

Biomarcadores em câncer de boca: uma revisão sistemática integrativa da literatura

Dafne Freitas de Farias; UFAM; dafne.freitasf@gmail.com;

Vivyan Coimbra Ribeiro Oliveira; UFAM;

Ana Paula Correa de Queiroz Herkrath; UFAM;

Tatiana Nayara Libório Kimura; UFAM;

1. Introdução

O câncer de boca é a neoplasia maligna mais comum da região de cabeça e pescoço, acometendo, principalmente, lábio inferior, borda lateral da língua e assoalho bucal¹. O subtipo histológico predominante é o Carcinoma Escamocelular Oral (OSCC - sigla em inglês), responsável por cerca de 90% dos casos¹. Nesta revisão, adotou-se a sigla OSCC para padronização terminológica do câncer de boca.

O OSCC apresenta alta incidência e mortalidade, com sobrevida média de cinco anos e frequente recidiva devido a, principalmente, diagnósticos tardios e à heterogeneidade clínica das lesões^{1,2}. Os métodos tradicionais de diagnóstico são caros e pouco específicos². Nesse contexto, a imunohistoquímica se destaca como técnica complementar, realizada após biópsia, permitindo investigar proteínas-alvo, sua expressão e localização tecidual³. Essas proteínas-alvo são conhecidas como biomarcadores imunohistoquímicos, cuja expressão alterada pode indicar alterações biológicas². No OSCC, podem ajudar no diagnóstico, prognóstico e tratamento por meio da análise de fluidos corporais, como sangue e saliva^{2,4}.

Esta pesquisa teve como objetivo identificar marcadores recentes com potencial diagnóstico, prognóstico e terapêutico, para contribuir com a compreensão da fisiopatologia e o manejo clínico do OSCC.

2. Material e Métodos

Este estudo é uma revisão sistemática integrativa da literatura sobre biomarcadores imunohistoquímicos no OSCC, realizado de acordo com a recomendação PRISMA. Para isso, foram incluídos estudos observacionais, disponíveis na íntegra nas bases PubMed, BVS, Web of Science e EBSCOhost, por meio de uma estratégia de busca compatível com cada base. Foram abordados diagnóstico, tratamento, prognóstico ou gravidade, em humanos de qualquer idade, sexo ou país, em inglês, publicados entre 2019 e 2024. Excluíram-se duplicatas, revisões, relatos de caso, cartas e artigos sem foco exclusivo em OSCC. A busca sistemática foi conduzida no RAYYAN, com exclusão de duplicatas. Dois revisores realizaram a triagem independente por título e resumo; divergências foram resolvidas por um terceiro. As informações coletadas incluíram: autores, ano, tipo de estudo, objetivo, biomarcadores, função, sensibilidade, especificidade, potenciais aplicações, resultados e conclusões. O risco de viés foi avaliado pelo protocolo do Instituto Joanna Briggs (JBi).

3. Resultados e Discussão

A busca identificou 75 artigos, com 71 analisados após exclusão de duplicatas. Foram incluídos 29 estudos observacionais (4 transversais, 23 de coorte, 2 caso-controle), que identificaram 66 biomarcadores, agrupados nessa pesquisa de acordo com o tipo de estudo e o processo envolvido, tais como proliferação celular, transdução de sinais, apoptose, metabolismo tumoral, adesão celular, resposta imunológica e ação viral.

Nos estudos transversais, 15 biomarcadores foram identificados. A survivina, cinase semelhante a polo 1 (PLK1), inibidor de cinase dependente de ciclina 2A (CDKN2A), p63, p40 e BCL2, mostraram relação com a tumorigênese oral, sendo a survivina, correlacionada com PLK1 e ciclina D1, associada à progressão do OSCC. O fator de crescimento epidérmico

(EGFR) não teve impacto isolado relevante⁵. Ki-67 correlacionou-se com tumores menos diferenciados, enquanto a Fosfohistona H3 (PHH3), associou-se ao tempo de sobrevivência, indicando valor prognóstico⁶. O receptor Notch4, esteve superexpresso em carcinomas escamosos e ausente nos verrucosos, indicando valor diferencial e prognóstico⁷. A tirosina quinase substrato 5 (TKs5), cortactina, tirosina quinase substrato 4 (TKs4) e metaloproteinase de matriz de membrana tipo 1 (MT1-MMP) também foram superexpressos em OSCC, com destaque para MT1-MMP pela associação com estágios e graus tumorais, indicando potencial como marcador prognóstico no OSCC⁸.

