



Metilação do gene *PTEN* no câncer oral

PTEN gene methylation in oral cancer

Metilación del gen *PTEN* en el cáncer oral

Denis Francisco Gonçalves de Oliveira¹, Gustavo dos Reis Pimentel Pacífico¹, Alexia Nathália Brígido Assef¹, Thâmara Manoela Marinho Bezerra¹, Khalil Fernandes Viana¹, Sthefane Gomes Feitosa¹, Karuza Maria Alves Pereira¹.

RESUMO

Objetivo: Investigar a evidência atual referente à associação da metilação do gene *PTEN* com o câncer oral e determinar a frequência desse evento epigenético. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática, cujas buscas foram realizadas no PubMed, Embase, Web of Science, Scopus e Livivo. Também foram realizadas buscas na literatura cinzenta, incluindo Google Scholar e BDTD. **Resultados:** Foram identificados 592 estudos. Contudo, apenas 5 estudos satisfizeram os critérios de elegibilidade. As pesquisas foram publicadas entre 2005 e 2015, incluindo 717 casos de câncer oral. A meta-análise apontou uma associação com significância estatística entre metilação do gene *PTEN* e câncer oral (OR = 60,39; $p < 0,01$). Adicionalmente, observou-se que apenas 7,85% dos casos apresentavam o gene *PTEN* metilado. Contudo, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa. **Conclusão:** A metilação de *PTEN* está associada ao câncer oral, embora sua frequência nesse tipo de câncer seja baixa. Esses achados apresentaram certeza da evidência muito baixa, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre o papel da metilação de *PTEN* no câncer oral.

Palavras-chave: Metilação de DNA, Neoplasias bucais, PTEN Fosfo-Hidrolase.

ABSTRACT

Objective: To investigate the current evidence regarding the association of *PTEN* gene methylation with oral cancer and to determine the frequency of this epigenetic event. **Methods:** A systematic review was carried out using PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, and Livivo. Searches were also conducted in the gray literature, including Google Scholar and BDTD. **Results:** 592 studies were identified. However, only 5 studies met the eligibility criteria. The studies were published between 2005 and 2015 and included 717 cases of oral cancer. The meta-analysis revealed a statistically significant association between *PTEN* gene methylation and oral cancer (OR = 60.39; $p < 0.01$). Additionally, only 7.85% of cases were found to have a methylated *PTEN* gene. However, the certainty of the evidence was rated as very low. **Conclusion:** *PTEN* methylation is associated with oral cancer, although its frequency in this malignancy is low. These findings demonstrate very low certainty of evidence, underscoring the need for further research into the role of *PTEN* methylation in oral cancer.

Keywords: DNA methylation, Mouth neoplasms, PTEN Phosphohydrolase.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la evidencia actual sobre la asociación entre la metilación del gen *PTEN* y el cáncer oral, así como determinar la frecuencia de este evento epigenético. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática, con búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science, Scopus y Livivo. También se realizaron búsquedas en la literatura gris, incluyendo Google Scholar y BDTD. **Resultados:** Se identificaron

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza - CE.

592 estudos. Sin embargo, solo 5 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad. Los estudios fueron publicados entre 2005 y 2015 e incluyeron 717 casos de cáncer oral. El metaanálisis reveló una asociación estadísticamente significativa entre la metilación del gen *PTEN* y el cáncer oral (OR = 60,39; $p < 0,01$). Además, solo el 7,85% de los casos presentaban el gen *PTEN* metilado. Sin embargo, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja. **Conclusión:** La metilación de *PTEN* está asociada con el cáncer oral, aunque su frecuencia en esta enfermedad es baja. Estos hallazgos evidenciaron una certeza de la evidencia muy baja, subrayando la necesidad de realizar más investigaciones sobre el papel de la metilación de *PTEN* en el cáncer oral.

Palabras clave: Fosfohidrolasa PTEN, Neoplasias de la boca, Metilación de ADN.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas estão entre as patologias mais prevalentes na população. Segundo dados mais atuais do Globocan, a incidência de câncer no ano de 2022 foi de 19.976.499 casos, com 9.743.832 óbitos e uma prevalência nos últimos 5 anos de 53.504.187 (HUQ MS, et al., 2024). Dentre as neoplasias, vale apontar os dados epidemiológicos referentes ao câncer oral. A doença figura entre as 20 principais neoplasias, com uma incidência no ano de 2022 de 389.846 casos e 188.438 óbitos (TARLE M e LUKŠIĆ I, 2024). Destaca-se que aproximadamente 50% dos pacientes com carcinoma de células escamosas oral (CCEO) são diagnosticados em estágios avançados. Entre as causas desse diagnóstico tardio, destaca-se o fato das manifestações clínicas serem assintomáticas nos estágios iniciais, e conseqüentemente retardar a procura por atendimento. Por conseguinte, exige-se tratamentos mais agressivos, com um prognóstico menos favorável (GONZÁLEZ-MOLES MÁ, et al., 2022).

Nesse contexto, estudos têm buscado identificar marcadores capazes de diagnosticar o câncer oral nos estágios iniciais e ainda marcadores capazes de prever o prognóstico dos pacientes. Em meio a esses estudos, algumas pesquisas têm investigado o papel de eventos epigenéticos no câncer oral. Tais eventos consistem em mudanças na expressão gênica sem alterações no DNA (LUO S, et al., 2016). Entre esses eventos, podemos destacar a metilação, que pode influenciar no processo de transcrição de genes, promovendo ativação de oncogenes por hipometilação ou ainda inativação de genes supressores tumorais por hipermetilação (SUSHMA PS, et al., 2016).

