

Influência de interleucinas no prognóstico de pacientes portadores de carcinoma de células escamosas intraoral

Influence of interleukins on prognosis of patients with oral squamous cells carcinoma

Vinícius L. Almeida¹; Ingrede Tatiane S. Santana¹; José Nilson A. Santos¹; Gabryelle S. Fontes¹; Igor Felipe P. Lima²; Ana Liz P. Matos¹; Felipe R. Matos¹; Luiz Renato Paranhos³

1. Universidade Federal de Sergipe (UFS), Lagarto, Sergipe, Brasil. 2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. 3. Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

O carcinoma de células escamosas é uma neoplasia maligna que afeta as estruturas e os tecidos da cavidade oral. Interleucinas (IL) sintetizadas a partir de um tumor modulam uma cascata de reações que poderá influenciar o prognóstico da doença. Objetiva-se investigar na literatura se as interleucinas são mediadores que influenciam negativamente ou positivamente o prognóstico de pacientes com carcinoma de células escamosas intraoral. Um estudo de revisão sistemática foi realizado segundo as instruções do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). As bases de dados PubMed (incluindo MedLine), Scopus, Web of Science, SciELO e Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) foram utilizadas como fontes de estudo primárias; OpenGrey e OpenThesis, utilizadas para pesquisar a “literatura cinzenta”. A busca realizada em sete bases de dados gerais resultou em um conjunto de 858 estudos, enquanto a realizada em duas bases de dados para literatura cinza, em 82 estudos, totalizando 940 pesquisas. Destas, 15 foram selecionadas para a presente revisão sistemática (oito estudos apresentaram baixo risco de viés; quatro, moderado risco de viés; e três, alto risco de viés). Apesar de poderem atuar nas vias de resposta imune antitumoral, as IL avaliadas nesta revisão (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-13) tendem a apresentar uma resposta associada à intensificação do processo de carcinogênese e ao prognóstico desfavorável em pacientes portadores do carcinoma de células escamosas intraoral.

Unitermos: neoplasias; interleucinas; neoplasias de cabeça e pescoço; carcinoma de células escamosas intraoral.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma is a malignant neoplasm that affects the structures and tissues of the oral cavity. Interleukins (IL) synthesized from a tumor modulate a cascade reaction that may influence the prognosis of the disease. We aim to investigate in the literature whether interleukins are mediators that negatively or positively influence the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma. A systematic review study was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) instructions. PubMed (including MedLine), Scopus, Web of Science, SciELO and Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) databases were used as the primary sources for the study; OpenGrey and OpenThesis were used to search for “gray literature”. The search conducted in seven general databases resulted in a set of 858 studies, while the search conducted in two databases for gray literature resulted in 82 studies, totaling 940 studies. From these, 15 studies were selected for this systematic review (eight studies presented low bias risk; four studies presented moderate bias risk; and three studies presented high risk of bias). Although they may act on the anti-tumor immune response pathways, the IL evaluated in the present systematic review (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and IL-13) tend to present a response associated with the intensification of carcinogenesis and poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma.

Key words: neoplasms; interleukins; head and neck neoplasms; oral squamous cell carcinoma.

RESUMEN

El carcinoma de células escamosas es una neoplasia maligna que afecta las estructuras y los tejidos de la cavidad oral. Interleucinas (IL) sintetizadas a partir de un tumor modulan una cascada de reacciones que puede influenciar el pronóstico de la enfermedad. Nuestro objetivo es investigar en la literatura si las IL son mediadoras que influyen negativamente o positivamente en el pronóstico de pacientes con carcinoma oral de células escamosas. Un estudio de revisión sistemática fue realizado bajo las instrucciones del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Las bases de datos PubMed (incluyendo MedLine), Scopus, Web of Science, SciELO y Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) fueron usadas como fuentes primarias de estudio; OpenGrey y OpenThesis, para pesquisar la literatura gris. La búsqueda realizada en siete bases de datos generales resultó en un conjunto de 858 estudios, mientras la búsqueda realizada en dos bases de datos para literatura gris resultó en 82 estudios, totalizando 940 investigaciones. Entre ellas, 15 fueron elegidas para la presente revisión sistemática (ocho estudios presentaron bajo riesgo de sesgo; cuatro, riesgo moderado; tres, riesgo alto). A pesar de poder actuar en vías de respuesta inmune antitumoral, las IL evaluadas en esta revisión (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, y IL-13) suelen presentar una respuesta asociada a la intensificación del proceso de carcinogénesis y al pronóstico desfavorable en pacientes portadores de carcinoma oral de células escamosas.

Palabras clave: neoplasias; interleucinas; neoplasias de cabeza y cuello; carcinomas de células escamosas de la boca.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna que afeta as estruturas e os tecidos da cavidade oral⁽¹⁾. Essa patologia pode ter origem a partir de uma lesão primária pré-cancerizável que se originou na boca ou ser proveniente de uma metástase⁽²⁾. Sua etiologia é multifatorial; tabagismo e etilismo são os hábitos que mais exercem influência sobre o câncer oral^(1,3). Homens são frequentemente mais afetados do que as mulheres, pois se envolvem mais com os fatores de risco⁽⁴⁾. De acordo com a literatura, o câncer oral é a oitava causa mais comum de mortalidade, sendo o carcinoma de células escamosas intraoral (CCEI) a neoplasia maligna mais comum nas membranas mucosas da boca e da orofaringe⁽⁵⁾.

