OR "neoplasms oral" OR "neoplasm oral" OR "neoplasms mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "cancer oral" OR "cancers oral" OR "cancer mouth" OR "cancers mouth" OR ((malignant OR malignants OR neoplasms OR neoplasm OR malignancies OR malignancy OR Tumor OR Tumors OR cancer OR cancers OR Leukoplakia OR Leukoplakias) AND (transformation OR transformations OR disorders OR disorder OR disease OR diseases OR lesion OR lesions) AND (oral OR mouth OR buccal)) OR "squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas")	316
ProQuest Dissertation and Thesis	noft("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman-Sacks Disease" OR "Libman Sacks Disease" OR "lupus erythematosus systemic" OR "lupus erythematosus discoid" OR "Discoïd Lupus Erythematosus" OR "Discoïd Lupus Erythematosus") AND noft("Mouth Neoplasms" OR "Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancers" OR "Oral Cancer" OR "neoplasm mouth" OR "neoplasms oral" OR "neoplasm oral" OR "neoplasms mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "cancer oral" OR "cancers oral" OR "cancer mouth" OR "cancers mouth" OR ((malignant OR malignants OR neoplasms OR neoplasm OR malignancies OR malignancy OR Tumor OR Tumors OR cancer OR cancers OR Leukoplakia OR Leukoplakias) AND (transformation OR transformations OR disorders OR disorder OR disease OR diseases OR lesion OR lesions) AND (oral OR mouth OR buccal)) OR "squamous cell carcinoma" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas")	08
Google Scholar	("Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus Erythematosus Disseminatus" OR "Libman Sacks Disease" OR "lupus erythematosus systemic") AND ("Mouth Neoplasm" OR "Oral Neoplasm" OR "Mouth Cancer" OR "Oral Cancer")	100

APÊNDICE B

Vol. 136 No. 5 November 2023

Risk and prevalence of oral cancer in patients with different types of lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis



Larissa Rosa Santana Rodrigues, DDS,^a Daniel Lobato Ferreira Ferraz, DDS,^b Cecília Raquel Guimarães de Oliveira, DDS,^a Karine Evangelista, DDS, MSc, PhD,^a Maria Alves Garcia Silva, DDS, MSc, PhD,^{a,c} Fernanda Paula Yamamoto Silva, DDS, MSc, PhD,^{a,c} and Bruno Santos de Freitas Silva, DDS, MSc, PhD^{a,c}

Objective. The objective of this study was to assess the risk and prevalence of oral cancer in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) or discoid lupus erythematosus (DLE).

Study Design. The review included observational cohort and cross-sectional studies that investigated the incidence or prevalence of oral cancer in adults with confirmed diagnoses of SLE or DLE. Studies were selected based on predefined eligibility criteria, including the use of specific diagnostic criteria for SLE and DLE. After searches in PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, LILACS, and LIVIVO databases and gray literature for relevant studies, the selection process was conducted by independent reviewers.

Results. A total of 5,545 articles were identified. After screening, 8 studies met the inclusion criteria. The pooled risk estimate indicated a significantly increased risk of oral cancer in patients with SLE (risk ratio = 2.69; 95% confidence interval, 1.75 to 4.16; $I^2 = 0\%$; $P = .78$) compared with the general population. The pooled prevalence of oral cancer in patients with DLE was 10% (95% ci, 0.03 to 0.13; $I^2 = 59\%$; $P = .12$).

Conclusions. This review provides evidence supporting an elevated risk for individuals with SLE or DLE developing oral cancer. The findings highlight the importance of monitoring oral mucosa in patients with these conditions. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2023;136:595–605)

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with serious implications for a patient's life. It presents various clinical manifestations in multiple organs,¹ which include musculoskeletal, renal, gastrointestinal, pulmonary, hematologic, ocular, neural, cardiovascular, and cutaneous tissues.² The overall incidence of SLE is from around 0.3 to 23.2 in 100,000 person-years, predominantly in adult female patients,³ with a more aggressive progression in younger patients. Systemic lupus erythematosus, which is considered a significant health issue in terms of morbidity and mortality, negatively impacts the life expectancy of affected patients.²

Although there is increasing evidence of SLE etiopathogenesis, its exact pathologic mechanism remains unknown.⁴ Consequently, its management is mainly based on controlling disease manifestations through glucocorticoid therapy or other treatments with immunosuppressive drugs.⁵ These management modalities

have been used to control the disease for many years⁵; however, several adverse effects of long-term immunosuppressive therapy have been reported,⁶ including an increased risk for cancer.⁷ The cause of the association between SLE and malignancy is still imprecise, but there is evidence that SLE is associated with an increased risk of cancer because of cumulative immunosuppressant exposure.⁷

Regarding the risk for malignancy in patients with SLE, there is an increased risk for non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, myeloma, liver, cervical, lung, bladder, thyroid, stomach, and brain cancers,⁸ with approximately a 3-fold higher risk of hematologic malignancies in these patients compared with the general population.⁹ Previous systematic reviews have investigated the risk of cancer associated with SLE.^{8,10-13} However, only 1 such review investigated the pooled incidence of oral cancer in an SLE sample but presented no assumptions regarding specific eligibility criteria for the oral cancer diagnosis. In addition, it did not include any discussion on the impact of oral

^aDepartment of Stomatologic Sciences, School of Dentistry, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

^bOral Diagnosis Department, Piracicaba Dental School, University of Campinas (UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brazil.

^cOral Diagnosis Department, Evangelical University of Goiás, Anápolis, GO, Brazil.

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

Received for publication May 25, 2023; returned for revision Jun 27, 2023; accepted for publication Jul 6, 2023.

© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

2212-4403/\$-see front matter

<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2023.07.007>

Statement of Clinical Relevance

Patients with systemic lupus erythematosus are 3 times more likely to develop oral cancer than the general population. The risk is also significant with discoid lupus erythematosus. Regular oral mucosal monitoring is crucial for early detection and treatment.

cancer risk on the patients with SLE or differences in risk between SLE and patients with discoid lupus erythematosus (DLE).⁸

Lupus erythematosus (LE) has recently been added to the group of oral potentially malignant disorders (OPMDs) based on published results from case reports and cohort studies.¹⁴ The malignant transformation of oral and labial mucosa involving oral LE lesions seems to occur, particularly in relation to DLE, which is a chronic cutaneous manifestation of LE.¹⁴ The last consensus report on OPMD by the World Health Organization Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer indicates that the number of cases of malignancy arising from oral LE could be underestimated because this condition can be clinically misdiagnosed as oral lichen planus.¹⁴

Patients with DLE may present evidence of SLE, but oral squamous cell carcinoma development seems more prevalent in DLE.¹⁵ Despite the current literature's presentation of such a finding, oral cancer has also been described in patients with SLE, with no discussion on the overlap with a discoid presentation.¹⁶ Thus, there is a need for a systematic review of the pooled risk of malignant transformation of oral mucosa in patients with SLE or DLE, especially in studies that used clear criteria for SLE diagnosis. This systematic review was therefore undertaken to address the following focused question: What is the risk and prevalence of patients with SLE or DLE developing oral cancer?

MATERIALS AND METHODS

Eligibility criteria

The inclusion and exclusion criteria for this systematic review were structured according to the acronym PECOS¹⁷:

P (participants/population), adult patients (>18 years); E (exposure), confirmed diagnosis of SLE or DLE; C (comparison), general population or no comparator; O (outcome), reliable register of oral cancer diagnosis; S (study design), observational cross-sectional and cohort studies.