Um dos genes que podem sofrer metilação é o *phosphatase and tensin homolog (PTEN)*. Este, codifica uma proteína também chamada de PTEN, que é responsável por regular, antagonizando a ação de *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) na via PI3k/Akt, uma via de sinalização intracelular essencial para a proliferação celular. Esta via atua em vários processos, tais como: proliferação, crescimento celular e sobrevivência. A via é ativada quando os fatores de crescimento ativam receptores tirosina-quinase em uma espécie de ativação ligante-receptor localizados na membrana plasmática das células. Em seguida, PI3K fosforila *phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate* (PIP2), que passa a ser denominado de *phosphatidylinositol-(3,4,5)-triphosphate* (PIP3). Este promove a translocação da *protein kinase B* (AKT) do citoplasma para a membrana plasmática.

AKT então será fosforilada com a participação de PDK1 e MTORC2, e depois de forforilada, atuará inibindo a apoptose, estimulando a síntese proteica e promovendo a proliferação celular (CHAVES FN, et al., 2020; LIM HJ, et al., 2015; STARZYŃSKA A, et al., 2021; TRUJANO-CAMACHO S, et al., 2024). Considerando a importância de PTEN na regulação da via PI3k/Akt, muitos estudos têm buscado avaliar tanto aspectos genéticos como epigenéticos desse gene. Em relação à metilação desse gene, nota-se uma grande variação entre os estudos. Em alguns cânceres essa alteração pode ser observada com maior frequência, como no caso de carcinoma de nasofaringe (80%) e carcinoma de mama (70%).

Em outros tipos de neoplasias, essa alteração pode ser pouco frequente, como no caso de câncer colorretal (7,6%) e carcinoma de células escamosas de pele (0%) (GOEL A, et al., 2004; MURAO K, et al., 2006; PENG H, et al., 2016; SADEQ V, et al., 2011). Nesse contexto, esta revisão sistemática buscou investigar a evidência atual referente à associação da metilação do gene *PTEN* com o câncer oral e determinar a frequência desse evento epigenético.

MÉTODOS

A presente revisão sistemática seguiu o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE MJ, et al., 2021) com protocolo registrado (CRD42021268363) no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).

Critérios de elegibilidade

A pergunta que guiou a execução da revisão foi: Qual a prevalência de metilação de *PTEN* no câncer oral? Para respondê-la, adotou-se os seguintes critérios de inclusão: estudos realizados em pacientes com câncer oral e que avaliaram metilação de *PTEN*, não tendo restrição de idioma nem de período de publicação. Foram excluídos: estudos de revisão, relatos de casos, séries de casos e aqueles realizados *in vitro* ou em modelos animais.

Fontes de informação

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Web of Science, Scopus e Livivo. Adicionalmente, realizou-se buscas na literatura cinzenta: Google Scholar e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Para o gerenciamento das referências e remoção de duplicados, utilizamos o software EndNote Web. As buscas foram realizadas inicialmente em 20 de julho de 2021 e atualizadas em 26 de novembro de 2024.

Estratégia de busca

As estratégias de busca foram construídas pela combinação das seguintes palavras-chaves: “PTEN Phosphohydrolase”, “Mouth Neoplasms” e “DNA Methylation”. Foram combinadas entre si com a utilização do operador booleano “AND” e utilizamos termos semelhantes com a utilização do operador booleano “OR”. Por conseguinte, a estratégia padrão utilizada foi: (“PTEN Phosphohydrolase” OR “PTEN Protein” OR “Phosphatase and Tensin Homologue on Chromosome Ten Protein” OR “PTEN Phosphatase” OR “MMAC1 Protein” OR “PTEN Protein Phosphatase” OR “Mutated In Multiple Advanced Cancers 1 Protein” OR “PTEN” OR “PTEN gene”) AND (“Mouth Neoplasms” OR “Mouth Neoplasm” OR “Oral Neoplasm” OR “Oral Neoplasms” OR “Cancer of Mouth” OR “Mouth Cancers” OR “Oral Cancer” OR “Oral Cancers” OR “Cancer of the Mouth” OR “Mouth Cancer” OR “Head and Neck Neoplasms” OR “Head and Neck Neoplasm” OR “Cancer of Head and Neck” OR “Head and Neck Cancer” OR “Cancer of the Head and Neck” OR “Upper Aerodigestive Tract Neoplasms” OR “UADT Neoplasm” OR “UADT Neoplasms” OR “Upper Aerodigestive Tract Neoplasm” OR “Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck” OR “Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma” OR “Oral Squamous Cell Carcinoma” OR “Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma” OR “Oral Squamous Cell Carcinomas” OR “Squamous Cell Carcinoma of the Mouth” OR “Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma” OR “Head and Neck Squamous Cell Carcinoma” OR “HNSCC” OR “OSCC” OR “Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck”) AND (“DNA Methylation” OR “DNA Methylations” OR methylation OR hypermethylation OR “promoter hypermethylation” OR epigenetic OR epigenetics). Essa estratégia de busca foi adaptada às especificidades de cada base de dados utilizada.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores de forma independente (DFGO e GRPP). Inicialmente (fase 1), os estudos foram selecionados por meio da leitura do título e dos resumos. Os estudos selecionados nesta fase foram então avaliados na fase 2 por meio da leitura do texto completo por dois revisores de forma independente (DFGO e GRPP). Em caso de discordância, consultamos um terceiro revisor (SGF) para consenso. Ressalta-se que o processo de seleção dos estudos foi realizado por meio do software Rayyan (OUZZANI M, et al., 2016).