As interleucinas (IL) constituem um grupo de citocinas e são umas das principais moléculas que atuam no sistema imunológico, transmitindo sinais entre as células⁽⁶⁾. A interleucina 1 (IL-1) e 6 (IL-6) são produzidas no CCE e desempenham papel fundamental para a progressão do processo de carcinogénesis. A IL-1 é produzida com o intuito de mediar o sistema de defesa do hospedeiro quando há uma agressão, além de estimular células imunológicas e extravasar os fluidos. A produção de IL-6 ocorre por meio da ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), a partir do estímulo de células linfoides; age de maneira semelhante à IL-1, porém com atividades mais específicas, como em fatores de diferenciação e de crescimento para células T e B⁽⁷⁾. A IL-10 também favorece a progressão tumoral; essa citocina regula a diferenciação e a proliferação das células imunes e contribui para evasão imune da imunidade antitumoral⁽⁸⁾.

Citocinas sintetizadas a partir de um tumor podem modular uma reação em cascata que eventualmente atuará na progressão do processo de carcinogénesis⁽⁷⁾. Sabe-se que a produção de IL-6 em quantidades elevadas está presente em processos patológicos, constituindo um importante marcador biológico de diagnóstico⁽⁹⁾. Assim, no CCEI, os níveis salivares de IL-1, IL-6 e IL-8 são parâmetros de alta sensibilidade para verificar a progressão da neoplasia^(9,10). Além disso, a IL-37, membro da família da IL-1, possui propriedades inibitórias da imunidade inata, com potencial para influenciar os tumores inflamatórios, sendo sugerida como um novo biomarcador de diagnóstico⁽¹¹⁾.

Diante da ausência de indicações específicas sobre o papel geral das IL no processo de carcinogénesis, a presente revisão sistemática tem o objetivo de investigar na literatura se as IL são mediadores que influenciam negativa ou positivamente o prognóstico de pacientes com CCEI.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, realizado segundo as instruções do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (www.prisma-statement.org). As bases de dados PubMed (incluindo MedLine), Scopus, Web of Science, SciELO e Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) foram utilizadas como fontes de estudo primárias; OpenGrey e OpenThesis, utilizados para pesquisar a “literatura cinzenta”. Informações adicionais com relação à estratégia de busca utilizada encontram-se disponíveis na **Tabela 1**.

TABELA 1 – Estratégia de pesquisa utilizada nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de pesquisa Palavras-chave	Total
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	("mouth" [all fields] OR "mouth" [MeSH terms] OR "oral cavity" [all fields]) AND ("carcinoma, squamous cell" [all fields] OR "carcinoma, squamous cell" [MeSH Terms] OR "squamous cell carcinomas" [all fields] OR "squamous carcinoma" [all fields] OR "epidermoid carcinoma" [all fields] OR "planocellular carcinoma" [all fields]) AND ("interleukins" [all fields] OR "interleukin" [all fields] OR "interleukins" [all fields] OR "interleukin-1" [all fields] OR "interleukin-1" [MeSH terms] OR "IL-1" [all fields] OR "interleukin-6" [MeSH terms] OR "IL-6" [all fields] OR "interleukin-6" [all fields] OR "interleukin-8" [MeSH terms] OR "Interleukin-8" [all fields] OR "IL-8" [all fields])	288
Scopus http://www.scopus.com/	((("mouth" OR "oral cavity") AND ("carcinoma squamous cell" OR "squamous cell carcinomas" OR "squamous carcinoma" OR "epidermoid carcinoma" OR "planocellular carcinoma") AND ("interleukins" OR "interleukin")))	525
Web of Science http://apps.wofobknowledge.com/	((("mouth" OR "oral cavity") AND ("carcinoma, squamous cell" OR "squamous cell carcinomas" OR "squamous carcinoma" OR "epidermoid carcinoma" OR "planocellular carcinoma") AND ("interleukins" or "interleukin")))	16
LILACS http://lilacs.bvsalud.org/	tw:(carcinoma squamous cell AND interleukin) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")	10
	tw:(epidermoid carcinoma AND interleukin) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")	8
	tw:(planocellular carcinoma AND interleukin) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")	8
SciELO http://www.scielo.org/	carcinoma squamous cell AND interleukin	3
	epidermoid carcinoma AND interleukin	0
	planocellular carcinoma AND interleukin	0
OpenGrey http://www.opengrey.eu/	("planocellular carcinoma" OR "carcinoma squamous cell" OR "epidermoid carcinoma") AND ("interleukin")	0
OpenThesis http://www.openthesis.org/	("planocellular carcinoma" OR "carcinoma squamous cell" OR "epidermoid carcinoma") AND ("interleukin")	82
	Total	940

O recurso Medical Subject Headings (MeSH) selecionou os descritores *oral cavity*, *mouth*, *carcinoma squamous cell*, *carcinoma*, *oral cavity*, *squamous cell*, *squamous cell carcinoma*, *squamous carcinoma*, *epidermoid carcinoma*, *planocellular carcinoma*, *interleukin*, *interleukin-1*, *interleukin-6*, *interleukin-8*, IL-1, IL-6 e IL-8, unidos pelos operadores booleanos *and* e *or*.