Nos estudos de coorte, foram identificados 45 biomarcadores. Destacam-se a aldeído desidrogenase 1 (ALDH1), o proto-oncogene BMI-1 e o receptor neurotrófico p75 (p75NTR), associados a células-tronco cancerígenas (CSCs), resistência terapêutica e pior prognóstico no OSCC⁹. ALDH1 foi altamente expresso em áreas de brotamento tumoral, ligando-se ao fenótipo migratório das CSCs¹⁰. O receptor de adesão celular CD44 mostrou-se preditor de metástase linfonodal⁹ e esteve correlacionado ao fator de crescimento transformador beta (TGF- β), marcador da transição epitélio-mesenquimal (EMT), destacando seu papel na invasão e disseminação tumoral¹¹. A actina do músculo liso alfa (α -SMA), induzida por TGF- β , associou-se à remodelação da matriz extracelular, brotamento tumoral e prognóstico desfavorável, especialmente no assoalho bucal¹⁰. Níveis reduzidos de E-caderina no tecido tumoral invasivo associaram-se a perfis elevados de CSCs, pior prognóstico e metástases⁹. A perda de E-caderina, combinada com alterações da proteína MET, contribuiu para maior agressividade e potencial metastático do OSCC¹².

A proteína DEC1, associada à EMT, hipóxia e ritmos circadianos, apresentou expressão crescente da mucosa normal para leucoplasia oral (OLK) e OSCC, sendo mais elevada em OSCC com OLK, indicando risco de transformação maligna¹³. A expressão de CX3CL1/CX3CR1 e a subunidade α v da integrina (ITGAV) correlacionou-se com invasão perineural e brotamento tumoral, sugerindo seu papel na agressividade e como possíveis alvos terapêuticos¹⁴. O gene HAUS6 foi associado à divisão celular no carcinoma de língua (TSCC), sendo um possível alvo para miRNAs terapêuticos¹⁵. Já a proteína PMS2, relacionada ao reparo de DNA, teve níveis elevados associados a pior prognóstico em pacientes com 60 anos ou menos, destacando-se como biomarcador prognóstico no OSCC¹⁶. Ki-67 e ciclina D1 foram associadas à displasia, invasão e metástase, sugerindo uma importância no prognóstico e na progressão do OSCC¹⁷. A survivina e a proteína 60 de choque térmico (HSP60), mostraram elevada expressão em estágios avançados, indicando pior prognóstico e potencial terapêutico no tratamento do OSCC¹⁸.

Os genes PA28 γ (REG γ /PSME3) e U2AF1 (U2AF35) foram sobreexpressos em OSCC e associados a pior prognóstico, atuando na degradação proteica e no splicing alternativo¹⁹. A expressão de SOX2 (82% a 100%) e podoplanina (75%) nos casos avaliados, indicaram que sua análise conjunta pode identificar pacientes de alto risco²⁰. O antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA), avaliado como marcador de agressividade, não apresentou correlação com grau histológico ou frente invasiva²¹. A U2AF *homology motif kinase* 1 (UHMK1), teve expressão aumentada em tumores avançados e metástases linfonodais, sendo potencial alvo terapêutico²². A baixa expressão da glicoproteína RECK associou-se a pior prognóstico em Carcinoma Escamocelular da Mucosa Bucal (BMSCC), especialmente em pacientes com tumores avançados e pouco diferenciados²³. O c-Fos se associou à sobrevida reduzida²⁴. Os receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR1–4), superexpressos, foram associados como marcadores prognósticos em OSCC e mostraram-se ligados à metástase e sobrevida reduzida, especialmente quando FGFR1 e FGFR4 estavam coexpressos²⁵. Em contraste, maior infiltração de células T CD103+, CD8+ e dendríticas (CD11c) no microambiente tumoral destacou-se como indicativo de prognóstico favorável, sugerindo papel imunoprotetor e potencial para imunoterapia²⁶.