Processo de coleta de dados

Dois revisores coletaram os dados de forma independente (DFGO e GRPP) por meio de um formulário de coleta de dados pré-estabelecido (Google Forms). A discussão com um terceiro revisor (SGF) resolveu quaisquer diferenças entre os dois revisores. Ressalta-se que as seguintes informações foram coletadas:

autores, ano, país, tipo de estudo, idade, sexo, critérios diagnósticos, comorbidades, dados sociodemográficos, local do tumor primário, amostra, números absolutos de fumantes, números absolutos de pacientes etilistas, estadiamento clínico, diferenciação tumoral, tipo histológico, método de avaliação da metilação de *PTEN*, número absoluto de pacientes com metilação de *PTEN* e conclusão do estudo. Após a coleta, tabulou-se os dados em planilhas do Google Sheets, que posteriormente foram repassadas para o Microsoft Excel.

Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por dois revisores de forma independente (DFGO e GRPP). Em caso de divergência, um terceiro revisor auxiliou no consenso (SGF). Para esse processo, utilizou-se o checklist de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs para estudos de prevalência (MUNN Z, et al., 2015) que apresenta as seguintes questões:

- 1) O quadro de amostragem foi apropriado para abordar a população-alvo?
- 2) Os participantes do estudo foram recrutados de forma adequada?
- 3) O tamanho da amostra foi adequado?
- 4) Os sujeitos do estudo e o contexto foram descritos em detalhes?
- 5) A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada?
- 6) Foram usados métodos válidos para a identificação da doença?
- 7) A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes?
- 8) Houve análise estatística apropriada?
- 9) A taxa de resposta foi adequada e, em caso negativo, a baixa taxa de resposta foi gerenciada de maneira adequada?

É importante destacar que se utilizou o percentual de respostas “sim” para estimar o risco de viés dos estudos incluídos com os seguintes pontos de cortes: < 50% (alto risco de viés); de 50 a < 70% (risco moderado); de 70 a 100% (baixo risco) (OLIVEIRA JMD, et al., 2021).

Medidas de efeito e síntese dos resultados

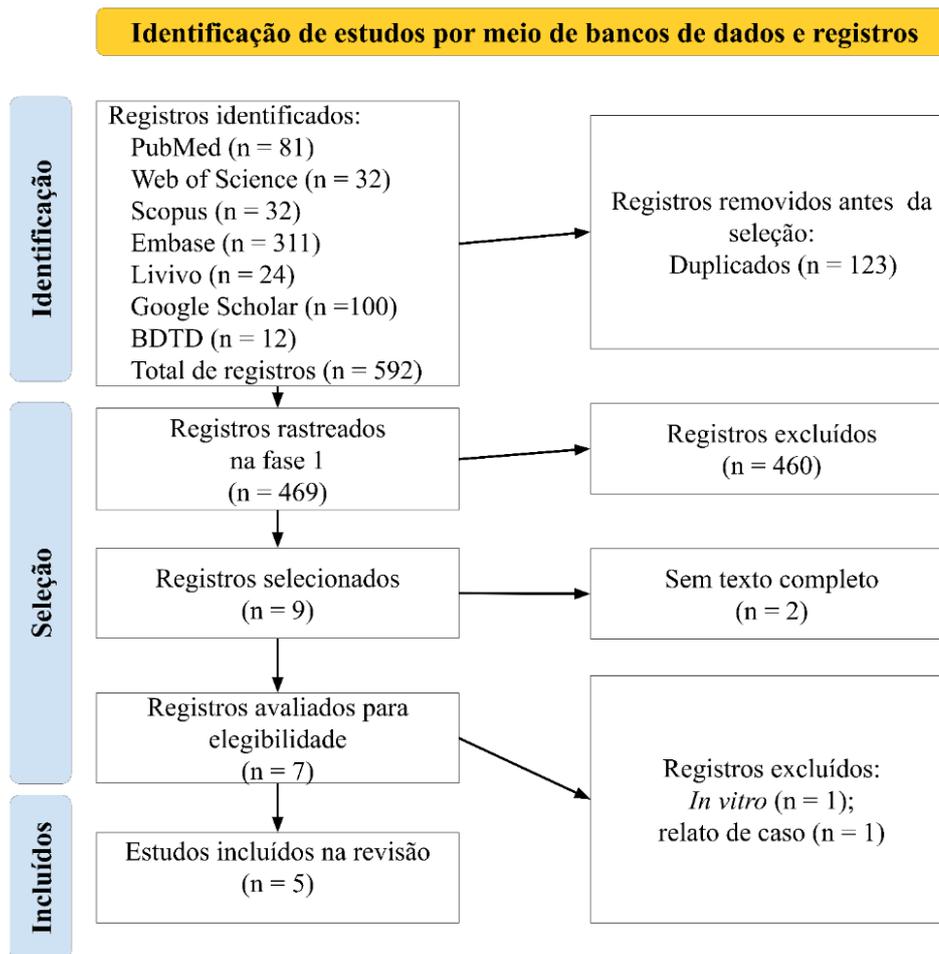
O principal desfecho avaliado nesta revisão foi a prevalência de *PTEN* metilado no câncer oral. Por conseguinte, utilizou-se a frequência da metilação e Odds ratio como medidas de efeito. Realizamos meta-análise de proporção usando a frequência da metilação de *PTEN* e meta-análise de dados dicotômicos para calcular a associação de *PTEN* metilado com o câncer oral e com as características clínicas. Para isso, foi utilizado o Software R versão 4.3.3 (pacote meta).

