

TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DO ADENOMA PLEOMÓRFICO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Ana Patrícia dos Santos Gonçalves¹

Joellana dos Santos Costa²

Ana Paula Veras Sobral³

Odontologia



ISSN IMPRESSO 1980-1785

ISSN ELETRÔNICO 2316-3143

RESUMO

O adenoma pleomórfico (AP) é a mais comum neoplasia salivar e sua transformação maligna origina um tumor chamado de Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico (CexAP). O Carcinoma ex-adenoma pleomórfico é um tumor maligno raro. Apesar da importância clínica reconhecida do carcinoma provenientes do adenoma pleomórfico, pouco se sabe sobre a sua biologia. O objetivo deste estudo é verificar quais os fatores que interferem na transformação maligna do AP. Foi realizada a busca ativa dos artigos envolvendo os critérios de transformação maligna do AP em CexAP num total de 467. 52 estudos foram considerados elegíveis, destes 42 foram ensaios clínicos randomizados, 34 estudos imuno-histoquímicos, 09 estudos de biologia molecular, 02 estudos histológicos, somados a 07 relatos de caso. Dentre os gens avaliados estão: HMGA2, IGF-1, hBD1, hBD2, hBD3, DEFA 1/3, DEFA4, TP53, RNA de MMP e TIMP. Já as proteínas que se destacaram nos estudos imuno-histoquímicos estão a Bcl2, p53, MUC-1, Ki-67 e MIB-1. Os resultados deste estudo foram analisados levando as seguintes conclusões: até o momento não existe um único parâmetro que indique a transformação maligna do AP em CexAP, a proteína Ki-67 parecer ser o melhor marcador imuno-histoquímico, e as mutações no gene TP53 são indicativos desta transformação.

PALAVRAS-CHAVE:

Adenoma Pleomorfo, Carcinoma Ex-Adenoma Pleomórfico, Tumor Misto De Glândula Salivar, Glândula Salivar Maior, Glândula Salivar Menor, Transformação Maligna.

ABSTRACT

The pleomorphic adenoma (PA) is the most common salivary tumor and its malignant transformation results in a tumor called carcinoma ex pleomorphic adenoma (CexAP). The ex-pleomorphic adenoma carcinoma is a rare malignant tumor. Despite the recognized importance of clinical carcinoma from the pleomorphic adenoma, little is known about its biology. The aim of this study is to determine which factors influence the malignant transformation of AP. the active search of articles involving the malignant transformation of AP criteria in CexAP a total of 467. 52 studies were considered was held eligible, these 42 were randomized controlled trials, 38 studies immunohistochemical, molecular biology studies 10, 02 histological studies , added the 07 case reports. Among the analyzed genes are: HMGA2, IGF-1, hBD1, hBD2, hBD3, DEFA 1/3, DEFA4, TP53, MMP and TIMP RNA. Since the proteins were highlighted in immunohistochemical studies are Bcl2, p53, MUC-1, Ki-67 and MIB-1. The results of this study were analyzed taking the following conclusion: to date there is no single parameter that indicates the malignant transformation of AP in CexAP , the Ki-67 protein appear to be the best immunohistochemical marker and mutations in the TP53 gene are indicative of this transformation .

KEYWORDS

Pleomorphic Adenoma. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma. Mixed Tumor Of Salivary Gland. Salivary Gland Increased. Minor Salivary Gland. Malignant transformation.

1 INTRODUÇÃO

As glândulas salivares são órgãos exócrinos produtores de saliva, classificadas em glândulas maiores – extraorais – parótida, submandibular e sublingual e menores – intra-orais (CARVALHO, 2014). A glândula parótida é a principal e a maior delas. Está localizada próximo à orelha externa, entre o ramo da mandíbula e o processo mastóideo. A glândula submandibular se localiza ao longo do corpo da mandíbula. As glândulas sublinguais localizam-se no assoalho da cavidade da boca entre a mandíbula e o músculo genioglosso. E as glândulas salivares menores consistem de 600 a 1000 pequenas glândulas independentes encontradas em toda cavidade oral, tonsilas palatinas, faringe e laringe (OGAWA, 2008).

As neoplasias de glândulas salivares são raras e representam um variado grupo de tumores benignos e malignos com diferentes características comportamentais (OGAWA, 2008). As neoplasias de glândulas salivares constituem um grupo raro de tumores, com incidência anual de 1 para 100.000 indivíduos, correspondendo a cerca de 3% de todas as neoplasias da região de cabeça e pescoço (TAKAHAMA JUNIOR et al., 2009).

Os tumores malignos da glândula parótida são raros, correspondendo entre 1 a 3% de todos os tumores malignos da cabeça e pescoço (LIMA et al., 2009). A maioria destas neoplasias é benigna, em torno de 54% a 79% (CARVALHO, 2014). O local mais comum para os tumores das glândulas salivares é a glândula parótida, acometida em 64% a 80% dos casos.

