

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

PABLO FELIPE DE MESQUITA MEDEIROS

**FATORES PROGNÓSTICOS DO MELANOMA DA CAVIDADE ORAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**NATAL
2015**

PABLO FELIPE DE MESQUITA MEDEIROS

**FATORES PROGNÓSTICOS DO MELANOMA DA CAVIDADE ORAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como requisito para o título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Dyego Leandro Bezerra de Souza.

NATAL/RN

2015

Catálogo na Fonte. UFRN/ Departamento de Odontologia
Biblioteca Setorial de Odontologia "Prof^o Alberto Moreira Campos".

Medeiros, Pablo Felipe de Mesquita.

Fatores prognósticos de melanoma da cavidade oral: uma revisão sistemática /
Pablo Felipe de Mesquita Medeiros. – Natal, RN, 2015.

21f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Dyego Leandro Bezerra.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade
Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de
Odontologia.

1. Neoplasias bucais – Monografia. 2. Melanoma – Monografia. 3. Tratamento
– Monografia. 4. Prógnostico – Monografia. I. Bezerra, Dyego Leandro. II. Título.

RN/UF/BSO

Black D22071

*Dedico este trabalho aos meus pais que compartilharam comigo
do mesmo sonho da conclusão da minha graduação, aos
meus colegas de curso e em especial para o meu
orientador que me deu a chance de
realizar este trabalho.*

PABLO FELIPE DE MESQUITA MEDEIROS

**FATORES PROGNÓSTICOS DO MELANOMA DA CAVIDADE ORAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Rio Grande do Norte como parte
integrante dos requisitos para a obtenção do título de
Cirurgião-dentista.

Aprovado em: 10/06/2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Dyego Leandro Bezerra de Souza
UFRN
Orientador

Prof. Dra. Iris do Céu Clara Costa
UFRN
Membro

Prof. Dra. Ericka Janine Dantas da Silveira
UFRN
Membro

RESUMO

O Melanoma Oral (MO) é conhecido por apresentar baixa prevalência no mundo ao mesmo tempo que apresenta alto índice de mortalidade. Em média, 15% dos pacientes sobrevivem por mais de 5 anos após o tratamento e o MO representa apenas 0,5% de todas as neoplasias orais malignas. Mesmo com baixa incidência é observado um maior número de casos em países como Japão, Uganda e Índia. Dos tratamentos descritos, o mais recomendado, é a exérese de toda lesão (com margens de segurança) mais o uso de terapia adjuvante e, em casos mais graves, dissecação dos linfonodos regionais. Este estudo tem por objetivo avaliar os fatores que influenciam o prognóstico do MO, através de uma revisão sistemática. Fatores como morfologia, imunohistoquímica e medidas de tratamento foram avaliados e se encontrou uma influência desses com o prognóstico do MO. A presença de determinados tipos de Metaloproteinases (MMPs), tipo celular no formato epitelióide, Heparanase, Fatores de Permeabilidade Vascular (VEGF) e HIF-1 estiveram relacionados com um pior prognóstico, assim como a ausência de pigmentação nas lesões. O uso de imunoterapia, aliado ao tratamento cirúrgico, e uma padronização no tratamento (evitando cirurgias pré-operatórias) mostrou uma diminuição da taxa de mortalidade e uma diminuição da agressividade do MO. Com a descoberta de novos biomarcadores é possível a formulação de novas drogas que suprimam ou inibam os fatores que influenciam para um pior prognóstico, além disso, imunoterapia e uma melhor padronização do tratamento são medidas atuais que já mostram melhorias quanto ao prognóstico do MO.

Palavras chaves: Neoplasias bucais; Melanoma; Tratamento; Prognóstico.

ABSTRACT

Oral Melanoma (OM) is known for presents low prevalence in the world and at the same time high mortality rate. On average, 15% of patients survive more than 5 years after the treatment and the OM represents only 0.5% of all malignant neoplasms oral. Even with low incidence is observed a greater number of cases in countries like Japan, Uganda and India. The treatments described, the most recommended, is the excision of the entire lesion (with safety margins) plus the use of adjuvant therapy and, in severe cases, dissection of the regional lymph nodes. This study aims to evaluate the factors that influence the prognosis of OM, through a systematic review. Factors such as morphology, immunohistochemistry and treatment measures were evaluated and found an influence of those with prognosis of the OM. The presence of certain types of metalloproteinases (MMPs), cell type epithelioid in shape, Heparanase, Vascular Permeability Factor (VEGF) and HIF-1 were associated with a worse prognosis, as well as the absence of pigmentation lesions. The use of immunotherapy, combined with surgical treatment, and a padronization fo the treatment (preventing pre-operative surgery) showed a reduced mortality rate and a decrease of the aggressivity in OM. With the discovery of new biomarkers is possible to formulate new drugs that suppress or inhibit the factors that influence to a worse prognosis, moreover, immunotherapy and a padronization of treatment are already current measurements show improvements regarding OM prognosis.

Keywords:Mouth Neoplasms; Melanoma; Treatment; Prognosis.