The review included studies that investigated the incidence/prevalence of oral cancer in adults with SLE, where the diagnosis was confirmed by fulfilling at least 4 of the American College of Rheumatology's¹⁸ 11 diagnostic criteria. Those studies that used the Schjødtt-Pindborg histologic criteria for diagnosis were considered regarding DLE.¹⁹ No language or time restrictions were applied to the search or selection processes.

Studies were excluded from the present review if they were based on the following:

1. Pediatric patients, animals, in vitro or ex vivo studies.

2. Patients with no manifestation of lupus erythematosus.
3. Studies with no reliable register of oral cancer diagnosis.
4. Studies with a diagnosis other than oral cancer.
5. Studies that did not report patient outcomes or in which the data reported could not be used to analyze the association between SLE or DLE and oral malignant transformation or the correlation between oral manifestations of SLE or DLE and oral malignant transformation. This also includes studies involving patients inherently susceptible to developing cancer, such as those with congenital immunodeficiency and acquired immune deficiency syndrome.
6. Reviews, letters, personal opinions, book chapters, conference abstracts, case reports, and case series.

Information sources and search strategy

Detailed electronic strategies with specific word combinations and truncations were drawn up with the support of a Health Sciences librarian for each of the following databases: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, LILACS, and LIVIVO (Supplemental Appendix S1). All searches were performed up to April 2023. An additional search in the gray literature, restricted to the first 100 results, was accessed using ProQuest Dissertation and Thesis and Google Scholar. References were stored and managed using the EndNote Web reference manager software (Thomson Reuters), and duplicates were removed first by using the Endnote Web and then the Rayyan Application (Qatar Computing Research Institute).²⁰

Selection process

The study selection was conducted in 2 phases by 3 independent reviewers (B.S.F.S., L.R.S.R., and D.L.F.F.) with expertise in oral medicine, oral pathology, and systematic review methodology. The Rayyan software was used to ensure a blind selection process. In phase 1, the reviewers applied the eligibility criteria to review all identified electronic database references according to their titles and abstracts. When consensus was not reached, a fourth author (F.P.Y.S.) with specialized knowledge in oral pathology was involved to make a final decision. In phase 2, the full text of the selected references was independently assessed by the same 3 reviewers involved in phase 1, applying the previously established eligibility criteria. When consensus was not reached, the fourth author (F.P.Y.S.) assessed the full text of the publication to reach a conclusive decision. A hand search and expert consultations for additional studies were also performed. Details of the

search selection process are presented in Figure 1. The excluded articles and the reasons for their exclusion are presented in Supplemental Appendix S2.

Data collection process

Data from the articles selected were independently collected by 3 reviewers (B.S.F.S., L.R.S.R., and D.L.F.F.). The information retrieved was crosschecked with a fourth reviewer (F.P.Y.S.). The following information was extracted: study characteristics (first author's name, year, country), study design, sample characteristics (sample size, sample distribution, oral lesion characteristics, follow-up period, and habits), findings (malignant transformation rate, risk ratio [RR], hazard ratio, incidence ratio, incidence rate ratio, standardized incidence ratio, prevalence ratio, odds ratio, and 95% CI), and main conclusions. The information extracted from the studies selected and their characteristics are presented in Table I. When the data required were incomplete or unavailable and could not be derived from the reported values, efforts were made to contact the authors to obtain the missing information.

Risk of bias assessment (methodologic quality)

To assess the methodologic quality of cohort and cross-sectional studies included in this review, the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal (JBI) Checklist for cohort studies²¹ and the JBI Checklist for Analytical cross-sectional studies²² were used, respectively. For the cohort studies, the JBI Checklist considered 11 items to assess the methodologic quality of individual studies by answering "yes," "no," "unclear," or "not applicable" to the guiding questions. The JBI Checklist for Analytical cross-sectional studies involved 8 items for methodologic quality assessment, also considering "yes," "no," "unclear," and "not applicable" as an answer for each domain. For both checklists, the risk of bias was categorized as "high," "moderate," and "low" when the study achieved a "yes" score of $\leq 49\%$, 50% to 69%, and $\geq 70\%$, respectively. The quality of each study included was independently assessed by 3 reviewers (L.R.S.R., B.S.F.S., and D.L.F.F.). If required, a fourth reviewer (F.P.Y.S.) was contacted to resolve any disagreements.

Effect measures

The main outcome was the association between SLE and the incidence/prevalence of oral cancer. They were examined regarding RR and prevalence ratio and their 95% CIs.

Synthesis methods

The meta-analysis of malignant transformation rates was conducted using MetaXL (version 5.3; EpiGear International Pty Ltd.) add-on for Microsoft Excel

software (Microsoft, Corp.). The pooled RR (95% CIs) were assessed using a random effects model to estimate the association between SLE and oral cancer, and the graphical results are presented in a forest plot. The pooled prevalence (95% CIs) of oral cancer in DLE samples in cross-sectional studies was also assessed. Cochran's Q method and I^2 values were used to assess statistical heterogeneity across the studies. When $P < .05$ in the Q test and there was a value $>75\%$ in I^2 , it was considered that there was substantial heterogeneity. Studentized residuals were assessed to confirm whether there was an indication of outliers and if the sensitivity analysis was necessary.

Reporting bias assessment

Reporting bias was appraised using the Fail-safe N method,²³ rank correlation test,²⁴ and regression test for funnel plot asymmetry.²⁵

Certainty assessment

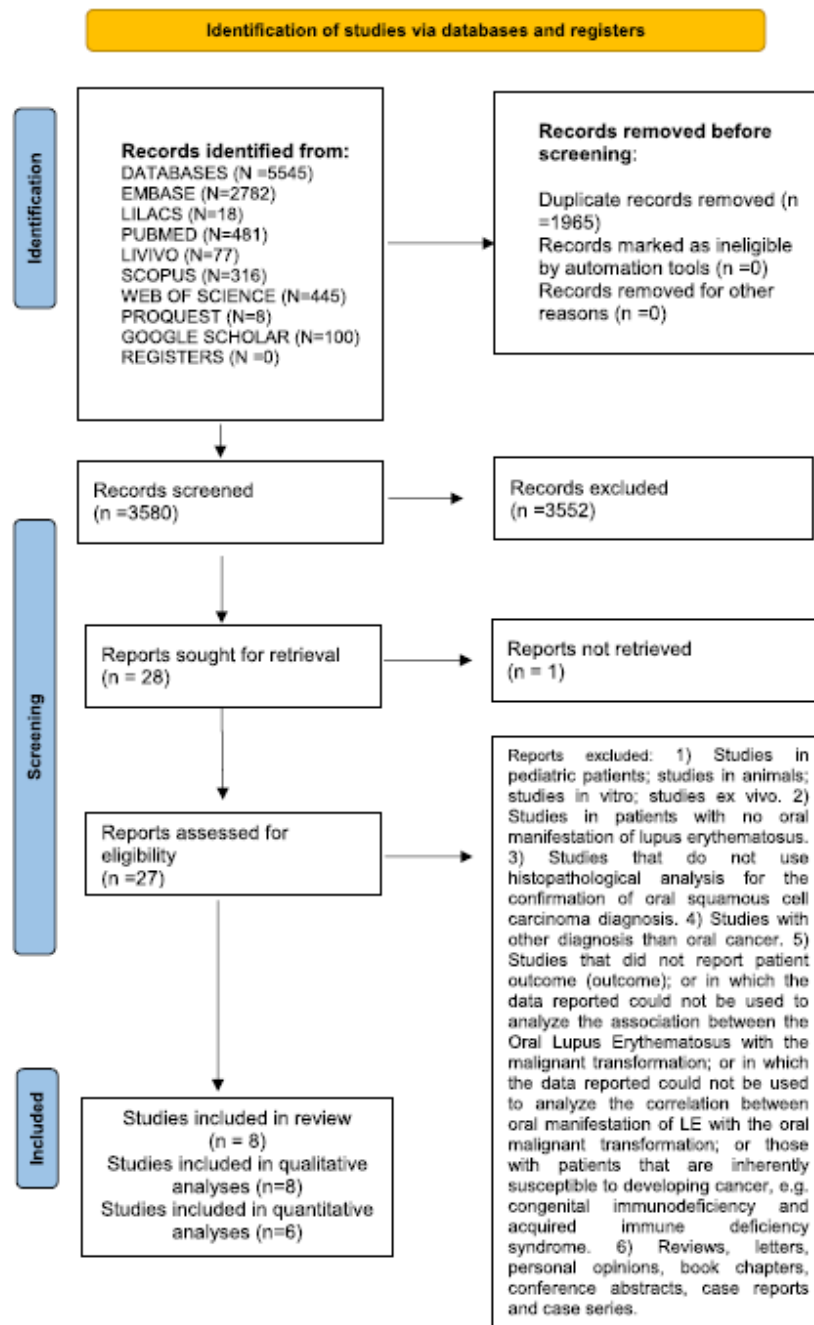
The quality of evidence from the pooled studies was classified as high, moderate, low, and very low using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) tool.²⁶