O adenoma pleomórfico (AP) é o tumor benigno mais comum das glândulas salivares, representando cerca de 80% das neoplasias benignas e 60% de todas as neoplasias destas glândulas. A lesão mostra uma série de elementos característicos que, na maioria dos casos, permite o diagnóstico. No entanto, a heterogeneidade característica dos padrões morfológicos, também podem causar confusão e dificuldade em particular nas pequenas biópsias incisionais. Áreas do AP podem assemelhar-se ou ser idênticos a vários outros tipos de tumores, dentre eles, o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau (SPEIGHT, 2002). Sua origem e patogênese ainda permanecem duvidosas. Em essência, são tumores derivados das células mioepiteliais, com diferenciação tanto epitelial quanto mesenquimal (NEVILLE et al., 2009; CARVALHO, 2014; FERREIRA, 2014).

O potencial de transformação maligna do AP vem sendo relatada principalmente nos casos de excisão cirúrgica incompleta, múltiplas recidivas e em tumores que estiveram por períodos prolongados sem diagnóstico e/ou tratamento, 6,2% dos casos apresenta potencial de transformação maligna (FERREIRA, 2014). O risco de recidiva local do Adenoma Pleomórfico após a primeira cirurgia está associado com a presença de variáveis clínico-patológicas que incluem: idade inferior a 30 anos quando do diagnóstico, presença de neoplasia extra-capsular sob a forma de nódulos satélites, variante rica em estroma e excisão cirúrgica incompleta; o tempo de evolução da neoplasia desde o diagnóstico, provavelmente, resulta da acumulação de alterações genéticas.

Outros fatores de risco para a transformação maligna do Adenoma Pleomórfico incluem a origem da neoplasia na glândula submandibular, idade mais avançada (média de 61 anos) do paciente e maior tamanho da neoplasia (CARVALHO, 2014).

A entidade que resulta da transformação maligna do Adenoma Pleomórfico (recidiva ou primário) designa-se por carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CexAP) e pode ocorrer sob a forma de vários tipos histológicos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde em 2005 foram publicadas alterações malignas, sendo três tipos diferentes: CexAP, carcinosarcoma e Adenoma Pleomórfico metastático. Entre estes tipos o CexAP é o mais comumente encontrado (TAMGADGE et al., 2014).

Recentemente, estudos demonstraram a existência de uma correlação positiva entre a super expressão e aumento do número de cópias dos genes EGFR e HER2 e a presença histológica de alto grau de malignidade em neoplasias malignas das glândulas salivares (CARVALHO, 2014).

A p21 é uma proteína reguladora do ciclo celular codificada pelo p21 WAF - um gene localizado no cromossomo 6p21.2. Acredita-se que os efeitos inibidores da p21 na divisão celular estão relacionados com padrão de mudança cancerosa das células, na regulação e na indução da diferenciação celular, envolvendo a apoptose de p53

e Rb. A perda da função pode favorecer o crescimento do adenoma pleomórfico, o tumor mais frequente em glândulas salivares, podendo sofrer transformação maligna. Tem sido sugerido que podem se desenvolver carcinoma dentro de um AP recorrente ou quando permanece não tratado durante um período prolongado de tempo (TARAKJI, 2012).

Em 1997 foram avaliadas anormalidades no cromossomo 17, a monossomia desse cromossomo foi mais frequentemente observada nos Adenoma Pleomórfico em comparação aos tecidos controles, sendo a perda do cromossomo 17 relacionada ao processo de transformação maligna dos AP (PRADO, 2005).

Diante do exposto nos propomos a realizar uma revisão sistemática da literatura na tentativa de identificar os parâmetros e/ou critérios que indiquem a transformação maligna do adenoma pleomórfico em carcinoma ex adenoma pleomórfico.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado seguindo os critérios estabelecidos pelo guia PRISMA e-2012 (MOHER et al., 2009; WELCH et al., 2012). Os autores elaboraram as respostas para o quesito PICO e, procuraram seguir revisões sistemáticas recentemente publicadas (ANNIBALI et al., 2012; ATIEH et al., 2010).

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos selecionados para esta análise seguem os critérios estabelecidos pelo índice **PICO**:

1 População: estudos que abordem a transformação maligna do adenoma pleomórfico;

2 Intervenção: fatores que interferem na transformação maligna do adenoma pleomórfico;

3 Comparação: entre adenomas que sofrem transformação e os que não sofrem transformação maligna na dependência dos fatores que influenciam esta transformação;

4 Desfecho (Outcome): avaliar os indicativos clínicos e/ou histopatológicos e/ou moleculares de transformação maligna do adenoma pleomórfico.