Para as análises, adotamos o modelo aleatório devido à heterogeneidade dos estudos, que não são provenientes da mesma população. Para avaliar a heterogeneidade estatística, utilizamos I^2 e teste Q. Adicionalmente, realizamos análise de subgrupo para explorar a heterogeneidade e análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos achados. Ressalta-se que o nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%.

Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada pelo Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). O sistema GRADE classifica a evidência em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo. Ressalta-se que inicialmente os ensaios clínicos randomizados apresentam alta certeza da evidência e estudos observacionais apresentam baixa certeza. Alguns fatores podem reduzir a certeza da evidência (risco de viés, inconsistência dos resultados, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e outros podem aumentá-la (grande magnitude de efeito, dose-resposta e fatores de confusão que podem minimizar o efeito) (GUYATT G, et al., 2011).

Figura 1 - Diagrama de fluxo da pesquisa bibliográfica.



Fonte: Oliveira DFG, et al., 2025.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

As estratégias de busca aplicadas nas bases de dados e literatura cinzenta identificaram 592 estudos (Figura 1). Desses, 123 eram registros duplicados. Dessa forma, 469 estudos foram avaliados na fase 1 de seleção. Dos 9 registros selecionados nesta fase, 2 eram resumo de congresso. Por conseguinte, apenas 7 apresentavam texto completo, tendo sido avaliados para a elegibilidade. Destes, apenas 5 satisfizeram os critérios de elegibilidade. Sobre os estudos excluídos, aponta-se que um artigo apresentava delineamento *in vitro* e o outro consistia em um relato de caso.

Características dos estudos

Cinco estudos observacionais foram incluídos, sendo que dois apresentavam delineamento do tipo caso-controle, dois eram coortes e um estudo era do tipo transversal. Tais estudos são provenientes da Índia (2), Japão (2) e Taiwan (1). Foram publicados entre 2005 e 2015, incluindo um total de 717 casos de câncer oral e um controle de 150 casos (Quadro 1). A idade média dos pacientes foi de 57,26 anos, sendo a maioria do sexo masculino (65,08%). A maioria dos casos foi classificada como CCEO (97,46%).

Quanto à diferenciação tumoral, 49,41% dos casos foram classificados como sendo bem diferenciado e 50,59% como moderadamente/pobremente diferenciado. Sobre o estágio clínico, observou-se que a maioria dos casos foram diagnosticados em estágios avançados (60,09%). Destaca-se que 55,51% dos pacientes relataram histórico de tabagismo e 33,65% relataram consumo de álcool (Tabela 1).

Quadro 1 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n= 5).

Autores	País	Tipo de Estudo	Sítio Anatômico	Controle	Metilação <i>PTEN</i> (casos)	Metilação <i>PTEN</i> (controle)
Alyasiri NS, et al. (2013)	Índia	Caso-controle	NR	100 (amostras de sangue)	35	0
Ishida E, et al. (2005)	Japão	Estudo transversal	Língua (23); Gengiva (14); Palato duro (02); Seio maxilar (03); Orofaringe (02); Mucosa oral (02)	Nenhuma	3	NR
Kishi M, et al. (2005)	Japão	Coorte	Glândula salivar (36)	Nenhuma	0	NR
Huang KH, et al. (2009)	Taiwan	Coorte	Língua (166); Boca (195); Outros (121)	Nenhuma	6	NR
Sushma PS, et al. (2015)	Índia	Caso-controle	Língua (17); Mucosa bucal (24); Mandíbula (06); Cavidade Oral (03)	50 (Região não cancerosa circundante)	12	0

Legenda: NR (não reportado). **Fonte:** Oliveira DFG, et al., 2025.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes agrupadas por meta-análises.

Característica	Valor agrupado	IC-95%		Heterogeneidade		
		Limite inferior	Limite superior	I ² (%)	p	
Idade	57,26*	43,88	70,63	98	<0,01	
Sexo	Masculino	65,08%	44,08	81,51	88	<0,01
	Feminino	34,92%	18,49	55,92	88	<0,01
Localização	Língua	36,65%	30,47	43,29	34	0,22
	Outros	63,35%	56,71	69,53	34	0,22
CCEO	97,46%	57,49	99,91	94	<0,01	
Diferenciação	Bem	49,41%	40,44	58,42	70	0,03
	Moderado/pouco	50,59%	41,58	59,56	70	0,03
Estágio Clínico	Inicial	39,74%	35,95	43,67	0	0,7
	Avançado	60,09%	56,17	63,89	0	0,7
Fumante	55,51%	16,19	88,96	98	<0,01	
Álcool	33,65%	16,55	56,47	90	<0,01	

Legenda: *Média de idade em anos; CCEO, carcinoma de células escamosas oral; IC, intervalo de Confiança. **Fonte:** Oliveira DFG, et al., 2025.