Foram incluídos: 1. estudos observacionais sem restrição do período, do idioma e do *status* de publicação; 2. estudos que identificaram a relação entre a(s) IL(s) analisadas e a influência delas no prognóstico do CCEI. Foram excluídos: 1. estudos que não apresentavam como conteúdo o objetivo da presente revisão sistemática; 2. estudos *in vitro*; 3. estudos realizados em animais; 4. relatos de caso, carta ao editor e/ou editoriais, revisão da literatura, livros e capítulos de livros, índices e resumos; 5. estudos que analisaram os níveis de IL, mas não avaliaram a relação com o prognóstico em pacientes com CCEI.

A coleta de dados foi realizada em duas fases: na primeira, os títulos e os resumos foram sistematicamente examinados pelo revisor, para conferir os critérios de elegibilidade (com acesso ao nome dos autores e das revistas). Aqueles que apresentaram título de acordo com os critérios de elegibilidade, mas os resumos

não estavam disponíveis, também foram obtidos e analisados na íntegra; na segunda, os estudos elegíveis preliminarmente tiveram o texto completo avaliado com o objetivo de verificar se contemplavam os critérios de elegibilidade. Em casos específicos, quando o estudo com potencial de elegibilidade apresentasse dados incompletos, os autores eram contatados por e-mail para fornecerem mais informações. Após a triagem completa, os textos dos artigos selecionados foram reexaminados e seus dados extraídos de forma padronizada, contendo: autoria, ano de publicação e local do estudo, IL, tipo de estudo, amostra, métodos de evidenciação dos níveis da(s) IL(s) e desfecho principal.

Os estudos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés e à qualidade individual, utilizando o *checklist* obtido por meio das ferramentas de avaliação crítica, do instituto Joanna Briggs, para uso em revisões sistemáticas⁽¹²⁾. O revisor avaliou o risco de viés e a qualidade individual dos estudos, os quais foram classificados em alto, moderado ou baixo risco de viés. Nesse momento, a revisão foi cega para os autores e as revistas, evitando qualquer viés de seleção e possíveis conflitos de interesse. A busca foi realizada em agosto de 2017. Os resultados foram exportados para o *software desktop* Mendeley 1.13.3 (Mendeley TM Ltd, Londres, Reino Unido), no qual a duplicidade foi verificada.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

O fluxograma apresentado na **Figura** demonstra nosso esquema de seleção.

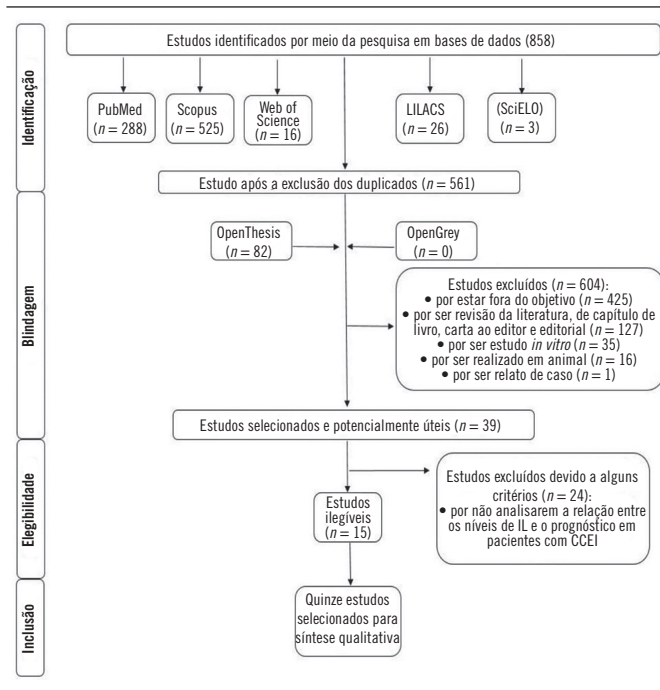


FIGURA – Fluxograma que define o resultado da estratégia de busca
IL: interleucinas; CCEI: carcinoma de células escamosas intraoral.

Característica dos estudos

Todos os estudos incluídos foram publicados em inglês. Um estudo foi realizado no Brasil⁽¹³⁾; um, na China⁽¹⁴⁾; dois, na Croácia^(15, 16); dois, na Índia^(17, 18); um, na Inglaterra⁽¹⁹⁾; um, no Irã⁽²⁰⁾; três, no Japão⁽²¹⁻²³⁾; um, no Paquistão⁽²⁴⁾; um, no Reino Unido⁽²⁵⁾; e dois, em Taiwan^(26, 27). Um resumo das características descritivas dos artigos incluídos encontra-se na **Tabela 2**.

Risco de viés individual dos estudos

Entre os 15 estudos selecionados, oito apresentaram baixo risco de viés^(14-19, 25-27); quatro, moderado risco de viés^(20, 22-24); e três, alto risco de viés^(13, 16, 21). Informações detalhas sobre a avaliação do risco de viés individual dos estudos encontram-se disponíveis na **Tabela 3**.

Síntese dos resultados

Houve certo grau de heterogeneidade entre os estudos incluídos, os quais mostraram diferenças quanto ao tipo de estudo,

aos tipos de IL avaliadas, aos métodos de evidencição das IL e ao desfecho principal. Portanto, não foi possível a realização de uma meta-análise.

