

Valor prognóstico do SOX2 em Carcinomas Epidermóides de Cabeça e Pescoço:

Revisão sistemática

**Prognostic value of SOX2 in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Systematic
Review**

Valor pronóstico de SOX2 en Carcinomas de Células Escamosas de Cabeza y Cuello:

Revisión Sistemática

Recebido: 19/08/2020 | Revisado: 26/08/2020 | Aceito: 28/08/2020 | Publicado: 30/08/2020

Francisca Jennifer Duarte de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1033-5085>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: jenniferduarte.ufrn@gmail.com

Lavínia Lourenço Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-9133>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: lau_lcosta@hotmail.com

Lucas Cavalcante de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3000-8586>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: lucascavalcantedesousa@hotmail.com

Amanda de Medeiros Amancio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5849-298X>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: amandamedeirosufrn@gmail.com

Gabriel Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-7505>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: silvagg94@gmail.com

Juliana Campos Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-7635>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: julianapinheiroodonto92@gmail.com

Paulo Sérgio Ferreira da Silva Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1829-2489>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: paulosergi.fps@gmail.com

Giuliana Moura Luz Cordeiro Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-5045>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: giulianamluz@gmail.com

Juliana Maria Rodrigues Jales

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0244-3337>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: mjuliana@ufrn.edu.br

Débora Joyce Duarte de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9193-0101>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: jooyceduarte@hotmail.com

Daniel Felipe Fernandes Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-9856>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: dffp_1996@hotmail.com

Resumo

Introdução: o carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECP) é um tipo de tumor maligno bastante comum no mundo, que possui taxas de sobrevida preocupantes. Portanto, estabelecer biomarcadores, como o SOX2, que está associado a proliferação de células tronco cancerígenas (CTCs), é importante para se detectar precocemente a doença, bem como determinar o prognóstico, auxiliando no tratamento. Objetivo: analisar a atuação do SOX2 como preditor prognóstico para o CECP. Metodologia: trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada nas bases de dados BVS, PUBMED, Web of Science e SCOPUS, a partir da estratégia “SOX2 AND (oral squamous cell carcinoma OR head and neck squamous cell carcinoma) AND (prognosis OR aggressiveness)”. A amostra final foi composta por 19 artigos. Resultados: os dados de sobrevida demonstraram divergência entre os trabalhos: 10 estudos concluíram que a maior expressão de SOX2 associa-se a bom prognóstico, enquanto 8 concluíram o oposto. 1 artigo não apontou relação entre esses fatores. Foram analisados dados

sobre ocorrência de metástases, transição epitelial mesenquimal, proliferação e invasão tumoral, resultado a radioterapia, grau, diferenciação e tamanho do tumor, sendo os apontamentos divergentes entre estudos. Conclusão: os achados clínicos apontam relações existentes entre SOX2 e o CECP, todavia, não de forma conclusiva. Assim, a literatura não respalda o uso de SOX2 como preditor prognóstico, reforçando a necessidade de elucidar os mecanismos e vias moleculares através das quais SOX2 influencia a progressão do câncer.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas; Prognóstico; Fatores de Transcrição SOX.

Abstract

Introduction: head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a type of malignant tumor quite common in the world and has worrying survival rates. Therefore, establishing biomarkers, such as SOX2, which is associated with the proliferation of cancer stem cells (CTCs), is important for early detection of the disease, as well as determining the prognosis, which assists in the treatment. Purpose: analyze the performance of SOX2 as a prognostic predictor for HNSCC. Materials and Methods: this is a systematic literature review realized in BVS, PUBMED, Web of Science and SCOPUS databases, based on the strategy “SOX2 AND (oral squamous cell carcinoma OR head and neck squamous cell carcinoma) AND (prognosis OR aggressiveness)”. The final sample consisted of 19 articles. Results: survival data showed divergence between the studies: 10 studies concluded that the greater expression of SOX2 is associated with a good prognosis, while 8 concluded the opposite. 1 article did not show a relationship between the two factors. Data on the occurrence of metastases, mesenchymal epithelial transition, tumor proliferation and invasion were analyzed, resulting in radiotherapy, grade, differentiation and size of the tumor, with divergent notes between studies. Conclusion: the clinical findings point to relationships between SOX2 and the CECP, however, not conclusively. Thus, the literature does not support the use of SOX2 as a prognostic predictor, reinforcing the need to elucidate mechanisms and molecular pathways through which SOX2 influences the progression of cancer.

Keywords: Squamous cell carcinoma; Prognosis; SOX Transcription Factors.

Resumen

Introducción: El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) es un tipo de tumor maligno bastante común en el mundo, que tiene tasas de supervivencia preocupantes. Por tanto, el establecimiento de biomarcadores, como SOX2, que se asocia con la proliferación de células madre cancerosas (CTC). Objetivo: Analizar el desempeño de SOX2

como predictor pronóstico de CCECC, entendiendo la actividad de este biomarcador en la enfermedad a través de variables que influyen en el resultado clínico. Metodología: esta es una revisión sistemática bibliográfica realizada en las bases de datos BVS, PUBMED, Web of Science y SCOPUS, basada en la estrategia "SOX2 AND (carcinoma de células escamosas oral OR carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello) AND (pronóstico OR agresividad)". La muestra final consistió en 19 artículos. Resultados: los datos de supervivencia mostraron divergencia entre los estudios: 10 estudios concluyeron que la mayor expresión de SOX2 se asocia con buen pronóstico, mientras 8 concluyeron lo contrario. 1 artículo no mostró relación entre los factores. Se analizaron datos sobre la aparición de metástasis, transición epitelial mesenquimatoso, proliferación e invasión tumoral, lo que resultó en radioterapia, grado, diferenciación y tamaño del tumor, con notas divergentes entre los estudios. Conclusión: los hallazgos clínicos apuntan relaciones existentes entre SOX2 y el CCECC, pero no de manera concluyente. Así, la literatura no respalda el uso de SOX2 como predictor pronóstico, reforzando la necesidad de aclarar los mecanismos y vías moleculares por las cuales SOX2 influye en la progresión del cáncer.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas; Pronóstico; Factores de transcripción SOX.

1. Introdução

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECP) é o sétimo tipo mais comum de câncer no mundo, com incidência de mais de 890.000 novos casos anualmente (Bray et al., 2018). Apesar dos avanços em pesquisas e terapias, não se observou melhora significativa nas taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre da doença (SLD), as quais permanecem inferiores a 45% (Rivera, 2015; Ferlay et al., 2015).

Nos últimos anos, ocorreram progressos no que diz respeito a compreensão dos processos que envolvem o desenvolvimento e a progressão do câncer. Nessa perspectiva, foram identificados biomarcadores relacionados a condição da doença, os quais podem auxiliar na tomada de decisões sobre o tratamento, bem como atuar na detecção e diagnóstico precoce (Hussein et al., 2018). Não obstante, estabelecer biomarcadores específicos é imprescindível, pois a atual classificação TNM, embora bem aceita como fator de prognóstico para o CECP, não possibilita análise diferenciada entre pacientes com status TNM semelhantes, de modo que desfechos distintos da doença podem ser negligenciados (Baumeister et al., 2018).

O câncer de cabeça e pescoço é dividido em subtipos, dentre os quais estão inclusos os cânceres de lábio, boca, glândulas salivares, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe e outros. A carcinogênese de cabeça e pescoço inclui transição do fenótipo epitelial para o fenótipo mesenquimal, no qual as células cancerosas modificam gradualmente o fenótipo das células adesivas, estacionárias e proliferativas (epiteliais) para células migratórias e invasivas (mesenquimais) (Lambert et al., 2017; Ye & Weinberg, 2015). Estudos evidenciam que os tumores são formados por uma estrutura heterogênea complexa, que abriga uma variedade de células, destacando-se as células tronco cancerígenas (CTCs) (Clarke et al., 2006). Essa subpopulação celular possui alta capacidade de autorrenovação e plasticidade (Costea et al., 2006) e se associam ao início e progressão do tumor (Lytle et al., 2018; Hayashi et al., 2015; Li & Wang, 2015). Além disso, em diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de boca, essas células estão relacionadas a invasão, metástase e recorrência do tumor associado a prognóstico sombrio (Charafe-Jauffret et al., 2010; Hermann et al., 2007; Samanta et al., 2016; Lawson et al., 2015; Li et al., 2015; de Sousa et al., 2011; Zheng et al., 2018; Peng et al., 2018). Nessa apreensão, é evidente que a descoberta de marcadores de células de alta modificação em tecidos tumorais influencia o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento mais eficientes (Al-Hajj & Clarke, 2004).