Houve associação entre a expressão de proteínas de morte celular programada PD-1, PD-L1, e linfócitos T CD3+, CD8+ e Foxp3+ em leucoplasia oral (OLK) e OSCC. PD-1 foi maior em OLK de alto grau, enquanto PD-L1 predominou no OSCC. Linfócitos CD3, CD8 e Foxp3 aumentaram em OLK de alto grau, com maior presença de Foxp3+ no OSCC. Baixa expressão de PD-1 associou-se a melhor sobrevida, sugerindo que a via PD-1/PD-L1 favorece a imunossupressão tumoral e acelera o progresso da transformação maligna²⁷. A proteína de ligação ao lipopolissacarídeo (LBP), foi super expressa em tumores orais, associando-se ao desenvolvimento do OSCC e se destacando como biomarcador clínico promissor²⁸.

Os biomarcadores virais em OSCC, incluíram o Papiloma Vírus Humano (HPV) e o Vírus Epstein-Barr (EBV) além de proteínas como p53, p16, E-caderina, ciclooxigenase 2 (COX-2), MLH1 e MYC. Tumores HPV(+) apresentaram aumento de p16 e MYC e redução de MLH1, sugerindo regulação viral. A coloração citoplasmática desses marcadores esteve associada a tumores em estágio avançado²⁹. Os biomarcadores circulantes do HPV-16, como o DNA tumoral circulante (ctDNA) e anticorpos contra a proteína E6, foram mais detectados na orofaringe, com destaque para o ctDNA e demonstraram alta sensibilidade e especificidade para triagem precoce e aplicação em terapias personalizadas³⁰.

Nos estudos caso-controle foram identificados 06 biomarcadores relevantes. Destacaram-se: interleucinas IL-6, IL-10, IL-12, interferon gama (IFN- γ) e ligante 1 da morte celular programada (PD-L1). Observou-se correlação entre IFN- γ , IL-6 e IL-12, sugerindo inflamação em lesões malignas. PD-L1 foi associado ao tipo de lesão, infiltrado inflamatório e densidade de linfócitos infiltrantes do tumor (TILs)³¹. A osteopontina (OPN) exibiu expressão crescente conforme o grau histológico do tumor, sugerindo relevância na progressão e potencial como alvo terapêutico³².

4. Conclusões

A busca por terapias personalizadas e por biomarcadores com valor diagnóstico, prognóstico e terapêutico continua sendo uma prioridade no manejo do câncer de boca. Os dados apresentados neste estudo podem contribuir para orientar o desenvolvimento dessas abordagens. Nesse sentido, destacou-se a expressão alterada de proteínas envolvidas na proliferação celular, ciclo celular e apoptose, as quais podem representar uma base sólida para a transformação maligna epitelial para OSCC, além de auxiliarem na detecção precoce da carcinogênese oral. Biomarcadores relacionados à atividade imunológica também demonstraram relevância, mostrando-se promissores para a aplicação em imunoterapia, com potencial impacto positivo no prognóstico dos pacientes com OSCC. Apesar dos avanços apresentados nessa pesquisa, estudos com amostras maiores e metodologias padronizadas, são essenciais para validar e incorporar esses biomarcadores à prática clínica.

Palavras-Chave: Biomarcadores tumorais; Câncer de boca; Carcinoma escamocelular oral; Imunohistoquímica.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio e incentivo. Às professoras Tatiana e Ana Paula, pela orientação. À Vivyan, pela colaboração e parceria; e à FAO-UFAM, pela base acadêmica e oportunidades de crescimento tanto no nível acadêmico como profissional.