A IL-4 foi avaliada em três estudos^(13, 20, 24). Somente os resultados de um deles⁽²⁴⁾ mostrou que níveis elevados de IL-4 em pacientes com CCEI parecem estar relacionados com pior prognóstico. A IL-6 foi avaliada em sete estudos^(13, 15, 16, 18, 21, 23, 26). Exceto em um estudo⁽¹³⁾, os resultados dos demais mostraram que níveis elevados de IL-6 em pacientes com CCEI parecem estar relacionados com pior prognóstico. A IL-8 foi avaliada em três estudos^(13, 17, 22). Com exceção de um estudo⁽¹³⁾, os resultados dos demais mostraram que níveis elevados de IL-8 em pacientes com CCEI parecem estar relacionados com pior prognóstico. A IL-10 foi avaliada em seis estudos^(14, 19, 20, 24, 25, 27). De acordo com os resultados da metade deles^(14, 24, 27), níveis elevados de IL-10 em pacientes com CCEI parecem estar relacionados com pior prognóstico. A IL-12 foi avaliada em dois estudos^(13, 19). Os resultados dessas pesquisas mostraram que níveis elevados de IL-12 em pacientes com CCEI parecem não estar relacionados com pior prognóstico. A IL-13 foi avaliada em um estudo⁽²⁴⁾. Os resultados mostraram que níveis elevados de IL-13 em pacientes com CCEI parecem estar relacionados com pior prognóstico.

DISCUSSÃO

Queríamos verificar o papel geral das IL diante do processo da carcinogênese, correlacionando suas ações com o prognóstico de pacientes com CCEI. De acordo com os resultados dos estudos incluídos na presente revisão, foi perceptível que a maioria das IL analisadas vincula-se a um pior prognóstico em pacientes com CCEI.

A imunossupressão em pacientes com câncer é um fenômeno bem estabelecido e pode incluir alterações nas citocinas e no equilíbrio das populações de células imunes⁽²⁸⁾. Os linfócitos T auxiliares desempenham papel fundamental no controle da resposta imune e subdividem-se nas células T-helper 1 (Th1) e T-helper 2 (Th2). Suas diferenças encontram-se nos mediadores sintetizados e nas respostas induzidas. A linhagem Th1 é responsável pela promoção da imunidade mediada por células e atua em vias anticancerígenas, secretando mediadores como interferon- γ (IFN- γ), que ativa macrófagos, linfócitos T citotóxicos e células natural killer (NK). A linhagem Th2 induz resposta humoral e é responsável pela secreção de IL, como a IL-4, que favorece a progressão do tumor por meio

TABELA 2 – Características gerais dos estudos

Interleucinas	Autores, ano de publicação e local do estudo	Tipo de estudo	Amostra	Método de evidência dos níveis da interleucina	Desfecho principal
IL-4	Oliveira <i>et al.</i> (2009) Brasil	Prospectivo	35 pacientes com CCEI (26 M e 9 F)	Biópsia tecidual e imuno-histoquímica	Níveis elevados de IL-4 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Mojtahedi <i>et al.</i> (2012) Irã	Transversal	87 pacientes (grupo-controle: 53; grupo com CCEI: 34)	ELISA em amostras de sangue	Níveis elevados de IL-4 parecem não estar relacionados com o pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Aziz <i>et al.</i> (2015) Paquistão	Transversal	63 pacientes [51 M e 12 F (grupo-controle: 33; grupo com CCEI: 30)]	ELISA em amostras de saliva	Níveis elevados de IL-4 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
IL-6	Oliveira <i>et al.</i> (2009) Brasil	Prospectivo	35 pacientes com CCEI (26 M e 9 F)	Biópsia tecidual e imuno-histoquímica	Níveis elevados de IL-6 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Sato <i>et al.</i> (2010) Japão	Prospectivo	48 pacientes [27 M e 21 F (grupo-controle: 19; grupo com CCEI: 29)]	ELISA em amostras de saliva	Níveis elevados de IL-6 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Chang <i>et al.</i> (2013) Taiwan	Transversal	466 pacientes (grupo-controle: 125; grupo com lesões pré-malignas: 104; grupo com CCEI: 237)	ELISA em amostras de sangue	Níveis elevados de IL-6 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Juretic <i>et al.</i> (2013) Croácia	Transversal	57 pacientes [31 M e 26 F (grupo-controle: 19; grupo com lesões pré-malignas: 19; grupo com CCEI: 19)]	ELISA em amostras de saliva	Níveis elevados de IL-6 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Skrinjar <i>et al.</i> (2015) Croácia	Prospectivo	67 pacientes [49 M e 18 F (grupo-controle: 31; grupo com CCEI: 36)]	ELISA em amostras de saliva	Níveis elevados de IL-6 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Jinno <i>et al.</i> (2015) Japão	Transversal	78 pacientes com CCEI (52 M e 26 F)	Biópsia tecidual e imuno-histoquímica	Níveis elevados de IL-6 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Panneer e Sdaksharam (2015) Índia	Transversal	75 pacientes [63 M e 12 F (grupo-controle: 25; grupo com leucoplasia: 25; grupo com CCEI: 25)]	ELISA em amostras de saliva	Níveis elevados de IL-6 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
IL-8	Oliveira <i>et al.</i> (2009) Brasil	Prospectivo	35 pacientes com CCEI (26 M e 9 F)	Biópsia tecidual e imuno-histoquímica	Níveis elevados de IL-8 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Fujita <i>et al.</i> (2014) Japão	Transversal	58 pacientes [37 M e 21 F (grupo-controle: 8; grupo com CCEI: 50)]	ELISA em amostras de sangue	Níveis elevados de IL-8 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Rajkumar <i>et al.</i> (2014) Índia	Transversal	300 pacientes [204 M e 96 F (grupo-controle: 100; grupo com leucoplasia: 50; grupo com fibrose submucosa: 50; grupo com CCEI: 100)]	ELISA em amostras de saliva e de sangue	Níveis elevados de IL-10 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI

IL-10	Alhamarneh <i>et al.</i> (2011) Reino Unido	Transversal	61 pacientes (grupo-controle: 40; grupo com CCEI: 21)	ELISA em amostras de sangue	Níveis elevados de IL-10 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Green <i>et al.</i> (2012) Inglaterra	Transversal	61 pacientes (grupo-controle: 40; grupo com CCEI: 21)	ELISA em amostras de sangue	Níveis elevados de IL-10 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Mojtahedi <i>et al.</i> (2012) Irã	Transversal	87 pacientes (grupo-controle: 53; grupo com CCEI: 34)	ELISA em amostras de sangue	Níveis elevados de IL-10 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Chen <i>et al.</i> (2013) Taiwan	Retrospectivo	325 pacientes (252 M e 73 F)	Biópsia tecidual e imuno-histoquímica	Níveis elevados de IL-10 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Wang <i>et al.</i> (2014) China	Transversal	Grupo com CCEI: 240 (152 M e 88 F)	Biópsia tecidual e imuno-histoquímica	Níveis elevados de IL-10 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Aziz <i>et al.</i> (2015) Paquistão	Transversal	63 pacientes [51 M e 12 F (grupo-controle: 33; grupo com CCEI: 30)]	ELISA em amostras de saliva	Níveis elevados de IL-10 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
IL-12	Oliveira <i>et al.</i> (2009) Brasil	Prospectivo	35 pacientes com CCEI (26 M e 9 F)	Biópsia tecidual e imuno-histoquímica	Níveis elevados de IL-12 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
	Green <i>et al.</i> (2012) Inglaterra	Transversal	61 pacientes (grupo-controle: 40; grupo com CCEI: 21)]	ELISA em amostras de sangue	Níveis elevados de IL-12 parecem não estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI
IL-13	Aziz <i>et al.</i> (2015) Paquistão	Transversal	63 pacientes [51 M e 12 F (grupo-controle: 33; grupo com CCEI: 30)]	ELISA em amostras de saliva	Níveis elevados de IL-13 parecem estar relacionados com pior prognóstico em pacientes com CCEI

IL: interleucina; CCEI: carcinoma de células escamosas intraoral; M: masculino; F: feminino; ELISA: ensaio de imun absorção enzimática.

TABELA 3 – Risco de viés individual específico para cada tipo de estudo

Autores e ano	Q.1	Q.2	Q.3	Q.4	Q.5	Q.6	Q.7	Q.8		% sim/risco	Risco de viés		
Alhamarneh <i>et al.</i> (2011)	√	√	√	√	I	I	√	√		75%	+		
Green <i>et al.</i> (2012)	√	√	√	√	I	I	√	√		75%	+		
Mojtahedi <i>et al.</i> (2012)	I	√	√	√	I	I	√	√		62,5%	++		
Chang <i>et al.</i> (2013)	√	√	√	√	I	I	√	√		75%	+		
Chen <i>et al.</i> (2013)	√	√	√	√	I	I	√	√		75%	+		
Juretic <i>et al.</i> (2013)	√	√	√	√	I	I	√	√		75%	+		
Fujita <i>et al.</i> (2014)	I	√	√	√	I	I	√	√		62,5%	++		
Rajkumar <i>et al.</i> (2014)	√	√	√	√	I	I	√	√		75%	+		
Wang <i>et al.</i> (2014)	√	√	√	√	I	I	√	√		75%	+		
Aziz <i>et al.</i> (2015)	I	√	√	√	I	I	√	√		62,5%	++		
Jinno <i>et al.</i> (2015)	I	√	√	√	I	I	√	√		62,5%	++		
Panner and Sadaksharam (2015)	√	√	√	√	I	I	I	√		75%	+		
Autores e ano	Q.1	Q.2	Q.3	Q.4	Q.5	Q.6	Q.7	Q.8	Q.9	Q.10	Q.11	% sim/risco	Risco de viés
Oliveira <i>et al.</i> (2009)	√	√	√	--	--	--	√	U	U	U	√	45,4%	+++
Sato <i>et al.</i> (2010)	--	√	√	--	--	--	√	U	U	U	√	36,3%	+++
Skrinjar <i>et al.</i> (2015)	--	√	√	--	--	--	√	√	U	U	√	45,4%	+++

Estudos transversais – Q.1: os critérios de inclusão da amostra foram claramente definidos? Q.2: a estrutura metodológica dos estudos foi descrita em detalhes? Q.3: a exposição foi medida de forma válida e confiável? Q.4: os critérios utilizados para medir a condição foram objetivos? Q.5: os fatores de confusão foram identificados? Q.6: foram abordadas estratégias para lidar com fatores de confusão identificados? Q.7: os resultados foram medidos de forma válida e confiável? Q.8: foi utilizada análise estatística apropriada?

Estudos de coorte – Q.1: os dois grupos foram similares e recrutados na mesma população? Q.2: as exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas a grupos expostos e não expostos? Q.3: a exposição foi medida de forma válida e confiável? Q.4: os fatores de confusão foram identificados? Q.5: foram abordadas estratégias para lidar com fatores de confusão identificados? Q.6: os grupos/participantes foram livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)? Q.7: os resultados foram medidos de forma válida e confiável? Q.8: o tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorram? Q.9: o acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda de seguimento foram descritos e explorados? Q.10: foram implementadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto? Q.11: foi utilizada análise estatística apropriada?

√: sim; --: não; I: incerto; NA: não aplicável; +++: alto; ++: moderado; +: baixo.

da inibição dos mediadores secretados pelas células Th1^(29, 30). O desequilíbrio funcional entre os mediadores secretados pelas células Th1 e Th2, que favorecem as IL secretadas pelas linhagens de células Th2, foi responsável pela progressão do CCE de cabeça e pescoço⁽³¹⁾.

A IL-4 apresenta propriedades antiangiogênicas que podem inibir a progressão tumoral⁽³²⁾. Porém, essa mesma IL possui propriedade antiapoptótica, que pode auxiliar na proteção imune do tumor, além de favorecer o crescimento tumoral⁽³³⁾. Essa dupla atuação da IL-4 tem influenciado a elevação de seus níveis e o pior prognóstico dos pacientes portadores do CCEI⁽²⁴⁾.

De acordo com os resultados da presente revisão, níveis elevados de IL-6 parecem estar relacionados com prognóstico desfavorável em pacientes com CCEI. A relação das metástases linfáticas com a IL-6 ocorre através da estimulação da proliferação de vasos linfáticos por meio da sinalização da expressão de fator de crescimento endotelial vascular C (VEGF-C), que é regulada pela via PI3K-Akt e estimulada pela sinalização na IL-6R. A ligação da IL-6 com a IL-6R inicia a homodimerização de gp130 e aciona cascatas de sinalização através dos caminhos JAK-STAT, Ras-MAPK e PI3K-Akt; esta é essencial para a regulação da expressão de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de VEGF-C por IL-6 nas células tumorais, favorecendo tanto o desenvolvimento de metástases linfáticas quanto o pior prognóstico da doença⁽³⁴⁾. A homodimerização de gp130 e a ativação de cascatas de sinalização, em um estudo da amostra, foram relacionadas com a ativação constitutiva de *signal transducers and activators of transcription* (STAT3) como fator contribuinte para o processo de carcinogênese em uma variedade de malignidades. Os autores também observaram a associação com a IL-6, evidenciando que a ativação da STAT3 ocorreu entre IL-6 e IL-6R no microambiente tumoral, mostrando-nos que a elevada expressão da citocina foi positivamente correlacionada com a progressão do tumor e o pior prognóstico⁽²³⁾.

Um estudo⁽³⁵⁾ avaliou a expressão de polimorfismos da metaloproteinase da matriz-1 (MMP-1) e da IL-8 no CCE de língua; os dados dessa pesquisa sugerem que essas proteínas não estão fortemente associadas ao processo de carcinogênese da referida patologia, apesar de poderem contribuir durante a progressão dessa lesão neoplásica por meio da regulação positiva do gene para MMP-1 e para IL-8. As metaloproteinases atuam como meio de suporte para o crescimento tumoral, seja modulando a matriz extracelular, seja regulando a liberação de fatores de crescimento e/ou induzindo a angiogênese⁽³⁶⁾. A MMP-1 esteve vinculada ao processo de degradação do colágeno tipo I, favorecendo a invasão tumoral e o processo de metástase⁽³⁷⁾.

Um estudo verificou a presença de dois receptores (IL-8A e IL-8B) para IL-8 em CCE de cabeça e pescoço, estando o receptor A relacionado com pior prognóstico⁽³⁸⁾. Esse receptor é específico para IL-8, ao passo que diversas citocinas também possuem afinidade com o receptor tipo B⁽³⁵⁾. Consequentemente, os autores sugerem relação positiva entre a IL-8 e a progressão da lesão tumoral em conjunto com o processo de metástase.

Na pesquisa de um dos estudos selecionados para esta revisão⁽²²⁾, 27 entre 50 componentes da amostra estavam em estado inicial (estágio I/II) do CCEI, apresentaram níveis séricos mais baixos de IL-8 e tendiam a sobreviver por mais tempo quando comparados com os indivíduos em estágios mais avançados (estágio III/IV) e com níveis séricos mais elevados dessa IL. É possível que a presença de elevados níveis de IL-8 leve a um fraco prognóstico por meio da geração e da ativação de macrófagos M2, os quais também secretam a IL-8 e o VEGF-C – proteínas que intensificam a angiogênese no ambiente tumoral e favorecem a expansão do tumor⁽³⁹⁾. Além disso, os autores dessa pesquisa⁽²²⁾, por meio de resultados *in vitro*, supõem que o aumento na geração de macrófagos M2 pode causar um desfecho clínico desfavorável por meio da secreção de IL-10, uma citocina imunossupressora.

A IL-10 tem como principal fonte os macrófagos teciduais, além de poder ter sua síntese por meio de linfócitos T, linfócitos B, mastócitos, eosinófilos e queratinócitos⁽⁴⁰⁾. Essa interleucina regula a diferenciação e a proliferação das células imunes, assim como contribui para evasão imune da imunidade antitumoral, por interferência na regulação da expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I ou inibição da ativação e da função das células T⁽⁷⁾. De acordo com resultados de dois estudos^(14, 27), elevados níveis de IL-10 parecem estar relacionados com piores prognósticos em relação ao CCEI. A IL-10 induz um fenótipo M2 polarizado e inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ e o fator necrótico tumoral alfa (TNF- α), que favorecem o surgimento de imunossupressão local e permitem a progressão tumoral⁽⁴¹⁾.

Apesar de evidências reforçarem o papel da IL-10 na progressão tumoral, estudos realizados^(19, 25) apresentaram resultados contrários a essa afirmativa. Segundo dados desses estudos, não houve diferença significativa quanto aos níveis da IL-10 entre os pacientes com CCEI e o grupo-controle nem influência no prognóstico e no tempo de sobrevida. Esses resultados foram inversos quando o sítio do carcinoma esteve localizado em outra região da cabeça e do pescoço. Dessa forma, alguns autores sugerem que é possível haver individualidade no perfil da resposta imune tumoral correlacionada com o sítio primário do desenvolvimento do CCEI⁽¹⁹⁾.

Geralmente, o crescimento tumoral associa-se à capacidade de evasão do ataque instituído pelo sistema imunológico do hospedeiro. No processo de carcinogênese ocorre alteração da função imune entre as células Th1 e Th2, o que favorece a resposta imunossupressiva mediada pelas células Th2 e estimula a progressão do tumor⁽³⁰⁾. Um dos possíveis determinantes para a desregulação funcional entre essas duas linhagens celulares envolve o desequilíbrio de IL participantes da integração de suas funções⁽⁴²⁾. Um estudo verificou que, após a administração de IL-12 na região intratumoral, houve maior expressão da resposta imune via células Th1⁽⁴³⁾. Ademais, outro estudo constatou maior sobrevida em pacientes que apresentaram maior expressão de IL-12 no tecido tumoral⁽⁴⁴⁾. Assim, supõe-se que a atuação dessa IL em ambiente tumoral pode elevar a sobrevida⁽¹⁹⁾.

Entre os estudos incluídos na presente revisão, apenas um avaliou a atuação da IL-13 no processo de carcinogênese, a

qual se associou ao pior prognóstico em pacientes com CCEI⁽²⁴⁾. A IL-13 pode inibir a secreção de IFN- γ e a atividade de linfócitos T citotóxicos, dificultando, dessa forma, a atuação da resposta imune antitumoral⁽⁴⁵⁾. A IL-13 auxilia a defesa das células tumorais diante da resposta imune, também atua como fator de crescimento autócrino e estimula a progressão tumoral, a metástase e a resposta antiapoptótica em algumas neoplasias malignas⁽²⁴⁾.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados dos estudos selecionados para esta revisão sistemática, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13 tendem a apresentar uma resposta relacionada com a intensificação do processo de carcinogênese, ao passo que níveis elevados de IL-12 não estiveram associados ao prognóstico desfavorável em pacientes portadores do CCEI.

REFERÊNCIAS

- Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe HK. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol.* 2000; 57(1): 19-37.
- Rivera C, Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncol Lett.* 2014; 8(1): 7-11.
- Dissanayaka WL, Pitiyage G, Kumarasiri PVR, et al. Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(4): 518-25.
- Bauer T, Göhlmann S, Sinning M. Gender differences in smoking behavior. *Health Econ.* 2007; 16(9): 895-909.
- Varsha BK, Radhika MB, Makarla S, et al. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: case series and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015; 19(3): 335-41.
- Gleeson M. Interleukins and exercise. *J Physiol.* 2000; 1(1): 529.
- Woods KV, Storthz KA, Clayman GL, et al. Interleukin-1 regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma in vitro: possible influence of p53 but not human papillomavirus E6/E71. *Cancer Res.* 1998; 58(14): 3142-9.
- Matsuda M, Salazar F, Petersson M, et al. Interleukin 10 pretreatment protects target cells from tumor- and allo-specific cytotoxic T cells and downregulates HLA class I expression. *J Exp Med.* 1994; 180(6): 2371-6.
- Lotfi A. Serum level of interleukin-6 in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015; 27(80): 207-11.
- Rhodus NL, Ho V, Miller CS, et al. NF- κ B dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detect Prev.* 2005; 29(1): 42-5.
- Lin L, Wang J, Liu D, et al. Interleukin-37 expression and its potential role in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2016; 6(26): 757.
- Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Randomized Controlled Trials. 2017. Disponível em: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>.
- Oliveira MV, Fraga CAC, Gomez RS, et al. Immunohistochemical expression of interleukin-4, -6, -8, and -12 in inflammatory cells in surrounding invasive front of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2009; 31(11): 1439-46.
- Wang S, Sun M, Gu C, et al. Expression of CD163, interleukin-10, and interferon-gamma in oral squamous cell carcinoma: mutual relationships and prognostic implications. *Eur J Oral Sci.* 2014; 122: 202-9.
- Juretic M, Cerovic R, Belušić-Gobić V, et al. Salivary levels of tnf- α and il-6 in patients with oral premalignant and malignant lesions. *Folia Biol.* 2013; 59(2): 99-102.
- Skrinjar I. Evaluation of pretreatment serum interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha as a potential biomarker for recurrence in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2015; 20(4): 402-7.
- Rajkumar K. Validation of the diagnostic utility of salivary interleukin 8 in the differentiation of potentially malignant oral lesions and oral squamous cell carcinoma in a region with high endemicity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 118(3): 309-19.
- Panneer SN, Sadaksharam J. Salivary interleukin-6 in the detection of oral cancer and precancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015; 11(3): 236-41.
- Green V, Irune E, Prasai A, et al. Serum IL10, IL12 and circulating CD4+CD25 high T regulatory cells in relation to long-term clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Int J Oncol.* 2012; 40(3): 833-9.
- Mojtahedi Z, Khademi B, Yehya U, et al. Serum levels of interleukins 4 and 10 in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngol Otol.* 2012; 126(2): 175-9.