Os critérios de inclusão foram determinados da seguinte forma:

Estudos publicados em língua Inglesa e portuguesa;

Estudos publicados há pelo menos 10 anos;

Estudos clínicos controlados e randomizados, ou estudos prospectivos, estudos utilizando análises histopatológica, e/ou imuno-histoquímica, e/ou de biologia molecular.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

Os autores fizeram uma busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, SCIELO e BIREME. Estas pesquisas foram realizadas para artigos publicados até 31 de dezembro de 2015. Todos os estudos identificados pelos critérios de inclusão foram analisados (VAN-DEWEGHE et al., 2012; TELLEMAN et al., 2012; POZZI et al., 2012; DURSUN et al., 2013).

2.3 BUSCA

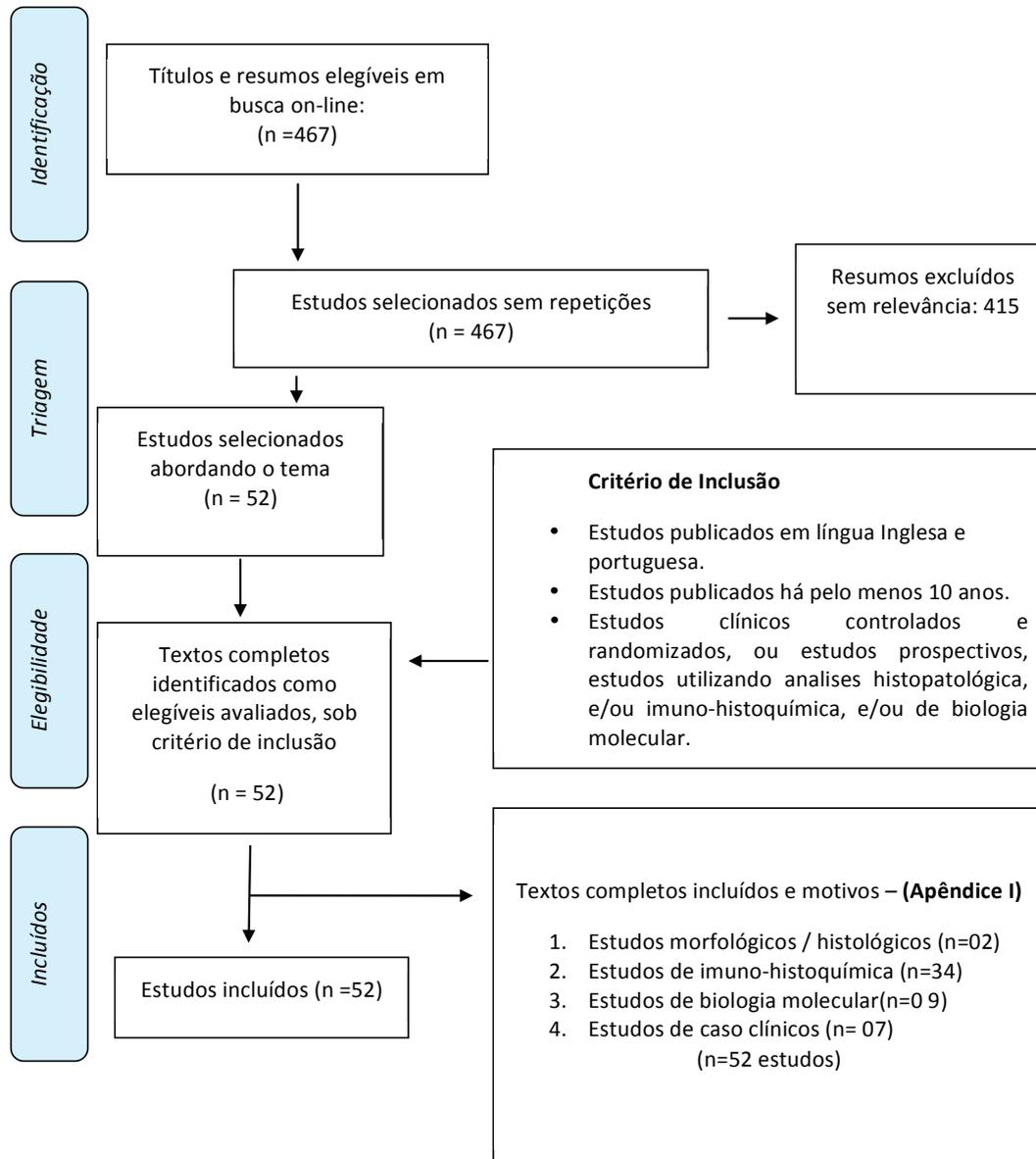
Os operadores booleanos utilizados foram: "adenoma pleomorfo", "malignidade", "carcinoma ex-adenoma pleomorfo", "SalivaryGlands", "Salivary Glands, Minor", "Salivary Glands, Major", "tumor misto de glândula salivar", "pleomorphic adenoma"

2.4 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

A procura dos estudos foi organizada independentemente por dois revisores previamente calibrados (A.P.S.G e J.S.C) e por um terceiro revisor (A.P.V.S). Todos os títulos e resumos de trabalhos avaliados como elegíveis foram separados e, analisados completamente (TELLEMAN et al., 2012; POZZI et al., 2012; DURSUN et al., 2013).