Divulgação

Os autores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. Ghaderi H, Roshan-Zamir M, Morteza Jafarinia, Kruger E. Oral Squamous Cell Carcinoma: Focus on Biomarkers for Screening. 2024 Mar 1;25(1):1–16.
2. Ferreira HFS, Muniz LV. Biossensores: avanços e desafios no diagnóstico precoce do câncer de boca. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024 Apr 26;7(2):e69218–8.
3. Kohale MG, Dhobale AV, Bankar NJ, Noman O, Hatgaonkar K, Mishra V. Immunohistochemistry in pathology: A review. *Journal of Cellular Biotechnology*. 2023 Jan 1;9(2):131–8.
4. Júnior AAB, Barreto JA da A, Marques MVC, Silva MM, Barreto GA da A, Barrientos MO, et al. Emprego de biomarcadores metabólicos salivares para o rastreamento do câncer bucal. *Revista Multidisciplinar em Saúde*. 2021 Jul 28;2(3).
5. Pansini PF, do Valle IB, Damasceno TCD, Marinho PR, Clara AC, Rangel-Viviani V, et al. Differential expression of potential biomarkers of oral squamous cell carcinoma development. *Head Neck Pathol*. 2021;15(4):1127–36.
6. N. Tancredi-Cueto, G. Vigil-Bastitta, R. Bologna-Molina, V. Beovide-Cortegoso. The value of Phosphohistone H3 as a cell proliferation marker in oral squamous cell carcinoma. A comparative study with Ki-67 and the mitotic activity index. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2022 Jan 1;e444–51.
7. Harishankar MK, Mohan AM, Krishnan AV, Devi A. Regulação descendente de Notch4 um marcador prognóstico na distinção entre carcinoma verrucoso oral e carcinoma de células escamosas oral. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2019;85:11–6.
8. Mitre GP, Balbinot KM, Ribeiro ALR, da Silva Kataoka MS, de Melo Alves Júnior S, de Jesus Viana Pinheiro J. Key proteins of invadopodia are overexpressed in oral squamous cell carcinoma suggesting an important role of MT1-MMP in the tumoral progression. *Diagnostic Pathology*. 2021 Apr 20;16(1).
9. Ortiz RC, Nádia Ghinelli Amôr, Saito LM, Santesso MR, Lopes NM, Buzo RF, et al. CSChighE-cadherinlow immunohistochemistry panel predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2024 May 8 [cited 2025 May 9];14(1).
10. Junior HM, Vasconcellos V, Ângela Braga Caixeta, Souto GR, Alencar E, Cássia M, et al. Immunolocalization of Cancer Stem Cells Marker ALDH1 and its Association with Tumor Budding in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck Pathology*. 2018 Nov 14;13(4):535–42.
11. Mohtasham N, Ghazi N, Anvari K, Mohajertehran F, Organji T, Shahabinejad M. Evaluation of the relationship between the invasive front of oral squamous cell carcinoma and clinicopathological parameters. *Iran J Pathol*. 2021 Jul 1;16(3):316–24.
12. De Herdt MJ, Koljenović S, van der Steen B, Willems SM, Noorlag R, Nieboer D, et al. MET ectodomain shedding is associated with poor disease-free survival of patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2020 Jun;33(6):1015–32.
13. Mao T, Xiong H, Hu X, Hu Y, Wang C, Yang L, et al. DEC1: a potential biomarker of malignant transformation in oral leukoplakia. *Brazilian Oral Research*. 2020 Jan 1;34.
14. René Martínez-Flores, Lozano-Burgos C, Sven Eric Niklander, Fernández-Cuya M, Lopes MA, González-Arriagada WA. Relationship between aggressive features of oral squamous cell carcinoma and the immunoexpression of CX3CR1, CX3CL1 and ITGAV. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2024 Apr 14;138(1):79–87.
15. Yao Z, Chen J, Wang Y, Cao L. Bioinformatics analysis and validation of HAUS6 as a key prognostic gene in squamous cell carcinoma of the tongue. *Archives of Oral Biology*. 2024 May 12;164:106000–0.
16. Decker JM, Filho OV, Freitas MO, Silva-Fernandes IJ, Dantas TS, Campêlo CS, et al. PMS2: a potential prognostic protein marker in oral squamous cell carcinoma. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2021;e451–8.