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO.....	7
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	8
3 RESULTADOS	9
3.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS	9
3.2 MEDIDAS DE RESULTADOS.....	10
4DISCUSSÃO	14
5CONCLUSÃO	18
CONFLITOS DE INTERESSE	18
REFERÊNCIAS.....	19
ANEXOS	21

1 INTRODUÇÃO

O Melanoma Oral (MO) é considerado um tipo raro de câncer que se caracteriza pela mutação nos melanócitos da mucosa. O MO pode apresentar-se na cavidade oral como uma mancha pigmentada de coloração cinza ao negro ou do vermelho ao roxo, podendo em alguns casos apresentar superfície amelanótica (Marta et al., 2006). Se apresenta de forma irregular com bordas assimétricas, podendo apresentar ulcerações em sua superfície com ou sem presença de máculas. Na cavidade oral ele pode aparecer na região de palato duro, palato mole, gengiva, língua e assoalho bucal sendo mais comum o surgimento de lesões no palato duro (Marta et al, 2006). Dos melanomas existentes somente 1% deles se apresentam na cavidade oral, atribuindo-o o valor de 0,5% quando comparado com as neoplasias malignas orais (Hicks e Flaitz, 2000).

O MO afeta mais mulheres do que a homens com uma razão de 2:1 (Ferrari et al., 2006). Porém em um estudo epidemiológico de 130 pacientes (Shen et al., 2011) observou-se um proporção de 1:1 com uma leve preponderância do sexo masculino. A maioria dos estudos aponta que o MO ocorre em todas as idades, porém com uma leve predileção para os pacientes na faixa de 60 anos (Mendenhall et al., 2005) (Shen et al., 2011). Muitos são os fatores que fazem com que MO seja ao, mesmo tempo, raro e agressivo, indo desde o seu diagnóstico tardio até sua alta taxa de incidência de metástase.

Após a biópsia do MO o tratamento mais comumente aplicado é o cirúrgico, geralmente associado com imunoterapia e/ou radioterapia, porém esse tratamento é controverso uma vez que o próprio ato cirúrgico pode favorecer a metástase (Marta et al., 2006).

O melanoma é um doença bastante agressiva e alguns estudos indicam uma taxa de sobrevida de 15% após 5 anos de diagnóstico (Meleti et al., 2006), porém pouco se conhece sobre os fatores que possam vir a influenciar esse prognóstico. Aliado a isso o MO ainda possui baixa prevalência mundial, ao mesmo tempo que se caracteriza por apresentar uma alta taxa de mortalidade, com pequena taxa de sobrevida pós-cirúrgica. Por isso há a necessidade de se conhecer os diferentes fatores que influenciam o prognóstico deste câncer, para que com essas informações seja possível compreender melhor a taxa de sobrevida do paciente e a eficiência no tratamento desta doença.

O presente trabalho pretende identificar, através de uma revisão sistematizada, os fatores que influenciam no prognóstico do MO.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo seguiu a metodologia proposta pela iniciativa PRISMA (2009) para realização de revisões sistematizadas. Essa iniciativa propõe a organização de quadros e diagramas para seleção dos estudos, bem como padroniza a estruturação do artigo e também é útil para avaliação crítica de revisões sistemáticas publicadas.

Foram avaliados, através de uma revisão sistemática, os fatores prognósticos do MO. A procura pelos artigos se deu, além da busca manual, pela internet, nas seguintes bases de dados: Scopus, Pubmed, Web of science, Scielo, PAHO, Lilacs, Medcarib e Cochrane até a data de 31/03/2015. Não houve restrições quanto ao ano de publicação ou idioma. Para todas as bases foi realizada a estratégia de busca em inglês: Melanoma (AND) Oral (AND) Prognosis

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão utilizados para escolha de artigos foram: artigos originais sobre estudos de prognóstico do MO e estudos de novas terapias com perspectiva em seu prognóstico. Foram descartados os artigos que não envolveram estudos em humanos, estudos de caso controle, cartas, apresentações em congressos, capítulos de livro, estudos repetidos, revisões e artigos que tratam de melanomas da cabeça e do pescoço que não envolvam a cavidade oral.

A seleção dos artigos utilizados para construção da revisão passou pelas seguintes etapas: 1ª Leitura do título e/ ou resumo; 2ª Leitura do artigo e 3ª Busca manual.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