O detalhamento da seleção dos estudos para revisão sistemática está representada na Figura 1, conforme recomendado na literatura (MOHER et al., 2009).

Figura 1 – Fluxograma dos estudos selecionados e excluídos para revisão sistemática



Fonte: Dados da pesquisa.

3 RESULTADOS

As pesquisas nas bases de dados revelaram 467 artigos (FIGURA 1). Uma revisão detalhada dos resumos e títulos permitiu a seleção de 52 artigos. Após análise dos critérios de inclusão 415 estudos foram excluídos. Um total de 52 estudos relacionados aos fatores de transformação maligna do adenoma pleomórfico foi considerado elegível (FIGURA1; APÊNDICE 1).

3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Em uma análise dos 52 estudos selecionados, 42 foram ensaios clínicos randomizados compreendidos no período de 2005 a 2015; destes, 34 estudos imunohistoquímicos, 9 estudos de biologia molecular, 2 estudos histológicos, somados a 7 relatos de caso.

3.2 DETALHAMENTO DA AMOSTRA

Na maioria dos relatos de caso, a quantidade de amostras ou pacientes varia em média de 35 a 50 pacientes, podendo em alguns artigos este número ser superior ou inferior. Os pacientes com 55 anos de idade, menor idade 18 anos e a maior idade 70 anos, na sua maioria do gênero feminino. A glândula parótida foi a localização anatômica onde se registraram o maior número de casos, seguida da região palatina. Quanto ao tratamento, a maioria dos pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica.

3.3 CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS

Dois estudos histológicos foram feitos. Um de verificação de aspectos histopatológicos (hialinização extensa, necrose e mitoses atípicas e células do tipo ductal e cordonal) e outro contagem de mastócitos.

3.4 IMUNO-HISTOQUÍMICA

Dentre as proteínas mais estudadas por ordem de maior frequência nos artigos encontramos: Bcl -2, p53, TP53, MUC-1, Ki-67, Metaloproteína (MT), MIB-1, c-erb-2, HMFG1, HMFG2, S-100, Bax, vantana, p63, actina, COX-2, hMLH1, hMSH2, ciclina E, CK, AE1/AE3, CK8, p16, FHIT, CDKN2A, citoqueratinas, α -SMA, HMGA2, MDM2, E-caderina, b-catenina, ciclina D1, PIN1, hBD-1, -2, -3, PreI, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-RA, PDGRR-alfa, hBD-2, hBD-3, IGF-I, XIAP, FGF-2, TGF β -1, Flg, CK-14, MCM-2, MMP, TIMP, ciclina A, PCNA, EGFR, HER-2/neu, calponina, HHF-35, qMSP.

3.5 BIOLOGIA MOLECULAR

A técnica mais descrita foi a Reação de Cadeia em Polimerase (PCR) em tempo real e Electroforese em gel desnaturante (DGGE). Dentre os genes avaliados estão: DNA aneuploides, HMGA2, IGF-1 sobre genes hBD1, hBD2, hBD3, DEFA 1/3, DEFA4, RNA de MMP e TIMP, TP53, p16INK4a, K-ras, H-ras, CTNNB1, 26 c-erbB2.

4 DISCUSSÃO

O adenoma pleomórfico é o tumor de glândula salivar mais comum (NEVES et al., 2009). É considerado um tumor benigno que pode sofrer transformação maligna para o carcinoma ex-adenoma pleomórfico (PRADO et al., 2006). A evidência para o desenvolvimento de malignidade em adenoma pleomórfico pode ser dado por critérios morfológicos, imuno-histoquímicos e por biologia molecular.

Segundo as avaliações de Ashkavandi e outros autores (2013), a presença de mastócitos (MC) não fez diferença estatisticamente significativa entre os grupos tumorais. Poucos estudos têm avaliado a infiltração de mastócitos nos tumores das glândulas salivares. Em 2009, Neve e outros autores pesquisaram sobre as alterações histológicas relacionadas com a transformação maligna; neste estudo foi observado que em 57 (53,7%) casos, apresentaram hialinização, e que cinco casos apresentaram hialinização extensa, três apresentaram marcação para p53, concordando com os achados de Auclair e Ellis (1996) e, de Altemani e colaboradores (2005), que consideraram a hialinização extensa um forte indício de transformação maligna em AP. O arranjo histológico das células dos tumores considerados positivos para p53 foram principalmente os tipos ductal (92%; 23) e cordonal (88%; 22).