21. Sato J. Changes in saliva interleukin-6 levels in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110(3): 330-6.
22. Fujita Y, Okamoto M, Goda H, et al. Prognostic significance of interleukin-8 and CD163-positive cell-infiltration in tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2014; 9(12): 103-78.
23. Jinno T, Kawano S, Maruse Y, et al. Increased expression of interleukin-6 predicts poor response to chemoradiotherapy and unfavorable prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2015; 33(5): 2161-8.
24. Aziz S. Salivary immunosuppressive cytokines IL-10 and IL-13 are significantly elevated in oral squamous cell carcinoma patients. *Cancer Invest.* 2015; 33(7): 318-28.
25. Alhamarneh O, Agada F, Madden G, et al. Serum IL 10 and circulating CD(+) CD25(high) regulatory t cell numbers as predictors of clinical outcome and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011; 33(3): 415-23.
26. Chang KP, Kao HK, Wu CC, et al. Pretreatment interleukin-6 serum levels are associated with patient survival for oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148(5): 786-91.
27. Chen CJ, Sung WW, Su TC. High expression of interleukin 10 might predict poor prognosis in early stage oral squamous cell carcinoma patients. *Clin Chim Acta.* 2013; 415: 25-30.
28. Jebreel A, Mistry D, Loke D, et al. Investigation of interleukin 10, 12 and 18 levels in patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2007; 121(3): 246-52.
29. Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18: 171-82.
30. Agarwal A, Agrawal U, Verma S, et al. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2010; 32(2): 348-56.
31. Hoffmann TK, Sonkoly E, Homey B, et al. Aberrant cytokine expression in serum of patients with adenoid cystic carcinoma and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2007; 29(5): 472-8.
32. Volpert OV, Fong T, Koch AE, et al. Inhibition of angiogenesis by interleukin 4. *J Exp Med.* 1998; 188(6): 1039-46.
33. Conticello C, Pedini F, Zeuner A, et al. IL-4 protects tumor cells from anti-CD95 and chemotherapeutic agents via up-regulation of antiapoptotic proteins. *J Immunol.* 2004; 172(9): 5467-77.
34. Shinriki S, Jono H, Ueda M, et al. Interleukin-6 signalling regulates vascular endothelial growth factor-C synthesis and lymphangiogenesis in human oral squamous cell carcinoma. *J Pathol.* 2011; 225(1): 142-50.
35. Shimizu Y, Kondo S, Shirai A, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and interleukin-8 gene promoter predicts poor prognosis in tongue cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2008; 35(3): 381-9.
36. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2000; 18(5): 1135-49.
37. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Silverman MK. Factors influencing survival in melanoma. *Dermatol Clin.* 1991; 9(4): 631-42.
38. Horikawa T, Kaizaki Y, Kato H, et al. Expression of interleukin-8 receptor A predicts poor outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2005; 115(1): 62-7.
39. Tartour E, Pere H, Maillere B, et al. Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(1): 83-95.
40. Asadullah K, Sabat R, Wiese A, et al. Interleukin-10 in cutaneous disorders: implications for its pathophysiological importance and therapeutic use. *Arch Dermatol Res.* 1999; 291(12): 628-36.
41. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, et al. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008; 18(1): 3-10.
42. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008; 226: 205-18.
43. Van Herpen CM, Looman M, Zonneveld M, et al. Intratumoural administration of recombinant human interleukin-12 in head and neck squamous cell carcinoma patients elicits a T-helper 1 profile in the locoregional lymph nodes. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(8): 2626-35.
44. Paleri V, Pulimood A, Davies GR, Birchall MA. Interleukins 7 and 12 are expressed in head and neck squamous cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001; 26(4): 302-6.
45. Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, et al. NKT cell mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nat Immunol.* 2000; 1(6): 515-20.

AUTOR CORRESPONDENTE

Felipe Rodrigues de Matos  0000-0002-5711-1487
e-mail: felipeodonto@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.