O gene *Y-box 2* da região determinante do sexo (*SOX2*), localizado no cromossomo 3q26.33, codifica o fator de transcrição que possui um domínio de ligação ao DNA do grupo de alta mobilidade, e é associado a várias fases do desenvolvimento embrionário, afetando o destino e diferenciação celular (Kamachi, Uchikawa & Kondoh, 2000; Park et al., 2008). Ademais, é necessário para a pluripotência das células-tronco e reprogramação de células somáticas para células tronco pluripotentes induzidas (Takahashi et al., 2007). Assim, a amplificação da reatividade nuclear sugere a ocorrência de desdiferenciação embrionária e aquisição de propriedades de células tronco tumorais (Attramadal et al., 2014). Pesquisas têm apontado associações entre a proliferação de CTCs no CECP e a expressão de *SOX2*, visto que foi observada inibição da proliferação celular quando o *SOX2* foi suprimido (Lim, Kang, Kim & Choi, 2012). Assim, diversos estudos se propõem a estudar fatores de transcrição como o *SOX2*, entre outros como o *NANOG* e *OCT4*, como marcadores de prognóstico de cânceres de cabeça e pescoço, de modo que associações já foram reportadas entre a expressão de tais fatores e o grau do carcinoma (Chiou et al., 2008; Vaiphei, Sinha, Kochhar, 2014). Ademais, o *SOX2* tem sido descrito como um oncogene em alguns casos, controlando a fisiologia do câncer por meio de diferentes vias e sinalizações (Ye et al., 2014; Gen, Yasui,

Nishikawa & Yoshikawa, 2013; Bora-Singhal et al., 2015; Singh et al., 2012; Corominas-Faja et al., 2013; Bass et al., 2013).

Todavia, o papel do *SOX2* no CECP ainda não está totalmente elucidado, pois os dados apontados nos estudos são controversos. Enquanto alguns estudos demonstram correlação do fator com um prognóstico desfavorável (Singh et al., 2012; Corominas-Faja et al., 2013; Bass et al., 2013; Wilbertz et al., 2011; Michifuri et al., 2012), outros contradizem esses achados, apontando sobrevida melhorada de acordo com a expressão de *SOX2* (Züllig et al., 2013; Attramadal et al., 2014).

Para tanto, o presente estudo tem como objetivo investigar a atividade do *SOX2* como um preditor prognóstico para pacientes com CECP, a fim de trazer apontamentos que contribuam para solucionar controvérsias existentes no tema abordado e compreender a participação desse biomarcador na carcinogênese oral.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Galvão, Pansani & Harrad, 2015). Nesse sentido, possibilita a utilização da prática baseada em evidências (PBE) a fim de aprimorar a qualidade da assistência prestada (Mendes, Silveira & Galvão, 2008).

De acordo com a problemática proposta a ser estudada por meio dessa revisão, a busca por artigos foi guiada pela estratégia PICO: População: pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço; Intervenção: análise da expressão de *SOX2*; Comparação: baixo nível de expressão de *SOX2*; *Outcome*: a alta ou baixa expressão de *SOX2* relaciona-se com o melhor ou pior prognóstico dos pacientes; *Type of Studies*: coortes, retrospectivos e estudos *in vitro*.

Critérios de Elegibilidade

Os artigos incluídos na presente revisão deveriam estar de acordo com os seguintes critérios: analisar a expressão de *SOX2*, proteica ou gênica, de acordo com dados de sobrevida; os tumores deveriam ser identificados como carcinomas epidermóides; a localização dos tumores deveria estar contemplada na região de cabeça e pescoço; ser escrito nos idiomas português, inglês ou espanhol; dentro do período de 2015 a 2020. Foram

incluídos os estudos com variados dados de sobrevida, como sobrevida global, sobrevida específica da doença, sobrevida livre de doença, entre outras.

Estratégia de Pesquisa

A busca pelos artigos ocorreu no período de dezembro de 2019 a julho de 2020, nas bases de dados *National Library of Medicine* (PUBMED), *Web of Science*, SCOPUS e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores empregados foram: SOX2, carcinoma de células escamosas orais, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, prognóstico e agressividade com suas respectivas variações no idioma inglês. Foram utilizados os operadores booleanos *OR* e *AND*. Sendo assim, a estratégia de busca consistiu em: SOX2 *AND* (*oral squamous cell carcinoma OR head and neck squamous cell carcinoma*) *AND* (*prognosis OR aggressiveness*) nas bases de dados PUBMED, SCOPUS e *Web of Science*, ao passo que na BVS adotou-se: SOX2 *AND* (carcinoma de células escamosas orais *OR* carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço) *AND* (prognóstico *OR* agressividade).

Triagem de Artigos e Avaliação de Elegibilidade

Todos os revisores foram submetidos ao teste de concordância Kappa com base em 25 artigos (aproximadamente 20% da amostra inicial) para avaliação do risco de viés, bem como para seleção dos artigos.

A etapa de seleção dos artigos ocorreu de maneira independente entre dois revisores, e qualquer discordância foi resolvida por meio de consenso ou através de um terceiro revisor. Os exemplares duplicados foram excluídos manualmente. Inicialmente, a seleção ocorreu por meio de leitura de título e resumo de cada artigo, excluindo-se os textos que não estivessem de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Em seguida, pelos mesmos critérios, realizou-se a segunda etapa da seleção, na qual cada artigo foi lido na íntegra e, por fim, ocorreu a composição da amostra final do presente trabalho.

Avaliação do Risco de Viés

Dois autores examinaram a qualidade e risco de viés dos estudos primários através da *Cochrane risk-of-bias tool* (Higgins et al., 2013). Por meio dessa ferramenta foi avaliado a geração de sequência de randomização, sigilo de alocação, mascaramento e presença de dados

incompletos de desfechos não compreendidos nas demais categorias. Os avaliadores também estavam calibrados através do índice Kappa com valor de 0.89.