Dentre as proteínas mais frequentes estudadas, verificadas por esta revisão sistemática, destacaram a Bcl2, p53, MUC-1, Ki-67 e MIB-1. Segundo Ferreira e outros autores (2014) o processo de apoptose em Adenoma Pleomórfico pode ser regulado pelas proteínas Bcl-2 correlacionada com outras proteínas. Dentro deste estudo foram encontradas alterações de equilíbrio, resultando na desregulação do processo de apoptose a partir da elevação expressão de Bcl-2, sugerindo então que esta proteína realmente pode estar envolvida na patogênese do Adenoma Pleomórfico.

Ainda segundo Ferreira e outros autores (2014) o gene supressor tumoral também está envolvido na regulação do ciclo celulares a apoptose. Viana e outros autores (2013) obtiveram expressividade do Bcl-2 na maioria dos tumores avaliados. Também foi evidenciada uma associação entre a metalotioneína (MT) e Bcl-2, o que sugere que a MT pode participar no controle de apoptose em Adenoma Pleomórfico de glândulas salivares.

Sugere-se que o papel do gene p53 é extinguir as células danificadas de uma população e que as células sem p53 pode adquirir o potencial para replicar com danos no DNA, levando assim a alteração maligna. Além disso, a perda da função da p53 associada com a regulação positiva de proteínas Bcl-2 pode dar uma maior potencial no crescimento celular e influenciar no comportamento tumoral. Nos estudos de Enghoefer e colaboradores (2008), não houve correlação entre p53 e Bcl-2, corroborando Ferreira e outros autores (2014) demonstraram que a influência de p53 não parece ser significativa na expressão da proteína Bcl-2 devido à coloração de p53 ser, ou totalmente ausente, ou apresentar em menos de 1% das células em todos os casos de adenoma pleomórfico.

O contrário foi observado no carcinoma ex-adenoma pleomorfo (CexAP), onde as taxas de positividade variaram 45,2-75%. Estes resultados sugerem grande impor-

tância do p53 na transformação maligna de adenoma pleomórfico. Porém no estudo de caso de Dyalram e outros autores (2012) esta expressão foi principalmente negativa. Enghoefer e colaboradores em 2008 observaram positividade para p53 em cinco tumores malignos e dois benignos de glândulas salivares. Soares e outros autores (2011) relataram que na maioria dos casos de adenoma pleomórfico e adenoma pleomórfico recidivante, houve uma negativa ou baixa expressão da p53 no núcleo das células tumorais, porém em adenoma pleomórfico transformados há uma positividade para p53.

Fernanda e outros autores (2015), Freitas e colaboradores (2005), em seus estudos dizem que a proteínas p53 e c-erb-2 parecem estar envolvidas no início das fases de transformação maligna de adenoma pleomórfico, e, por conseguinte, eles podem ser potencialmente úteis para o diagnóstico. Neve e outros autores (2009), relatam que houve positividade para a proteína p53 em 25 dos 106 casos estudados, representando 23,58% da amostra, ocorrendo marcação principalmente em células epiteliais ductais.

As mucinas (MUC-1) têm mostrado uma associação com o crescimento do tumor invasivo e/ou um mau prognóstico em doenças malignas epiteliais de uma variedade de órgãos. Porém nos estudos de Ferreira e outros autores (2014) o resultado foi contrário ao esperado. Porém também é citado que a MUC-1 é mais representativa em AP recorrente, o que demonstra grande potencial de malignidade. Segundo o estudo de Soares e outros autores (2011) a expressão de MUC-1 foi significativamente mais elevada em AP recorrentes com transformação maligna do que nos AP, o que sugere que esta proteína pode ser associada a recidiva.

Em todos os casos, a forte expressão de MUC-1 foi observada em lesões malignas (transformado), células epiteliais das estruturas ductais. As células mioepiteliais foram negativas em todos os casos. A MUC-1 é uma proteína detectada em vários tumores de glândulas salivares.

Segundo Santa e outros autores (2015) relata em seu artigo que a proteína (HMFG) e os anticorpos monoclonais (MoAbs) compreendem um conjunto de anticorpos contra o Mucina-1. No Hamada e colaboradores (2004) nenhum estudo dos 40 casos AP recorrentes não foram positivos para HMFG-1. Neste artigo, os autores afirmaram que apenas um caso AP recorrente foi positivo para HMFG-1. Estes resultados contrastam com os estudos de Santa e outros autores (2005) onde foi encontrado imunoexpressão para ambos os anticorpos em ambos compartimentos de células neoplásicas dos AP analisados.