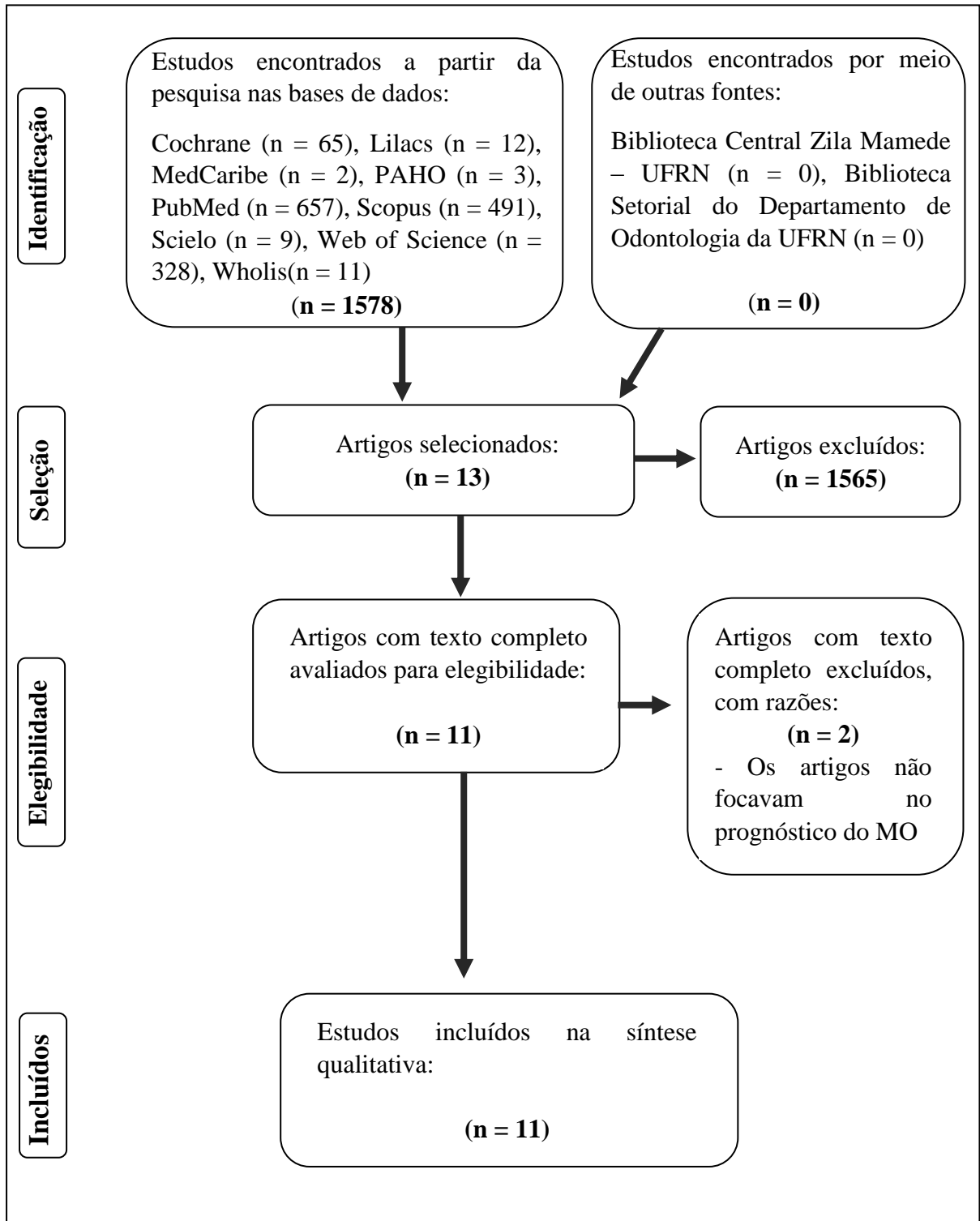


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão sistemática

3.2 MEDIDAS DE RESULTADO

Tabela 1 - Resumo dos estudos selecionados para a revisão sistemática

AUTORES	COLETA	TAMANHO DA AMOSTRA	SÍTIO DE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	HAZARD RATIO (HR)	INTERVALO DE CONFIANÇA (IC)	RESULTADOS	PAÍS DO ESTUDO
Kondratiev et al., 2007	17 amostras de Melanomas Orais foram obtidas do Tufts New England Medical Center, Rhode Island, e Miriam Hospitals na região nordeste dos Estados Unidos diagnosticados entre os anos de 1991 e 2004.	17, sendo 8 homens e 9 mulheres	6 casos na cavidade nasal, 3 nos seios paranasais, 3 ao redor do sítio sinonasal e 5 na cavidade oral	Aumento da sobrevida global com expressão de MMP 2 menor ou igual a $8000 \mu\text{m}^2/\times 20$ high-power field: ($P = .016$); Diminuição da taxa de sobrevida com o aumento da expressão da MMP14: ($P = .03$); Associação entre o diâmetro nucleolar máximo (MaxND) igual ou maior que $8 \mu\text{m}$ com um pior prognóstico: ($P = .0009$); Expressão de MMP 9 associado com nível de metástase: ($P = .053$).	Não informado	pacientes com menos de 66 anos tiveram melhores taxas de sobrevida global; MaxND foi correlacionado com um pior prognóstico quando apresentava valores de $8 \mu\text{m}$ ou mais; a expressão de MMP2 e MMP14 apresentaram relação significativa com a taxa de sobrevivência, também foi observado co-expressão de MMP2 em todos os casos positivos para MMP 14. Além disso foi encontrado uma relação entre a maior expressão de MMP 9 associado a uma maior taxa de metástase.	Estados Unidos
Mücke et al., 2009	10 pacientes diagnosticados e tratados no Department of Oral and Maxillofacial Plastic Surgery, na Ruhr-University Bochum na cidade de Bochum na Alemanha; entre os anos de 1992 e 2002.	10, sendo 6 homens e 4 mulheres	3 casos envolviam o palato duro; outros 3 o arco alveolar; 2 casos a mucosa bucal; e 1 caso envolvia do assoalho bucal, envolvendo o arco alveolar, até a tuberosidade maxilar.	O HR ajustado para o tamanho do tumor foi de 4.513 ($P = .009$) e para profundidade foi de 1.919 ($P = .048$).	IC de 95% (1.47-13.89) para tamanho; IC de 95% (1.03-3.59), para profundidade.	Análise univariada das características histológicas mostraram que o tamanho do tumor e sua profundidade influenciavam na sobrevida, dando origem a um prognóstico mais precário.	Alemanha
Umeda et al., 2008	21 pacientes diagnosticados com melanoma maligno primário da cavidade oral e tratados no Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine na cidade de Kobe no Japão, entre 1980 e 2005.	21, sendo 7 homens e 14 mulheres	18 pacientes apresentaram a lesão no palato ou gengiva maxilar, 2 na gengiva mandibular, e 1 no assoalho da boca.	Não informado	Não informado	a taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, tais como incisão, biópsia ou extração dentária antes da cirurgia final para remoção do MO foi de 25,9%, que foi significativamente menor quando comparado aos pacientes que não se submeteram a estes procedimentos pré operativos (91,7%).	Japão
Sun et al., 2012	Dados clínicos de 51 casos foram coletados e analisados de janeiro de 1976 a dezembro de 2005, no Sun Yat-Sen University Cancer Center na China	51, sendo 36 homens e 15 mulheres	gengiva (34 casos, 66,7%), palato duro (sete casos, 13,7%), outros sítios da boca (cinco casos, 9,8%), palato mole (três casos, 5,9%) e assoalho da boca (dois casos, 3,9%).	Não informado	Não informado	Os pacientes que receberam bioterapia tiveram melhores taxas de sobrevida (3 anos OS e 5 anos OS de 70,1% e 58,4%, respectivamente) do que aqueles que não receberam bioterapia (25,0% e 12,5%); Da mesma forma, os pacientes que receberam cirurgia radical (sem radioterapia) tiveram uma taxa de sobrevivência melhor com bioterapia do que sem bioterapia. Também os pacientes com o tamanho do tumor <4 centímetros tiveram melhores taxas de sobrevida (3 anos e 5 anos OS 42,9% e 42,9%) melhor do que com o tamanho do tumor >4 cm (0,0% e 0,0%)	China