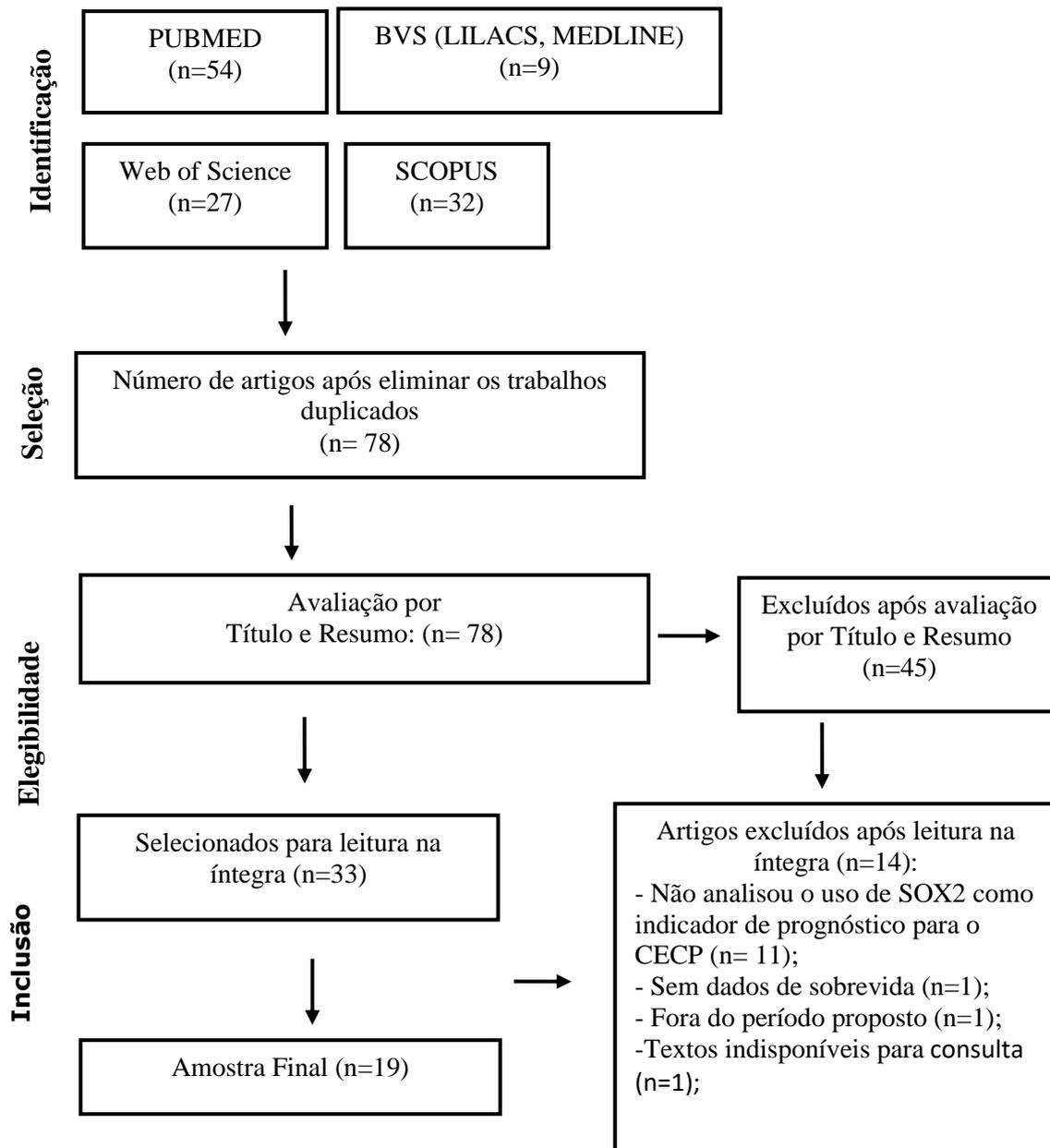
Extração dos Dados

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados para amostra final: autor e ano do estudo, amostra, sexo e idade dos pacientes, localização do tumor, tipo de expressão analisada (gênica ou proteica), estágio clínico e estágio histopatológico do tumor, classificação TNM, recorrência e os principais resultados apontados nos estudos. Tal etapa foi realizada também de maneira pareada entre revisores, e a organização dos dados coletados se deu através de tabela construída pelos autores contendo as informações previamente citadas.

3. Resultados

Inicialmente foram obtidos 122 estudos, e conforme o critério PRISMA, exibido na Figura 1, 19 estudos foram incluídos nesta revisão. Os dados extraídos podem ser observados no Quadro 1.

Figura 1. Fluxograma da Método de Seleção dos Estudos do PRISMA.



Fonte: Autores

Os artigos selecionados foram publicados entre 2015 a 2020 com maior frequência no ano de 2019 com 8 publicações. Todas as publicações foram em inglês, logo, nenhum dos artigos encontrava-se em espanhol ou português.

No tocante ao país de realização dos estudos, observou-se participação de 9 países, sendo estes: Japão, Taiwan, Estados Unidos da América, China, Alemanha, Austrália, Coréia do Sul, Índia e Espanha. O Japão teve maior participação nas produções, uma vez que contribuiu com 4 estudos.

Quadro 1.

Autor Local de realização/ Ano de publicação	Amostra	Resultados	Localização	Expre ssão	Sexo/Ida de	Estadiament o clínico	Grau histológico	TNM	Recorrênci a
Bayo et al. (2015) Alemanha	n1 = 218 n2 = 69	A expressão de SOX2 não relacionou-se com características clínico-patológicas, exceto da localização do tumor e status do HPV, nas coortes 1 e 2 respectivamente; Tumores com expressão alta de SOX2 apresentaram SG favorável e maior mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) na coorte 1; Na coorte 2, pacientes no subgrupo com alta expressão de SOX2 tiveram maior SLP e SG;		Proteic a.					
Chuang et al. (2015) Taiwan	n = 75.	A expressão de SOX2 nas células tumorais não se correlacionou com a sobrevida;	Esôfago	Proteic a	Homens (72) Mulheres (3)	Estágio 1-2: 21 Estágio 3-4: 27	G1: 5 G2: 54 G3: 16	T1-T2: 25 T3-T4: 50	

		A alta expressão de SOX2 foi associada à ausência de metástase nodal clínica; A expressão de SOX2 não foi associada de forma significativa às variáveis clínicopatológicas;			Média: 58 anos.			N0: 45 N1-3: 30 M0: 70 M1: 5	
Bochen et al. (2016) Alemanha	n = 65.	De acordo com o estágio N em pacientes com metástases linfonoidais, o SEX62 teve aumento gradual de expressão, enquanto o SOX2 teve diminuição; Uma alta expressão de SOX2 foi associada a maior SG; Ao combinar ambos os marcadores, paciente com SEC62baixo/SOX2alto tiveram melhor prognóstico;		Proteic a.	Homens: 53 Mulheres: 12 Média: 64,6 anos	Estágio 2: 2 Estágio 3: 28 Estágio 4a: 22 Estágio 4b: 11 Estágio 4c: 2	G2: 35 G3: 30	T1: 19 T2: 26 T3: 12 T4: 8 N2a: 6 N2b: 28 N2c: 16 N3: 1 M0: 64 M1:1	
Fu et al. (2016) Taiwan	N = 436.	Alta expressão de SOX2 e OCT4 foi associado a estágio de tumor precoce, menor tamanho, ausência de metástase linfonodal;	Língua: 248 Mucosa vestibular: 188	Proteic a	Homens (402) Mulheres (34) Média: 51	Estágio 1-2: 282 Estágio 3-4: 154	Bem diferenciado: 78 Moderadamente diferenciado: 331 Pobrememente	T1-2: 338 T3-4: 98 N0: 339 N1-2:	

		<p>Maior expressão de SOX2 e OCT4 foram associados a melhor SED; SOX2 foi associado a melhor SED (em outro tipo de teste).</p>			anos		diferenciado: 27	97	
<p>Lu et al. (2016) Taiwan</p>	N = 60.	<p>Tumores com alta expressão dos genes Nanog, Oct4, EpCam e SOX2, e alta expressão de miR-31 apresentaram pior prognóstico que outros padrões; Tumores com alto nível de miR-31, alta expressão dos genes citados anteriormente e baixa expressão de ARID1A tinham sobrevida muito reduzida.</p>		<p>Proteic a e Gênica</p>	<p>Homens (52) Mulheres (8) Média: 54.7 anos</p>	<p>Estágio 1: 4 Estágio 2: 7 Estágio 3: 6 Estágio 4: 43</p>		<p>T1-3: 17 T4: 43 N0: 42 N+: 18</p>	
<p>Yoshihama et al. (2016) Japão</p>	N = 108.	<p>A alta expressão de SOX2 foi associada de maneira significativa a metástase em linfonodos, e expressão positiva a metástases distantes; SOX2 não foi associado a SG dos pacientes. Alta expressão de SOX2 relacionou-se com menor sobrevida específica da</p>	<p>Mucosa bucal: 8 Gengiva superior: 12 Gengiva inferior: 22 Língua: 55 Assoalho: 10 Palato: 1</p>	<p>Proteic a</p>	<p>Homens (69) Mulheres (39)</p>		<p>Bem diferenciado: 83 Moderadamente diferenciado: 24 Pobrememente diferenciado: 0</p>	<p>T1: 18 T2: 46 T3: 21 T4: 23</p>	

		doença (SED); Alta coexpressão de SOX2, KLF4 e braquiúria foi associada a diminuição de SED e SLD em 5 anos;							
Avinsal et al. (2018) Japão	n = 195	Os fatores clínico-patológicos não apresentaram diferenças significativas entre os cânceres SOX-positivos e SOX-negativos. O prognóstico foi significativamente pior nos cânceres SOX-negativos, com pior SG e SLD (apenas nos cânceres de hipofaringe). Essa relação não foi confirmada no câncer de orofaringe.	Hipofaringe: 130 Orofaringe: 65	Proteica e gênica.	homens (173) mulheres (22) média: 66 anos.	Estágio 1: 26 Estágio 2: 34 Estágio 3: 22 Estágio 4: 113	Bem/Moderadamente Diferenciado: 163 Pobremente diferenciado: 32	T1: 36 T2: : 60 T3: : 45 T4: : 54 N0: : 79 N1: 19 N2A: 8 N2B: 45 N2C: 36 N3: 8	Sim: 45
Baumeister et al. (2018) Alemanha	n LMU= 94; n Göttingen= 94.	SOX2 não apresentou correlação com o tamanho ou grau de diferenciação do tumor; Pacientes com SOX2 alto tiveram SG, SLD e SED	Cavidade oral: 55 Orofaringe: 92 Hipofaringe e	Proteica e gênica.	Homens (152) Mulheres (36)			LMU: T1-2: 51 T3-4: 41 Tx: 2 N0: 33 N+: 60	