Para investigar a proliferação de células de tumores, o Ki-67 é o marcador mais utilizado e tem sido associado a tumores de comportamento agressivo. No entanto, no estudo de Ferreira e outros autores (2014) os padrões de coloração nuclear foram esporádicos, negativos. Já no relato de caso de Sano em 2012, demonstrou positividade para o MIB-1, o clone do ki-67. Dyalram e colaboradores (2012) também em seu relato de caso demonstrou positividade em menos de 5% nas células epiteliais para este marcador. Na avaliação da coloração de Ki-67 com características clínicas da CexAP, feita por Zhu e colaboradores (2012), descobriram uma relação significativa com

idade e tipo de tumor, mas nenhuma relação com o gênero, o tamanho do tumor, ou localização.

Fernanda e outros autores (2015) relatam que o índice Ki-67 do adenoma pleomórfico e adenoma pleomórfico residual foram significativamente menores que CexAP. A Ki-67 é um marcador útil para o diagnóstico diferencial de AP e CexAP, até na fase invasiva precoce dentro CexAP, o índice Ki-67 pode fornecer critérios mais objetivos para distinguir as células atípicas sem potencial maligno dos focos carcinomatosas. De acordo com a capacidade de invasão de CexAP, os valores de Ki 67 foram maiores no carcinoma franca e minimamente invasiva em comparação com intracapsular. Ki-67 é um marcador viável de proliferação celular, que é a marca de transformação maligna e progressão. Em seus estudos, Freitas e outros autores (2005) também verificaram que Ki-67 foi demonstrada, predominantemente, em células luminiais de áreas benignas e malignas, significativamente mais no segundo.

Atualmente, é conhecido que a transformação maligna é acompanhada por instabilidade genômica (citogenética e / ou por citometria de aneuploidia). A análise do DNA provou ser um indicador de prognóstico útil para uma variável das neoplasias de glândulas salivares. Gallego e outros autores (2011) demonstraram positividade relacionada a presença de aneuploidia em amostras a partir do centro do tumor, enquanto que na área mais periférica o DNA demonstrou-se diplóide.

Persson e colaboradores (2009) estudou as consequências de amplificação e/ou fusão do gene HMGA2, a partir PCR quantitativo em 14 de tumores. E verificaram que não houve diferenças entre os níveis de expressão entre AP e CaexAP. Em 2009, Inverno e outros autores investigaram a expressão de alfa-defensinas humanas (DEFA) 1/3 e 4 em diferentes entidades tumorais de glândulas salivares no que diz respeito a malignidade. Comparando com o tecido saudável, a expressão do gene de DEFA 1/3 e 4 foi significativamente aumentada em todos os tumores, tendo apenas uma diminuição significativa em AP.

A expressão do gene diminuição da DEFA 1/3 e 4 sugere proteção ao AP de transformação maligna. Inverno e outros autores em 2012 verificaram *in vitro* a influência do Insulin-likeGrowthFactor (IGF) -1 sobre os genes relevantes para a oncologia hBD-1, hBD-2, hBD-3, DEFA 1 / 3 e DEFA 4. Após estimulação com IGF-1 a expressão de HBD-2 e HBD-3 foi reduzida significativamente. Os outros genes de interesse (DEFA 1 / 3, DEFA 4) não foram afetados ou foram apenas ligeiramente afetados por IGF-1.

O estudo molecular da p53 foi feito por Gedlicka e outros autores, em 2010, para avaliar o estado da p53 em AP e CexAP por meio de PCR e Electroforese em gel desnaturante (DGGE). Neste artigo sugere-se que perda ou mutação de p53 pode causar a transformação maligna, porém, não foi possível detectar mutações de p53 nem em tumores benignos da parótida nem malignos e, portanto, supor que p53 desempenha nenhum papel na transformação de AP de CexAP. O equilíbrio entre metaloproteínases de matriz (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs) está envolvido na morfogênese da glândula salivar normal, bem como em os mecanismos de invasão de tumores e metástases.

Zhang e outros autores (2009) analisaram o RNAm e a expressão das proteínas

de MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 em epitélio e estroma da AP e avaliar seus papéis. Seus resultados por meio de PCR em tempo real demonstraram que as MMPs e TIMPs foram significativamente maiores no estroma do que no epitélio na maioria dos pacientes. Estes resultados sugerem que o estroma pode ser a fonte primária de MMPs e tem um papel mais importante do que o epitélio ductal no comportamento biológico de adenomas pleomórficos.

Segundo Augello e colaboradores (2006) o papel crítico das diferentes alterações genéticas e epigenéticas, na carcinogênese tem sido reconhecido às vezes, alguns dos eventos mais importantes do transformação de células normais em células malignas envolvem mutações em genes que codificam para a família das proteínas (GIEHL, 2005) e o TP53 oncosupressor (PAPADAKI et al., 1996, STEELE et al., 1998), bem como o metilação do promotor do gene p16INK4a (DAS; SINGAL, 2004). Especificamente, para além da metilação de p16INK4a, o estudo mostrou tanto uma dupla mutação do gene TP53 ou mutação única do gene TP53 e H-ras.