Tabela 2 - Resumo dos estudos selecionados para a revisão sistemática

AUTORES	COLETA	TAMANHO DA AMOSTRA	SÍTIO DE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	HAZARD RATIO (HR)	INTERVALO DE CONFIANÇA (IC)	RESULTADOS	PAÍS DO ESTUDO
Korabiowska et al., 2005	29 casos de MO foram analisados, os pacientes foram tratados cirurgicamente em Cracóvia, Polônia e em Göttingen, Alemanha.	29, sendo 21 homens e 8 mulheres	8 localizados na bochecha, 9 na maxila, 4 na mandíbula, 6 na tuberosidade maxilar e 2 no palato.	Não informado	Não informado	Uma diminuição da expressão de Nm23 por via oral esteve relacionado com um aumento na taxa de metástase do MO. Casos em que foram encontrados metástases distantes apresentaram níveis de Nm23 significativamente inferiores aos estágios iniciais da doença. Esta relação estatística argumenta contra um crescimento importante da função estimuladora do gene nm23 a proteína codificada difosfato de nucleósideo na progressão de melanoma maligno oral, porém esse mecanismo continua não resolvido.	Alemanha
Wang et al., 2013	Dados clínicos de 81 pacientes foram diagnosticados e analisados no Ninth People's Hospital de Xanghai e Wuxi People's Hospital de Nanjing na China, entre janeiro de 1998 até março de 2007.	81, sendo 50 homens e 31 mulheres	Foram encontradas 47 lesões no Palato, 27 na gengiva e 7 em outros sítios da boca.	Aumento do nível de Heparanase Relacionado com pior prognóstico apresentou um HR de 1.66 ($P = 0.016$).	IC de 95% (1.099-2.516), para aumento do nível de expressão de Heparanase	Foi demonstrado alto nível de expressão de Heparanase está associado a uma maior frequência de metástases à distância, pior prognóstico e é um marcador de prognóstico independente para o Melanoma Oral.	China
Prasad et al., 2011	Foi pesquisado os arquivos patológicos coletados do Memorial Sloan Kettering Cancer Center da cidade de Nova York, totalizando 64 pacientes.	64, sendo 40 homens e 24 mulheres	32 casos foral de lesões localizadas nos seios paranasais, 11 no palato duro, 9 na região alveolar, 4 no lábio, 2 em outros sítios da boca, 1 no assoalho da boca, 1 na língua, 2 na orofaringe e 2 na nasofaringe.	Não informado	Não informado	Os resultados mostraram que os tumores que expressavam Bcl-2 estavam associados com uma taxa de sobrevida maior, Mas pouco se sabe do porquê dessa relação.	Estados Unidos
Kambiz et al., 2015	24 amostras diagnosticadas com Melanoma de Cabeça e Pescoço foram analisadas histologicamente	Só foi avaliado os casos dos 14 homens da amostra (58,3 %)	Não mencionado	O aumento da expressão de MMP2 e presença de uma maior espessura tumoral e maior nível de invasão apresentou, respectivamente, um HR de 0.85 ($P = 0.001$) e 0.84 ($P < 0.001$); A correlação positiva entre uma maior expressão da MMP2 e o número de linfonodos envolvidos apresentou um HR de 0.55 (P value 0.005).	IC de 95% (1.2- 5.3) para aumento de expressão de MMP2; IC de 95 % (1.9- 51.5), para aumento da espessura tumoral; Não houve IC para expressão de MMP2 relacionado com o número de linfonodos envolvidos.	A presença de MMP2 foi significativamente maior em melanomas espessos em comparação com melanomas finos, com média de expressão de MMP2 de 68,8% e 32,8%, respectivamente. Observou-se ainda uma correlação positiva entre a expressão da MMP2 e número de envolvimento de gânglios linfáticos, quando expressa em quantidade maiores que 50 %, a MMP2 fora considerada como um preditor independente do comprometimento dos linfonodos.	Irã