Resultados Individuais dos estudos

Alyasiri NS, et al. (2013) analisaram a metilação de *PTEN* em 100 casos de CCEO oral e compararam com amostras de sangue (dos mesmos pacientes com CCEO). A frequência de casos com metilação de *PTEN* foi de 35% e o teste do qui-quadrado evidenciou associação entre a metilação do promotor do *PTEN* e características clínicas (idade do paciente e diferenciação tumoral). Ishida E, et al. (2005) avaliaram a metilação de *PTEN* em 49 casos de CCEO. A prevalência de metilação do *PTEN* foi de 6,12% (três casos). Destes casos com metilação do *PTEN*: um caso era de estágio clínico inicial e dois de estágios avançados. Na diferenciação do tumor, dois cânceres orais estavam bem diferenciado e um era moderadamente diferenciado.

Kishi M, et al. (2005) realizaram um estudo com 36 carcinomas de glândulas salivares. Os pesquisadores não encontraram casos de metilação de *PTEN*. Vale destacar que o perfil de metilação foi investigado por PCR específico para metilação. Huang KH, et al. (2009) investigaram 482 casos de câncer oral. A frequência de casos com metilação de *PTEN* foi de 1,2%. Adicionalmente, o teste do qui-quadrado ou teste exato de

Fisher indicou que a metilação do promotor no gene *PTEN* não foi significativamente associada a nenhum parâmetro clínico-patológico.

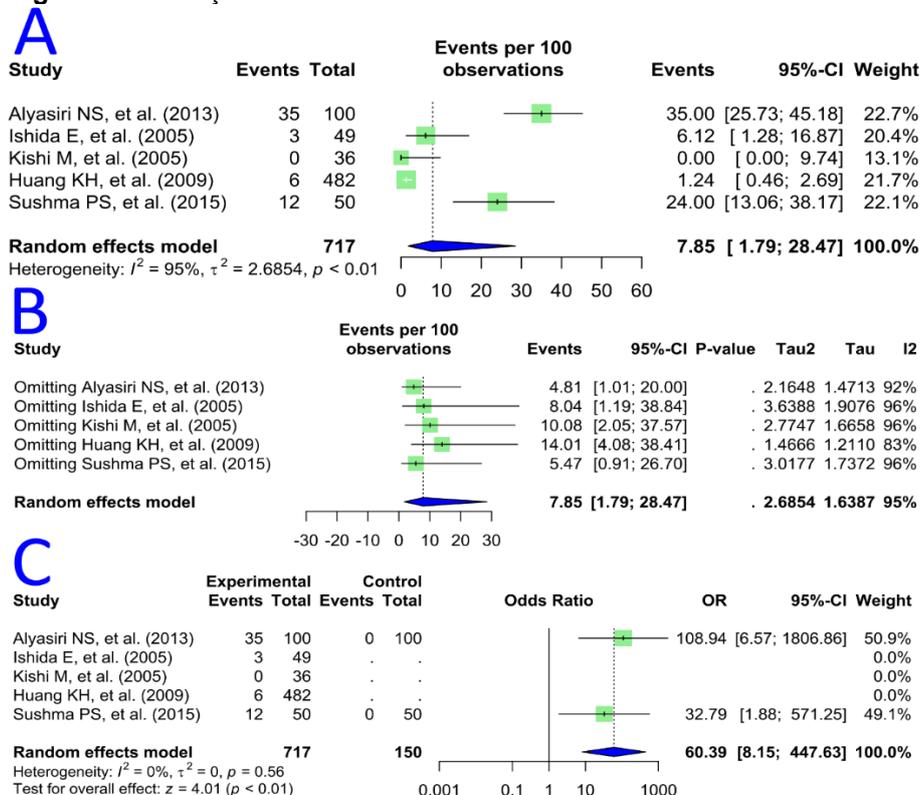
Sushma PS, et al. (2016) avaliaram um total de 50 casos. As mesmas biópsias da região não cancerosa circundante foram avaliadas como controles. Entre os casos de câncer oral, 12 pacientes (24%) tinham metilação de *PTEN*. Ressalta-se que o teste exato de Fisher mostrou existir uma associação entre a metilação do promotor *PTEN* e o câncer oral.

Síntese dos resultados

Na presente revisão sistemática, realizou-se meta-análises que mostraram que a prevalência de metilação do gene *PTEN* no câncer oral é de 7,85% [intervalo de confiança (IC) de 95% (1,79-28,47)]. Contudo, verificou-se alta heterogeneidade entre os estudos (**Figura 2, A**). A análise de sensibilidade evidenciou que os dados são consistentes e que nenhum estudo individual está elevando a heterogeneidade (**Figura 2, B**). Esta se manteve mesmo com análise de subgrupo, cujos dados foram agrupados considerando os estudos que avaliaram a metilação na localização língua [6,48%; IC de 95% (0,41 - 53,72); $I^2=93%$] ou agrupando pelo tipo histológico CCEO [10,39%; IC de 95% (2,66 - 32,98); $I^2=94%$].