Nos casos AP examinados, apenas o componente epitelial exibiram H-Ki-Ras mutações missense, TP53 mutação, e metilação do promotor de p16INK4a. As mutações H-Ki-Ras e TP53 e metilação do p16INK4a detectados ocorreram no componente epitelial do tumor. Substanciais evidências clínicas e experimentais alegam que alterações no gene TP53 e genes supressores de tumores e p16INK4a em oncogenes desempenham um papel fundamental na tumorigênese (SERRANO et al., 1996; BAZAN et al., 2002; IACOPETTA, 2003).

Alguns autores descreveram um percentual bastante elevado de mutações no gene TP53 em carcinomas de glândulas salivares, (66-22%) (PAPADAKI et al., 1996; ZHANG et al., 2004), enquanto o K-ras e H-ras mutações foram encontradas em 5-35% e 0-8% de salivar casos de carcinoma da glândula (YAMAMOTO et al., 1996; Yoo e Robinson, 2000). Augello e colaboradores (2006) nas suas análises constataram uma baixa taxa de H-Ras e mutações missense Ki-Ras em todos os tipos de tumores glândulas salivares estudados, o que sugere que os oncogenes RAS não podem ser envolvidos na evolução maligna do AP em carcinoma. Por outro lado, a frequência de mutações no TP53 e metilação do p16INK4a foi significativamente maior comparada com a de mutações de RAS. Além disso, observou-se a acumulação de alterações nestes genes em carcinomas de glândulas salivares.

Segundo Prado e outros autores (2006) a β -catenina é uma molécula de adesão celular associado com a invasão e metástases de carcinomas da cabeça e pescoço. Elevadas taxas de β -catenina foram vistas, principalmente, em dutos das glândulas salivares e em estruturas ductal nos adenomas e CexAP. O estudo demonstrou que a acumulação citoplásmica da molécula participa na transformação maligna do adenoma pleomórfico em carcinoma ex-adenoma pleomórfico. Foi observada uma diferença estatística na expressão β -catenina entre as glândulas salivares e grupos adenomas pleomórficos. O gene de β -catenina é o CTNNB1, que foi mapeado no cromossoma 3p21.

Muitos outros subgrupos genéticos e citogenéticos com as alterações e rearranjos clonais foram associados à transformação maligna de adenomas pleomórfico, tais

como anomalias do cromossomo 17 e p53 deleção gene 25, mutações no gene 26 c-erbB2, alterações na protooncogenes associado com c-myc, p21 ras e p53. A perda da aderência da molécula de β -catenina pode ser um entre muitos outros eventos no desenvolvimento do AP, e a acumulação citoplásmica da molécula pode tomar parte na transformação maligna desses adenomas.

5 CONCLUSÃO

Por meio desta revisão podemos concluir que não existe um único parâmetro que indique a transformação maligna do Adenoma Pleomórfico em CexAP, a proteína Ki-67 parecer ser o melhor marcador imuno-histoquímico e as mutações no gene TP53 são indicativos desta transformação.

REFERÊNCIAS

ANNIBALI, S. *et al.* Peri-implant marginal bone level: a systematic review and meta-analysis of studies comparing platform switching versus conventionally restored implants. **J Clin Periodontol.**, p.39, p.1097-1113, 2012.

ATIEH, M.A., IBRAHIM, H.M., ATIEH, A.H. Platform switching for marginal bone preservation around dental implants: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol.**, v.81, p.1350-1366, 2010.

BARBOSA, R.P.S. *et al.* Neoplasias malignas de glândulas salivares – estudo retrospectivo. **Revista Odonto Ciência**, Fac. Odonto/PUCRS, v.20, n.50, out-dez. 2005.

CARVALHO, A.C.P.B. **Estudo das características clínico-patológicas e da expressão dos elementos da via de sinalização EGFR/HER2-Akt-mTOR em adenomas pleomórficos e carcinomas ex-adenomaspleomórficos da glândula salivar**: sua relação com o prognóstico. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Porto, 2014.

DURSUM, E. *et al.* The Influence of Platform Switching on Clinical, Laboratory, and Image-Based Measures: A Prospective Clinical Study. **Clin Implant Dent Relat Res.**, 2013 mar 13.

FERREIRA, J.C.B. Adenoma pleomórfico de glândulas salivares menores: investigação do potencial neoplásico baseado na apoptose, atividade mucosecretora e proliferação celular. 2014. 71f. Dissertação (Mestrado em odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2014.