- 17.Khalesi S, Maleki L, Eskandari S, Dehabadi FZ, Kohpae AY. Cyclin D1 and Ki-67 expression and its correlation with histopathological parameters and cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Dental Research Journal*. 2023 Oct;20(1).
- 18.Zhou Y, Tang Y, Luo J, Yang Y, Zang H, Ma J, et al. High expression of HSP60 and survivin predicts poor prognosis for oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health*. 2023 Sep 3;23(1).
- 19.Yin F, Wang J, Zhao K, Xin C, Shi Y, Zeng X, et al. The significance of PA28 γ and U2AF1 in oral mucosal carcinogenesis. *Oral Diseases*. 2019 Oct 12;26(1):53–61.
- 20.Pradhan S, Guddattu V, Solomon MC. 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*. 2019;27.
- 21.Lu EMC, Ratnayake J, Rich AM. Assessment of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression at the invading front of oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*. 2019 Oct 31;19(1).
- 22.Zhang X, Feng Y, Gao F, Li T, Guo Y, Ge S, et al. Expression and clinical significance of U2AF homology motif kinase 1 in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2024 Jul 22;138(5):626–34.
- 23.Chen H, Tseng Y, Shu C, Fu T, Liou H, Huang C, et al. Prognostic role of RECK in pathological outcome-dependent buccal mucosa squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*. 2019 Oct 16;26(1):62–71.
24. 22.Peng L, Sun E, Zhang J, Cai L, Zheng J, Zeng Y. The effect of c-Fos on the prognosis, proliferation, and invasion of oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*. 2024 Feb 7;30(7):4266–77.
- 25.7.Gu Z, Zhou R, Hong D, Han Y, Wang L, Li J, et al. Fibroblast growth factor receptors 1 and 4 combined with lymph node metastasis predicts poor prognosis in oral cancer. *Oral Diseases*. 2023 Mar 20;30(3):1004–17.
- 26.Xiao Y, Li H, Mao L, Yang QC, Fu LQ, Wu CC, et al. CD103+ T and Dendritic Cells Indicate a Favorable Prognosis in Oral Cancer. *Journal of Dental Research*. 2019 Oct 28;98(13):1480–7.
- 27.Xu S, Wang M, Shi X, Wang Q, Yu M, Zhang W, et al. Influence of PD-1/PD-L1 on immune microenvironment in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*. 2022 Aug 3;29(8):3268–77.
- 28.Qiao B, Chen Z, Huang J, Lam AK, Mei Z, Li Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein as a biomarker in oral and maxillofacial tumors. *Oral Diseases*. 2021 Oct 15;29(3):892–901.
- 29.Marcos de Lima, Roberta Barroso Cavalcante, Vicente, Luiz R, Macedo C, Eduardo L, et al. Evaluation of HPV and EBV in OSCC and the expression of p53, p16, E-cadherin, COX-2, MYC, and MLH1. 2021 Mar 19;28(4):1104–22.
- 30.Sichero L, Gonçalves MG, Bettoni F, Coser EM, Mota G, Nunes RAL, et al. Detection of serum biomarkers of HPV-16 driven oropharynx and oral cavity cancer in Brazil. *Oral Oncology*. 2023 Dec 26;149:106676.
- 31.De G, Carvalho L, Silva C, Vaz P. Potential Histopathological and Immune Biomarkers in Malignant and Non-Malignant Oral Lesions. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*. 2022 Dec 31;13(4).
- 32.Jeyasivanesan D, Mohamed S, Pandiar D, Basheer S. Immunohistochemical analysis of osteopontin expression in oral squamous cell carcinoma. *Indian J Dent Res*. 2019;30(4):539–9.