



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO**

ISAÍAS QUEIROZ SOARES SILVA

**ANÁLISE DO PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO ENTRE O
CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO E ADENOMA PLEOMÓRFICO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

**LAGARTO
2020**

ISAÍAS QUEIROZ SOARES SILVA

**ANÁLISE DO PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO ENTRE O
CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO E ADENOMA PLEOMÓRFICO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho apresentado ao Departamento de Odontologia de Lagarto da Universidade Federal de Sergipe pelo discente Isaías Queiroz Soares Silva sob a orientação do Prof. Dr. Felipe Rodrigues de Matos como requisito para aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II e obtenção do título de bacharel em odontologia.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Felipe Rodrigues de Matos
(Orientador/Presidente)
Universidade Federal de Sergipe

Prof^a. Dr^a. Katharina Morant Holanda de Oliveira Vanderlei
(Examinadora)
Universidade Federal de Sergipe

MSc. Ingrede Tatiane Serafim Santana
(Examinadora)
Universidade Federal de Sergipe

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Ailton Soares Silva, meu amado pai, que com tanto empenho se dedicou à minha educação e criação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sobretudo.

Agradeço meu pai, irmão e madrasta por me assistirem durante toda a minha graduação.

Agradeço a minha querida mãe (In memorian) por todo o carinho e cuidado quando em vida. Amo-te e amar-te-ei eternamente.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Felipe Rodrigues de Matos pela paixão à academia.

À equipe de professores do DOL e do DESL que sempre estiveram dispostos.

Agradeço aos meus queridos amigos de turma. Sem vocês seria muito mais difícil.

À minha dupla, Ricardo Lima pela parceria durante toda a graduação.

A Danielle e Eloize que sempre estiveram juntas a mim em tudo. Obrigado.

Aos meus maldosos preferidos, Bruna, Carina, Carlos, Dani, Elo, Helo e Ricardo pelas risadas e por tanto amor durante toda a graduação. Vocês são presentes de Deus pra mim.

Aos funcionários do DOL, em especial às equipes da Central de Materiais e Esterilização e Recepção da Clínica-escola de Odontologia da UFS por estarem sempre dispostos, mesmo quando a situação não era das melhores.

Maiores agradecimentos a minha querida namorada, Dra. Carolina Ribeiro por estar comigo em todos os momentos.

Agradeço à minha igreja mãe, Primeira Igreja Batista de Buerarema pelas orações constantes.

Agradeço aos meus amigos da Catedral Batista de Lagarto por fazerem meus fins de semana mais leves.

Agradeço às minhas queridas primas, e agora colegas de profissão, Dra. Erica Lean-Hewitt e Dra. Thâmara Cristino por todo apoio material e intelectual.

Muito Obrigado!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À **Universidade Federal de Sergipe (UFS)**, em especial ao Departamento de Odontologia de Lagarto (DOL).

Ao **Departamento de Educação em Saúde de Lagarto (DESL)**.

RESUMO

ANÁLISE DO PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO ENTRE O CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO E O ADENOMA PLEOMÓRFICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Neoplasias de glândulas salivares são tema de grande debate científico devido à complexidade de diagnóstico e definição de tratamentos. Esta revisão se utilizou de 10 trabalhos selecionados do PubMed após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão por leitura integral com o objetivo de comparar o perfil imunohistoquímico do adenoma pleomórfico, que é o neoplasma benigno mais comum em glândulas salivares, e o carcinoma adenoide cístico, uma lesão maligna bastante comum que expressam características clínicas e histopatológicas semelhantes em áreas tubulares, porém prognóstico e tratamento diferentes. Os resultados dessa revisão apresentam uma grande expressão de citoqueratinas (CKs), principalmente CK14 marcando células luminais e não luminais em adenoma pleomórfico, enquanto apenas as células luminais de carcinomas adenoides císticos foram marcadas por CK14, além de α -SMA marcando células não mioepiteliais. Sendo assim, este estudo sugere dupla marcação utilizando os marcadores CK14 e α -SMA nas áreas tubulares dessas lesões para definição de diagnóstico mais preciso.

Palavras-chave: neoplasias de glândulas salivares; citoqueratinas; imunohistoquímica

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE BETWEEN ADENOID CYSTIC CARCINOMA AND PLEOMORPHIC ADENOMA: A LITERATURE REVIEW.

Salivary gland neoplasms are the subject of great scientific debate due to the complexity of diagnosis and definition of treatments. This review searched in selected papers from PubMed after the application of inclusion and exclusion criteria by full reading aiming to compare the immunohistochemical profile of pleomorphic adenoma, which is the most common benign neoplasm in salivary glands, and cystic adenoid carcinoma, a very common malignant lesion that express similar clinical and histopathological characteristics in tubular areas, but different prognosis and treatment. The results of this review show great expression of cytokeratins (CKs), mainly CK14 marking luminal and non-luminal cells in pleomorphic adenoma, while only luminal cells in adenoid cystic carcinoma express this protein, in addition to α -SMA marking myoepithelial cells in both lesions. Therefore, this study suggests double marking using the markers CK14 and α -SMA in the tubular areas of these lesions to define a more accurate diagnosis.

Keywords: salivary gland neoplasms; keratins; immunohistochemical

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Expressão de proteínas em adenoma pleomórfico e carcinoma adenoide cístico	24
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
3	OBJETIVO	19
4	METODOLOGIA	21
5	RESULTADOS	23
6	DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Neoplasias de glândulas salivares apresentam uma importante porcentagem nos tumores de cabeça e pescoço. Em especial, algumas lesões apresentam características clínicas, radiográficas e histopatológicas muito semelhantes, o que dificulta o seu diagnóstico e definição de tratamento e prognóstico. Algumas dessas lesões são malignas, com características agressivas e com grande potencial metastático, o que exige uma conduta mais radical em seu tratamento (BELTRAN *et al.*, 2006).

Dentre essas lesões, estão o adenoma pleomórfico, a lesão benigna mais frequente de glândulas salivares e o carcinoma adenoide cístico, uma das lesões malignas mais comuns (NEVILLE *et al.*, 2011).

A conduta clínica no tratamento de todas essas lesões se diferem, tendo em vista sua natureza benigna ou maligna, circunscrita ou invasiva, potencialmente metastática ou não, se há ou não invasão perineural, além das características do crescimento, sendo lento ou rápido. Tomando o adenoma pleomórfico como exemplo, há tumores com padrões mistos, podendo apresentar porções cribriformes, outras bastante celularizadas outras escassas em células. Tais condições dificultam o diagnóstico de uma lesão caso tenha sido feita uma biópsia incisional, por exemplo (NEVILLE *et al.*, 2011).

Contudo, tais tumores apresentam características moleculares diferentes. Cada molécula, quando quantificadas e expressas, apresentam diferentes fenótipos tumorais, definindo suas características macroscópicas e microscópicas. Com o advento das técnicas de imunohistoquímica, certas moléculas começaram a ser utilizadas como antígeno a fim de detectar certos tipos de células, proteínas e outras moléculas. As mais utilizadas são as citoqueratinas (CKs), vimentina (Vim), actina de músculo liso (SMA) e actina músculo específico (MSA). O uso da técnica da imunohistoquímica justifica a presença de tais tipos de células tumorais, seu nível de diferenciação e auxilia no diagnóstico e, posteriormente na conduta (DE ARAÚJO *et al.*, 2000).

Em decorrência da presença de células tumorais nessas lesões, utilizam-se os antígenos, tais como as CKs, filamentos intermediários de queratina presentes no

esqueleto celulares, norteadando o grau de diferenciação celular. Mas ainda não é claro o quão definitivo esta expressão se torna ao passo que há a apresentação dessas moléculas em cada tumor (DE ARAÚJO *et al.*, 2000).

Devido às semelhanças clínicas, imaginológicas e histopatológicas dessas duas lesões, um diagnóstico mais preciso e direcionado é extremamente importante. Patologistas podem lançar mão da utilização de técnicas de imunohistoquímica no auxílio desse diagnóstico mais acurado. Com isso, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura a respeito dos marcadores biológicos imunohistoquímicos em tumores de glândula salivar, verificando se há padrões distintos na expressão destes que diferencie o adenoma pleomórfico do carcinoma adenoide cístico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

Glândulas salivares frequentemente são acometidas por algum tipo de desordem que pode ser de origem inflamatória, infecciosa ou até mesmo neoplásica. Devido à variação de gravidade dessas doenças, investigação e conduta corretas frente a essas manifestações são necessárias. A forma mais grave desses acometimentos são as neoplasias, que são classificadas de diversas maneiras, podendo ser de acordo com sua benignidade ou malignidade, sua origem, sendo epitelial, mesenquimal ou mista ou até mesmo de acordo com sua localização, sendo em cavidade bucal ou nas glândulas salivares maiores. NEVILLE *et al.* (2011) afirmam que a incidência das neoplasias de glândulas salivares é bastante variável e que, a nível mundial, ela varia em torno de 6,5 casos a cada 100.000 pessoas. Dentre as manifestações neoplásicas mais comuns e graves estão o adenoma pleomórfico e o carcinoma adenoide cístico, tumores benigno e maligno respectivamente, que demandam de grande atenção no diagnóstico e definição de condutas clínicas (BELTRAN *et al.*, 2006; NEVILLE *et al.*, 2011).

O adenoma pleomórfico é o mais comum entre todos os tumores de glândulas salivares, especialmente em parótida, que se apresenta em 53% a 77% dos casos. Esta complexa lesão apresenta variações características histomorfológicas entre tumores e até mesmo em diferentes áreas de um mesmo tumor, tais como estruturas mioepiteliais e ductais, áreas cribriformes e sólidas. O adenoma pleomórfico é um tumor misto, com estruturas epiteliais, mioepiteliais e conjuntivas podendo apresentar padrões mixoides, condroides ou interstício mesenquimal com diversas manifestações no estroma (DARDICK *et al.*, 1996; NEVILLE *et al.*, 2011; ZHAN *et al.*, 2016).

Clinicamente, o adenoma pleomórfico se apresenta a partir de uma massa tumoral com aumento de volume, sem dor e de lento crescimento. Esta lesão é mais comum em indivíduos entre a 3ª e 5ª década de vida. Porém, pode se apresentar em qualquer idade e é mais comum em mulheres (DARDICK *et al.*, 1996; NEVILLE *et al.*, 2011; ZHAN *et al.*, 2016).

Ao exame microscópico, percebe-se que esta entidade pode se apresentar de diversas formas, sendo um grande desafio para o diagnóstico preciso. Há uma proliferação coordenada de células basais e mioepiteliais envolvendo estruturas ductais com estroma mixocondroide e/ou hialino na maioria dos adenomas

pleomórficos. Outros critérios diagnósticos que podem ser citados são: a formação de estruturas ductais, glandulares, semelhantes a ninhos celulares, cordões, com a presença de células plasmocitoides e fusiformes. Adenomas pleomórficos se apresentam, em sua maioria, como tumores encapsulados, bem circunscritos, pouco frequentemente infiltrativos com células luminais tumorais que, quando comparadas com células luminais normais, são pequenas, com pouco citoplasma e mais espaçadas entre si. Em contrapartida, células não luminais se manifestam com aparência variável, podendo ser fusiformes, arredondadas, poligonais ou angulares. A presença de células plasmocitoides é importante nessa entidade, pois outros tumores não as apresentam, tal como o carcinoma adenoide cístico (WENIG *et al.*, 1992; DARDICK, 1996; NEVILLE *et al.*, 2011).

Características específicas na sua arquitetura e na sua morfologia podem ser encontradas em estudos de microscopia óptica e eletrônica, além de estudo imunohistoquímico em glândulas salivares saudáveis. Em estudo histológico se percebe a grande quantidade de células luminais em um estroma escasso e células mioepiteliais não são detectáveis em ácinos ou ductos intercalares. Ao estudo imunohistoquímico, células basais marcam com CK 14 ao redor de ácinos e todos os ductos, células mioepiteliais marcam com actina músculo específico (MSA) enquanto as células basais são negativas para esta marcação. Ao microscópio eletrônico, células mioepiteliais apresentam miofilamentos com processos alongados rodeando ácinos adjacentes, além de estarem presentes junto aos ductos estriados e excretórios (DARDICK, 1996; CONCHA GOMEZ, 2015).

No estudo imunohistoquímico do adenoma pleomórfico, a literatura afirma uma predileção de algumas citoqueratinas por células luminais em detrimento das células não luminais. Em contrapartida, as células não luminais em adenomas pleomórficos apresentaram maior marcação por vimentina. Células epiteliais que revestem as estruturas ductais se apresentam positivas para CKs 3, 6, 7, 10, 11, 13 e 16 enquanto as células mioepiteliais tumorais expressam vimentina, S100, actina músculo liso e GFAP (DRAEGER *et al.*, 1991; DE ARAÚJO E DE SOUSA, 1996; ENESCU *et al.*, 2014; CONCHA GOMEZ, 2015).

Devido às semelhanças histológicas e clínicas, e processos de diferenciação similares, o adenoma pleomórfico faz diagnóstico diferencial com o carcinoma

adenóide cístico, carcinoma epitelial-mioepitelial, mioepitelioma, carcinoma ex-adenoma pleomórfico, carcinoma mucoepidermoide, schwannoma, mixoma e histiocitoma fibroso maligno. Da mesma maneira, o carcinoma adenóide cístico apresenta diagnóstico diferencial com o adenoma pleomórfico, adenocarcinoma polimorfo de baixo grau, carcinoma epitelial-mioepitelial, adenoma de células basais, carcinoma basaloide escamoso, carcinoma de ductos salivares, carcinoma indiferenciado de pequenas células e adenoma canalicular (DARDICK 1996; CONCHA GOMEZ, 2015).

Ultraestruturalmente, quando peças de adenoma pleomórfico são levadas a microscópio eletrônico, percebe-se células luminais contendo grânulos de secreção rodeadas por células não luminais de formatos variados separadas por espaço intercelular rico em lâmina basal, colágeno, elastina e glicosaminoglicanos. Com a expansão dos espaços intercelulares, esses espaços são descritos como zonas mixoides. Células basais e seus processos apresentam grande quantidade de tonofilamentos, principalmente as que rodeiam porções mixoides. Apenas aproximadamente 50% dos adenomas pleomórficos apresentam a expressão de actina músculo específico em estudo imunohistoquímico, o que o estudo ultraestrutural corrobora, uma vez que pouco frequentemente as células não luminais apresentam miofilamentos. O carcinoma adenóide cístico compartilha características celulares ultraestruturais com o adenoma pleomórfico. Entretanto, as células luminais se apresentam lado a lado umas das outras e contém microvilosidades que se projetam em direção ao lúmen, característica marcante nessa entidade tumoral (DARDICK, 1996).

O carcinoma adenóide cístico é uma das lesões malignas mais comuns em glândulas salivares. 40% a 45% dos carcinomas adenóides císticos são em glândulas salivares menores com predileção do palato. De todas as lesões malignas em glândulas salivares os carcinomas adenóides císticos acometem de 11% a 17% a glândula submandibular, representando a lesão maligna de maior prevalência, 8% a 15% a glândula sublingual e apenas 2% a glândula parótida. Os carcinomas adenóides císticos acometem com maior prevalência adultos, com baixa diferença de proporção entre sexos. De natureza agressiva, o carcinoma adenóide cístico apresenta prognóstico ruim, capacidade metastática em sítios distantes, invasão

perineural e alta taxa de recidiva (NIKITAKIS *et al.*, 2004; BELTRAN *et al.*, 2006; NEVILLE *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2012).

Clinicamente, o carcinoma adenoide cístico se apresenta a partir de uma massa tumoral com aumento de volume, geralmente doloroso e de crescimento lento e, quando afeta a glândula parótida, pode causar danos ao nervo facial, levando à paralisia e/ou parestesia das áreas inervadas por este nervo. Ao exame de imagem, o carcinoma adenoide cístico se apresenta como uma massa tumoral com grande capacidade de destruição óssea à periferia deste (NEVILLE *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2012).

Ao exame microscópico, nota-se uma grande proliferação de células luminais e mioepiteliais formando espaços pseudocísticos, áreas tubulares, ilhas ou lençóis. A predominância dessas características fornece informação para a subclassificação desse tumor, que pode apresentar três principais padrões: cribriforme, sólido e tubular. O mais comum, o cribriforme, é composto por espaços pseudocísticos envoltos por células luminais ovoides ou semelhantes a cubos, com citoplasma eosinofílico e núcleo arredondado ou angulado. Em contrapartida, as células não luminais – mioepiteliais – apresentam citoplasma claro e cromatina homogênea e se encontram ao redor do conjunto de células luminais. Os espaços pseudocísticos podem-se encontrar vazios, com material mucoso ou hialinizado, eosinofílico ou levemente basofílico. O padrão tubular se apresenta com células luminais ovoides ou cuboides, com citoplasma eosinofílico e núcleo arredondado ou angulado com células mioepiteliais à sua volta formando pequenos ductos ou túbulos envoltos por um estroma hialino. Devido à sua tendência à invasão perineural, presente em aproximadamente 57% dos carcinomas adenoides císticos, é possível encontrar feixes de nervos envoltos por células tumorais (DE ARAÚJO *et al.*, 2001; NEVILLE *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2012).

Apesar de serem tumores bastante distintos, um benigno e outro maligno com diferentes trajetórias clínicas, o adenoma pleomórfico e o carcinoma adenoide cístico compartilham inúmeras características histopatológicas semelhantes. Autores afirmam que essas duas entidades apresentam áreas cribriformes com proliferação anormal de células mioepiteliais e ductais com a presença de conteúdo amorfo em suas cavidades pseudocísticas. Células pleomórficas são comuns nessas duas

entidades e a proporção entre células e conteúdo estromal é bastante variável. As células tumorais podem ser anguladas, fusiformes, globosas ou quadrangulares e, juntas, podem formar estruturas ductais e/ou císticas, cordões ou até mesmo ilhotas. Preenchendo as cavidades pseudocísticas, pode ser encontrado material hialino, mixoide e mucoide basofílico (DE ARAÚJO *et al.*, 2001; NEVILLE *et al.*, 2011; CONCHA GOMEZ, 2015).

Após estudos imunohistoquímicos do carcinoma adenoide cístico, a literatura afirma uma interação comum de CKs 5, 7 e actina de músculo liso (SMA) com células luminais, enquanto há uma marcação presente de actina músculo específica (MSA) em células mioepiteliais desta lesão (NEVILLE *et al.*, 2011; DE ARAÚJO E DE SOUZA, 1996; DE ARAÚJO *et al.*, 2000).

A utilização de técnicas de imunohistoquímica tem trazido grandes descobertas nos estudos das lesões tumorais em glândulas salivares. O uso de diversas moléculas, denominadas anticorpos, tem sido feito para identificar e classificar inúmeros neoplasias, elencando suas diferenças e semelhanças. Como grande exemplo, as citoqueratinas (CKs) presentes no citoesqueleto de células epiteliais são vastamente utilizadas para identificar a origem dos tumores epiteliais e mistos. As citoqueratinas são um subtipo de filamentos intermediários que se polimerizam formando uma rede intracelular que, com o análogo anticorpo monoclonal servindo de marcador, expressa a histogênese do tumor em questão. Aproximadamente 20 tipos de CKs já foram identificadas e divididas em dois grupos, CKs tipo I, compostas pelas CKs 1 a 9 com natureza básica e as CKs tipo II, CKs 10 a 20 de natureza ácida. Devido à sua presença em grande quantidade em tecidos específicos, além da preservação da sua integridade e fidelidade de expressão e antigenicidade, as citoqueratinas são amplamente utilizadas no diagnóstico de lesões epiteliais. (GUSTAFSSON, VIRTANEN E THORNELL, 1988; NIKITAKIS *et al.*, 2004; ALMEIDA JR, 2004; CURY, 2008).

O perfil imunohistoquímico de glândulas salivares normais varia de acordo com o tipo celular investigado. Sabe-se que o parênquima glandular se divide em porção secretora formada pelos ácinos serosos e mucosos e pela porção condutora que é o sistema de ductos. As células acinares apresentam marcação para diferentes tipos de citoqueratinas (CKs) como as CK 7, 8 e 19 e ácido periódico-Schiff (PAS), enquanto

as células basais marcam CK19 e 18. As células mioepiteliais expressam CKs 14, 17 e 19 além de marcadores específicos, tais como S100, actina músculo liso (SMA) e calponina, por exemplo (CONCHA GOMEZ, 2015).

3 OBJETIVO

3 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura a respeito dos marcadores biológicos imunohistoquímicos em tumores de glândula salivar, verificando se há padrões distintos na expressão destes que diferencie o adenoma pleomórfico e carcinoma adenoide cístico.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

Os registros foram buscados na base de dados eletrônica PubMed como fonte de estudos primária. Uma busca manual por meio da análise das referências dos artigos elegíveis foi também efetuada.

A pesquisa foi realizada pelo autor desse trabalho utilizando os descritores que foram buscados nas bases de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings). Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram empregados para potencializar a estratégia de pesquisa por meio das combinações "salivary gland neoplasms"[All Fields] AND ("keratins"[All Fields] OR "sma"[All Fields]). A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida em julho de 2018. Os registros obtidos foram revisados e os duplicados foram removidos.

A seleção dos estudos foi realizada através de sua leitura integral. Estudos que não estavam relacionados com o tema, estudos de relato de caso, resumos de congressos, relatos de experiência, livros e/ou capítulos de livros foram eliminados.

Inicialmente, 36 trabalhos foram selecionados considerando o estudos dos neoplasmas benignos e malignos em glândulas salivares, os padrões morfológicos destas entidades e a interação dos marcadores imunohistoquímicos. Estudos que não apresentavam conteúdo referente às lesões adenoma pleomórfico e carcinoma adenoide cístico, tão como a ausência de resultados de estudos imunohistoquímicos com citoqueratinas e SMA foram excluídos deste trabalho. Após a aplicação destes critérios, 10 estudos foram selecionados para utilização nesse trabalho.

Os dados foram extraídos e expostos em tabela e em descrição de resultados que compunham: identificação do artigo (autor, ano de publicação); lesões avaliadas; avaliação pelo método da imunohistoquímica; presença dos marcadores actina músculo liso, actina músculo específico, vimentina, e citoqueratinas 7, 8, 10, 13, 14, 17, 18 e 19 e exposto em tabela (tabela 1).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

DE ARAÚJO *et al.* (2001) afirmam que, em carcinomas adenoides císticos, as células luminais apresentam citoplasma eosinofílico com células mioepiteliais rodeando espaços pseudocísticos. As células periféricas das ilhas cribriformes apresentam citoplasma claro e cromatina homogênea. Os espaços pseudocísticos, por sua vez, apresentam-se vazios ou com material eosinofílico ou basofílico amorfo. Ao estudo imunohistoquímico, as células luminais apresentaram marcação para as CKs 7, 8, 14 e 19, enquanto as células mioepiteliais não apresentaram marcação para citoqueratinas. O estudo de BELTRAN *et al.* (2006) constatou forte marcação de SMA em células mioepiteliais de 100% dos carcinomas adenoides císticos estudados, assim como CHEN *et al.* (2002).

DE ARAÚJO E SOUSA (1996) afirmam que os adenomas pleomórficos se apresentam do tipo celular com componentes hialinos e mixoides. CKs 7, 8, 18 e 19 marcaram as células luminais. Entretanto CKs 10 e 13 não foram expressas nessas células e CK 14 se expressou muito pouco. Células plasmocitoides e hialinas marcaram para as CKs 7, 8, 13, 14, 18 e 19, porém a marcação não foi uniforme e células poligonais marcaram apenas CK 14, enquanto ilhotas epidermoides nas áreas centrais marcaram CK 10 e nas áreas periféricas marcaram CK 14. Quanto ao carcinoma adenoide cístico, Todos os 4 casos apresentaram células luminais marcadas com as CKs 7, 8, 14, 18, e 19. As células não luminais não marcaram CKs.

DE ARAÚJO *et al.* (2000) indicam a marcação em adenoma pleomórfico de CKs 7, 8, 14 e 19 em células luminais. As células não luminais apresentaram marcação para CK 14 e vimentina. Células plasmocitoides apresentaram marcação para CKs 7, 8, 14, 19 e vimentina. Células fusiformes marcação apenas para vimentina. Quanto ao carcinoma adenoide cístico, as células luminais apresentaram marcação para CKs 7, 8, 14 e 19, enquanto as células mioepiteliais apresentaram marcação para vimentina e SMA.

DAEGER *et al.* (1991) estudaram a marcação do adenoma pleomórfico, no qual identificaram marcação para CKs 7, 8, 18 e 19 em células luminais, enquanto as células não luminais apresentaram marcação para CKs 13 e 14. ENESCU *et al.* (2014) afirmaram que 100% dos adenomas pleomórficos apresentaram marcação para SMA.

Quanto ao carcinoma adenoide cístico, GUAN *et al.* (2015) afirmaram marcação para vimentina e SMA em miofibroblastos, enquanto GUSTAFSSON, VIRTANEN E THORNELL (1988) apresentaram marcação para CKs 7, 8, 17, 18 e 19 ao passo que as células não luminais apresentaram marcação para vimentina e CKs 7, 8, 17 e 19. NIKITAKIS *et al.* (2004) afirmam que 100% das lesões apresentaram marcação para CK7 e apenas 1 das 25 lesões apresentou marcação para CK20.

Tabela 1 - Expressão de proteínas em adenoma pleomórfico e carcinoma adenoide cístico.

		Adenoma Pleomórfico	Carcinoma Adenoide Cístico			
DE ARAÚJ O <i>et al.</i> , 2001	CK7	NÃO AVALIADO	+			
	CK8	NÃO AVALIADO	+			
	CK14	NÃO AVALIADO	+			
	CK19	NÃO AVALIADO	+			
BELTR AN <i>et al.</i> , 2006	SMA	NÃO AVALIADO	++			
CHEN, <i>et al.</i> 2012	SMA	NÃO AVALIADO	+			
DE ARAÚJ O E DE SOUSA, 1996		Células luminais	Células não luminais	Células plasmoc itoides de hialinas	Células luminais	Células não luminais
	CK7	+	-	+	+	-
	CK8	+	-	+	+	-
	CK10	-	-	-	-	-
	CK13	-	-	+	-	-
	CK14	+/-	+	+	+	-
	CK18	+	-	+	+	-
CK19	+	-	+	+	-	
DE ARAÚJ O <i>et al.</i> , 2000		Células luminais	Células não luminais	Células plasmoc itoides	Células luminais	Células não luminais
	CK7	+	-	+	+	-
	CK8	+	-	+	+	-
	CK13	-	-	-	-	-
	CK14	+	+	+	+	-
	CK19	+	-	+	+	-
	Vim	-	-	+	-	+
SMA	-	+	-	-	+	

		Células Luminai s	Células não luminais		
DRAEG Er <i>et al.</i> , 1991	CK7	+	-	NÃO AVALIADO	
	CK8	+	-	NÃO AVALIADO	
	CK18	+	-	NÃO AVALIADO	
	CK19	+	-	NÃO AVALIADO	
	CK13	-	+	NÃO AVALIADO	
	CK16	+	-	NÃO AVALIADO	
	CK14	-	+	NÃO AVALIADO	
	SMA	-	-	NÃO AVALIADO	
	Viment ina	-	-	NÃO AVALIADO	
ENESC U <i>et al.</i> , 2014	SMA		+	NÃO AVALIADO	
GUAN <i>et al.</i> , 2015	Viment ina		+	NÃO AVALIADO	
	SMA		++	NÃO AVALIADO	
GUSTA FSSON, VIRTAN EN E THORN ELL, 1988	CK7	NÃO AVALIADO		Células luminais +	Células não luminais +
	CK8	NÃO AVALIADO		+	+
	CK18	NÃO AVALIADO		+/-	+
	CK19	NÃO AVALIADO		+	+
	Vim	NÃO AVALIADO		-	+
NIKITA KIS <i>et al.</i> , 2014	CK7	NÃO AVALIADO		+	
	CK20	NÃO AVALIADO		-	

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Neoplasias de glândulas salivares apresentam uma importante parte das lesões de cabeça e pescoço. O estudo clínico, morfológico, histopatológico e imunohistoquímico dessas lesões é bastante importante devido à complexidade da natureza das lesões e suas implicações à qualidade de vida do indivíduo. Devido às semelhanças histológicas e clínicas, e processos de diferenciação similares, o adenoma pleomórfico apresenta diagnóstico diferencial com o carcinoma adenoide cístico, lesão de natureza maligna que também acomete glândulas salivares. Com base no perfil imunohistoquímico, pode-se diferenciar essas duas lesões com mais clareza, apesar da expressão de certos marcadores ser complexa (DE ARAÚJO E DE SOUSA, 1996; GUSTAFSSON, VITAMINA E THORNELL, 1988; NIKITAKIS *et al.*, 2004; CONCHA GOMEZ, 2015).

Baseando-se na observação dos resultados deste estudo, as células luminais do adenoma pleomórfico apresentam forte marcação para CK7, como afirmam DE ARAÚJO E SOUSA (1996), DE ARAÚJO *et al.* (2000) e DRAEGER *et al.* (1991). A citoqueratina 7 é uma proteína encontrada em epitélio de revestimento, em ductos de glândulas e no endotélio. Essa queratina pode ser encontrada tanto em tecidos saudáveis quando em células neoplásicas, determinando a origem destas lesões. NIKITAKIS *et al.*, (2004) afirmam em seus trabalhos que CK7 marca as células luminais dos carcinomas adenoides císticos focalmente, corroborando com os resultados de GUSTAFSSON, VITANEN E THORNELL (1998).

Em contrapartida, DE ARAÚJO E DE SOUSA (1996) e DRAEGER *et al.* (1991) afirmam que apenas CK14 se expressa em células mioepiteliais e basais desse tumor, principalmente em células não luminais que rodeiam as formações ductais. Curiosamente, DE ARAÚJO *et al.* (2000) afirma que a CK14 sempre é expressa em células não luminais de glândulas salivares saudáveis e que, em tumores, ela é mais frequentemente expressa em células luminais do que em células mioepiteliais e sugere que esse marcador não deve ser utilizado para fins de definição de diferenciação epitelial. Contudo, α -SMA também exerce uma importante função na

identificação dessas células (DRAEGER *et al.*, 1991; DE ARAÚJO *et al.*, 2000, DE ARAÚJO *et al.*, 2001; DE ARAÚJO E SOUSA 1996; DE ARAÚJO *et al.*, 1994).

Um achado interessante no estudo de CHEN *et al.*, (2012) afirma que células mioepiteliais positivas para α -SMA em carcinoma adenoide cístico tendem a se diferenciar em células semelhantes a células de Schwann (*Schwann-like cells*) e está diretamente ligado à característica de invasão perineural presente nessa lesão maligna, o que não é encontrado no adenoma pleomórfico, porém esse mecanismo ainda segue desconhecido.

O estudo de α -SMA em lesões neoplásicas benignas e malignas elucidam o papel deste marcador na morfodiferenciação e histogênese destes tumores. A α -SMA é uma ubiquitina contrátil responsável por mobilidade celular e pode ser muito útil no detalhamento do papel das células mioepiteliais na gênese de tumores em glândulas salivares, além conhecidas por modular o potencial crescimento invasivo e maligno de lesões. α -SMA também é utilizada para a identificação de miofibroblastos (DARDICK *et al.*, 1996; CHEN *et al.*, 2012) .

MAHALAKSHMI *et al.* (2018) estudaram a expressão de α -SMA em neoplasmas de glândulas salivares e os resultados corroboram com os resultados de CHEN *et al.* (2012) e BELTRAN *et al.* (2006) quando há a afirmação de que células mioepiteliais marcaram fortemente para α -SMA em zonas periféricas a ductos e áreas cribriformes em carcinoma adenoide cístico. Há estudos que afirmam que células mioepiteliais participam na formação de áreas ductais devido à secreção de lamininas e integrinas que exercem efeito de polarização celular (MAHALAKSHMI *et al.*, 2018; BELTRAN *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2012).

O estudo DE ARAÚJO *et al.* (2000) descreve características imunohistoquímicas de porções tubulares dos tumores adenoma pleomórfico e carcinoma adenoide cístico que podem definir uma combinação de marcadores moleculares importantes para o diagnóstico seguro dessas lesões. Padrões de imuno marcação de CK14 e α -SMA demonstraram que há uma preferência de CK14 para células luminais e não luminais em adenoma pleomórfico, enquanto essa proteína só marca para células luminais do carcinoma adenoide cístico. Esse padrão de marcação elucidaria a diferenciação do diagnóstico uma vez que o adenoma

pleomórfico expressa células não luminais plasmocitoides em formando lençóis, enquanto o carcinoma adenoide cístico apresenta células não luminais revestindo estruturas ductais.

DARDICK (1996) afirma em estudos que, ultraestruturalmente, o adenoma pleomórfico apresenta células basais com grande quantidade de tonofilamentos, o que corrobora com DE ARAÚJO *et al.* (2000) quando afirma-se a marcação de CK14 nessas áreas. Adenomas pleomórficos apresentam a expressão de α -SMA em estudo imunohistoquímico, o que o estudo ultraestrutural corrobora, uma vez que pouco frequentemente as células não luminais apresentam miofilamentos que são sensíveis à marcação com α -SMA. O carcinoma adenoide cístico compartilha características celulares ultraestruturais com o adenoma pleomórfico. Entretanto, as células luminais se apresentam lado a lado umas das outras e contém microvilosidades que se projetam em direção ao lúmen, característica marcante nessa entidade tumoral (DARDICK, 1996; DE ARAÚJO *et al.*, 2000).

Assim, a utilização de dupla marcação com CK14 e α -SMA pode ser uma boa opção para diferenciação imunohistoquímica entre adenoma pleomórfico e carcinoma adenoide cístico em áreas tubulares, uma vez que o adenoma pleomórfico marca CK14 em ambas as células não luminais e células luminais enquanto o carcinoma adenoide cístico não marca CK14 em células não luminais, restando a marcação de α -SMA para células não luminais de carcinoma adenoide cístico (DARDICK, 1996; DE ARAÚJO *et al.*, 2000).

Devido ao caráter inicial dessa pesquisa, sugere-se que novos estudos sejam realizados com o objetivo de enriquecer a discussão sobre esse assunto e determinar um protocolo mais definido sobre o diagnósticos dessa lesão utilizando essas proteínas.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados e discussão previamente apresentada, conclui-se que a utilização da técnica da imunohistoquímica para estudo da expressão de citoqueratina 14 e α -SMA em adenoma pleomórfico e carcinoma adenoide cístico aliadas aos exames clínico e imaginológico podem definir um diagnóstico mais preciso e com um custo diminuído considerando outras técnicas de estudos microscópicos. Para tanto, outros estudos mais abrangentes são recomendados a fim de completar o conhecimento aqui aplicado.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA JR, Hiram Larangeira de. Citoqueratinas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 2, p. 135-145, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000200002>. Acesso em 30 de jul. 2018.
- BELTRAN, David et al. Selective immunohistochemical comparison of polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 64, n. 3, p. 415-423, 2006. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.joms.2005.11.027>. Acesso em: 30 de jul. 2018.
- CHEN, Wei et al. Investigation of myoepithelial cell differentiation into Schwann-like cells in salivary adenoid cystic carcinoma associated with perineural invasion. **Molecular medicine reports**, v. 6, n. 4, p. 755-759, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1003>. Acesso em: 30 de jul. 2018.
- CONCHA GÓMEZ, Camila Andrea et al. Expressão de proteínas relacionadas à diferenciação do ducto intercalado em neoplasias de glândula salivar: estudo imunoistoquímico. 2015. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/289535>. Acesso em 21 de mai. 2020.
- CURY, Sérgio Elias Vieira. **Expressão imunoistoquímica das citoqueratinas 7 e 8 em carcinomas epidermóides de assoalho bucal**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://doi.org/10.11606/T.23.2008.tde-09042009-122159>. Acesso em 03 de abr. 2020.
- DARDICK, Irving. **Color atlas/text of salivary gland tumor pathology**. Igaku-Shoin Medical Publishers, 1996.
- DRAEGER, ANNETTE et al. Cytokeratins, smooth muscle actin and vimentin in human normal salivary gland and pleomorphic adenomas: Immunohistochemical studies with particular reference to myoepithelial and basal cells. **Apmis**, v. 99, n. 1-6, p. 405-415, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1991.tb05169.x>. Acesso em: 31 de jul 2019.
- DE ARAÚJO, Vera Cavalcanti et al. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of salivary gland tumors. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, v. 8, n. 3, p. 195-202, 2000. Disponível em: <http://doi.org/10.1097/00129039-200009000-00005>. Acesso em: 31 de jul. 2018.
- DE ARAÚJO, Vera Cavalcanti; CARVALHO, Yasmin Rodarte; DE ARAÚJO, Ney Soares. Actin versus vimentin in myoepithelial cells of salivary gland tumors: A comparative study. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology**, v. 77, n. 4, p. 387-391, 1994. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(94\)90201-1](https://doi.org/10.1016/0030-4220(94)90201-1). Acesso em: 31 de jul. 2018.
- DE ARAÚJO, V. C.; DE SOUSA, S. O. M. Expression of different keratins in salivary gland tumours. **European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology**, v. 32, n. 1, p.14-18, 1996. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(95\)00052-6](https://doi.org/10.1016/0964-1955(95)00052-6). Acesso em: 31 de jul. 2018.
- ENESCU, Aurelia et al. E-cadherin and α -SMA expression in the epithelial-mesenchymal transition of salivary glands pleomorphic adenomas. **Romanian journal of morphology and embryology= Revue roumaine de morphologie et embryologie**, v. 55, n. 4, p. 1383-1387, 2014. Acesso em 29 de jul. 2018.

GUSTAFSSON, Hans; VIRTANEN, Ismo; THORNELL, Lars-Eric. Expression of cytokeratins and vimentin in salivary gland carcinomas as revealed with monoclonal antibodies. **Virchows Archiv A**, v. 412, n. 6, p. 515-524, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00844287> Acesso em 31 de jul. 2018.

NEVILLE, Brad. **Patologia oral e maxilofacial**. Elsevier Brasil, 2011.

NIKITAKIS, Nikolaos G. et al. Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumors. **Modern Pathology**, v. 17, n. 4, p. 407-415, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800064> Acesso em: 31 de jul. 2018.

RAVI, Mahalakshmi et al. Expression of α -smooth muscle actin in benign and malignant salivary gland tumors: An immunohistochemical study. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 61, n. 4, p. 479, 2018. Disponível em http://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_482_17. Acesso em 24 de jul. 2020.

ZHAN, Kevin Y. et al. Benign parotid tumors. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 49, n. 2, p. 327-342, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2015.10.005>. Acesso em 15 de nov. 2019.