Tabela 3 - Resumo dos estudos selecionados para a revisão sistemática

AUTORES	COLETA	TAMANHO DA AMOSTRA	SÍTIO DE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	HAZARD RATIO (HR)	INTERVALO DE CONFIANÇA (IC)	RESULTADOS	PAÍS DO ESTUDO
Simonetti et al., 2012	16 amostras de melanomas malignos primários orais foram obtidos a partir dos arquivos dos arquivos da Seção de Anatomia Patológica da Universidade Politécnica da região de Marche, Ancona, na Itália, e da Seção de Patologia da Universidade de Nápoles Federico II, Nápoles, Itália.	Não mencionado	12 casos se localizavam no palato, 3 na mucosa labial e 1 mucosa bucal.	Correção positiva entre CD34 e a Densidade Microvascular Tumoral (MVD) (HR = 0.707; $P = 0.0282$), CD34 e HIF-1 α (HR = 0.832; $P = 0.020$) e Fatores de Permeabilidade Vascular (VEGF) e HIF-1 α (HR = 0.829; $P = 0.0218$) na parte mais posterior da invasão tumoral e relacionados com padrões de diagnóstico mais agressivos.	Não informado	Foi observado um aumento significativo de MVD e uma maior expressão de VEGF e HIF-1 α em células endoteliais na frente invasiva do tumor em comparação com células intratumorais, além disso, foram observadas correlações positivas entre CD34 e VEGF, CD34 e HIF-1 α e VEGF e HIF-1 α em vasos na frente invasiva do tumor. Além disso, observou-se que os tumores nível III apresentaram valores médios mais elevados de CD34, VEGF e HIF-1 α em comparação com melanomas de nível II.	Itália
Song et al., 2015	82 pacientes com Melanoma Oral foram tratados no Shanghai Ninth People's Hospital em Xangai na China. Os dados foram analisados a partir de abril de 2002 até abril de 2012	81, sendo 45 homens e 37 mulheres	41 casos se localizavam no palato duro, 2 no palato mole, 27 na gengiva maxilar, 8 na gengiva mandibular, 3 no lábio, 4 mucosa bucal ou vestibular e 5 estavam localizados em outros sítios da cavidade oral.	Presença de células do tipo epitelíóide e um aumento do risco de metástase apresentou um HR de 0.299 ($P = 0.001$), sendo considerado por análise univariada um fator independente para o prognóstico; Essa mesma relação apresentou um Odds Ratio (OR) de 1.804 ($P = 0.012$).	IC de 95% (0.146-0.612), para presença de células do tipo epitelíóide.	O teste de log-rank mostrou que pacientes com tipo de célula não-epitelíóide (n = 41) tiveram uma melhor sobrevida global do que aquelas com tipo de célula epitelíóide (log-rank = 27.923, $P < 0.001$), apresentando também um maior risco de metástase a distância. MO localizado (n = 44) ou com invasão micro e moderada, tiveram um melhor prognóstico do que aqueles com invasão profunda. MO sem pigmentação (ou com pigmentação fraca) estiveram relacionados com piores prognósticos. A ausência de linfócitos de infiltração tumoral também foi comumente associado com metástases à distância.	China
Tanaka et al., 2000	Foram avaliados 13 casos com Melanoma Oral	13, sendo 5 homens e 8 mulheres	9 casos envolviam o palato, 2 a gengiva maxilar, 1 a língua e 1 o lábio inferior.	Não informado	Não informado	Foi observado que os Melanomas orais possuem uma tendência para expressar a proteína p53, estando associado com melanomas de estágios mais avançados, por outro lado a expressão de pRb2/p130 (observada em dois casos), estão associadas com um desenvolvimento mais fraco do melanoma, assim como melhores condições clínicas e melhor prognóstico (os dois pacientes sobreviveram cerca de 14 anos e 9 meses e 21 anos e 4 meses, respectivamente). Porém estudos com um número maior de envolvidos precisa ser realizado para quantificar melhor esses dados.	Japão

Foram avaliados, em média, 380 pacientes, incluindo todos os estudos, os locais de maiores incidências do MO foram o palato duro (n = 150) e a gengiva maxilar (n = 117).