RESULTS

In phase 1, a broad search in 6 electronic databases resulted in 5,545 references. After removing duplicates, 3,580 references remained for evaluation of titles and abstracts. In phase 2, a total of 28 studies were selected for the comprehensive full-text appraisal; however, 1 study could not be retrieved as the complete article could not be accessed. Further searches in the reference lists of the articles included yielded no additional studies. The remaining 27 studies were fully read, of which 8 were selected for descriptive analysis,²⁷⁻³⁴ and 6 were chosen for quantitative analysis.^{27,29-33} Two studies were not integrated into the meta-analysis as a result of not providing satisfactory information to estimate the risk or prevalence of oral cancer in patients with SLE.^{28,34} The article selection process is detailed in the flow diagram shown in Figure 1. Specific reasons for excluding articles in phase 2 are presented in Supplemental Appendix S2.

Study characteristics

Of the 8 studies selected for analysis in the review,²⁶⁻³⁴ 4 reported sufficient data on the incidence of oral cancer in SLE based on retrospective cohorts,^{27,29,31,33} 2 provided information on the prevalence of oral cancer in patients with DLE from cross-sectional studies,^{30,33} and the remaining 2 were retrospective cohorts involving patients with SLE but lacked sufficient data for the pooled calculation of the incidence of oral cancer.^{28,34}



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 illustrating the literature search process and selection criteria, adapted from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines.

Table I. Summary of descriptive characteristics of articles included

Author, y	Country	Study design	Sample (N) (male/female)	Follow-up	Age (y), mean (range)	Exposed patients (with lupus erythematosus) Description: systemic or discoid	Nonexposed patients (without lupus erythematosus) Description	Patients with oral manifestation of lupus erythematosus Description	Oral lesions characteristics (localization, clinical presentation)	Rate of oral cancer among exposed patients Description (sample)	Rate of oral cancer among nonexposed patients	Latency (mo)	Smoking/ alcohol intake	Histologic confirmation of oral cancer	RR/HR/SIR/IRR/OR (95% CI)	Main conclusions
Bae, 2019	Korea	Cohort period 2008-2014	126,096 Males 113,760 Females	—	41.67 ± 13.14 (range, 20-89)	SLE 21,016 2,056 Males 18,960 Females	105,080 10,280 Males 94,800 Females	—	—	IR per 1000 = 0.140	IR per 1000 = 0.056	—	—	Yes (Cancer information was collected from the National Cancer Register)	OR 2.5 (1.3-4.4)	In conclusion, SLE is an independent risk factor for malignancy, especially cervical, thyroid, ovarian, anal, and pancreatic cancers, as well as lymphoma, multiple myeloma, and leukemia. The importance of cancer screening programs for patients with SLE should be emphasized.
Hjornad, 2002	Sweden	Cohort Period 1964-1994	5,715 1,514 Males 4,201 Females	—	20-59 = 1,314 patients 40-59 = 1,872 patients 60+ = 2,529 patients	SLE 5,715 1,514 Males 4,201 Females	—	—	11	7.3 expected	—	—	Yes (Compulsory to enter the national register)	SIR 1.50 (0.75-2.70)	In summary, these findings confirm an overall increased risk of cancer in patients with SLE mainly due to lymphomas, lung cancers, and SCC, but not for cervix and bladder cancers. These findings of diverse risk estimates for malignant melanoma and SCC (squamous cell skin cancer) might be a challenge to future research in both rheumatology and oncology, as there might be linked determinants in the pathogenesis of both SLE and the onset of cancer.	
Chang, 2013	Taiwan	Cohort (period 2001-2008)	96,261 11,231 males 85,030 females	—	35.12 ± 15.77 (range, 45-80)	SLE 8,751 1,021 males 7,730 females	87,510 10,210 Males 77,300 females	—	5	26	42.42 ± 29.04 mo	—	Yes (cancers were identified by using records from the Cancerologic Illness Payment Database)	IRR 2.02 (0.78-5.26)	This study indicates that Taiwanese patients with SLE had a 2.16-fold higher risk of developing HNM compared with matched controls. For 40-year-old patients with SLE, the risk of developing HNM increased markedly (RR = 12.03). Most HNMs following SLE diagnosis occurred in the fourth year and later. Although the diagnosis of HNM was negatively correlated with the survival of patients with SLE at the end of the follow-up (P < .001), SLE showed no synergic effect on the survival of patients with SLE with HNM compared with age-matched controls with a new HNM (P = .6616).	
Gao, 2016	China	Cross-sectional Period 1993 - 2009	52 Males 30 Females	—	MT 64.7 ± 14.7 (range, 40-82) UT 56 ± 10.9 (40-82)	DLE 52 Males 30 Females	52 Males 30 Females	Lower lip	8	—	—	Smoking = 2 Alcohol intake = 2	Yes	—	—	The expression of podoplanin is closely correlated with the progression of DLE to lip SCC (squamous cell carcinoma). Podoplanin could serve as a promising marker for predicting oral cancer risk in patients with potentially malignant lesions and identifying a subgroup with a high risk of malignant transformation of DLE, which may be helpful in guiding treatment selection.
Gronhagen, 2012	Sweden	Cohort Period 1997-2007	14,581 Males 2818 Females	4.1 y (range, 1.9-5.9)	54 (range, 17-70)	DLE 3,117 SLE 417 Males 2818 Females	10,989 Males 7,730 Females	—	9	7	—	—	Yes (Cancer information was collected from the National Cancer Register)	HR 5.4 (1.8-16.1)	This study design allowed for an analysis of the prevalence of cancers before CLE diagnosis, showing that patients with CLE already have a slightly elevated prevalence of cancers before being diagnosed with CLE, but this increase seems to be driven mainly by the patients also being diagnosed with SLE (only basal cancer and NMSC were still significantly elevated when	

(continued on next page)