Sobre o viés de publicação, observou-se assimetria no gráfico de funil, informação já esperada devido ao reduzido número de estudos que entraram na meta-análise (**Figura 3, B**). Além da prevalência, também se investigou a associação entre metilação de *PTEN* e câncer oral, apontando um *odds ratio* (OR) de 60,39 [IC de 95% (8,15 – 447,63), $p<0,01$] (**Figura 2, C**). Para esse desfecho, observou-se baixa heterogeneidade. Ressalta-se que não encontramos associação estatisticamente significativa entre a metilação de *PTEN* e características clínicas (**Tabela 2**).

Figura 2 - Metilação de *PTEN* no câncer oral.



Legenda: A, frequência da metilação do gene *PTEN* no câncer oral; B, análise de sensibilidade avaliando a frequência de metilação do gene *PTEN*, considerando a exclusão individual de cada estudo da amostra; C, associação entre metilação de *PTEN* e câncer oral; CI, do inglês *confidence interval*; OR, do inglês *odds ratio*. **Fonte:** Oliveira DFG, et al., 2025.

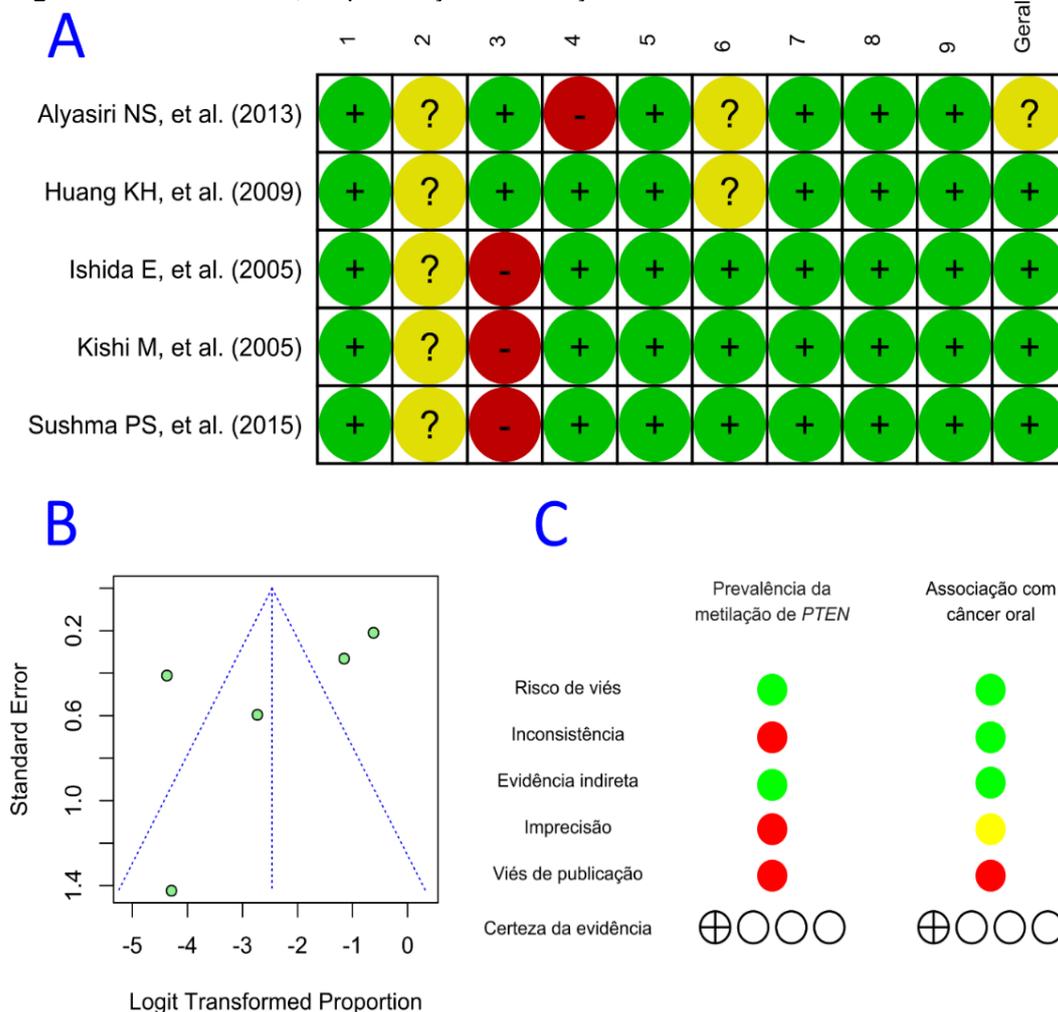
Tabela 2 - Associação entre metilação de *PTEN* e características clínicas.

Característica	OR	IC de 95%		Heterogeneidade	
		Limite inferior	Limite superior	I ² (%)	p
Sexo (masculino)	0,88	0,38	2,02	0	0,78
Estágio clínico	0,7	0,26	1,87	0	0,57
Diferenciação	1,11	0,55	2,24	0	0,69
Tabagismo	1,11	0,22	5,5	58	0,09
Ingestão de álcool	0,74	0,25	2,23	0	0,82

Legenda: IC, intervalo de confiança; OR, do inglês *odds ratio*.

Fonte: Oliveira DFG, et al., 2025.