		aprimorados. Para o subgrupo de pacientes com HPV negativo, o EpEX e SOX2 alto foram significativamente associados a SG, SLD e SED melhorados na coorte LMU; Na coorte Göttingen SOX2 alto não foi prognóstico, apenas tendência de melhora; Valores baixos no escore de risco (representando EpEX e SOX2 altos) foram preditivos para melhora de SG, SLD e SED em pacientes HPV negativo.	laringe: 41					Nx: 1 M0: 93 M+: 1 Mx: 0 Göttingen: T1-2: 12 T3-4: 82 Tx: 0 N0: 16 N+: 78 Nx: 1 M0: 84 M+: 10 Mx: 0	
Chung et al. (2018) Coreia do Sul e Estados Unidos da América	n Coorte de TCGA = 513; n Coorte de Leipzig = 270; n Coorte de FHCRC = 97.	A SG dos pacientes no subgrupo SOX2 alto foi maior que os pacientes no subgrupo SOX2 baixo na coorte TCGA; Pacientes no subgrupo com alta expressão de SOX2 que foram submetidos a radioterapia (RT) apresentaram SG mais longa. Resposta à RT foi alta nos pacientes do subgrupo SOX2 alto,	TCGA: Cavidade oral: 301 Orofaringe: 79 Laringe: 113 Hipofaringe: 9 Leipzig: Cavidade oral: 83 Orofaringe: 102 Laringe: 48	Gênica	TCGA: Homens (370), Mulheres (132). Média: 60.9 Leipzig: Homens (223), Mulheres (47). Média: 60.1	TCGA: Estágio 1: 20 Estágio 2: 96 Estágio 3: 101 Estágio 4: 272 Leipzig: Estágio 1: 18 Estágio 2: 37 Estágio 3: 37 Estágio 4: 178 FHCRC: Estágio 1: 30	TCGA: T1: 33 T2: 147 T3: 129 T4: 178 N0: 238 N1: 79 N2: 155 N3: 9 Leipzig: T1: 35 T2: 80 T3: 58		

		enquanto nenhum benefício significativo foi observado nos pacientes do subgrupo SOX2 baixo;	Hipofaringe: 33 Outros: 4. FHCRC: Cavidade oral: 86 Orofaringe: 11.		FHCRC: Homens (66), Mulheres (31). Média: não informado.	Estágio 2: 11 Estágio 3: 15 Estágio 4: 41	T4: 97 N0: 94 N1: 32 N2: 132 N3: 12		
Liu et al. (2018) China e Austrália	n = 61.	A expressão de Sox2 foi significativamente associada à diferenciação tumoral (P = 0,042), estágio pT, estágio pN e estágio pTNM; Tumores com alta expressão de SOX2 tiveram prognóstico significativamente pior que aqueles com baixa expressão de SOX2;	Língua	Proteica	Homens (35) Mulheres (26)	Estágio 1-2: 31 Estágio 3-4: 30	Bem diferenciado: 31 Moderadamente e Pobremente diferenciado: 30	T1-2: 46 T3-4: 15 N0: 38 N+: 23	
Vicente et al. (2019). Espanha	n = 125.	A expressão de SOX2 não foi associada de forma significativa com nenhuma variável clinicopatológica analisada; A expressão positiva de SOX2 foi associada a	Língua: 51 Assoalho: 37 Demais sítios: 37	Proteica e gênica.	Homens (82) / Média: 58 anos Mulheres (43) / Média: 57	Estágio 1: 20 Estágio 2: 32 Estágio 3: 26 Estágio 4: 47	G1: 80 G2: 41 G3: 4	T1: 27 T2: 54 T3: 16 T4: 28 N0: 76 N1: 25 N2: 24	Sim: 54

		maior SED, porém não foi estatisticamente significativo (p= 0,07); A expressão de SOX2 foi mais frequentemente observada em estágios iniciais do tumor e casos N0.			anos.				
Dogan et al. (2019) Estados Unidos da América	n = 157.	Nos casos de pacientes com CEO HPV negativo, a amplificação de SOX2, foi associada a pior sobrevida global. Nos casos HPV positivos não houve alteração de SG em relação à amplificação de SOX2;	(HPV-) Base de língua: 30 Tonsilas: 18 Palato mole: 35 (HPV+) Base de língua: 37 Tonsilas: 29 Palato mole: 8	Proteica e genética	(HPV-) Homens (56) Mulheres (27) Média: 61 anos (HPV+) Homens (58) Mulheres (16) Média: 59			(HPV-) TX: 1 T1/T2: 49 T3/T4: 33 N(0): 38 N(+): 45 AJCC pT: T1/T2: 58 T3/T4: 25 NX: 1 N(0): 40 N(+): 42 (HPV+) TX: 0 T1/T2: 52 T3/T4: 22 N(0): 20 N(+): 54	(HPV-) Local Ausente: 60 Presente: 23 Regional Ausente: 71 Presente: 12 (HPV+) Local Ausente: 66 Presente: 8 Regional Ausente: 67 Presente: 7

								AJCC pT: T1/T2: 57 T3/T4: 17 AJCC pN: NX: 0 N(0): 19 N(+): 55	
Li et al. (2019) China	n = 73; N = 66.	A elevada expressão de TAZ e SOX2, metástase nodal cervical e tamanho do tumor associaram-se significativamente; O grupo com expressão TAZalto/SOX2alto teve menor SG; Pacientes da coorte TCGA com altos escores de TAZ/SOX2 tiveram SG reduzida;		Proteic a e gênica	Homens (43) Mulheres (33)	Estágio 1-2: 40 Estágio 3-4: 36	G1: 42 G2-3: 34	T1-2: 45 T3-4: 31 N(0): 44 N(+): 32	
Muraki et al. (2019) Japão	n = 89;	SOX2 não se relacionou com consumo de álcool, estágio T clínico, estágio N clínico, PS, local do tumor primário ou extensão nodal extra (ENE);		Proteic a e gênica.					

		A SED em 3 anos para pacientes com SOX2 alto foi menor do que em pacientes com SOX2 baixo; Pacientes com alta expressão de SOX2 exibiram menores taxas de metástases distantes em comparação a pacientes com SOX2 baixo;							
Omori et al. (2019) Japão	n = 84;	A tripla alta co-expressão de YAP1, SOX2, e CD44v9 representou profundidade de invasão mais avançada; Também foi associada a pior SG e SLR, sugerindo que a co-expressão nuclear de YAP1 e SOX2 contribui para a propagação de CSCs;		Proteica e gênica.					
Pradhan, Guddattu & Solomon (2019) India	n = 60.	A maior expressão de SOX2 ocorreu nos estágios iniciais e a maior grau histológico do tumor; A expressão combinada de SOX2 e podoplanina	Mucosa vestibular: 20 Língua: 22 Gengiva/Alvéolo: 18	Proteica.	Homens (47) Mulheres (13)	Precoce: 8 Avançado: 51 Desconhecido : 1	Bem diferenciado: 20 Moderadamente diferenciado: 20 Pobremente diferenciado: 20		Sim: 14

		se correlacionou com o grau de diferenciação do tumor; Tumores com alta expressão de SOX2 tiveram maior SLD.							
Wolf et al. (2019) Estados Unidos da América	n = 280.	A expressão de SOX2 foi associada com SG e sobrevida livre de recidiva (SLR) favoráveis. A análise da sobrevida de acordo com a expressão de SOX2 e a modalidade de tratamento primário demonstrou predição de SG favorável e SLR para pacientes tratados cirurgicamente;	Laringe: 49 Cavidade oral: 139 Orofaringe: 83 Hipofaringe: 9	Proteica.	Homens (202) Mulheres (78)	Estágio 1: 42 Estágio 2: 35 Estágio 3: 43 Estágio 4: 160			
Yao et. al (2019) China	n = 119.	Pacientes com MTA baixo/ SOX2 alto, tiveram pior taxa de sobrevivência do que aqueles com MTA alto;		Proteica e gênica.					
Pedregal-Mallo et al. (2020) Espanha	n = 348.	SOX2 NÃO SE RELACIONOU COM VARIÁVEIS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Expressão positiva de SOX2 apresentou tendência para melhora	OROFARINGE: 229 HIPOFARINGE: 60 Laringe: 59	Proteica e gênica.	HOMENS (336) Mulheres (12) Média: 60 anos.	ESTÁGIO 1-2: 38 Estágio 3-4: 310	Bem Diferenciado: 135 Moderadamente Diferenciado: 139 Pobrememente	T1-2: 10 6. T3-4: 24	

		de sobrevida, mas não estatisticamente significativa. SOX2 e NANOG com alta expressão conjunta apresentaram melhora de sobrevida.					Diferenciado:73	2. N0: 94. N+: 25 4.	
--	--	---	--	--	--	--	-----------------	----------------------------------	--

Fonte: Autores.