Table I. Continued

Author, y	Country	Study design	Sample (N) (male/female)	Follow-up	Age (y), mean (range)	Exposed patients (with lupus erythematosus) Description: systemic or discoid	Nonexposed patients (without lupus erythematosus) Description	Patients with oral manifestation of lupus erythematosus Description	Oral lesions characteristics (localization, clinical presentation)	Rate of oral cancer among exposed patients Description (sample)	Rate of oral cancer among nonexposed patients	Latency (mo)	Smoking/ alcohol intake	Histologic confirmation of oral cancer	RR/HR/SIR/IRR/OR (95% CI)	Main conclusions
Han, 2021	Korea	Cohort Period 2012-2014	666,864 Males 322,792 Females	—	SLE 42.3 ± 13.2 (range 18-82) General population 44.2 ± 16.1	SLE 17,854 1,711 Males 16,143 Females	649,010 342,365 Males 306,645 Females	—	—	11 cases of head and neck solid cancer	148	3.4 ± 0.9 y	—	—	SIR 2.7 (1.4-4.2)	excluding patients who were also diagnosed with SLE). In conclusion, this study in a large-scale nationwide cohort study which supports evidence for increased risk of malignancy in patients with SLE, not only in hematologic malignancies but also solid malignancies, compared with the general population.
Liu, 2011	China	Cross-sectional Period 1993 - 2009	87 Males 56 Females	—	51.7 ± 13.7 (range 18-82)	DLE 87 Males 30 Females	23 oral cavity 64 lips Lower lip Male = 25 Female = 37 Buccal mucosa Males = 4 Females = 13 Tongue Males = 1 Females = 3 Gingiva Males = 1 Females = 1 Upper lip Females = 2	—	5 lower lip 1 oral cavity	—	26.7 mo (1-105 mo)	Smoking = 1 Alcohol intake = 2	Yes (retrospectively reviewed)	OR 2.11 (0.20-18.99) OR 1.0 (-) Oral cavity	—	Epithelial dysplasia, the histopathologic indicator of potentially malignant oral lesions, may present clinically as leukoplakia, erythroplakia or erythroleukoplakia. According to the proposal by the WHO, it was found that high-risk dysplasia was associated with a 14.24-fold increased risk of malignant transformation after adjustment for age. These results support the view that epithelial dysplasia is a significant indicator for evaluating risk of malignant transformation in patients with DLE.
Westermann, 2021	Denmark	Cohort Period 1995-2014	5,310 Males 4,788 SLE 515 CLE 6.9 y (mean CLE)	—	8.1 y (mean SLE) 51.5 CLE	SLE 3,424 CLE 1,886	—	—	SLE 13 CLE 4	SLE 3.5 expected CLE 2.1 expected	—	—	Yes (cancer diagnoses in the cohort comes from linkage to the Danish Cancer Register)	SIR 3.68 (2.14-6.34) SLE	This study supports existing evidence that patients with SLE experience an increased incidence of cancer compared with the general population. An increased risk of overall cancer for patients with CLE was also found. Both groups showed increased risks of hematologic, pancreatic and lung cancers. Patients with SLE experienced elevated risks for several cancer sites, whereas this study also showed a potential novel finding of an increased risk of ovarian cancer in patients with CLE. In general, risk estimates for cancer were higher for SLE than for CLE, but this study stresses the importance of increased attention to cancer in both patients with SLE and those with CLE.	

RR, risk ratio; HR, hazard ratio; SIR, standardized incidence ratio; IRR, incidence rate ratio; OR, odds ratio; SLE, systemic lupus erythematosus; IR, incidence ratio; SCC, squamous-cell carcinoma; HNM, head and neck malignancies; MT, malignant transformation; DLE, discoid lupus erythematosus; CLE, cutaneous lupus erythematosus; NMSC, nonmelanoma skin cancer; WHO, World Health Organization.

Most studies included presented samples from Asian countries, such as China,^{30,33} Korea,^{25,30} and Taiwan,²⁹ whereas there were 3 articles from European Nordic countries like Sweden^{28,31} and Denmark.³⁴ These studies were published between 2002 and 2021 and contained sample sizes ranging from 5310 to 666,864 for the cohorts and 52 to 87 for the cross-sectional studies. The pooled number of participants was 914,827 for the cohorts and 139 for the cross-sectional studies, and the estimated male-to-female proportions were 0.7:1 and 0.6:1, respectively. Most cohort studies did not report the follow-up period. Only 2 articles provided this information, ranging from 5.9 to 8.1 years.^{31,34}

Samples were mainly obtained from national health,^{31,34} insurance,^{27,29,32} and cancer databases,^{28,31,34} whereas 2 studies were based on samples from a single hospital.^{30,33} All the databases mentioned above have a register of SLE diagnosis, but 2 stated that no validation of this register had been undertaken for the specific diagnosis of SLE/DLE.^{28,31} In the cross-sectional studies,^{30,33} confirmation of the DLE diagnosis was obtained through histopathologic examination using the Schiødt-Pindborg criteria.¹⁹

Regarding the diagnosis of oral cancer, it was presumed that 5 of the cohort studies^{27,29,31,34} included cases that had undergone histologic confirmation as their studies linked SLE databases to cancer register databases, where the histologic examination is compulsory. Only 1 cohort study failed to clarify how the diagnosis of oral cancer was reached.³² Regarding the cross-sectional studies, 2 included investigations stated that a histologic diagnosis of oral cancer was performed.^{30,33}

Risk of bias within studies

In all the cohort studies selected, the main concern involved the question, "Were strategies to deal with confounding factors stated?,"^{27,29,30,32,34} as they do not describe how the known risk factors associated with oral cancer (smoking habit and alcohol consumption) were managed in measuring their impact on the evaluation of the risk of oral cancer in SLE samples. Another significant concern was seen in the question, "Was the exposure measured in a valid and reliable way?,"^{27,28,31,34} as all the samples were obtained from databases, and how exactly the SLE diagnosis was reached was not described. Most studies' overall risk of bias was low,^{28,29,31,34} with 2 investigations classified as unclear.^{27,32}

In the cross-sectional studies, issues were observed in the following questions: "Was the exposure measured in a valid and reliable way?,"³⁰ "Were confounding factors identified?,"³³ and "Were strategies to deal with confounding factors stated?,"³³ All these concerns were considered to result from the fact that the

inclusion and exclusion criteria in the selected articles lacked a complete description. Considering cross-sectional studies' overall risk of bias, they were classified as low. Information on the risk of bias is presented in detail in Figures 2 and 3.

Synthesis of results

To calculate the pooled RR and prevalence of oral cancer in SLE and DLE samples, the cohort^{27,29,31,32} and cross-sectional studies^{30,33} were assessed through random-effects meta-analyses. In terms of the risk of developing oral cancer, the 4 cohorts selected showed a significant difference between patients with and without SLE, with the former presenting an increased risk for oral malignancy (RR = 2.69; 95% CI, 1.75 to 4.16; $I^2 = 0\%$; $P = .78$; Figure 4). Incomplete data on the number of oral cancer cases in the control group precluded the pooled analysis of the studies of Bjornadal et al.²⁸ and Westermann et al.³⁴ The cohort studies presented low heterogeneity using Cochran's Q method and I^2 values ($Q = 1.09$; $P = .78$, $I^2 = 0\%$). An examination of the studentized residuals revealed no indication of outliers in the context of this model.

The pooled prevalence of oral cancer in DLE samples of cross-sectional studies was 10% (95% CI, 0.03 to 0.13; $I^2 = 59\%$; $P = .12$), varying from 7% to 15% (Figure 5). According to Cochran's Q method and I^2 values ($Q = 2.46$; $P = .12$; $I^2 = 59\%$), there was moderate heterogeneity between the cross-sectional studies.

Reporting biases

Neither rank correlation nor regression tests indicated any funnel plot asymmetry ($P = 1.0000$ and $P = .9812$, respectively; Figure 6).