Figura 3 - Risco de viés, de publicação e avaliação da certeza da evidência.



Legenda: A, avaliação da qualidade metodológica e classificação de acordo com o risco de viés; B, Gráfico de funil evidenciando o viés de publicação; C, avaliação da certeza da evidência.

Fonte: Oliveira DFG, et al., 2025.

Risco de viés

No geral, a maioria dos estudos apresentaram baixo risco de viés (**Figura 3, A**). Em relação aos principais problemas encontrados, observou-se que a maioria dos estudos apresentou uma amostra pequena e não demonstrou claramente o processo de amostragem. Outro ponto importante a ressaltar é o fato de dois estudos não deixarem claro como foi estabelecido o diagnóstico de câncer oral nos pacientes que compuseram a amostra.

Certeza da evidência

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa tanto para a estimativa da prevalência como também para a associação entre metilação de *PTEN* e câncer oral. A certeza da evidência foi rebaixada para esses desfechos devido à imprecisão e ao viés de publicação. A inconsistência também foi considerada na estimativa de prevalência (**Figura 3, C**).

DISCUSSÃO

A via PI3K/AKT atua promovendo a proliferação celular. Inicialmente, fatores de crescimento ativa receptores que desencadeia a fosforilação de PIP2 a PIP3 por PI3K. Em seguida, PIP3 colabora para a fosforilação de AKT. Por conseguinte, essa proteína vai desencadear eventos que culminarão na proliferação celular. Nesse contexto, PTEN atua regulando a via PI3K/Akt, promovendo a desfosforilação de PIP3 a PIP2 (SHEIKHOLESLAMI S, et al., 2021; TRUJANO-CAMACHO S, et al., 2024). Sobre a expressão dessa fosfatase, estudos têm evidenciado existir redução da mesma no câncer de cabeça e pescoço (MARQUES AEM, et al., 2022), incluindo o câncer oral (ZHAO J, et al., 2017).

Além de estar relacionado com o processo de carcinogênese, esse marcador também tem mostrado ser um fator prognóstico independente, cujos pacientes com baixa expressão de PTEN têm evidenciado pior sobrevida global e pior sobrevida livre de progressão (DA COSTA AABA, et al., 2015; ZHAO J, et al., 2017). Vale destacar, que a redução da expressão de PTEN pode estar associada tanto a eventos genéticos, como também a eventos epigenéticos (PAPANIKOLAOU V, et al., 2024). Entre os eventos epigenéticos, estudos têm destacado o papel da metilação do gene *PTEN* em várias neoplasias malignas. Para o câncer de mama, meta-análises têm apontando um OR de 22,53 ($p < 0,05$) para carcinoma ductal *in situ* e de 22,86 ($p < 0,05$) para carcinoma ductal invasivo (LUO S, et al., 2016).

No entanto, até o presente momento, não há evidências de revisões sistemáticas que tenham explorado a metilação de *PTEN* no contexto do câncer oral. Por conseguinte, este estudo buscou investigar a prevalência e associação da metilação desse gene com esse câncer. Na presente revisão sistemática evidenciamos que a prevalência de metilação de *PTEN* no câncer oral apresenta baixa frequência. Esse dado sugere que outros eventos epigenéticos e genéticos podem ter papel importantes na redução da expressão desse gene e da respectiva proteína nesse tipo de câncer. Vale destacar que pesquisas têm mostrado uma associação entre a baixa expressão dessa fosfatase e miRNA. Nesse contexto, Zhao J, et al. (2017) evidenciaram uma correlação negativa entre a expressão dessa proteína e o microRNA miR-24. Mais recentemente, Iizumi S, et al. (2021) apontou que miR142-5p também promoveu a redução de *PTEN* no câncer oral. Além desse mecanismo de regulação, estudos tem mostrado também existir mutações nesse gene (Moura ACD, et al. 2021).

Outro achado importante é que mesmo sendo discreta, a metilação desse gene se associou com significância estatística com o câncer oral em comparação com metilação em amostras de tecidos normais. Esses dados indicam que esse evento epigenético apresenta potencial para ser explorado como biomarcador no câncer oral, com implicações relevantes para o diagnóstico, estratificação e prognóstico da doença. Apesar da relevância dos achados apresentados nesta revisão, algumas limitações devem ser consideradas. Primeiramente, o número reduzido de estudos incluídos sugere a possibilidade de viés de publicação, comprometendo a abrangência dos resultados.

Além disso, as estimativas de efeito, tanto em termos de prevalência quanto de associação, apresentaram imprecisões nas meta-análises. Observou-se também uma elevada heterogeneidade estatística no agrupamento das frequências de metilação do gene *PTEN* entre os estudos avaliados. Como consequência dessas limitações, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, tanto para a prevalência quanto para a associação entre a metilação de *PTEN* e o câncer oral. Portanto, há uma necessidade de estudos adicionais que investiguem a metilação desse gene em diferentes populações, com o objetivo de aumentar a robustez da evidência e esclarecer o verdadeiro papel desse evento epigenético como marcador diagnóstico, terapêutico e prognóstico no contexto do câncer oral.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática explorou a prevalência e a associação da metilação do gene *PTEN* no câncer oral. Observou-se uma baixa frequência desse evento epigenético. Contudo, identificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a metilação desse gene e o câncer oral, o que apontam para o potencial da metilação de *PTEN* como biomarcador no diagnóstico, estratificação e prognóstico. No entanto, esses achados foram classificados como apresentando evidência muito baixa. Por conseguinte, são necessárias mais pesquisas que busquem melhor elucidar o papel da metilação de *PTEN* no câncer oral.