LAWALL, M.A. *et al.* Adenoma pleomórfico: relato de caso clínico. **Revista de**

- Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v.19, n.3, p.336-340, set-dez. 2007.
- LIMA, F.R. *et al.* Carcinoma epitelial-mioepitelial de parótida. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.38, n.4, p.268-269, out-nov-dez. 2009.
- MARIANO, F.V. *et al.* Cellular Proliferation Index between Carcinoma Ex-Pleomorphic Adenoma and Pleomorphic Adenoma. **Brazilian Dental Journal**, v.26, n.4, p.416-421, 2015.
- MOHER, D. *et al.* PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med** 2009; 6:e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.
- NEVES, J.C. *et al.* Estudo clínico-patológico de 106 adenomas pleomórficos de glândula salivar maior. **JBrasPatolMedLab.**, v.43, n.5, p.347-354, out. 2007.
- NEVES, J.C. *et al.* Expressão da proteína p53 em 106 adenomas pleomórficos de glândula salivar maior. **J BrasPatolMed Lab.**, v.45, n.4, p.305-311, ago. 2009.
- NEVILLE, B.W. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- OGAWA, A.I. *et al.* Neoplasias de Glândulas Salivares. **Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v.12, n.3, p.409-418, 2008.
- PRADO, R.F. Estudo comparativo morfológico e imuno-histoquímico da β – catenina em carcinomas ex-adenomaspleomorfos, adenomas pleomorfos e glândulas salivares. 2005. 121f. **Dissertação (Mestrado em Odontologia)** – Faculdade de odontologia de Bauru, São Paulo, 2005.
- PRADO, R.F.; TAVEIRA, L.A.A. Adenomopleomorfo e carcinoma ex-adenomopleomorfo: uma revisão clínica e morfológica. **Cienc. Odontol. Bras.**, v.9, n.4, p.18-26, out-dez. 2006.
- POZZI, A. *et al.* Clinical and radiological outcomes of two implants with different prosthetic interfaces and neck configurations: randomized, controlled, split-mouth clinical trial. **Clin. Implant. Dent. Relat. Res.**, 2012.
- SANTIAGO, M.J.G. *et al.* Tumor mixto maligno de glândulassalivales menores de paladar. **Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial**, v.8, n.2, p.64-72, 2012.
- SPEIGHT, P.M.; BARRETT, A.W. Salivaryglandtumours. **Oral Diseases**, v.8, p.229-240, 2002.

- TAKAHAMA JUNIOR, A.; ALMEIDA, O.P.; KOWALSKI, L.P. Neoplasias de parótida: análise de 600 pacientes atendidos em uma única instituição. **Braz. j. otorhinolaryngol.** (Impr.), São Paulo, v.75, n.4, p.497-501, ago. 2009.
- TAMGADGE, S. *et al.* Carcinoma ExPleomorphic Adenoma: Rare Malignant Salivary Gland Neoplasm. **Oral Hyg Health**, 2014.
- TARAKJI, B.; NASSANI, M.Z. Immunohistochemical expression of p21 in normal tissues of salivary gland, pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma (undifferentiated and adenocarcinoma types). **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.15, n.5, p.697-703, 2010 sep1.
- TARAKJI, B; KUJAN, O.; NASSANI, M.Z. Immuno histochemical Expression of p53 in Pleomorphic Adenoma and Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma. **Journal of Cancer Epidemiology**, 2010.
- TELLEMAN, G. *et al.* Impact of platform switching on inter-proximal bone levels around short implants in the posterior region; 1-year results from a randomized clinical trial. **JClinPeriodontol.**, v.39, p.688-697, 2012a.
- TELLEMAN, G. *et al.* Impact of Platform Switching on Peri-Implant Bone Remodeling around Short Implants in the Posterior Region, 1-Year Results from a Split-Mouth Clinical Trial. **Clin Implant Dent Relat Res.**, 2012b.
- UTUMI, E.R. *et al.* Adenoma pleomórfico em palato mole. **Rev Inst. Ciênc. Saúde**, v.27, n.1, p.77-80, 2009.
- VANDEWEGHE, S., DE BRUYN, H. A within-implant comparison to evaluate the concept of platform switching: a randomised controlled trial. **Eur J Oral Implantol.**, v.5, p.253-262, 2012.
- Yoo J, Robinson RA. H-ras gene mutations in salivary gland tumors. **Arch Pathol Lab Med.**, v.124 ,n.6, p.836-9, 2000.
- WELCH, V. *et al.* PRISMA-Equity Bellagio group. PRISMA-Equity extension: reporting guidelines for systematic reviews with a focus on health equity. **PLoS Med.**, v.9, p.1001-1333, 2012.

Data do recebimento: 14 de Junho de 2017

Data da avaliação: 10 de Julho 2017

Data de aceite: 24 de Agosto de 2017

1 Graduanda do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.

E-mail: anapatricia_bio@yahoo.com.br

2 Graduanda do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.

E-mail: joellanacosta@bol.com.br

3 Cirurgiã Dentista, Doutora em Odontologia, Professor Associado da Universidade de Pernambuco e do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.

E-mail: anapvsobral@yahoo.com.br