Conforme pode ser observado no Quadro 2, nenhum dos estudos selecionados possui baixo risco de viés em todas as categorias analisadas. Em destaque, alto risco de viés foi mais frequente no mascaramento, e a maioria dos textos apresentavam dados incompletos, dificultando a análise total das variáveis propostas.

Quadro 2 – Avaliação de risco de viés.

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo da alocação	Mascaramento	Dados incompletos de desfechos	Outras fontes de vieses
Bayo et al. (2015)	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Verde	Amarelo
Chuang et al. (2015)	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Verde	Amarelo
Bochen et al. (2016)	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo
Fu et al. (2016)	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo	Amarelo
Lu et al. (2016)	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo
Yoshihama et al. (2016)	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Amarelo
Avincsal et al. (2018)	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo
Baumeister et al. (2018)	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde	Amarelo
Chung et al. (2018)	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Verde	Amarelo
Liu et al. (2018)	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo
Dogan et al. (2019)	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Amarelo
Li et al. (2019)	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Amarelo
Muraki et al. (2019)	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo
Omori et al. (2019)	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Amarelo
Pradhan, Guddattu & Solomon	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde	Amarelo

(2019)					
Vicente et al. (2019)					
Wolf et al. (2019)					
Yao et al. (2019)					
Pedregal-Mallo et al. (2020)					
	Risco de viés não claro				
	Alto risco de viés				
	Baixo risco de viés				

Fonte: Autores.

4. Discussão

Com relação à expressão de SOX2 analisada nos estudos selecionados, 10 trabalhos apontaram que a maior expressão de SOX2 esteve associada a melhor prognóstico, evidenciado através de taxas de sobrevida. 8 estudos, em contrapartida, apontaram que pacientes com alta expressão de SOX2 possuíam pior prognóstico. Vale ressaltar que dois dos estudos que associaram SOX2 à melhor sobrevida não atingiram significância estatística ($p > 0,05$). Enquanto isso, um único estudo apontou que a expressão de SOX2 nas células tumorais não se correlacionou com a sobrevida do paciente.

Portanto, considerando que 94,73% dos estudos selecionados apontaram uma relação significativa entre o SOX2 e a taxa de sobrevida dos pacientes, entende-se que sua expressão é um preditor de prognóstico para o CECP, porém faz-se necessário compreender os motivos que tem levado os estudos a tais divergências nos achados. É importante destacar, ainda, que a maioria dos trabalhos analisou a expressão de SOX2 em conjunto com outros fatores, e as correlações apontadas poderiam variar de acordo com a modalidade de terapia e o status HPV.

Para compreender as divergências encontradas nos resultados, é necessário abordar os mecanismos elucidados nos estudos que apontam a expressão de SOX2 como um preditor de prognóstico para o CECP. A exemplo, no estudo de Liu et al. (2018) os pesquisadores apontaram que o silenciamento de SOX2 em uma linhagem de células cancerígenas inibiu proliferação celular, o *knockdown* de SOX2 reduziu invasão e cicatrização, e a superexpressão

aprimorou a capacidade de invasão e proliferação em outra linhagem de células tumorais. Corroborando esses achados, no estudo de Li et al. (2019), o silenciamento de SOX2 acarretou efeitos antiproliferativos e indutores de apoptose em população de CTCs, e a regulação negativa de diversos marcadores de CTCS (CD44, CD133 e ALD1A1). Ademais, o *knockdown* de SOX2 resultou em formação mais baixa de tumor. Em contrapartida, no estudo de Bayo et al. (2015), o grupo de células tumorais com silenciamento de SOX2 e tratada com Dox apresentou capacidade de migração significativamente maior em comparação aos controles não tratados com Dox e sem silenciamento de SOX2. Uma migração mais rápida foi observada nas células com silenciamento de SOX2 em comparação aos controles sem silenciamento, além do aumento no número de células invasoras nas linhagens de células com silenciamento de SOX2 após tratamento com Dox em comparação ao grupo com silenciamento sem tratamento com Dox e sem silenciamento. Vale atentar para o fato de todos os 3 estudos utilizarem diferentes métodos de silenciamento e/ou superexpressão, e diferentes testes para avaliar a proliferação celular.

A transição epitelial mesenquimal (TEM) está envolvida nos processos de crescimento e diferenciação celular, através de seu importante papel na embriogênese e desenvolvimento. Nesse sentido, as modificações que ocorrem em células cancerígenas em decorrência da TEM podem influenciar na agressividade do câncer por meio de invasão e metástase (Kalluri & Weinberg, 2009; Wang et al., 2013). Com relação à influência do SOX2 na TEM, no estudo de Liu et al. (2018), células com superexpressão de SOX2 apresentaram regulação positiva para marcadores mesenquimais e negativa para marcador epitelial, corroborando com os eventos da TEM. Em contrapartida, no estudo de Bayo et al. (2015), ao analisar uma linhagem de células com silenciamento de SOX2, genes que indicam a presença de um fenótipo mesenquimal (VIM, HMGA2, FN1 e CDH2) foram regulados positivamente, porém não houve alterações significativas em outros genes (CDH1, TWIST1, SNAI2, ZEB1 ou 2) para suportar uma TEM clássica. Já no estudo Baumeister et al. (2018) foi observada correlação positiva entre SOX2 e EpCAM, um marcador epitelial, de maneira que houve coexpressão dos marcadores, enquanto a expressão de vimentina, um marcador mesenquimal, apresentou expressão negativa em relação a SOX2. Dessa forma, considerando que a TEM pode exercer influência na agressividade do carcinoma, e que os estudos apontados demonstram relação com o SOX2, ainda que controversa, é importante compreender os mecanismos e vias moleculares através das quais o SOX2 pode influenciar nesse processo, sobretudo através de estudos que avaliem a expressão de SOX2 e marcadores mesenquimais e epiteliais, bem como a relação com a via de sinalização *Wnt/β-catenin*, através da qual sugere-

se que SOX2 pode estimular a TEM (Li et al., 2013; Yang et al., 2014), como foi destacado no estudo de Liu et al. (2018) por meio de expressão associada de SOX2 e *β-catenin*.

Ainda em relação a estudos *in vitro*, no estudo de Chung et al. (2018), a fim de observar a influência de SOX2 na resposta das células cancerígenas à radioterapia (RT), duas linhagens de células cancerígenas foram geradas e os pesquisadores observaram que o grupo de células com superexpressão de SOX2 apresentou menor taxa de sobrevivência quando expostas a radiação 2 Gy. Para pacientes que receberam a radioterapia, aqueles no subgrupo SOX2 alto apresentaram sobrevida mais longa que aqueles no subgrupo SOX2 baixo, entretanto, essa diferença na sobrevida não foi observada nos pacientes que não receberam radioterapia, além de relatar melhor resposta a radioterapia em pacientes no subgrupo SOX2 alto. Considerando a importância da RT como uma modalidade de tratamento para o CECP, e os apontamentos do estudo citado, vale frisar a necessidade de mais estudos que investiguem o papel do SOX2 na resposta do paciente a essa forma de tratamento, posto que os dados ainda são escassos, mas direcionam a crer em um papel relevante desse fator de transcrição na resposta das células cancerígenas a RT.