REFERÊNCIAS

1. ALYASIRI NS, et al. Aberrant Promoter Methylation of *PTEN* Gene among Indian Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Biol Markers*, 2013; 28(3): 298–302.
2. CHAVES FN, et al. Loss of heterozygosity and immunoexpression of PTEN in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*, 2020; 112: 104341.
3. DA COSTA AABA, et al. Low PTEN expression is associated with worse overall survival in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with chemotherapy and cetuximab. *Int J Clin Oncol*, 2015; 20(2): 282–9.
4. GOEL A, et al. Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers. *Cancer Res*, 2004; 64(9): 3014–21.
5. GONZÁLEZ-MOLES MÁ, et al. Challenges in the Early Diagnosis of Oral Cancer, Evidence Gaps and Strategies for Improvement: A Scoping Review of Systematic Reviews. *Cancers (Basel)*, 2022; 14(19): 4967.
6. GUYATT G, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011; 64(4): 383–94.
7. HUANG KH, et al. Methylation of *RASSF1A*, *RASSF2A*, and *HIN-1* Is Associated with Poor Outcome after Radiotherapy, but not Surgery, in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2009; 15(12): 4174–80.
8. HUQ MS, et al. Cancer care and outreach in South Asian Association for Regional Cooperation (SAARC) countries: from epidemiology and the National Cancer Control Programme to screening, diagnosis, and treatment. *The Lancet Oncology*, 2024; 25(12): 639–49.
9. IIZUMI S, et al. MicroRNA 142-5p promotes tumor growth in oral squamous cell carcinoma via the PI3K/AKT pathway by regulating PTEN. *Heliyon*, 2021; 7(10): 8086.
10. ISHIDA E, et al. Promotor hypermethylation of p14ARF is a key alteration for progression of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 2005; 41(6): 614–22.
11. KISHI M, et al. Genetic and epigenetic alteration profiles for multiple genes in salivary gland carcinomas. *Oral Oncology*, 2005; 41(2): 161–9.
12. LIM HJ, et al. Current clinical regulation of PI3K/PTEN/Akt/mTOR signalling in treatment of human cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015; 141(4): 671–89.
13. LUO S, et al. The association of PTEN hypermethylation and breast cancer: a meta-analysis. *Oncotargets Ther*, 2016; 9: 5643–50.
14. MARQUES AEM, et al. Expression profile of the PI3K-AKT-mTOR pathway in head and neck squamous cell carcinoma: Data from Brazilian population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2022; 133(4): 453–61.
15. MOURA ACD, et al. Worldwide prevalence of PI3K-AKT-mTOR pathway mutations in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2021; 160: 103284.
16. MUNN Z, et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*, 2015; 13(3): 147–53.
17. MURAO K, et al. Epigenetic abnormalities in cutaneous squamous cell carcinomas: frequent inactivation of the RB1/p16 and p53 pathways. *Br J Dermatol*, 2006; 155(5): 999–1005.

18. OLIVEIRA JMD, et al. Prevalence of orofacial injuries in wheeled non-motor sports athletes: A systematic review and meta-analysis. *Dental Traumatology*, 2021; 37(4): 546–56.
19. OUZZANI M, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 2016; 5(1): 210.
20. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021: 71.
21. PAPANIKOLAOU V, et al. PTEN Deregulation Mechanisms in Salivary Gland Carcinomas. *Cancer Diagn Progn*, 2024; 4(1): 25–9.
22. PENG H, et al. Higher methylation intensity induced by EBV LMP1 via NF-κB/DNMT3b signaling contributes to silencing of PTEN gene. *Oncotarget*, 2016; 7(26): 40025–37.
23. SADEQ V, et al. Association of sporadic breast cancer with PTEN/MMAC1/TEP1 promoter hypermethylation. *Med Oncol*, 2011; 28(2): 420–3.
24. SHEIKHOLESLAMI S, et al. Promoter Methylation of Tumor Suppressors in Thyroid Carcinoma: A Systematic Review. *Iran J Public Health*, 2021; 50(12): 2461–72.
25. STARZYŃSKA A, et al. Prognostic value of the PIK3CA, AKT, and PTEN mutations in oral squamous cell carcinoma: literature review. *Arch Med Sci*, 2021; 17(1): 207–17.
26. SUSHMA PS, et al. PTEN and p16 genes as epigenetic biomarkers in oral squamous cell carcinoma (OSCC): a study on south Indian population. *Tumor Biol*, 2016; 37(6): 7625–32.
27. TARLE M e LUKŠIĆ I. Pathogenesis and Therapy of Oral Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 2024; 25(12): 6343.
28. TRUJANO-CAMACHO S, et al. HOTAIR Promotes the Hyperactivation of PI3K/Akt and Wnt/β-Catenin Signaling Pathways via PTEN Hypermethylation in Cervical Cancer. *Cells*, 2024; 13(17): 1484.
29. ZHAO J, et al. Loss of PTEN Expression Is Associated With High MicroRNA 24 Level and Poor Prognosis in Patients With Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017; 75(7): 1449.