Os parâmetros de prognóstico avaliados nos resultados foram a morfologia, onde foi encontrado uma relação entre o aumento do diâmetro nuclear máximo (MaxND), do tamanho e profundidade do tumor e maior presença do tipo celular epitelióide com um pior prognóstico. Fatores imunohistoquímicos, tais como aumento da expressão de Metaloproteinases (MMPs), Heparanase, Densidade Microvascular Tumoral (MVD), Fator de Permeabilidade Vascular (VEGF), HIF-1 α e p53 estiveram relacionados com um pior prognóstico, da mesma forma uma diminuição da expressão de Nm23 também esteve relacionado com um prognóstico mais precário. Outros fatores como a expressão de pRb2/p130 estiveram associados com uma menor agressividade do MO. Foram avaliados também medidas de tratamento, das quais uma melhora na padronização e uso adjuvante de imunoterapia com bioterápicos esteve relacionado com um melhor prognóstico.

4 DISCUSSÃO

O Melanoma Oral é uma neoplasia maligna dos melanócitos, raro, mas de alta mortalidade que mesmo após o tratamento apenas uma pouca porcentagem consegue sobreviver por mais de 5 anos. Além disso, pouco se conhece de sua etiologia. O tipo de tratamento mais empregado, universalmente, é a cirurgia com total remoção da lesão, com margens de segurança, com ou sem a utilização de terapia adjuvante (quimioterapia e radioterapia). Também se observa na literatura, ainda, a remoção dos linfonodos periféricos no intuito de diminuir o risco de metástase (um dos problemas mais recorrentes do MO). Com essas características é sempre difícil a realização de estudos que englobem um grande número de pacientes (visto a raridade da lesão), além da dificuldade de um controle prévio do paciente (onde muitos são submetidos a pequenas cirurgias prévias para diagnóstico da lesão). Dessa forma pouco se encontra na literatura sobre a observação de novas técnicas de tratamento para observação da sobrevida dos pacientes ou ainda um acompanhamento padronizado que ajude a prever melhor o prognóstico.

No trabalho de Mücke et al (2009), foram avaliados 10 pacientes (entre os anos de 1996 e 2002), e se observou, por análise univariada, que as características morfohistológicas tais como tamanho e profundidade, estavam associados a um pior prognóstico. Também foi proposto pelo estudo de Song et al (2015), dessa vez a partir da análise de 82 casos de MO, que além do pior prognóstico encontrado no aumento da profundidade de invasão, bem como do próprio tumor, outros fatores auxiliam na predição do prognóstico, tais como o tipo celular (tendo sido classificado como fator independente para o prognóstico). Em adição a isso ele mostrou que pacientes que apresentavam uma maior proporção celular no formato de células epitelióides apresentaram os piores prognósticos. Também foi observado que outros fatores, além do tipo celular, como linfócitos de infiltração tumoral e alta taxa de mitose estão associados com a presença de maior nível de metástase. Outro fator também abordado é que melanomas que apresentam morfologia não pigmentada estão mais relacionados com piores prognósticos e quadros mais agressivos (Kerr et al., 2012; Song et al., 2015).

Metaloproteinases fazem parte de um grupo de proteínas que são normalmente secretadas em áreas que passam por processos fisiológicos e patológicos, de modo mais específico já é sabido que as MMPs participam de várias reações, que vão desde a embriogênese até a remodelação do tecido, angiogênese, invasão tumoral, etc. Kondratiev et

al.(2007) encontraram uma relação significativa quanto ao nível de expressão da MMP9 relacionado com o risco de metástase, em seu estudo, realizado com 17 pacientes (com média de idade de 66 anos), mostrou que dos 10 pacientes que sofreram metástase, os mesmos apresentavam uma grande área com presença de MMP9 ($2945.4 \mu\text{m}^2/\times 20 \text{ hpf}$), em comparação com os outros 7 pacientes ($98.7 \mu\text{m}^2/\times 20 \text{ hpf}$). Outro forte fator também observado foi a relação da presença da MMP2 em relação ao desfecho do paciente, onde os mesmos apresentavam uma maior sobrevida global quando apresentavam uma menor expressão dessa MMP, tanto que 42% dos pacientes que apresentavam níveis inferiores de MMP2 ($8000 \mu\text{m}^2/\times 20 \text{ hpf}$), sobreviveram até o fim do estudo, em detrimento aos pacientes que apresentavam níveis superiores, onde nenhum deles sobreviveu. Fato similar também foi encontrado com a expressão da MMP14, pois os pacientes que não evidenciaram imunomarcagem positiva para esta MMP foi visto uma taxa de sobrevida de 38% (até o fim do estudo), diferente dos que apresentaram coloração positiva, onde nenhum sobreviveu. Outros autores também encontraram resultados que mostraram que uma maior expressão da MMP2 acarreta em um desfecho pior para os pacientes portadores de MO, inclusive podendo influenciar na invasão e envolvimento de linfonodos primários (Kamyab et al., 2014; Vaisanen et al., 2011).