Referindo-se à análise da relação entre a expressão de SOX2 e a evidência de metástases, algumas divergências foram observadas. No entanto, a maioria dos apontamentos sugere que SOX2 está associado a menor taxa de metástase. Nessa perspectiva, os estudos de Chuang et al. (2015) e Fu et al. (2016) apontaram que a alta expressão de SOX2 foi associada à ausência de metástase nodal clínica, semelhante ao estudo de Vicente et al. (2019), no qual a expressão de SOX2 foi mais frequente em casos N0. Já o estudo de Bochen et al. (2017) apontou que houve diminuição da expressão de SOX2 em pacientes com metástases linfonodais conforme o estágio N aumentou, e o estudo de Muraki et al. (2019) observou menor taxa de metástase distante em pacientes com alta expressão de SOX2. Em contrapartida, os estudos de Yoshihama et al. (2016) e Li et al. (2019) observaram relações entre a expressão alta ou positiva de SOX2 e metástases distantes e em linfonodos. O estudo de Liu et al. (2018) identificou relação estatisticamente significativa entre a expressão de SOX2 e o estágio pN. A identificação de metástases em linfonodos, encontrada em aproximadamente 50% dos pacientes com CECP no momento do diagnóstico, piora o resultado e implica maior intensificação da terapia (Parkin, Bray, Ferlay & Pisani, 2005; Magnano et al., 1999), sendo, portanto, necessário identificar quais pacientes estão em risco de pior prognóstico em detrimento do processo metastático. Nesse prisma, apesar de ainda não haver consenso entre os estudos a respeito da relação entre a expressão de SOX2 e a ocorrência de metástase, os estudos fazem apontamentos sobre a existência dessa relação.

Logo, é importante ressaltar a necessidade de mais estudos que acompanhem o percurso da doença e a expressão de SOX2 em tais pacientes, para esclarecer se este pode ser utilizado como fator de prognóstico. Ademais, considerando a importância relatada da TEM para a ocorrência de metástases e sua relação com SOX2, é válido sugerir que tais estudos também analisem a correlação entre a expressão de SOX2 e a TEM, associando a ocorrência de metástases.

Em relação ao grau de diferenciação do tumor, o estudo de Pradhan et al. (2019) apontou associação da maior expressão a maior grau histopatológico. O estudo de Liu et al. (2018) também observou que SOX2 esteve associado à diferenciação tumoral, de forma que 76,7% das amostras moderadamente ou pobremente diferenciadas tinha alta expressão de SOX2. Em alternativa, os estudos de Vicente et al. (2019), Baumeister et al. (2018), Chuang et al. (2015)³⁸, Yoshihama et al. (2016), e Bayo et al. (2015) apontaram que a expressão de SOX2 não apresentou relação com esta variável.

No tocante ao tamanho do tumor, o estudo de Baumeister et al. (2018) apontou que a expressão de SOX2 não se correlacionou com o tamanho da lesão, já o estudo de Fu et al. (2016) apontou correlação significativa entre a elevada expressão de SOX2 e menor tamanho.

Em relação ao estágio do tumor, os estudos de Vicente et al. (2019), Pradhan et al. (2019) e Fu et al. (2016) apontaram que a expressão de SOX2 foi mais frequente em estágios iniciais, assim como apontou o estudo de Liu et al. (2018), que demonstrou uma expressão mais elevada de SOX2 nos estágios iniciais, e que é bastante reduzida nos estágios mais avançados. Em oposição, o estudo de Chuang et al. (2015) apontou que a expressão não se associou de forma significativa com o estágio clínico do tumor, assim como o Yoshihama et al. (2016) e Bayo et al. (2015).

Variáveis como grau de diferenciação, tamanho e estágio clínico do tumor são importantes fatores ao analisar o prognóstico do paciente com CECp. Tais apontamentos nos estudos observados não demonstram consenso a respeito da real influência de SOX2 nas variáveis citadas, reforçando a necessidade de novos trabalhos para sanar esses questionamentos. No entanto, a respeito do estágio do tumor, é interessante observar que SOX2 pode ter um papel importante nos eventos precoces da carcinogênese, conforme apontado pela sua expressão mais frequente nos estágios iniciais.

É válido enfatizar que a expressão de SOX2 foi analisada em conjunto com diversas outras proteínas e fatores de transcrição, tais como TAZ, NANOG, MTA3, podoplanina, EpCAM, vimentina, entre outros. Sendo assim, é importante ressaltar que nem todos os trabalhos analisaram SOX2 individualmente, então a análise aqui apresentada, em sua

maioria, apresenta dados conjuntos com outros fatores de transcrição, e detalhes devem ser buscados nos estudos primários.

Ademais, de acordo com nossos achados, SOX2 parece estar mais envolvido nos estágios iniciais da carcinogênese, logo, é válido sugerir estudos que analisem a expressão de tal fator em lesões potencialmente malignas, visto que o trabalho de Vicente e colaboradores (2019) apontou que a expressão de SOX2 em displasias pôde ser utilizada para prever a progressão para o carcinoma. Além disso, a literatura atual parece carecer de trabalhos abordando tal temática.

Os dados trabalhos contemplados apresentam um N amostral considerável e seus achados, apesar de muitas vezes conterem vieses, mostram resultados promissores. O desenvolvimento e estudo dos diferentes tipos de cânceres são vistos como sendo de alta complexidade, dado os números virtualmente ilimitados de mutações possíveis. Dessa forma, os achados em comuns que predizem quaisquer sinais podem ser ferramentas importantes para a sobrevida de pacientes e, portanto, ofertar uma nova perspectiva da patologia.

Contudo, é possível afirmar que algumas limitações impediram análises mais detalhadas dentro da temática proposta. Como pode ser verificado na Tabela 1, houve notável falta de informação a respeito da localização do tumor em diversos estudos, o que impossibilitou um exame mais específico direcionado para subgrupos do CECP. Somado a isso, a maioria dos estudos não disponibilizou dados individualizados das variáveis analisadas para as distintas localizações dos tumores, impedindo a realização da metanálise. Por fim, com os dados disponíveis coletados, não foi possível verificar uma relação conclusiva entre a expressão do fator de transcrição SOX2 e o prognóstico de pacientes portadores de CECP.

5. Conclusão

A partir do presente estudo, conclui-se que SOX2 está envolvido em diversas variáveis relativas à carcinogênese oral, e relaciona-se com o prognóstico dos pacientes de acordo com sua expressão. Contudo, devido às divergências marcantes encontradas na revisão, chega-se à conclusão que a literatura atual ainda não suporta o uso de tal fator como um preditor prognóstico confiável para o CECP. Para que isso seja alcançado, faz-se necessário mais estudos que investiguem a relação entre esse fator de transcrição e a doença através das vias moleculares que estão envolvidas no processo da carcinogênese, possibilitando desvendar as tamanhas divergências descritas na literatura, com o propósito de utilizar esse marcador para auxiliar no tratamento e identificação precoce do carcinoma.

Por fim, é notória a necessidade de padronização dos casos clínicos no que se refere ao delineamento dos diversos tipos de tumores, deixando claro, em todas as análises, a localização anatômica dos mesmos, a fim de elencar, com maior precisão, a SOX como fator preditor de maior especificidade.

Referências

Al-Hajj, M., & Clarke, M. F. (2004). Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene*, 23, 7274-82.

Attramadal, C., Halstensen, T., Dhakal, H., Ulekleiv, C., Boysen, M., Nesland, J. and Bryne, M. (2014). High nuclear SOX2 expression is associated with radiotherapy response in small (T1/T2) oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(7), 515-522.

Avincsal, M., Jimbo, N., Fujikura, K., Shinomiya, H., Otsuki, N., & Morimoto, K. et al. (2018). Epigenetic down-regulation of SOX2 is an independent poor prognostic factor for hypopharyngeal cancers. *Histopathology*, 72(5), 826-837.

Bass, A. J. & Wang, T. C. (2013) An inflammatory situation: SOX2 and Stat3 cooperate in squamous cell carcinoma initiation. *Cell Stem Cell*, 12(3), 266-268.

Baumeister, P., Hollmann, A., Kitz, J., Afthonidou, A., Simon, F., Shakhtour, J., Mack, B., Kranz, Z., Libl, D., Leu, M., Schirmer, M. A., Canis, M., Belka, C., Zitzelsberger, H., Ganswindt, U., Hess, J., Jakob, M., Unger, K., & Gires, O. (2018). High Expression of EpCAM and Sox2 is a Positive Prognosticator of Clinical Outcome for Head and Neck Carcinoma. *Science Reports*, 8(1), 14582.

Bayo, P., Jou, A., Stenzinger, A., Shao, C., Gross, M., Jensen, A., Grabe, N., Mende, C. H., Rados, P. V., Debus, J., Weichert, W., Plinkert, P. K., Lichter, P., Freier, K., & Hess, J. (2015). Loss of SOX2 expression induces cell motility via vimentin up-regulation and is an unfavorable risk factor for survival of head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Oncology*, 9(8), 1704-1719.