Certainty of evidence

The cumulative evidence was evaluated using the GRADE criteria and divided into 2 subgroups: SLE cohort studies and DLE cross-sectional studies. In cohort studies, the evidence was deemed to be of very low quality, with significant concerns in domains such as inconsistency (serious), indirectness (serious), and imprecision (serious). Similarly, the evidence from cross-sectional studies was also classified as very low, particularly in terms of risk of bias (serious), inconsistency (very serious), and imprecision (serious). A comprehensive assessment of the evidence is provided in Supplemental Appendix S3.

DISCUSSION

Pooled evidence from the present systematic review indicates that SLE is a significant risk factor for oral cancer, as patients with SLE were found to be almost 3 times more likely to develop it compared with the general population. Despite variations in data sources

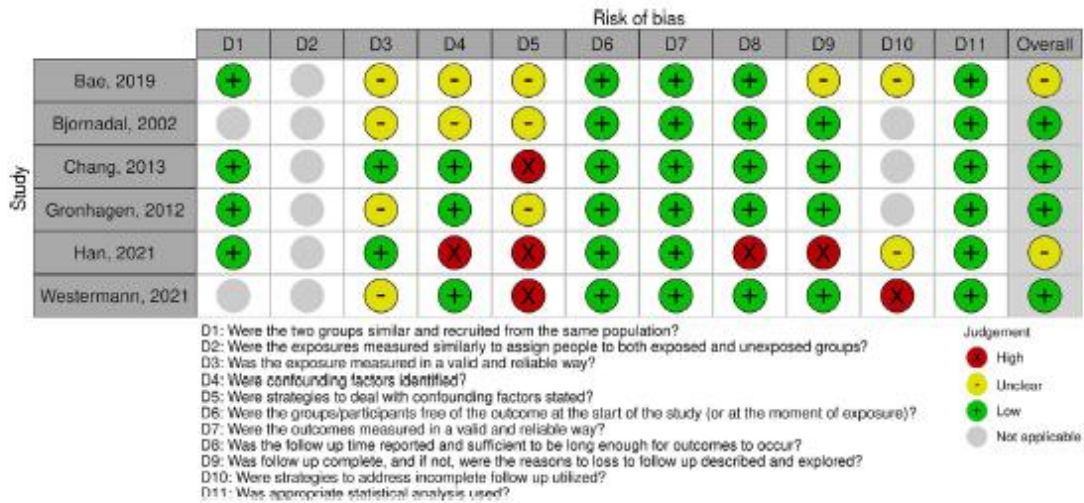


Fig. 2. Qualitative analysis of each cohort study included, using the detailed Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for cohort studies.

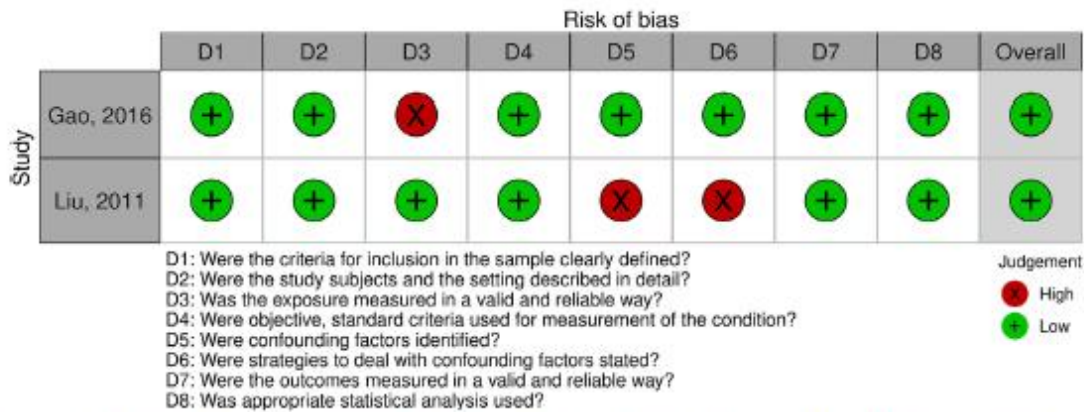


Fig. 3. Qualitative analysis of each cross-sectional study included, using the detailed Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for cross-sectional studies.

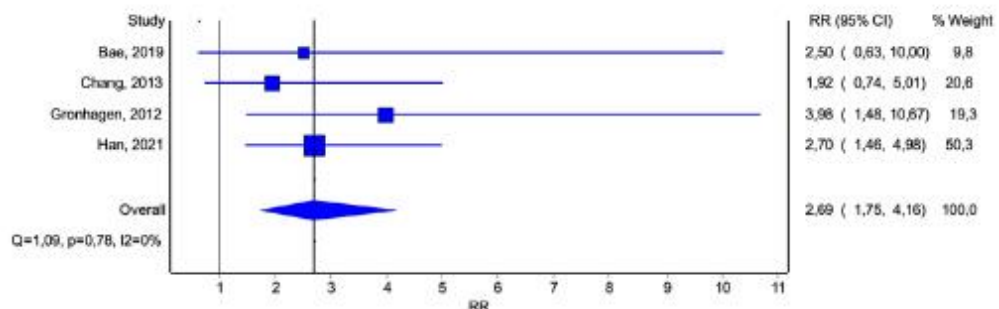


Fig. 4. Forest plot showing the overall relative risk of oral cancer in patients exposed or unexposed to systemic lupus erythematosus. RR, risk ratio.

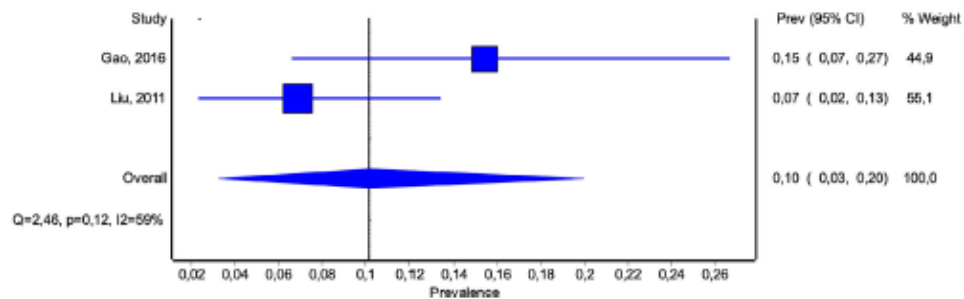


Fig. 5. Forest plot presenting the prevalence of oral cancer in patients with discoid lupus erythematosus.

and populations, our findings align with most published retrospective cohort studies,^{27-29,31,32,34} presenting a significant risk of oral cancer in patients with SLE, with RR rates ranging from 1.92 to 3.98. According to Chang et al.,²⁹ the oral cavity is the site with the highest incidence of malignancy in the head and neck region, followed by the nasopharynx.

Previous systematic reviews have been conducted to assess the risk of various cancer types in patients with SLE.^{8,10-13} However, only Clarke et al.⁸ investigated the pooled risk ratio (RR) of oral cancer in this population. Interestingly, they did not find a positive association between SLE and oral cancer. Their pooled RR, obtained from only 2 studies, ranged from 0.79 to 2.53 (95% CI). In the present study, our quantitative analysis included 4 cohort studies with a pooled sample of 914,827 participants, representing a significantly larger number of patients than the 80,833 patients analyzed in the previous systematic review. Another important difference was the comprehensive investigation carried out in our study, which assessed 6 different electronic databases and included the gray literature.

In contrast, Clarke et al.⁸ limited their search to the 2 main electronic databases and restricted it to studies published in English, all of which may have introduced publication or selection bias. Although their review used clear criteria for SLE diagnosis, they did not mention whether they used clear inclusion criteria for oral cancer diagnosis, which could have compromised their results. To confirm oral cancer diagnosis, the cohort studies included in the present systematic review used a linkage between the primary SLE databases and a cancer register database.^{27-29,31,34} This linkage ensures that histologic examination, which is the reference standard for oral cancer diagnosis, is mandatory. This robust approach strengthens the validity and reliability of the results obtained in the present study.

Regarding DLE, the risk of oral cancer is also significant, with an overall prevalence of 10% reported in the present meta-analysis. However, no cohort study of adequate methodologic quality is currently available that investigates the specific incidence of oral cancer in this population. To date, the existing evidence is

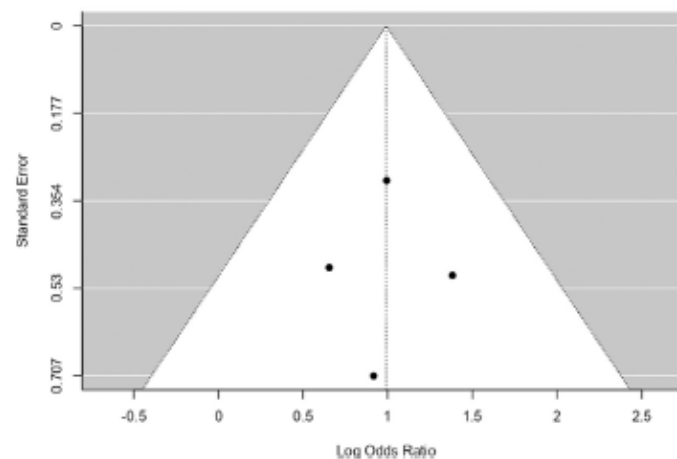


Fig. 6. Funnel plot generated to assess potential publication bias.

derived from case reports.^{35,36} The indication of the probability of oral cancer in patients with DLE shown in this study is crucial for reinforcing the classification of DLE as an OPMD. These findings align with the consensus report by the World Health Organization Collaborating Centre for Oral Cancer,¹⁴ which considers evidence from descriptive observations in case reports³⁵ and introduces evidence from well-designed cross-sectional studies.^{30,33}

The exact mechanism linking SLE/DLE and oral malignancy remains unknown. Potential factors mediating cancer development include intrinsic chronic inflammation, immunosuppressive therapy,³⁷ susceptibility to viral infections (such as human papillomavirus),³⁸ and environmental factors, such as smoking, alcohol intake, and sun exposure (specifically for DLE).³⁹ However, none of these factors were evaluated in the primary studies included in this analysis, which limits our ability to assess their impact on the risk of oral cancer in patients with SLE/DLE.

Certain limitations were identified in this review.⁴⁰ First, there is a lack of information regarding the follow-up period of the cohorts included and the latency period associated with SLE exposure and the development of oral cancer. Information about oral manifestations of lupus in patients with SLE was also lacking. One further limitation is that all the studies selected were retrospective investigations of SLE/DLE, which inherently present challenges in controlling for confounding factors. These limitations compromised the ability to investigate the cause thoroughly (SLE/DLE) and effect (oral cancer) relationship in this review.

Furthermore, incomplete data on environmental factors, such as the presence of viral infections, smoking, and alcohol consumption, limited our ability to assess their relationship to the risk of oral cancer development in patients with or without SLE. Although the SLE databases used in the primary studies do not appear to overlap, as they used different time frames, it is essential to note that such a possibility cannot be entirely excluded. Last, the moderate heterogeneity of the cross-sectional studies and their incomplete data may have compromised the external validity of the results in DLE studies. The fact that the potential for publication bias was not ruled out could potentially impact the overall findings. Based on the GRADE criteria, the cumulative evidence derived from both cohort and cross-sectional studies was deemed to have very low confidence.

The risk of oral cancer in individuals with SLE may be influenced by the simultaneous presence of DLE, which can complicate the diagnostic process. It is crucial to closely monitor patients who have both SLE and DLE over an extended period, with a specific focus on the oral cavity. Regular oral examinations are vital in detecting potentially malignant disorders and

facilitating early oral cancer diagnosis. It is essential to consider these limitations when interpreting this review's findings. Further research using prospective designs and comprehensive data collection is necessary to address these limitations and establish more robust evidence regarding the relationship between SLE/DLE and the risk of oral cancer.

CONCLUSIONS

Based on the findings of the meta-analyses, it can be concluded that there is an elevated risk of oral cancer development in patients with SLE/DLE. Therefore, individuals with SLE/DLE should be closely monitored to facilitate early detection and timely treatment of oral cancer.

ACKNOWLEDGMENT

This study was partially financed by the Higher Education Personnel Improvement Coordination—Brazil (CAPES; 88887.675040/2022-00).

DISCLOSURE

This systematic review adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020. The protocol for this review has been registered in the Prospective Register of Systematic Reviews under CRD42023396241.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.oooo.2023.07.007.

REFERENCES

- Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022; 40:4-14.
- Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am*. 2013;57:631-655.
- Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxf)*. 2017;56:1945-1961.
- Javinani A, Ashraf-Ganjouei A, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Exploring the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: a genetic perspective. *Immunogenetics*. 2019;71:283-297.
- Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:465-471.
- Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:457-465.
- Hsu CY, Lin MS, Su YJ, et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxf)*. 2017;56:620-628.
- Clarke AE, Pooley N, Marjenberg Z, et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:1230-1241.

9. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:373-396.
10. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:270.
11. Cao L, Tong H, Xu G, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0122964.
12. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:253-262.
13. Pillai A, Adilbay D, Matsoukas K, Ganly I, Patel SG. Autoimmune disease and oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2021;50:855-863.
14. 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.
15. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1994;330:1871-1879.
16. Prysowsky SD, Herrndon JH Jr, Gilliam JN. Chronic cutaneous lupus erythematosus (DLE): a clinical and laboratory investigation of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:183-191.
17. Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schünemann HJ. Identifying the PECO: a framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environ Int*. 2018;121(Pt 1):1027-1031.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
19. Schjødt M, Pindborg JJ. Oral discoid lupus erythematosus I, the validity of previous histopathologic diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;57:46-51.
20. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
21. Joanna Briggs Institute. Checklist for systematic reviews and research syntheses, cohort studies. Accessed August 10, 2022. https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools.
22. Joanna Briggs Institute. Checklist for systematic reviews and research syntheses, analytical cross-sectional studies. Accessed August 10, 2022. https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools.
23. Rosenthal R. The 'file drawer problem' and tolerance for null results. *Psychol Bull*. 1979;86:638-641.
24. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088-1101.
25. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634.
26. Schunemann 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; 2011:109-137.
27. Bae EH, Lim SY, Han KD, et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cancer: a nationwide population-based study in Korea. *Lupus*. 2019;28:317-323.
28. Björnådal L, Löfström B, Yin L, Lundberg IE, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:66-71.
29. Chang SL, Hsu HT, Weng SF, Lin YS. Impact of head and neck malignancies on risk factors and survival in systemic lupus erythematosus. *Acta Otolaryngol*. 2013;133:1088-1095.
30. Gao X, Ma L, Zhou Z, Jian X, Liu W. Podoplanin expression is correlated with the progression of chronic discoid lupus erythematosus to lip squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2016;24:595-599.
31. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Increased risk of cancer among 3663 patients with cutaneous lupus erythematosus: a Swedish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2012;166:1053-1059.
32. Han JY, Kim H, Jung SY, Jang EJ, Cho SK, Sung YK. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: population-based cohort study in Korea. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:270.
33. Liu W, Shen ZY, Wang LJ, et al. Malignant potential of oral and labial chronic discoid lupus erythematosus: a clinicopathological study of 87 cases. *Histopathology*. 2011;59:292-298.
34. Westermann R, Zöbbe K, Cordtz R, Haugaard JH, Dreyer L. Increased cancer risk in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus compared with the general population: a Danish nationwide cohort study. *Lupus*. 2021;30:752-761.
35. Arvanitidou IE, Nikitakis NG, Georgaki M, Papadogeorgakis N, Tzioufas A, Sklavounou A. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125:e22-e30.
36. Fernandes MS, Girisha BS, Viswanathan N, Sripathi H, Noronha TM. Discoid lupus erythematosus with squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature in Indian patients. *Lupus*. 2015;24:1562-1566.
37. Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, Krayer JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. *Int J Toxicol*. 2010;29:435-466.
38. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3619-3625.
39. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:497-505.
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.

ANEXO A - *Clinical and Immunologic Standard of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Classification Criteria 5,6. *Fulfilling 4 of these criteria (at least one of the immunological and at least one clinical) or histologically diagnosed lupus nephritis is necessary for classification as SLE. (BENLI et al., 2021)*

Clinical criteria

- *Acute cutaneous lupus (including malar rash)*
- *Chronic cutaneous lupus (including classical discoid rash)*
- *Oral ulcers (palate, buccal, tongue or nasal)*
- *Nonscarring alopecia*
- *Synovitis (≥ 2 joints), tenderness (≥ 2 joints), morning stiffness (≥ 30 min)(characterized by swelling or effusion)*
- *Serositis (typical pleurisy or pericardial pain,>1 day)*
- *Renal (urine protein/creatinine or 24h urine protein,>0.5 g)*
- *Neurologic (e.g., seizures, psychosis)*
- *Hemolytic anemia*
- *Leukopenia ($< 4000/mm^3$) or lymphopenia ($<1000/mm^3$)*
- *Thrombocytopenia ($<100000/mm^3$)*

Immunological criteria

- *ANA above laboratory reference range*
- *Anti-dsDNA above laboratory reference range (except ELISA)*
- *Anti-Sm*
- *Antiphospholipid antibody (lupus anticoagulant, falsepositive RPR, medium or high titer anticardiolipin, anti- $\beta 2$ glycoprotein I)*
- *Low complement (C3, C4, or CH50)*
- *Direct Coombs test (in the absence of hemolytic anemia)*

ANEXO B - Recomendações do PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses) (PAGE et al., 2020).

Matthew J. Page e colaboradores

TRADUÇÃO

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Título			
Título	1	Identifique a publicação como uma revisão sistemática.	
Resumo			
Resumo	2	Veja a lista de checagem PRISMA 2020 para Resumos.	
Introdução			
Justificativa	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita dos objetivos ou questões abordadas pela revisão.	
Métodos			
Critérios de elegibilidade	5	Especifique critérios de inclusão e exclusão da revisão e como os estudos foram agrupados nas sumarizações.	
Fontes de informação	6	Especifique todas as bases de dados, repositórios de registros, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificar estudos. Especifique a data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.	
Estratégia de busca	7	Apresente as estratégias de busca completas para todas as bases de dados, repositórios de registros e sites, incluindo filtros ou limites usados.	
Processo de seleção	8	Especifique os métodos usados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores selecionaram cada registro e publicação recuperados, se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos usados para coletar dados das publicações, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada publicação, se eles trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obter ou confirmar dados com os autores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Lista de dados	10a	Liste e defina todos os desfechos cujos dados foram coletados. Especifique se foram coletados de cada estudo todos os resultados compatíveis com cada domínio de desfecho (ex.: para todas as medidas, ponto de tempo, análises), e se não, quais os métodos usados para decidir quais resultados coletar.	
	10b	Liste e defina todas as outras variáveis cujos dados foram coletados (ex.: características dos participantes e da intervenção, fontes de financiamento).	
		Descreva pressupostos adotados para casos de informações faltantes ou pouco claras.	

Continua

Continuação

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Avaliação do risco de viés dos estudos	11	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, incluindo detalhes da(s) ferramenta(s) usada(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação usadas no processo.	
Medidas de efeito	12	Especifique para cada desfecho a(s) medida(s) de efeito (ex.: risco relativo, diferença de médias) usadas na sumarização ou apresentação dos resultados.	
Métodos de síntese	13a	Descreva os processos usados para decidir quais estudos foram elegíveis para cada síntese (ex.: tabulação das características da intervenção do estudo e comparação com os grupos planejados para cada sumarização (item 5)).	
	13b	Descreva métodos demandados para preparar os dados para apresentação ou síntese, como manejo de dados faltantes nas estatísticas de sumarização ou conversões de dados.	
	13c	Descreva métodos usados para tabular ou ilustrar visualmente os resultados de estudos individuais e sínteses.	
	13d	Descreva métodos usados para sumarizar os resultados e apresentar justificativa para a(s) escolha(s). Se uma meta-análise foi realizada, descreva o(s) modelo(s), método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística e o(s) pacote(s) de software utilizado(s).	
	13e	Descreva métodos usados para explorar as possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados dos estudos (ex.: análise de subgrupo, metarregressão).	
	13f	Descreva análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
Avaliação de vieses de publicação	14	Descreva métodos usados para avaliar o risco de viés devido a resultados faltantes em uma sumarização (decorrente de vieses de publicação).	
Avaliação da certeza	15	Descreva métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidências de um desfecho.	
Resultados			
Seleção dos estudos	16a	Descreva os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente por meio de um fluxograma.	
	16b	Cite estudos que parecem cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos e explique por que foram excluídos.	
Características dos estudos	17	Cite cada estudo incluído e apresente suas características.	
Risco de viés nos estudos	18	Apresente as avaliações do risco de viés de cada estudo incluído.	

Continua

Continuação

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os desfechos, apresente para cada estudo: (a) estatística sumária para cada grupo (quando apropriado) e (b) estimativa de efeito e sua precisão (ex: intervalo de confiança/credibilidade), idealmente utilizando tabelas estruturadas ou gráficos.	
	20a	Para cada síntese, resuma brevemente as características e o risco de viés entre os estudos contribuintes.	
Resultados das sínteses	20b	Apresente os resultados de todas as sumarizações estatísticas realizadas. Se meta-análises foram feitas, apresente para cada uma a estimativa resumida e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se estiver comparando grupos, descreva a direção do efeito.	
	20c	Apresente os resultados de todas as investigações das possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	
	20d	Apresente os resultados de todas as análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
Vieses de publicação	21	Apresente avaliações de risco de viés devido a resultados faltantes (decorrentes de vieses de publicação) para cada sumarização avaliada.	
Certeza da evidência	22	Apresente avaliações da certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada desfecho avaliado.	
Discussão			
Discussão	23a	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.	
	23b	Discuta limitações das evidências incluídas na revisão.	
	23c	Discuta limitações dos processos empregados na revisão.	
	23d	Discuta as implicações dos resultados para a prática, política e pesquisas futuras.	
Outras informações			
Registro e protocolo	24a	Forneça informações de registro da revisão, incluindo o nome do repositório e o número de registro, ou declare que a revisão não foi registrada.	
	24b	Indique onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indique se o protocolo não foi preparado.	
	24c	Descreva e explique quaisquer alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo.	
Apoio	25	Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.	

Continua

Continuação

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Conflito de interesses	26	Declare quaisquer conflitos de interesse dos autores da revisão.	
Disponibilidade de dados, código e outros materiais	27	Relate quais dos itens a seguir estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos de formulários para coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; comando analítico; outros materiais usados na revisão.	

Tabela 2 – Lista de checagem PRISMA 2020 para resumos^a

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem
Título		
Título	1	Identifique a publicação como revisão sistemática.
Introdução		
Objetivos	2	Forneça uma declaração explícita dos objetivos ou perguntas principais que a revisão aborda.
Métodos		
Crterios de elegibilidade	3	Especifique os critérios de inclusão e exclusão da revisão.
Fontes de informações	4	Especifique as fontes de informação (ex: bases de dados, repositórios) usadas para identificar os estudos e a data em que cada um foi pesquisado pela última vez.
Risco de viés	5	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos.
Síntese dos resultados	6	Especifique os métodos usados para apresentar e sintetizar os resultados.
Resultados		
Estudos incluídos	7	Apresente o número total de estudos incluídos e participantes e resuma as características relevantes dos estudos.
Síntese dos resultados	8	Apresente os resultados para os desfechos primários, de preferência indicando o número de estudos incluídos e participantes de cada. Se meta-análise foi feita, relate a estimativa sumária e o intervalo de confiança/credibilidade. Se estiver comparando grupos, indique a direção do efeito (ou seja, qual grupo é favorecido).
Seção e tópico		
Discussão		
Limitações das evidências	9	Forneça um breve resumo das limitações das evidências incluídas na revisão (ex: risco de viés dos estudos, inconsistência e imprecisão).
Interpretação	10	Forneça uma interpretação geral dos resultados e implicações relevantes.
Outros		
Financiamento	11	Especifique a fonte primária de financiamento da revisão.
Registro	12	Informe o repositório e o número de registro.

a) Esta lista de checagem de resumos mantém os mesmos itens incluídos na declaração PRISMA para resumos publicada em 2013,¹⁴ mas foi revisada para tornar o texto consistente com a declaração PRISMA 2020 e inclui um novo item recomendando aos autores especificar os métodos usados para apresentar e sintetizar os resultados (item 6).

ANEXO C. Registro na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO 2023 CRD42023396241).

Systematic review

Please select one of the options below to edit your record. Either option will create a new version of the record - the existing version will remain unchanged.

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Risk of oral cancer in patients with oral manifestation of lupus erythematosus: 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.

3. * Anticipated or actual start date.

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

30/09/2022

4. * Anticipated completion date.

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

03/04/2023

5. * Stage of review at time of this submission. [1 change]

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

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.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

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

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information, i.e. personal home address

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

Av. 1ª avenida, s/n - Setor Leste Universitário, Goiânia, Goiás - Brasil & Av. Universitária Km 3, 5, Cidade Universitária - Anápolis, GO - 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.

Universidade Federal de Goiás - UFG & Universidade Evangélica de Goiás

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations. [1 change]

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.

Miss Larissa Rosa Santana Rodrigues. Universidade Federal de Goiás

Mr Daniel Lobato Ferreira Ferraz. Universidade Federal de Goiás - UFG

Miss Cecília Raquel Guimarães de Oliveira. Universidade Federal de Goiás - UFG

Professor Maria Alves Garcia S. Silva. Universidade Evangélica de Goiás

Professor Karine Evangelista. Universidade Federal de Goiás

Professor Fernanda Paula Yamamoto Silva Yamamoto Silva. Universidade Federal de Goiás

Professor Brunno Santos de Freitas Silva. Universidade Federal de Goiás - UFG & Universidade Evangélica de Goiás

12. * Funding sources/sponsors.

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

None

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.

"What is the risk of oral cancer in patients with oral manifestation of systemic/discoid lupus erythematosus?"

P - Participants: Adults with systemic or discoid lupus erythematosus

E - Exposition: Oral manifestation of systemic or discoid lupus erythematosus

C - Comparison: General population OR patients with systemic or discoid lupus erythematosus without oral manifestation of the disease

O - Outcome: Risk of developing oral cancer

S - Type of Studies: Observational studies

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 and Dissertations and Theses Global (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/396241_STRATEGY_20230201.pdf

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.

Lupus Erythematosus (LE) is a chronic autoimmune mucocutaneous disease which can manifest as oral lesions. The Oral Lupus Erythematosus (OLE) was recently added to the group of Oral Potentially Malignant Disorders (OPMD), since there

are some case reports and cohort studies which demonstrated malignant changes in oral and labial LE, especially related to the discoid type. Despite that, there are some controversies regarding the malignant transformation of OLE, with most of studies demonstrating the occurrence of lip cancer in LE patients, with oral cancer occurring only in isolated cases. According to the last consensus report on OPMD of the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, the number of cases of malignancy arising from OLE could be underestimated, since this condition could be clinically misdiagnosed as an Oral Lichen Planus. Thus, there is a need for the systematic review of the pooled incidence/prevalence of malignant transformation of oral mucosa in patients with the OLE, especially from studies that used a clear criterion for Systemic/Discoid Lupus Erythematosus diagnosis. This systematic review aims to clarify the risk/chance of oral cancer in patients with OLE.

19. * Participants/population.

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

It will be included studies in adults (>18 years) with the confirmed diagnosis of systemic or discoid lupus erythematosus by fulfilling at least four of eleven diagnostic criteria of the American College of Rheumatology.

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.

It will be included studies in which the oral manifestation of systemic lupus erythematosus confirmed with histopathological analyses

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.

It will be included studies in which oral cancer incidence/prevalence was compared with general population or patients with systemic/discoid lupus erythematosus without oral manifestation of the 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 cross-sectional and cohort studies.

23. Context.

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

We will include studies that investigated the incidence/prevalence of oral cancer in adults with Oral Lupus Erythematosus confirmed with clinical and histopathological analyses (reference standard). The study design will include observational studies.

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 oral manifestation of lupus erythematosus from the baseline to the last available follow-up or with the diagnosis of oral cancer with the register of oral manifestation of lupus erythematosus.

Measures of effect

The link between the oral manifestation of systemic lupus erythematosus and oral cancer will be considered significant when: Relative risks (RR) >1 (CI 95%), Prevalence ratio (PR) >1 (CI 95%), or Odds ratios (OR) >1 (95% CI).

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.

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.

For cohort studies the methodological quality assessment of each study will be independently evaluated using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for analytical cohort studies. The overall quality score ranging from 0 to 9 stars will be applied, considering the following domains: selection of cohorts, comparability of cohorts, and assessment of outcome. A third reviewer will be consulted to resolve any disagreement.

Cross-sectional studies will be individually evaluated using Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for analytical cross-sectional studies, through 8 questions related to methodological criteria.

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 manifestation of lupus erythematosus (systemic/discoid).

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	No
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	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

Genetics	No
Health inequalities/health equity	No
Infections and infestations	No
International development	No
Mental health and behavioural conditions	No
Musculoskeletal	No
Neurological	No
Nursing	No
Obstetrics and gynaecology	No
Oral health	No
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

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. [1 change]

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

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

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

1. Oral Diseases 3.511
2. Journal of Oral Pathology & Medicine 4.253
3. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 2.589

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.

systematic review; systemic lupus erythematosus; malignant transformation; oral cancer.

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.

38. * Current review status. [2 changes]

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.

Review_Completed_published

39. Any additional information.

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

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available. [1 change]

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.

Rodrigues LRS, Ferraz DLF, de Oliveira CRG, Evangelista K, Silva MAG, Silva FPY, Silva BSF. Risk and prevalence of oral cancer in patients with different types of lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023 Nov;136(5):595-605. doi: 10.1016/j.oooo.2023.07.007. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37635011. <https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/37635011/>