Um fato pouco observado na literatura, mas que também merece importância, é a grande expressão de Heparanase, que é descrita como sendo uma endoglicanase mamífera capaz de clivar sulfato de heparano, que auxilia na degradação da matriz e no início da invasão celular. Wang et al. (2013), demonstraram que muitas vezes a presença de Heparanase (super expressada), indica geralmente um pior prognóstico, pois foi observado que essa super expressão estava aliada com uma maior presença de metástase a distância. Mas pouco se sabe sobre esses mecanismos e como estes influenciam no prognóstico.

Foi encontrado na literatura uma relação entre a avaliação da Densidade Microvascular Tumoral (MVD) (detectada pelo anticorpo CD34) com o MO, visto que foi observado uma quantificação da angiogênese do tecido afetado. Além disso, muitos fatores angiogênicos são expressos no melanoma, tais como o Fator de Permeabilidade Vascular (VEGF) (Ushijima et al., 2001). No estudo realizado por Simonetti et al. (2013), foi observado um aumento da densidade microvascular tumoral, VEGF e HIF-1 (heterodímero que consiste de uma unidade α e uma β , estando relacionadas com o suprimento de oxigênio e expressas em células que estão passando por hipóxia, respectivamente) na parte mais posterior da invasão tumoral, em

comparação com células intra tumorais. Tumores que se apresentam no nível III (maior profundidade de invasão, já envolvendo tecidos subjacentes) costumaram apresentar valores mais altos de CD34, VEGF e HIF-1 α , comparado com melanomas de nível II (Profundidade moderada onde a invasão ainda não ultrapassou a lâmina dura). Também foi observado por Korabiowska et al. (2005) que a expressão de Nm23 (importante para replicação do DNA e proliferação celular) é menor a medida que a progressão do tumor se torna maior, além disso quanto maiores os casos de metástase menor foi expressão de Nm23. Porém não se sabe qual o tipo de mecanismo que relaciona Nm23 com a progressão do câncer e prognóstico.

Tanaka et al. (2000) avaliaram a influência de fatores como a proteína p53 (comumente encontrada em tumores) e a expressão do gene pRb2/p130 (responsável pela supressão tumoral) com o prognóstico do MO. Foi observado que o aumento da expressão da proteína p53 esteve associada com casos de MO mais avançados e agressivos e, portanto, que apresentavam pior prognóstico. Entretanto, em dois casos que apresentavam o gene pRb2/p130 foi visto um desenvolvimento mais lento do MO e melhores condições clínicas, tanto que os dois pacientes apresentaram taxa de sobrevida de cerca de 14 anos e 9 meses e 21 anos e 4 meses, respectivamente, demonstrando um melhor prognóstico.

Foi avaliado a importância da padronização do tratamento por Umeda et al. (2008) visando se evitar cirurgias pré-operatórias, como biópsia. Eles observaram, através da avaliação de 21 pacientes, que dos 9 pacientes que passaram por cirurgias pré-operativas, estes apresentavam a pior taxa de sobrevida (avaliando-se por 5 anos) com apenas 25,9%, em detrimento ao restante do grupo que apresentou taxa de sobrevida de 91,7% e não passaram por cirurgias pré-operativas, além disso foi demonstrado que os pacientes que se submetiam a cirurgias prévias apresentavam, também, os piores prognósticos. Isso mostra a necessidade de um diagnóstico do MO que não necessite de intervenções cirúrgicas (extrações, biópsias, etc.), pois uma padronização no tratamento mostrar-se-ia bastante necessária para que se chegue em um melhor prognóstico. Mas, como foi observado por Umeda et al. (2008), os resultados já mostram uma forte ligação com a necessidade de um controle de cirurgias pré-operatórias para que se consiga um melhor prognóstico.

O trabalho de Sun et al. (2012), avaliou 51 pacientes com MO, dos quais 11 passaram por tratamento adjuvante de imunoterapia com bioterápicos (após tratamento cirúrgico). Esse tratamento consistia em: punções cutâneas com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), injeções

hipodérmicas de Interleucina-2 (IL-2) ou Interferon (IFN)- α -2b. Foi observado que os pacientes que passaram pelo tratamento adicional bioterápico teve maiores taxas de sobrevivência, dos quais 70% sobreviveu os primeiros 3 anos e 58,4% sobreviveu até os 5 anos de tratamento, bem diferente dos pacientes que passaram apenas pelos procedimentos cirúrgicos convencionais, dos quais apenas 12,5% sobreviveu após 5 anos do tratamento. Esses resultados sugerem que a bioterapia pode se mostrar como um incrível ajuda no tratamento do MO, visto que aumenta a expectativa de vida, porém se faz necessário um maior número de estudos, assim como, com um maior número de pacientes para que se elabore melhores estratégias para o tratamento do MO, sendo portanto uma forte perspectiva para o futuro.