Bochen, F., Adisurya, H., Wemmert, S., Lerner, C., Greiner, M., Zimmermann, R., Hasenfus, A., Wagner, M., Smola, S., Pfuhl, T., Bozzato, A., Al Kadah, B., Schick, B., & Linxweiler, M. (2017). Effect of 3q oncogenes SEC62 and SOX2 on lymphatic metastasis and clinical outcome of head and neck squamous cell carcinomas. *Oncotarget*, 8(3), 4922–4934.

Bora-Singhal, N., Perumal, D., Nguyen, J. & Chellappan, S. (2015). Gli1-mediated regulation of Sox2 facilitates self-renewal of stem-like cells and confers resistance to egfr inhibitors in non-small cell lung cancer. *Neoplasia*, 17, 538-551

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68, 394-424.

Charafe-Jauffret, E., Ginestier, C., Iovino, F., Tarpin, C., Diebel, M., Esterni, B., Houvenaeghel, G., Extra, J. M., Bertucci, F., Jacquemier, J., Xerri, L., Dontu, G., Stassi, G., Xiao, Y., Barsky, S. H., Birnbaum, D., Viens, P., & Wicha, M. S. (2010). Aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 16(1), 45–55.

Chiou, S. H., Yu, C. C., Huang, C. Y., Lin, S. C., Liu, C. J., Tsai, T. H., Chou, S. H., Chien, C. S., Ku, H. H., & Lo, J. F. (2008). Positive correlations of Oct-4 and Nanog in oral cancer stem-like cells and high-grade oral squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 14(13), 4085–4095.

Chuang, W. Y., Chang, Y. S., Chao, Y. K., Yeh, C. J., Liu, Y. H., Tseng, C. K., Chang, H. K., Wan, Y. L., & Hsueh, C. (2015). High sex determining region Y-box 2 (SOX2) expression correlates with absence of nodal metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(8), 9248–9255.

Chung, J. H., Jung, H. R., Jung, A. R., Lee, Y. C., Kong, M., Lee, J. S., & Eun, Y. G. (2018). SOX2 activation predicts prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Scientific reports*, 8(1), 1677.

Clarke, M. F., Dick, J. E., Dirks, P. B., Eaves, C. J., Jamieson, C. H., Jones, D. L., Visvader, J., Weissman, I. L., & Wahl, G. M. (2006). Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer research*, 66(19), 9339–9344.

Corominas-Faja, B., Cuffí, S., Oliveras-Ferraros, C., Cuyàs, E., López-Bonet, E., Lupu, R., Alarcón, T., Vellon, L., Iglesias, J. M., Leis, O., Martín, Á. G., Vazquez-Martin, A., & Menendez, J. A. (2013). Nuclear reprogramming of luminal-like breast cancer cells generates Sox2-overexpressing cancer stem-like cellular states harboring transcriptional activation of the mTOR pathway. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 12(18), 3109–3124.

Costea, D., Tsinkalovsky, O., Vintermyr, O., Johannessen, A. and Mackenzie, I. (2006). Cancer stem cells – new and potentially important targets for the therapy of oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*, 12, 443-454.

Dogan, S., Xu, B., Middha, S., Vanderbilt, C. M., Bowman, A. S., Migliacci, J., Morris, L. G., Seshan, V. E. & Ganly, I. (2019), Identification of prognostic molecular biomarkers in 157 HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the oropharynx. *Internacional Journal of Cancer*, 145, 3152-3162.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Incidência e mortalidade por câncer em todo o mundo: fontes, métodos e padrões principais no GLOBOCAN. 2012. *Internacional Journal of Cancer*. 136: E359-386.

Fu, T. Y., Hsieh, I. C., Cheng, J. T., Tsai, M. H., Hou, Y. Y., Lee, J. H., Liou, H. H., Huang, S. F., Chen, H. C., Yen, L. M., Tseng, H. H., & Ger, L. P. (2016). Association of OCT4, SOX2, and NANOG expression with oral squamous cell carcinoma progression. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 45(2), 89–95.

Galvão, T. F., Pansani, T. S. A., Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 335-342.

Gen, Y., Yasui, K., Nishikawa, T., & Yoshikawa, T. (2013). SoX2 promotes tumor growth of esophageal squamous cell carcinoma through the aKt/mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway. *Cancer Sci*, 104, 810-816.

Hayashi, H., Higashi, T., Yokoyama, N., Kaida, T., Sakamoto, K., Fukushima, Y., Ishimoto, T., Kuroki, H. Nitta, H., Hashimoto, D., Chikamoto, A., Oki, E., Beppu, O., & Baba, H. (2015). An imbalance in TAZ and YAP expression in hepatocellular carcinoma confers cancer stem Cell-like behaviors contributing to disease progression. *Cancer Research*. 75, 4985–97.

Hermann, P. C., Huber, S. L., Herrler, T., Aicher, A., Ellwart, J. W., Guba, M., Bruns, C. J., & Heeschen, C. (2007). Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell stem cell*, 1(3), 313–323.

Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Juni, P., Moher, D., & Oxman, A. D. (2011) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 343, 1-9.

Hussein, A. A., Forouzanfar, T., Bloemena, E., de Vischerr, J. G. A. M., Brakenhoff, R. H., Leemans, C. R., & Helder, M. N. (2018) A review of the most promising biomarkers for early diagnosis and prognosis prediction of tongue squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 119, 724–736.

Kalluri, R., & Weinberg, R. A. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*, 119(6), 1420–1428.

Kamachi, Y., Uchikawa, M., & Kondoh, H. (2000). Emparelhamento SOX off: com parceiros na regulação do desenvolvimento embrionário. *Trends Genet*, 16, 182-187.

Lambert, A. W., Pattabiraman, D. R., & Weinberg, R. A. (2017). Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*, 168(4), 670–691.

Lawson, D. A., Bhakta, N. R., Kessenbrock, K., Prummel, K. D., Yu, Y., Takai, K., Zhou, A., Eyob, H., Balakrishnan, S., Wang, C. Y., Yaswen, P., Goga, A., & Werb, Z. (2015). Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells. *Nature*, 526(7571), 131–135.

Li, C., & Wang, J. (2015). Quantifying the Landscape for Development and Cancer from a Core Cancer Stem Cell Circuit. *Cancer research*, 75(13), 2607–2618.

Li, Y., Rogoff, H. A., Keates, S., Gao, Y., Murikipudi, S., Mikule, K., Leggett, D., Li, W., Pardee, A. B., & Li, C. J. (2015). Suppression of cancer relapse and metastasis by inhibiting cancer stemness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(6), 1839–1844.

Li, J., Li, Z., Wu, Y., Wang, Y., Wang, D., Zhang, W., Yuan, H., Ye, J., Song, X., Yang, J., Jiang, H., & Cheng, J. (2019). The Hippo effector TAZ promotes cancer stemness by transcriptional activation of SOX2 in head neck squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis*, 10, 603.

Li, X., Xu, Y., Chen, Y., Chen, S., Jia, X., Sun, T., Liu, Y., Li, X., Xiang, R., & Li, N. (2013). SOX2 promotes tumor metastasis by stimulating epithelial-to-mesenchymal transition via regulation of WNT/ β -catenin signal network. *Cancer letters*, 336(2), 379–389.

Lim, Y. C., Kang, H. J., Kim, Y. S., & Choi, E. C. (2012) All-trans-retinoic acid inhibits growth of head and neck cancer stem cells by suppression of Wnt/ β -catenin pathway. *European Journal of Cancer*, 48, 3310-3318.

Liu, X., Qiao, B., Zhao, T., Hu, F., Lam, A. K., & Tao, Q. (2018). Sox2 promotes tumor aggressiveness and epithelialmesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *International journal of molecular medicine*, 42(3), 1418–1426.

Lu W., Liu C., Tu H., Chung Y., Yang C., Kao S., Chang K., & Lin S. miR-31 targets ARID1A and enhances the oncogenicity and stemness of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016; 7, 57254-57267.

Lytle, N. K., Barber, A., & Reya, T. (2018). Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nature Reviews Cancer*, 18, 669–680.

Magnano, M., Bongioannini, G., Lerda, W., Canale, G., Tondolo, E., Bona, M., Viora, L., Gabini, A., & Gabriele, P. (1999). Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 18(1), 79–83.

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto e contexto Enfermagem*. 17(4), 758-764.

Michifuri, Y., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Miyazaki, A., Kobayashi, J., Sasaki, T., Fujino, J., Asanuma, H., Tamura, Y., Nakamori, K., Hasegawa, T., Hiratsuka, H. and Sato, N. (2012), High expression of ALDH1 and SOX2 diffuse staining pattern of oral squamous cell carcinomas correlates to lymph node metastasis. *Pathology International*, 62, 684-689.

Muraki, Y., Hasegawa, T., Takeda, D., Ueha, T., Iwata, E., Saito, I., Amano, R., Sakakibara, A., Akashi, M., & Komori, T. (2019). Induced Pluripotent Stem Cell-related Genes Correlate With Poor Prognoses of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer research*, 39(3), 1205–1216.

Omori, H., Sato, K., Nakano, T., Wakasaki, T., Toh, S., Taguchi, K., Nakagawa, T., & Masuda, M. (2019). Stress-triggered YAP1/SOX2 activation transcriptionally reprograms head and neck squamous cell carcinoma for the acquisition of stemness. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 145(10), 2433–2444.

Park, I. H., Zhao, R., West, J. A., Yabuuchi, A., Huo, H., Ince, T. A., Lerou, P. H., Lensch, M. W., & Daley, G. Q. (2008). Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature*, 451(7175), 141–146.

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*, 55(2), 74–108.

Pedregal-Mallo, D., Hermida-Prado, F., Granda-Díaz, R., Montoro-Jiménez, I., Allonca, E., Pozo-Agundo, E., Álvarez-Fernández, M., Álvarez-Marcos, C., García-Pedrero, J. M., & Rodrigo, J. P. (2020). Prognostic Significance of the Pluripotency Factors NANOG, SOX2, and OCT4 in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancers*, 12(7), 1794.

Peng, F., Wang, J. H., Fan, W. J., Meng, Y. T., Li, M. M., Li, T. T., Cui, B., Wang, H. F., Zhao, Y., An, F., Guo, T., Liu, X. F., Zhang, L., Lv, L., Lv, D. K., Xu, L. Z., Xie, J. J., Lin, W. X., Lam, E. W., Xu, J., & Liu, Q. (2018). Glycolysis gatekeeper PDK1 reprograms breast cancer stem cells under hypoxia. *Oncogene*, 37(8), 1062–1074.

Pradhan, S., Guddattu, V., & Solomon, M. C. (2019). Association of the co-expression of SOX2 and Podoplanin in the progression of oral squamous cell carcinomas - an immunohistochemical study. *Journal of Applied Oral Science: Revista FOB*, 27, e20180348.

Rivera C. (2015). Essentials of oral cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 11884–11894.

Samanta, D., Park, Y., Andrabi, S. A., Shelton, L. M., Gilkes, D. M., & Semenza, G. L. (2016). PHGDH Expression Is Required for Mitochondrial Redox Homeostasis, Breast Cancer Stem Cell Maintenance, and Lung Metastasis. *Cancer Research*. 76, 4430–2. 10.1158 / 0008-5472.CAN-16-0530.

Singh, S., Trevino, J., Bora-Singhal, N., Coppola, D., Haura, E., Altiook, S., & Chellappan, S. P. (2012). EGFR/Src/Akt signaling modulates Sox2 expression and self-renewal of stem-like side-population cells in non-small cell lung cancer. *Molecular cancer*, 11, 73.

Sousa E Melo, F., Colak, S., Buikhuisen, J., Koster, J., Cameron, K., de Jong, J. H., Tuynman, J. B., Prasetyanti, P. R., Fessler, E., van den Bergh, S. P., Rodermond, H., Dekker, E., van der Loos, C. M., Pals, S. T., van de Vijver, M. J., Versteeg, R., Richel, D. J., Vermeulen, L., & Medema, J. P. (2011). Methylation of cancer-stem-cell-associated Wnt target genes predicts poor prognosis in colorectal cancer patients. *Cell stem cell*, 9(5), 476–485.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., & Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131(5), 861–872.

Vaiphei, K., Sinha, S. K., & Kochhar, R. (2014). Comparative analysis of Oct4 in different histological subtypes of esophageal squamous cell carcinomas in different clinical conditions. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 15(8), 3519–3524.

Vicente, J. C., Donate-Pérez Del Molino, P., Rodrigo, J. P., Allonca, E., Hermida-Prado, F., Granda-Díaz, R., Rodríguez Santamarta, T., & García-Pedrero, J. M. (2019). SOX2 Expression Is an Independent Predictor of Oral Cancer Progression. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1744.

Wang, H., Zhang, H., Tang, L., Chen, H., Wu, C., Zhao, M., Yang, Y., Chen, X., & Liu, G. (2013). Resveratrol inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses lung cancer invasion and metastasis. *Toxicology*, 303, 139–146.

Wilbertz, T., Wagner, P., Petersen, K., Stiedl, A. C., Scheble, V. J., Maier, S., Reischl, M., Mikut, R., Altorki, N. K., Moch, H., Fend, F., Staebler, A., Bass, A. J., Meyerson, M., Rubin, M. A., Soltermann, A., Lengerke, C., & Perner, S. (2011). SOX2 gene amplification and protein overexpression are associated with better outcome in squamous cell lung cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 24(7), 944–953.

Wolf, G. T., Winter, W., Bellile, E., Nguyen, A., Donnelly, C. R., McHugh, J. B., Thomas, D., Amlani, L., Rozek, L., Lei, Y. L., & Head and Neck SPORE Program (2018). Histologic pattern of invasion and epithelial-mesenchymal phenotype predict prognosis in squamous carcinoma of the head and neck. *Oral oncology*, 87, 29–35.

Yang, N., Hui, L., Wang, Y., Yang, H., & Jiang, X. (2014). Overexpression of SOX2 promotes migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition through the Wnt/ β -catenin pathway in laryngeal cancer Hep-2 cells. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 35(8), 7965–7973.

Yao, Z., Du, L., Xu, M., Li, K., Guo, H., Ye, G., Zhang, D., Coppes, R. P., & Zhang, H. (2019). MTA3-SOX2 Module Regulates Cancer Stemness and Contributes to Clinical Outcomes of Tongue Carcinoma. *Frontiers in oncology*, 9, 816.

Ye, X., & Weinberg, R. A. (2015). Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. *Trends in cell biology*, 25(11), 675–686.

Ye, X., Wu, F., Wu, C., Wang, P., Jung, K., Gopal, K., Ma, Y., Li, L., Lai, R. (2014). β -catenin, a Sox2 binding partner, regulates the dna binding and transcriptional activity of Sox2 in breast cancer cells. *Cellular Signalling*, 26, 492-501.

Yoshihama, R., Yamaguchi, K., Imajyo, I., Mine, M., Hiyake, N., Akimoto, N., Kobayashi, Y., Chigita, S., Kumamaru, W., Kiyoshima, T., Mori, Y., & Sugiura, T. (2016). Expression levels of SOX2, KLF4 and brachyury transcription factors are associated with metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Oncology letters*, 11(2), 1435–1446.

Zheng, H., Pomyen, Y., Hernandez, M. O., Li, C., Livak, F., Tang, W., Dang, H., Greten, T. F., Davis, J. L., Zhao, Y., Mehta, M., Levin, Y., Shetty, J., Tran, B., Budhu, A., & Wang, X. W. (2018). Single-cell analysis reveals cancer stem cell heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(1), 127–140.

Züllig, L., Roessle, M., Weber, C., Graf, N., Haerle, S. K., Jochum, W., Stoeckli, S. J., Moch, H., Huber, G. F. (2013). High sex determining region Y-box 2 expression is a negative predictor of occult lymph node metastasis in early squamous cell carcinomas of the oral cavity. *European Journal of Cancer*, 49, 1915-1922.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Francisca Jennifer Duarte de Oliveira – 14%

Lavínia Lourenço Costa – 10%

Lucas Cavalcante de Sousa – 8%

Amanda de Medeiros Amancio – %

Gabriel Gomes da Silva – 8%

Juliana Campos Pinheiro – 8%

Paulo Sérgio Ferreira da Silva Filho – 9%

Giuliana Moura Luz Cordeiro Brasil – 9%

Juliana Maria Rodrigues Jales – 9%

Débora Joyce Duarte de Oliveira – 6%

Daniel Felipe Fernandes Paiva – 11%