5 CONCLUSÃO

Há muito na literatura sobre o MO, mas ainda pouco se encontra sobre etiologia e prognóstico, visto a raridade e agressividade do mesmo. Porém através da avaliação dos estudos incluídos nessa revisão, observou-se que parâmetros morfológicos, imuhistoquímicos e medidas de tratamento, influenciam para um pior ou melhor prognóstico. Entretanto, o uso de imunoterapia adjuvante e a possibilidade de uma padronização do tratamento do MO são medidas mais atuais que já mostram uma melhora do prognóstico. A partir de uma quantificação desses dados através de novos estudos que avaliem esses parâmetros é provável que, de forma gradativa, no futuro, existam melhores condições de tratamento que venham a mudar essa perspectiva precária que o prognóstico do MO possui.

CONFLITOS DE INTERESSE

A construção do artigo não passou pela avaliação crítica do Orientador durante o período que estava sendo feito. Só foi realizado, no final, um ajuste e correção dos principais problemas.

REFERÊNCIAS

- MARTA, Gustavo Nader et al. Melanoma de mucosa oral. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, p.35-39, 03 ago. 2006.
- MENDENHALL, William M. et al. Head and Neck Mucosal Melanoma. **American Journal Of Clinical Oncology**, Flórida, p.626-630, dez. 2005.
- MELETI M, Mooi WJ, van der Waal I. Oral malignant melanoma associated with pseudoepitheliomatous hyperplasia Report of a case. **J Cutan Pathol** 2006;33:331–3.
- FERRARI, Marta et al. MELANOMA MALIGNO EN CAVIDAD BUCAL EN UNA MUJER DE TUCUMÁN. **Acta Odontológica Venezolana**, Argentina, p.1-5, 08 ago. 2006.
- SHEN, Zheng-yu et al. Oral melanotic macule and primary oral malignant melanoma: Epidemiology, location involved, and clinical implications. **Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine**, China, p.21-25, 28 fev. 2011.
- HICKS MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. **Oral Oncology**, p. 152 – 169, 22 fev. 1999.
- KERR EH et al. Head and neck mucosal malignant melanoma: clinicopathologic correlation with contemporary review of prognostic indicators. **Int. J. Surg. Pathol.**, p.37-46, Fev. 2012
- SUN, Chuan-zheng et al. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma. **Oral Oncology**, China, p.647-652, 25 jan. 2012.
- KONDRATIEV, Svetlana et al. Expression and prognostic role of MMP2, MMP9, MMP13, and MMP14 matrix metalloproteinases in sinonasal and oral malignant melanomas. **Elsevier Inc.**, Boston, p.337-343, 03 jul. 2007.
- MÜCKE, Thomas et al. Tumor Size and Depth in Primary Malignant Melanoma in the Oral Cavity Influences Survival. **American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons**, Bochum, p.1409-1415, jan. 2009.

UMEDA, Masahiro et al. Treatment and prognosis of malignant melanoma of the oral cavity: preoperative surgical procedure increases risk of distant metastasis. **Mosby, Inc.**, Kobe, p.51-57, 5 mar. 2008.

KORABIOWSKA, Monika et al. Relationship of Nm23 Expression to Proliferation and Prognosis in Malignant Melanomas of the Oral Cavity. **Wilhelmshaven, Germany, Alemanha**, p.1093-1096, jan. 2005.

WANG, Xin et al. Heparanase expression correlates with poor survival in oral mucosal melanoma. **Springer Science+business Media New York 2013**, China, p.1-6, 21 jun. 2013.

PRASAD, Manju L. et al. Prognostic Significance of Regulators of Cell Cycle and Apoptosis, p16INK4a, p53, and bcl-2 in Primary Mucosal Melanomas of the Head and Neck. **Springer Science+business Media**, Nova York, p.184-190, jan. 2012.

USHIJIMA C et al. High vascularity in the peripheral region of non small cell lung cancer tissue is associated with tumor progression. **Lung Cancer**, p. 233–241, 2001

KAMYAB-HESARI, Kambiz et al. The expression of MMP-2 and Ki-67 in head and neck melanoma, and their correlation with clinic-pathologic indices. **Journal Of Cancer Research And Therapeutics**, Irã, p.696-700, ago. 2014.

SIMONETTI, O et al. Microvessel density and VEGF, HIF-1a expression in primary oral melanoma: correlation with prognosis. **Oral Diseases**, Itália, p.620-627, 9 nov. 2012.

SONG, Hao et al. Prognostic factors of oral mucosal melanoma: histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases. **John Wiley & Sons Ltd.**, Xangai, p.1-9, 21 mar. 2015.

TANAKA, N. et al. Expression of Rb, pRb2-p130, p53, and p16 proteins in malignant melanoma of oral mucosa. **Oral Oncology**, Japão, p.308-314, 5 jul. 2000.

Moher D et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLOS Med**, p.1-6, 21 jul. 2009

ANEXOS

A estruturação do artigo utilizada foi para a publicação no *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* que é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC). É indexado no *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, no *Periódica* e no *Chemical Abstracts* e é integrante da base de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Esse jornal destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial.