

## CARCINOMA EX ADENOMA PLEOMORFO: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Talita Schmidt Ramos da Silva<sup>1</sup>

Ranikele de Fátima Fogaça<sup>2</sup>

Raphael César Kaiser Galvão<sup>3</sup>

**RESUMO:** O adenoma pleomórfico (AP). é a neoplasia benigna mais comum das glândulas salivares, representando cerca de 60% dos casos, com predileção pela glândula parótida e maior incidência em mulheres entre 30 e 60 anos. Apesar de seu crescimento lento e natureza assintomática, destaca-se pela possibilidade de transformação maligna em carcinoma ex-adenoma pleomórfico, associada a alterações genéticas acumulativas. Fatores como predisposição genética, tabagismo e exposição à radiação podem estar envolvidos na etiopatogenia da doença. O diagnóstico é confirmado por punção aspirativa por agulha fina (PAAF)., sendo que exames de imagem como ultrassonografia e tomografia auxiliam na avaliação inicial. O tratamento padrão é cirúrgico, e a excisão com margens de segurança é fundamental para evitar recidivas, que podem alcançar até 45% dos casos. Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)., analisando 32 artigos publicados entre 2015 e 2025. A análise revelou ampla variabilidade clínica e histológica do AP e ressaltou a importância de um diagnóstico preciso para evitar complicações. A literatura recente aponta o uso de biomarcadores moleculares, como PLAG1 e HMGA2, como ferramentas promissoras no diagnóstico diferencial e na predição prognóstica. Diante da possibilidade de transformação maligna, ainda que rara, é essencial um acompanhamento pós-operatório rigoroso. A incorporação de novas abordagens moleculares pode aprimorar o manejo clínico e proporcionar tratamentos mais personalizados e eficazes.

**Palavras-chave:** Adenoma pleomórfico. Glândulas salivares. Neoplasia benigna. Transformação maligna. Exames de imagem. Biópsia.

3912

**ABSTRACT:** Pleomorphic adenoma (PA) is the most common benign neoplasm of the salivary glands, accounting for approximately 60% of cases, with a predilection for the parotid gland and a higher incidence in women between 30 and 60 years of age. Despite its slow growth and asymptomatic nature, it is notable for the possibility of malignant transformation into carcinoma ex-pleomorphic adenoma, associated with cumulative genetic alterations. Factors such as genetic predisposition, smoking, and radiation exposure may be involved in the etiopathogenesis of the disease. Diagnosis is confirmed by fine-needle aspiration biopsy (FNAB), with imaging tests such as ultrasound and CT assisting in the initial evaluation. The standard treatment is surgical, and excision with safe margins is essential to prevent recurrence, which can reach up to 45% of cases. This study conducted an integrative literature review using the Virtual Health Library (VHL), analyzing 32 articles published between 2015 and 2025. The analysis revealed wide clinical and histological variability in PA and highlighted the importance of an accurate diagnosis to avoid complications. Recent literature points to the use of molecular biomarkers, such as PLAG1 and HMGA2, as promising tools in differential diagnosis and prognostic prediction. Given the possibility of malignant transformation, although rare, rigorous postoperative monitoring is essential. The incorporation of new molecular approaches can improve clinical management and provide more personalized and effective treatments.

**Keywords:** Pleomorphic adenoma. Salivary glands. Benign neoplasm. Malignant transformation. Imaging studies. Biopsy.

<sup>1</sup>Aluna do curso de Odontologia, Faculdade FANORTE de Cacoal.

<sup>2</sup>Aluna do curso de Odontologia, Faculdade FANORTE de Cacoal.

<sup>3</sup>Orientador do curso de Odontologia, Faculdade FANORTE de Cacoal.

## I INTRODUÇÃO

As glândulas salivares são estruturas exócrinas responsáveis pela produção e secreção da saliva, fundamental para a lubrificação, digestão inicial dos alimentos e proteção da mucosa oral. Classificam-se em glândulas salivares maiores, parótida, submandibular e sublingual, e menores, estas últimas disseminadas por toda a cavidade oral e regiões adjacentes (CARVALHO, 2014). A parótida é a maior e mais volumosa dessas glândulas, localizada anatomicamente na região pré-auricular, entre o ramo mandibular e o processo mastoideo. A glândula submandibular situa-se ao longo do corpo da mandíbula, enquanto a sublingual está posicionada no assoalho bucal, entre a mandíbula e o músculo genioglosso. Já as glândulas salivares menores, em número estimado entre 600 e 1000 unidades, estão distribuídas nas mucosas oral, faríngea, laríngea, nas tonsilas palatinas e em outras regiões da cabeça e pescoço (OGAWA, 2008).

As neoplasias que acometem as glândulas salivares constituem um grupo raro e heterogêneo de tumores, com comportamento clínico que varia entre lesões benignas e malignas. Sua incidência global é estimada em aproximadamente 1 caso por 100.000 habitantes ao ano, representando cerca de 3% de todas as neoplasias localizadas na região de cabeça e pescoço (TAKAHAMA JUNIOR et al., 2009). Dentre essas lesões, os tumores malignos da glândula parótida são particularmente incomuns, abrangendo entre 1% e 3% de todos os tumores malignos dessa região anatômica (LIMA et al., 2009). Apesar da possibilidade de malignidade, a maioria dos tumores de glândulas salivares é benigna, com taxas variando entre 54% e 79%, sendo a parótida o local mais frequentemente acometido, representando entre 64% e 80% dos casos (CARVALHO, 2014).

O adenoma pleomórfico (AP). destaca-se como a neoplasia benigna mais prevalente das glândulas salivares, responsável por aproximadamente 80% dos tumores benignos e 60% de todas as neoplasias dessa natureza (LOCKETZ et al., 2016). Histologicamente, trata-se de uma lesão com composição mista, caracterizada por uma diversidade morfológica que, apesar de contribuir para sua identificação diagnóstica, pode dificultar a diferenciação em amostras reduzidas, como em biópsias incisionais. Essa variabilidade pode simular outros tumores, como o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau, especialmente em fragmentos pequenos ou mal representados (SPEIGHT, 2002).

A origem celular do adenoma pleomórfico ainda é motivo de discussão, mas acredita-se que derive principalmente de células mioepiteliais, apresentando diferenciação tanto epitelial

quanto mesenquimal (NEVILLE et al., 2009; CARVALHO, 2014; FERREIRA, 2014). Apesar de seu comportamento tipicamente benigno, o AP possui potencial de transformação maligna, principalmente em situações de excisão cirúrgica incompleta, múltiplas recidivas ou longos períodos sem diagnóstico e tratamento adequados. Estima-se que cerca de 6,2% dos casos possam evoluir para uma forma maligna (FERREIRA, 2014). Entre os fatores associados à recidiva local após a primeira cirurgia estão: idade inferior a 30 anos no momento do diagnóstico, presença de extensão extracapsular com nódulos satélites, variante rica em estroma e remoção incompleta da lesão. Tais condições podem favorecer a acumulação progressiva de alterações genéticas, promovendo o desenvolvimento de fenótipo maligno (ALMEIDA, 2015).

Adicionalmente, o risco de transformação maligna é aumentado quando a neoplasia se origina na glândula submandibular, em pacientes de idade mais avançada (média de 61 anos), ou em tumores de maior dimensão (CARVALHO, 2014). A transformação maligna do adenoma pleomórfico dá origem a uma entidade designada carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CexAP), que pode se apresentar em diferentes subtipos histológicos (MONTEIRO, 2022).

Conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2005, há três formas malignas distintas relacionadas ao AP: o carcinoma ex-adenoma pleomórfico, o carcinosarcoma e o adenoma pleomórfico metastático, sendo o CexAP o mais frequentemente diagnosticado (TAMGADGE et al., 2014).

3914

Avanços recentes na pesquisa biomolecular indicam uma associação significativa entre a superexpressão e o aumento no número de cópias dos genes *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor), e *HER2* (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), com características histológicas de alto grau de malignidade em neoplasias malignas de glândulas salivares (CARVALHO, 2014). Esses achados reforçam o papel dos fatores genéticos na progressão tumoral e no comportamento clínico-agressivo de determinadas lesões salivares (CARVALHO, 2022).

A proteína p21, codificada pelo gene *CDKN1A*, localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.2), desempenha uma função crítica na regulação do ciclo celular. Seu papel inibitório na proliferação celular está diretamente relacionado à regulação da diferenciação celular, indução de apoptose e reparo do DNA, atuando em conjunto com as vias mediadas pelas proteínas supressoras tumorais p53 e Rb (FAJARDO et al., 2022).

A disfunção ou perda da atividade da p21 pode contribuir para a proliferação descontrolada de células tumorais, favorecendo o desenvolvimento e possível transformação

maligna do adenoma pleomórfico (AP)., a neoplasia benigna mais comum das glândulas salivares. Evidências sugerem que a transformação neoplásica pode ocorrer em adenomas recorrentes ou quando estes permanecem por longos períodos sem tratamento adequado (TARAKJI, 2012).

Estudos citogenéticos realizados em 1997 identificaram anormalidades estruturais no cromossomo 17 em amostras de adenomas pleomórficos. A monossomia desse cromossomo foi observada com maior frequência nesses tumores em comparação a tecidos não tumorais, sendo tal alteração cromossômica associada à progressão maligna da lesão (PRADO, 2005).

O adenoma pleomórfico representa aproximadamente 60% dos tumores que acometem tanto as glândulas salivares maiores quanto as menores. Apesar de seu comportamento geralmente benigno e evolução lenta, existe o risco de transformação maligna, relacionado a alterações genéticas, mutações em oncogenes e perda da função de genes supressores tumorais. Embora seja habitualmente uma lesão bem delimitada e de baixa agressividade, a possibilidade de coexistência com outras lesões de comportamento maligno torna essencial um diagnóstico diferencial preciso, fundamental para a adoção de um plano terapêutico adequado e para a redução de taxas de recidiva (ALMESLET, 2020).

Histologicamente, o AP é composto por uma combinação de células epiteliais e mioepiteliais organizadas em um estroma de aspecto mesenquimal, o que justifica sua designação como tumor misto. Epidemiologicamente, essa neoplasia é mais prevalente em indivíduos com idade entre 30 e 60 anos, com discreto predomínio no sexo feminino (CARVALHO, 2014).

O adenoma pleomórfico (AP)., neoplasia benigna de origem nas glândulas salivares, manifesta-se predominantemente na glândula parótida, embora possa também acometer glândulas salivares menores e, mais raramente, regiões extraglandulares. Em localizações intraorais, as apresentações mais frequentes ocorrem no palato duro, no lábio superior e na mucosa jugal. Clinicamente, essa neoplasia se apresenta como uma massa nodular de crescimento lento, geralmente indolor e com superfície lisa, podendo ou não apresentar ulceração (CARVALHO, 2014).

A etiopatogênese do AP ainda é objeto de debate na literatura científica, mas há consenso de que sua origem está relacionada a componentes ductais e mioepiteliais das glândulas salivares. Histopatologicamente, o adenoma pleomórfico é caracterizado por sua heterogeneidade morfológica e pode ser classificado em três padrões principais: *tipo mixoide*, com

predomínio de estroma (cerca de 80%)., *tipo celular*, com predominância de células (também 80%)., e *tipo misto*, considerado o padrão clássico por apresentar equilíbrio entre ambos os componentes (NEVILLE et al., 2009).

A incidência anual dessa neoplasia no mundo ocidental varia entre 2,5 e 3,0 casos por 100 mil habitantes, representando de 3% a 10% de todas as neoplasias que acometem a região de cabeça e pescoço. Embora a maioria dos casos seja benigna, uma pequena fração (cerca de 1%). pode evoluir para carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP)., responsável por 3% a 4% de todas as neoplasias malignas das glândulas salivares. Essa transformação maligna é mais provável em tumores de longa evolução, com múltiplas recidivas e em casos não tratados, podendo resultar em metástases à distância (FERREIRA, 2014).

Diversos fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento do AP e à sua possível transformação maligna. Entre eles, destacam-se o tabagismo, a exposição a radiações ionizantes, predisposição genética, infecções virais como o vírus Epstein-Barr e a presença de estados de imunossupressão, como na fase avançada da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS)., além do contato prolongado com agentes químicos industriais (TARAKJI, 2012).

O AP pode simular clinicamente outras lesões cutâneas benignas, como os cistos sebáceos, motivo pelo qual a biópsia é indispensável para o diagnóstico definitivo. Os cistos sebáceos são formações benignas, resultantes da obstrução dos ductos das glândulas sebáceas, caracterizadas por acúmulo de queratina em seu interior e revestidas por epitélio escamoso estratificado. A distinção entre essas lesões é essencial para a conduta terapêutica correta (PRADO, 2005).

Entre os diagnósticos diferenciais de maior relevância estão o carcinoma mucoepidermoide, a neoplasia maligna mais comum das glândulas salivares, e outros tumores benignos ou malignos do complexo maxilofacial, como neurofibroma, rabdomiossarcoma, lipoma, sarcoma de Kaposi, condiloma acuminado, papiloma oral, carcinoma espinocelular e goma sífilítica. Tais entidades podem compartilhar aspectos clínicos e histopatológicos com o adenoma pleomórfico, o que exige uma análise cuidadosa por meio de exames de imagem e histopatologia (TAMGADGE et al., 2014).

A precisão diagnóstica é um dos principais desafios da prática clínica, especialmente em casos de lesões que exibem apresentações morfológicas semelhantes. Diante desse cenário, estudos de revisão da literatura tornam-se ferramentas indispensáveis, ao compilar e sintetizar

os dados mais relevantes e atualizados sobre esse tipo tumoral, oferecendo subsídios fundamentais para a abordagem clínica, cirúrgica e prognóstica (ALVES, 2021).

Dessa forma, considerando a importância clínica do adenoma pleomórfico e seu potencial de transformação maligna, propõe-se a realização de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar, analisar e discutir os principais critérios morfológicos, clínicos e moleculares associados à progressão tumoral do AP para carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A busca nas bases de dados resultou na identificação inicial de 467 publicações pertinentes ao tema. Após a leitura criteriosa dos títulos e resumos, foram selecionados 52 estudos considerados potencialmente relevantes. Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 415 artigos foram descartados por não atenderem aos requisitos da pesquisa. Assim, um total de 52 estudos que abordavam fatores associados à transformação maligna do adenoma pleomórfico foi incluído na análise final (ANNIBALI et al., 2012).

Dentre os artigos selecionados, 42 correspondem a ensaios clínicos randomizados publicados entre os anos de 2005 e 2015. Do total, foram identificados 34 estudos com foco em análises imuno-histoquímicas, 9 com abordagem em biologia molecular, 2 investigações histológicas, além de 7 relatos de caso clínico (COSTA, 2022).

A amostragem dos relatos de caso variou entre 35 e 50 pacientes, embora alguns estudos tenham apresentado números superiores ou inferiores a essa média. A faixa etária dos participantes situou-se entre 18 e 70 anos, com predomínio de indivíduos do sexo feminino. A glândula parótida foi a localização anatômica mais frequentemente acometida, seguida pela região do palato. Em relação ao tratamento, observou-se que a ressecção cirúrgica foi o procedimento terapêutico predominante (GOMES, 2023).

Os dois estudos histológicos incluídos investigaram diferentes aspectos. Um deles analisou características histopatológicas, tais como hialinização extensa, presença de necrose, mitoses atípicas e padrões celulares do tipo ductal e cordonal. O outro estudo concentrou-se na quantificação de mastócitos em amostras tumorais (SANTIAGO et al., 2012).

No que diz respeito aos marcadores moleculares e imunohistoquímicos, foram identificadas diversas proteínas com expressividade clínica e científica significativa. As mais

frequentemente investigadas nos estudos foram: Bcl-2, p53, TP53, MUC-1, Ki-67, metaloproteinases (MT)., MIB-1, c-erbB2, HMFG1, HMFG2, S-100, Bax, vimentina, p63, actina, COX-2, hMLH1, hMSH2, ciclina E, AE1/AE3, CK8, p16, FHIT, CDKN2A, citoqueratinas,  $\alpha$ -SMA, HMGA2, MDM2, E-caderina,  $\beta$ -catenina, ciclina D1, PIN1, hBD-1, hBD-2, hBD-3, PreI, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-RA, PDGFR- $\alpha$ , IGF-I, XIAP, FGF-2, TGF $\beta$ -1, filagrina, CK-14, MCM-2, MMPs, TIMPs, ciclina A, PCNA, EGFR, HER2/neu, calponina, HHF-35 e Qmisp (DURSUN et al., 2013).

Entre as metodologias laboratoriais, a reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR-RT). foi a técnica mais frequentemente relatada, seguida pela eletroforese em gel desnaturante (DGGE). Os principais genes avaliados nas pesquisas incluíram: DNA aneuploide, HMGA2, IGF-I, além dos genes relacionados à expressão das defensinas humanas (hBD1, hBD2, hBD3)., DEFA1/3, DEFA4, RNA de MMP e TIMP, TP53, p16INK4a, K-ras, H-ras, CTNNB1 e c-erbB2 (LAWALL et al., 2007).

Adicionalmente, destaca-se a descrição anatômica do espaço parafaríngeo (EPF)., uma região potencial composta predominantemente por tecido fibroadiposo, que se estende da base do crânio até o nível do osso hioide. Este espaço é subdividido em dois compartimentos, pré-estiloide e pós-estiloide, separados pela fásia que se projeta do processo estiloide até o músculo tensor do véu palatino, sendo de relevância anatômica em casos de expansão tumoral e abordagem cirúrgica (GOMES, 2025).

3918

A frequência e o tipo de tumores que se desenvolvem em cada compartimento anatômico do espaço parafaríngeo (EPF). estão diretamente relacionados às características histológicas das estruturas presentes na região. A identificação precisa da localização do tumor é um fator relevante na formulação de hipóteses diagnósticas diferenciais. De modo geral, tumores de glândulas salivares, linfomas e lipomas são mais comumente encontrados no compartimento pré-estiloide, enquanto neoplasias da bainha nervosa, tumores vasculares e lesões de tecidos moles são predominantemente observadas no compartimento pós-estiloide (PINTO et al., 2020).

As neoplasias originadas no EPF são raras, representando aproximadamente 0,5% das neoplasias da cabeça e pescoço. A maioria dessas lesões é benigna, contudo, estimativas indicam que 20% a 25% dos tumores do EPF são malignos, sendo a maior parte deles relacionada a glândulas salivares. Nessa topografia, as neoplasias salivares geralmente se originam do lobo profundo da glândula parótida, embora tumores provenientes de glândulas salivares menores



localizadas no EPF também possam ser identificados, ainda que com menor frequência (TAMGADGE et al., 2014).

Entre as entidades malignas de origem salivar, destaca-se o carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP), uma neoplasia epitelial agressiva que se desenvolve a partir da transformação maligna de um adenoma pleomórfico (AP). Essa transformação pode ocorrer tanto em adenomas recorrentes quanto, embora menos comumente, em adenomas primários não tratados (ELLIS; AUCLAIR, 2008).

O CExAP é considerado um tumor raro, correspondendo a 3% a 5% de todas as neoplasias de glândulas salivares e a 5% a 15% das neoplasias malignas dessas glândulas. A incidência na população geral é estimada em 0,63 por milhão de habitantes, sendo a glândula parótida a localização mais frequentemente acometida. Na glândula parótida, o CExAP representa cerca de 5% a 15% das neoplasias malignas primárias. Trata-se de um tumor, em sua maioria, de alto grau histológico, e está frequentemente associado a evolução clínica desfavorável, com ocorrência de metástases à distância e óbitos relacionados à progressão da doença (ZBÄREN et al., 2008).

A ocorrência de CExAP primário no espaço parafaríngeo é extremamente rara. Até o momento, há escassos relatos na literatura científica descrevendo casos dessa natureza. Essas neoplasias podem ter origem no tecido glandular do lobo profundo da parótida ou, mais excepcionalmente, em glândulas salivares menores localizadas no EPF. O presente estudo apresenta um caso clínico raro de CExAP originado em glândula salivar menor no EPF, acompanhado de uma revisão da literatura pertinente (NEVILLE et al., 2008).

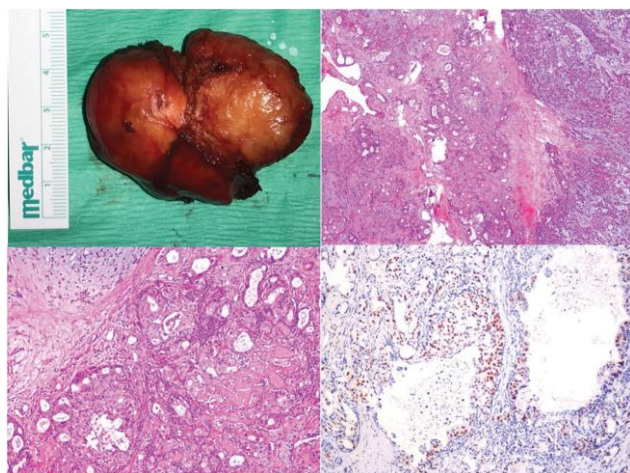
3919

O diagnóstico histopatológico foi realizado por um patologista especializado, utilizando os critérios definidos na 4ª edição da Classificação de Tumores de Cabeça e Pescoço da Organização Mundial da Saúde (OMS). A avaliação incluiu a determinação do subtipo histológico, grau de malignidade, análise da infiltração capsular e invasão de tecidos adjacentes, bem como a caracterização da transição entre o carcinoma e o adenoma pleomórfico remanescente. A imuno-histoquímica foi empregada para auxiliar na diferenciação tumoral e na definição diagnóstica (ARMSTRONG, 2023).

Conclui-se que as neoplasias primárias do espaço parafaríngeo são infrequentes, e o carcinoma ex-adenoma pleomórfico, por sua vez, é uma entidade incomum dentro das neoplasias malignas das glândulas salivares. A coexistência dessas duas condições clínicas é extremamente rara, com poucos casos documentados na literatura médica, o que reforça a



relevância de novos relatos e revisões sistemáticas que ampliem o conhecimento clínico-patológico dessa apresentação atípica (LEWIS; OLSEN; SEBO, 2001).



**Figura 1:** Visão do tumor

**Fonte:** Guupta et al. (2015)

Uma análise abrangente da literatura científica publicada nos últimos 50 anos identificou um total de 2.153 casos de tumores localizados no espaço parafaríngeo (EPF). Entre esses, o carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP). foi diagnosticado em apenas 28 pacientes, dentro de um universo de 451 tumores malignos originados nessa topografia. Dessa forma, o CExAP representou 6,2% dos tumores malignos do EPF e 1,3% de todas as neoplasias dessa região. Com a inclusão de três novos relatos de caso publicados posteriormente em periódicos de língua inglesa, o caso apresentado neste artigo representa o 32º registro documentado na literatura médica internacional de CExAP primário no espaço parafaríngeo (GUUPTA et al., 2015).

3920

### 3 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura com foco no adenoma pleomórfico das glândulas salivares, tendo como propósito reunir, organizar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre as abordagens diagnósticas mais acuradas, incluindo exame clínico, métodos de imagem e avaliação histopatológica, bem como as estratégias terapêuticas mais eficazes, destacando técnicas cirúrgicas e protocolos de acompanhamento pós-operatório.

Para atingir tais objetivos, foi adotada uma metodologia de pesquisa bibliográfica sistematizada, fundamentada em critérios rigorosos de seleção de estudos científicos. A Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). foi utilizada como principal base de dados eletrônica para

a obtenção das publicações, em razão de sua abrangência temática e relevância científica no campo da saúde.

A estratégia de busca envolveu a aplicação de descritores específicos, tanto em português quanto em inglês, a saber: “adenoma pleomórfico”, “glândula salivar”, “diagnóstico” e “tratamento”. Tais termos foram combinados por meio de operadores booleanos a fim de ampliar a abrangência da busca e garantir a relevância dos artigos obtidos. Para refinar os resultados, foram utilizados filtros específicos: inicialmente, foi aplicado o filtro “texto completo disponível”, garantindo o acesso integral às publicações selecionadas, o que permitiu uma análise aprofundada dos conteúdos. Posteriormente, foi aplicado o filtro de idioma, limitando-se às publicações em português e inglês, com o intuito de manter a coerência linguística e a qualidade da análise.

Outros filtros aplicados incluíram a definição do tema principal dos artigos como “adenoma pleomórfico”, além da seleção de estudos que abordassem aspectos prognósticos, fatores de risco, métodos diagnósticos ou que se tratassem de revisões sistemáticas. O recorte temporal da pesquisa foi delimitado ao período compreendido entre 2015 e 2025, de forma a assegurar a atualização dos dados e o alinhamento com as descobertas mais recentes relacionadas ao tema.

3921

Os critérios de inclusão abrangeram estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; disponíveis gratuitamente em texto completo; indexados entre os anos de 2015 e 2025; e que apresentassem, no título ou no resumo, ao menos um dos descritores definidos. Por sua vez, os critérios de exclusão compreenderam publicações anteriores a 2015; estudos indisponíveis em texto completo gratuito; artigos redigidos em outros idiomas que não os mencionados; e trabalhos que não incluíssem os descritores relevantes no título ou resumo.

Após a aplicação dos filtros e critérios estabelecidos, foi realizada uma triagem inicial, resultando na seleção de 32 artigos que atenderam integralmente aos requisitos estabelecidos. Esses estudos foram analisados criticamente e sintetizados, com o intuito de fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre as características clínicas, diagnósticas, terapêuticas e prognósticas do adenoma pleomórfico de glândula salivar.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica baseada em fontes secundárias, esta pesquisa não requer aprovação de comitê de ética. Entretanto, todas as etapas do trabalho respeitam os princípios éticos da produção científica, incluindo a citação adequada das fontes consultadas, o respeito à propriedade intelectual e a integridade acadêmica. Assim, o presente estudo oferece

uma contribuição relevante à compreensão do adenoma pleomórfico, ao compilar as principais evidências disponíveis e ao fornecer subsídios técnicos que podem orientar tanto a prática clínica quanto o desenvolvimento de futuras investigações científicas na área.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Diversos estudos apontam que a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) apresenta sensibilidade variando entre 64% e 92% e especificidade de 86% a 98% no diagnóstico do CExAP. No entanto, em uma análise retrospectiva de 24 pacientes com essa neoplasia, apenas 43% dos 16 indivíduos submetidos à PAAF tiveram diagnóstico de malignidade no pré-operatório. Em muitos desses casos, o tumor foi inicialmente identificado como adenoma pleomórfico, o que sugere possível limitação na amostragem tumoral. A provável explicação para esse resultado é a ausência de coleta de material da área de transformação maligna dentro da massa tumoral, resultando em amostras não representativas (GOMES, 2023).

Outra ferramenta diagnóstica utilizada em contexto cirúrgico é o exame histopatológico intraoperatório por congelamento, com taxa de falso-negativos variando entre 9% e 24% para tumores de glândulas salivares. No caso clínico aqui descrito, a PAAF indicou suspeita de malignidade. No entanto, os achados radiológicos foram compatíveis com adenoma pleomórfico, e não havia evidências de invasão de estruturas adjacentes. Como a abordagem cirúrgica não seria alterada e não foram observadas linfadenomegalias patológicas durante o procedimento, optou-se por não realizar exame de congelamento intraoperatória (FERREIRA, 2014).

A avaliação histopatológica final revelou um carcinoma de ducto salivar de alto grau, representando uma forma de transformação maligna a partir de adenoma pleomórfico, fenômeno denominado carcinoma ex-adenoma pleomórfico. O subtipo histológico mais frequentemente descrito na literatura é o carcinoma intraductal (MOURA, 2022). Do ponto de vista morfológico, o CExAP pode ser classificado em três categorias, com base no grau de invasão capsular identificado na análise microscópica: Carcinoma intracapsular (in situ): ausência de invasão além da cápsula tumoral; Carcinoma minimamente invasivo: invasão menor que 1,5 mm da cápsula; Carcinoma invasivo: invasão superior a 1,5 mm (ATIEH; IBRAHIM, 2010).

Em um estudo que avaliou 19 casos de CExAP no EPF, observou-se que 5 pacientes apresentavam tumores intracapsulares e 7 apresentavam invasão capsular mínima. Já Orsen relatou invasividade significativa em 92% dos casos analisados. Em outra investigação, não foram observados óbitos relacionados à doença entre os pacientes cujos tumores apresentavam invasão inferior a 0,5 cm ou eram não invasivos. Esses achados sugerem que a extensão da invasão tumoral é diretamente proporcional ao risco de recidiva e mortalidade (BARBOSA et al., 2005).

No caso clínico descrito neste estudo, a invasão capsular identificada foi de 1 mm, o que caracteriza a lesão como um carcinoma ex-adenoma pleomórfico minimamente invasivo, segundo os critérios histopatológicos atualmente aceitos (FERNANDES, 2022). A proporção entre a área do carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP). e o adenoma pleomórfico (AP). residual é um parâmetro frequentemente avaliado para inferir o grau de transformação maligna. Em estudo conduzido por Orsen, essa relação foi superior a 50% em 80% dos casos analisados. De forma semelhante, Zbären et al. observaram valores superiores a 66% em 42% dos pacientes, enquanto Lewis et al. identificaram proporção acima de 50% em 84% dos casos avaliados. No caso clínico descrito neste artigo, a razão entre a porção maligna (CExAP). e o componente benigno (AP). foi calculada em 61,5%, sugerindo predominância da transformação neoplásica (MOHER et al., 2009).

3923

Em uma análise retrospectiva com 24 pacientes diagnosticados com CExAP, a recorrência tumoral foi observada em 6 casos, com taxa de sobrevida em 5 anos de 76%. Os autores atribuíram esse resultado favorável à alta proporção de tumores em estádios iniciais, não invasivos, e ao uso de radioterapia (RT). adjuvante em aproximadamente metade dos pacientes. Em outra investigação, as taxas de sobrevida global em 2 e 5 anos foram de 84,6% e 68,5%, respectivamente, enquanto a sobrevida específica da doença atingiu 90,3% e 80,4% (ROCHA, 2015).

O aumento do volume tumoral foi consistentemente associado a pior prognóstico. Em casos com invasão capsular significativa, subtipos histológicos agressivos ou tumores de alto grau, recomenda-se a utilização de RT adjuvante com o intuito de melhorar o controle local da doença. Para tumores classificados como CExAP de alto grau, a realização de tratamento eletivo do pescoço, por meio de esvaziamento cervical ou radioterapia regional, é recomendada. Contudo, os estudos indicam que o impacto da radioterapia na sobrevida global é limitado, especialmente em virtude do elevado risco de metástases à distância nos tumores mais

agressivos. Da mesma forma, a adição de quimioterapia (QT). adjuvante não demonstrou benefícios comprovados. No caso relatado, o paciente recebeu radioterapia eletiva na região cervical e no leito tumoral, considerando a histologia de alto grau e a presença de invasão capsular mínima (TARAKJI; NASSANI, 2010).

No que tange às abordagens cirúrgicas, as técnicas transcervical e transcervical-transparotídea são amplamente empregadas por permitirem visualização direta do tumor e das estruturas neurovasculares adjacentes, além de proporcionarem bons resultados estéticos. Em casos em que o tumor se estende até a base do crânio, a abordagem externa assistida por endoscopia pode ser indicada. Por outro lado, métodos como a cirurgia transoral ou as técnicas robóticas por via transoral não são recomendadas no tratamento de tumores malignos do EPF, devido ao risco de fragmentação tumoral e à possibilidade de lesão de estruturas neurovasculares críticas (HOANG et al., 2022).

Em lesões de pequeno porte, a ressecção intraoral pode ser tecnicamente viável, mas o controle limitado do campo cirúrgico e o aumento do risco de recidiva devem ser considerados. Por esse motivo, a via transcervical é preferida para tumores do EPF com diagnóstico confirmado ou suspeito de malignidade (UTUMI et al., 2009). Particularmente, a abordagem transcervical-transparotídea é indicada para lesões do lobo profundo da glândula parótida, pois permite acesso direto e proteção adequada do nervo facial. Em tumores extensos ou com envolvimento vascular significativo, pode ser necessário o uso da técnica de rotação mandibular ("mandibular swing"), visando melhor exposição cirúrgica (UTUMI et al., 2009).

Em razão do crescimento tipicamente lento do adenoma pleomórfico e da localização profunda e silenciosa do EPF, essas neoplasias podem atingir dimensões consideráveis antes de manifestarem sintomas clínicos relevantes. Como resultado, muitos casos são diagnosticados tardiamente, com tumores já volumosos. Nessas situações, a cirurgia por via transcervical-transparotídea, com identificação e preservação do nervo facial, é considerada mais segura e eficaz, sobretudo quando o tumor origina-se no lobo profundo da parótida (CRESWELL, 2014).

Vale destacar que os tumores do lobo profundo da parótida podem apresentar comportamento benigno ou maligno. Quando malignos, independentemente do lobo envolvido, o tratamento cirúrgico deve incluir a parotidectomia total, com ressecção

completa da glândula. No entanto, no caso relatado, não foi realizada parotidectomia nem dissecação do nervo facial, uma vez que havia tecido adiposo íntegro separando o tumor da glândula parotídea, indicando que a lesão se originava exclusivamente do espaço parafaríngeo, e não do parênquima parotídeo (CRESWELL, 2014).

É amplamente reconhecido que, ao longo do tempo, a permanência de um adenoma pleomórfico (AP), sem tratamento adequado pode aumentar o risco de transformação maligna. No caso clínico analisado, acredita-se que o tumor localizado na região parafaríngea tenha atingido dimensões suficientemente significativas para provocar obstrução parcial das vias aéreas superiores, possivelmente em decorrência de um adenoma pleomórfico de longa evolução, que permaneceu assintomático e não tratado por um período prolongado (GUUPTA et al., 2015).

O adenoma pleomórfico é considerado a neoplasia benigna mais prevalente das glândulas salivares, correspondendo a aproximadamente 60% a 80% dos tumores benignos dessas estruturas, e 60% a 70% dos casos que acometem especificamente a glândula parótida. A taxa de incidência anual estimada para essa patologia varia entre 4,2 e 4,9 casos por 100.000 habitantes (GUUPTA et al., 2015).

Afeta predominantemente adultos jovens e de meia-idade, sendo mais comumente diagnosticado entre 30 e 60 anos, com média de idade de 44 anos no momento da detecção. Há também uma leve predominância no sexo feminino, com uma razão de aproximadamente 1,43 mulher para cada homem diagnosticado (NEVES et al., 2009).

Clinicamente, o adenoma pleomórfico se manifesta como uma massa nodular, sólida, solitária e lobulada, de consistência firme à palpação. O curso clínico costuma ser lento e progressivo, permitindo que a lesão atinja tamanhos consideráveis antes de se tornar sintomática (LIMA et al., 2009). A sintomatologia depende da localização anatômica da lesão; em áreas com inervação sensível, pode haver dor ou desconforto. Em situações menos frequentes, podem ocorrer alterações funcionais da glândula afetada, como xerostomia ou dificuldades mastigatórias. No entanto, na maioria dos casos, o tumor é assintomático e detectado incidentalmente durante exames clínicos de rotina (RZEPAKOWSKA et al., 2018).

A glândula parótida é o local mais frequentemente acometido, representando cerca de 10% dos casos descritos. Em seguida, observam-se envolvimento das glândulas salivares menores e da glândula submandibular, numa proporção aproximada de 12:2:1, respectivamente.



Dentre as regiões intraorais, destacam-se como locais de acometimento preferencial o palato duro e o palato mole (TARAKJI; KUJAN; NASSANI, 2010).

Do ponto de vista diagnóstico, as ferramentas de imagem desempenham papel essencial na avaliação das lesões de glândulas salivares. O ultrassom (USG). é considerado o exame de escolha na investigação inicial, dada sua alta disponibilidade, baixo custo e ausência de radiação ionizante. Além disso, trata-se de um método eficaz na orientação da punção aspirativa por agulha fina (PAAF)., auxiliando na delimitação da lesão e na identificação de estruturas anatômicas nobres, como o nervo facial, reduzindo o risco de lesão cirúrgica inadvertida (VANDEWEGHE; DE BRUYN, 2012).

Na caracterização ultrassonográfica, o adenoma pleomórfico geralmente se apresenta como uma massa hipoeoica, homogênea, bem delimitada e, ocasionalmente, com vascularização interna discreta, achados compatíveis com uma lesão de comportamento benigno. No entanto, nos casos mais complexos, exames como a tomografia computadorizada (TC). e a ressonância magnética (RM). tornam-se imprescindíveis, especialmente quando há necessidade de estadiamento, avaliação de extensão ou planejamento cirúrgico. A tomografia, em particular, permite excelente visualização das relações anatômicas com estruturas adjacentes, bem como a identificação de áreas de necrose e calcificações dentro da lesão (CHAVEZ et al., 2022).

Nesse contexto, a associação entre os métodos de imagem, a PAAF e a análise de marcadores moleculares constitui um conjunto diagnóstico altamente eficaz, não apenas para confirmar a natureza da lesão, mas também para direcionar o manejo clínico e terapêutico com maior precisão (FERNANDES, 2022).

A tomografia computadorizada (TC). desempenha papel relevante, sobretudo na avaliação de tumores de grandes dimensões ou localizados em regiões profundas. Esse método permite a visualização precisa dos contornos tumorais e da relação com estruturas anatômicas adjacentes, além de possibilitar a identificação de calcificações e alterações morfológicas que, muitas vezes, não são detectadas pela ultrassonografia. Já a ressonância magnética (RM). é considerada o método de imagem padrão-ouro para a investigação de tumores de glândulas salivares, destacando-se pela excelente resolução dos tecidos moles. No contexto do adenoma pleomórfico (AP)., a RM geralmente revela uma lesão hiperintensa nas sequências ponderadas em T<sub>2</sub> e isointensa em T<sub>1</sub>,



características que contribuem significativamente na diferenciação entre lesões benignas e malignas (HOANG et al., 2022).

A combinação de métodos de imagem, especialmente RM e TC, fornece dados essenciais para o diagnóstico, estadiamento e planejamento cirúrgico. Complementarmente, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). é amplamente utilizada como ferramenta minimamente invasiva para o diagnóstico citológico, auxiliando na distinção entre tumores benignos e malignos. Contudo, no caso específico do adenoma pleomórfico, a PAAF pode apresentar limitações diagnósticas, devido à heterogeneidade histológica da lesão. A presença de elementos epiteliais e mesenquimais mistos pode dificultar a obtenção de material citológico representativo, resultando em amostras inconclusivas ou não diagnósticas (MORAES et al., 2021).

Dessa forma, em situações de incerteza, o diagnóstico definitivo geralmente depende da ressecção cirúrgica completa, seguida de exame histopatológico convencional do tecido tumoral. Nos últimos anos, a identificação de marcadores moleculares tem ampliado a acurácia diagnóstica e fornecido novos parâmetros prognósticos para o adenoma pleomórfico (AUCLAIR; ELLIS, 2008).

Entre os mais investigados, destacam-se PLAG<sub>1</sub> (Pleomorphic Adenoma Gene 1). e HMGA<sub>2</sub> (High Mobility Group AT-Hook 2). O PLAG<sub>1</sub> está envolvido em rearranjos cromossômicos específicos e sua superexpressão tem sido associada à proliferação celular desregulada. De forma semelhante, HMGA<sub>2</sub>, cuja função está relacionada à modulação da estrutura da cromatina, é frequentemente rearranjado em adenomas pleomórficos, sendo considerado um marcador de potencial proliferativo elevado (MELO et al., 2016).

Outros biomarcadores também têm sido objeto de estudo. A proteína BCL<sub>2</sub>, com função antiapoptótica, quando superexpressa, pode contribuir para a sobrevivência tumoral e resistência à morte celular programada. Já o c-kit (CD117)., receptor tirosina-quinase envolvido na regulação do crescimento celular, tem sido proposto como indicador potencial de transformação maligna, embora seu papel ainda careça de validação conclusiva (PRADO; TAVEIRA, 2006).

A incorporação de tais marcadores moleculares tem possibilitado um entendimento mais aprofundado do comportamento biológico do adenoma pleomórfico, além de contribuir para a estratificação de risco e individualização das condutas terapêuticas, favorecendo um prognóstico mais favorável (SPEIGHT; BARRETT, 2002).

O tratamento de escolha para o adenoma pleomórfico continua sendo a ressecção cirúrgica completa, cuja técnica deve ser adaptada à glândula acometida e à extensão tumoral. Para lesões da glândula parótida, indica-se a realização de parotidectomia superficial ou total, conforme a localização e profundidade do tumor. Nos casos mais extensos ou de difícil acesso, a cirurgia pode ser combinada com radioterapia adjuvante, com o objetivo de reduzir complicações pós-operatórias, como paresia ou parestesia do nervo facial, e minimizar o risco de desenvolvimento da síndrome de Frey, caracterizada por sudorese e rubor facial desencadeados durante a alimentação, em decorrência de regeneração aberrante das fibras nervosas (LEWIS; SEBO, 2001).

Apesar de seu caráter benigno, o adenoma pleomórfico apresenta potencial significativo de recidiva, especialmente quando a ressecção cirúrgica é incompleta ou ocorre ruptura capsular durante o procedimento. As taxas de recorrência variam amplamente, podendo oscilar entre 5% e 45%, a depender da técnica empregada e da localização tumoral. A glândula parótida é o sítio mais frequentemente associado à recidiva (CHUKELU, 2023).

A relação entre recidiva e abordagem cirúrgica é bem documentada: tumores removidos com margens cirúrgicas inadequadas, ou que sofrem ruptura da cápsula, apresentam risco aumentado de reincidência. Em contrapartida, a realização de parotidectomia com margens de segurança adequadas pode reduzir a taxa de recidiva para menos de 5% (PEREIRA, 2020).

Diversos fatores contribuem para a recorrência do adenoma pleomórfico, sendo a execução técnica inadequada do procedimento cirúrgico o mais prevalente. Por isso, o sucesso terapêutico está fortemente associado à precocidade do diagnóstico, à precisão da avaliação pré-operatória e à experiência do cirurgião responsável pela ressecção (YOO; ROBINSON, 2000).

A ruptura da cápsula tumoral durante a excisão cirúrgica do adenoma pleomórfico representa um fator de risco significativo para a disseminação de células neoplásicas viáveis no leito cirúrgico. Essa dispersão celular favorece a formação de nódulos tumorais múltiplos, que tendem a seguir um padrão de crescimento multinodular, dificultando o controle da doença. Outros aspectos relevantes para a recorrência incluem a topografia tumoral, com maior incidência de recidivas em lesões localizadas na glândula parótida, e o volume da lesão primária, uma vez que tumores de

grandes dimensões ou situados em áreas de acesso cirúrgico restrito apresentam maior probabilidade de ressecção incompleta (WELCH et al., 2012).

O tratamento das recidivas tumorais geralmente exige uma abordagem cirúrgica mais complexa, devido à multiplicidade e dispersão dos focos tumorais. A parotidectomia superficial ou total é indicada como intervenção de escolha na maioria dos casos. Em situações de recorrência múltipla ou em casos com acesso anatômico dificultado, a radioterapia adjuvante pós-operatória pode ser recomendada como estratégia complementar ao tratamento cirúrgico. Embora a radioterapia não seja considerada terapêutica primária para o adenoma pleomórfico, estudos demonstram sua eficácia na redução da taxa de nova recidiva em cenários de reintervenção (TELLEMAN et al., 2012b).

Em casos clínicos mais complexos, a investigação de biomarcadores moleculares tem se mostrado promissora. Genes como PLAG1 (Pleomorphic Adenoma Gene 1). e HMGA2 (High Mobility Group AT-Hook 2). vêm sendo estudados como potenciais alvos terapêuticos para formas recidivantes da doença. Evidências apontam que a superexpressão desses genes pode estar associada a um comportamento biológico mais agressivo, sugerindo seu envolvimento em mecanismos de persistência tumoral e progressão maligna (SILVA, 2023).

A taxa de recidiva do adenoma pleomórfico da glândula parótida varia amplamente na literatura, com valores entre 20% e 45%, dependendo da técnica cirúrgica empregada e da adequação das margens de ressecção. Recorrências são mais prevalentes quando a excisão é incompleta, há ruptura capsular ou a margem de segurança é insuficiente, reforçando a importância de um planejamento cirúrgico minucioso (SANTOS, 2021).

O adenoma pleomórfico é reconhecido como o tumor benigno mais comum das glândulas salivares (NEVES et al., 2009). Apesar de sua natureza benigna, essa neoplasia possui potencial de transformação maligna para carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP), uma evolução associada a alterações morfológicas, imunohistoquímicas e moleculares (PRADO et al., 2006).

Entre os indicadores histopatológicos de transformação maligna, a hialinização extensa do estroma tumoral tem sido relatada como um achado sugestivo. No estudo de Neves et al. (2009), observou-se que 53,7% dos casos analisados apresentavam hialinização, sendo cinco casos com padrão extensivo. Desses, três casos foram positivos para p53, marcador associado à disfunção de mecanismos reguladores do ciclo celular. Esses achados corroboram os estudos de Auclair & Ellis (1996). e Altemani et al. (2005), os quais indicam que a hialinização intensa,

especialmente quando acompanhada da positividade para p53, representa forte indício de malignização (FERREIRA, 2014).

No que diz respeito ao padrão histológico, os tumores com marcação positiva para p53 apresentaram predominantemente arranjo ductal (92%). e cordonal (88%)., padrões morfológicos frequentemente associados à progressão neoplásica (MARIANO et al., 2015). Embora a infiltração por mastócitos (MCs). tenha sido avaliada por Ashkavandi et al. (2013)., o estudo concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa na presença dessas células entre tumores benignos e malignos. Entretanto, essa área ainda é pouco explorada, e o papel dos mastócitos nas neoplasias das glândulas salivares permanece em investigação (TELLEMAN et al., 2012a).

Em síntese, o controle eficaz do adenoma pleomórfico depende de uma excisão cirúrgica precisa, com margens livres e sem ruptura capsular, além do monitoramento contínuo para identificação precoce de recidivas. A integração de métodos histopatológicos, imunohistoquímicos e moleculares tem contribuído substancialmente para o refinamento diagnóstico e para a estratificação do risco de transformação maligna, promovendo condutas clínicas mais seguras e assertivas (PRADO, 2005).

Dentre os principais biomarcadores investigados nas neoplasias de glândulas salivares, especialmente no adenoma pleomórfico (AP)., destacam-se as proteínas Bcl-2, p53, MUC-1, Ki-67 e MIB-1, conforme apontado nesta revisão sistemática. Ferreira et al. (2014). sugerem que a regulação do processo apoptótico em AP pode estar associada à superexpressão da proteína Bcl-2, frequentemente relacionada a outras vias moleculares. Neste contexto, os autores identificaram desequilíbrios no mecanismo de apoptose, resultantes do aumento da expressão de Bcl-2, indicando seu potencial envolvimento na patogênese tumoral do adenoma pleomórfico (RODRIGUES, 2020).

Ainda segundo Ferreira et al., o gene supressor tumoral p53 também desempenha papel fundamental na regulação do ciclo celular e na indução da apoptose. Viana et al. (2013). observaram expressão significativa de Bcl-2 na maioria das amostras tumorais avaliadas. Foi identificada, ainda, correlação funcional entre a Bcl-2 e a metalotioneína (MT)., sugerindo que essa última pode desempenhar papel na modulação apoptótica dos tumores salivares (KUET et al., 2015).

O p53, conhecido por atuar na eliminação de células com danos genéticos, quando inativado, permite a sobrevivência de células com mutações no DNA, favorecendo a

progressão neoplásica. A perda da função de p53, aliada à superexpressão de Bcl-2, pode ampliar o potencial proliferativo tumoral, afetando diretamente o comportamento biológico do adenoma pleomórfico. No entanto, estudos conduzidos por Enghoefer et al. (2008). não demonstraram correlação significativa entre p53 e Bcl-2. Os autores observaram que a imunoexpressão de p53 foi ausente ou inferior a 1% das células tumorais nos casos de AP, reforçando a hipótese de que sua participação direta na regulação de Bcl-2 seria limitada, conforme também observado por Ferreira et al. (2014).

Por outro lado, em casos de carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP), os índices de positividade para p53 foram consideravelmente mais elevados, variando entre 45,2% e 75%, indicando um papel mais significativo do p53 no processo de transformação maligna. Contudo, Dyalram et al. (2012). relataram casos em que a expressão de p53 permaneceu negativa mesmo em tumores transformados. Já Enghoefer et al. identificaram positividade para p53 em cinco tumores malignos e dois benignos de glândulas salivares. Soares et al. (2011). relataram que, em adenomas pleomórficos e adenomas recidivantes, a expressão nuclear de p53 foi geralmente ausente ou discretamente positiva, ao passo que, nos casos transformados, observou-se aumento significativo na marcação nuclear (SILVA, 2023).

Pesquisas realizadas por Fernanda et al. (2015). e Freitas et al. (2005). sugerem que as proteínas p53 e c-erbB-2 estão envolvidas nas fases iniciais da transformação maligna, sendo, portanto, potenciais marcadores diagnósticos precoces. De maneira semelhante, Neves et al. (2009). reportaram positividade para p53 em 25 de 106 casos analisados, representando 23,58% da amostra total, com predomínio de marcação em células epiteliais ductais (POZZI et al., 2012).

A mucina-1 (MUC-1). tem sido associada ao potencial invasivo tumoral e a prognóstico desfavorável em diversas neoplasias epiteliais. Entretanto, Ferreira et al. (2014). relataram achados contrários em adenoma pleomórfico sem transformação, sugerindo que a MUC-1 pode estar mais relacionada a formas recorrentes da doença. Soares et al. (2011). reforçaram essa hipótese ao identificarem níveis significativamente maiores de MUC-1 em AP recorrentes com transformação maligna, sugerindo seu uso como marcador de recidiva e malignização (KUET et al., 2015).

Em todos os casos analisados, observou-se expressão intensa de MUC-1 nas lesões malignas transformadas, particularmente nas células epiteliais de estruturas ductais, enquanto as células mioepiteliais se mantiveram negativas. Isso reforça a importância da MUC-1 como

marcador diagnóstico em tumores de glândulas salivares, especialmente em processos de transformação (LAWALL et al., 2007).

Segundo Santa et al. (2015)., a proteína HMFG (Human Milk Fat Globule). e os anticorpos monoclonais (MoAbs). dirigidos contra a mucina-1 compõem um painel utilizado para identificação dessa glicoproteína. No estudo de Hamada et al. (2004)., dentre 40 casos de AP recorrente, apenas um foi positivo para HMFG-1, evidenciando discrepância com os achados de Santa et al., que relataram expressão imunohistoquímica para ambos os anticorpos nos dois compartimentos celulares neoplásicos dos adenomas pleomórficos analisados (CARVALHO, 2014).

Esses dados demonstram que a análise combinada de biomarcadores imunohistoquímicos, como Bcl-2, p53, MUC-1, HMFG-1 e c-erbB-2, pode contribuir substancialmente para a compreensão dos mecanismos moleculares associados à transformação maligna, bem como para a estratificação de risco e definição de estratégias terapêuticas mais personalizadas (GOMES, 2025).

O Ki-67 é amplamente reconhecido como o principal marcador utilizado para avaliar a atividade proliferativa celular em neoplasias, estando frequentemente associado a tumores com comportamento mais agressivo. No entanto, dados do estudo conduzido por Ferreira et al. (2014). revelaram que a imunoexpressão nuclear de Ki-67 foi esparsa ou ausente nas amostras avaliadas. Em contraste, Sano (2012)., em um estudo de caso, demonstrou positividade para MIB-1, um anticorpo clonado a partir do Ki-67, indicando atividade proliferativa em células neoplásicas. De maneira semelhante, Dyalram et al. (2012). observaram expressão positiva de Ki-67 em menos de 5% das células epiteliais tumorais, evidenciando níveis discretos de proliferação celular (LIMA et al., 2009).

Zhu et al. (2012)., ao correlacionarem os níveis de expressão de Ki-67 com características clínicas do carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP)., identificaram associação estatisticamente significativa com a idade dos pacientes e o subtipo tumoral, mas nenhuma correlação com gênero, localização anatômica ou tamanho da lesão (NEVES et al., 2007).

Fernanda et al. (2015). relataram que os índices de Ki-67 em adenomas pleomórficos e suas formas residuais foram significativamente inferiores aos observados em CExAP. Nesse contexto, o marcador Ki-67 se mostra útil no diagnóstico

diferencial entre AP e CExAP, inclusive em fases iniciais da transformação maligna, podendo auxiliar na identificação de células atípicas com potencial carcinomatoso. Ainda de acordo com esses autores, os índices proliferativos foram mais elevados em carcinomas minimamente invasivos e invasivos francos, quando comparados às formas intracapsulares, indicando progressão tumoral. Freitas et al. (2005). também identificaram positividade para Ki-67 predominantemente nas células luminais, tanto em áreas benignas quanto malignas, sendo significativamente mais intensa nestas últimas (SANTOS et al., 2021).

A transformação maligna de adenomas pleomórficos é frequentemente acompanhada por instabilidade genômica, evidenciada por alterações citogenéticas e aneuploidias detectadas por citometria de fluxo. A análise do conteúdo de DNA tem se mostrado um importante indicador prognóstico em diversas neoplasias de glândulas salivares. Gallego et al. (2011). demonstraram a presença de aneuploidia em regiões centrais do tumor, enquanto as áreas periféricas exibiram um padrão diplóide, indicando heterogeneidade genética intratumoral (CASTRO et al., 2016).

Persson et al. (2009)., por meio de PCR quantitativo, investigaram a amplificação e fusão do gene HMGA2 em 14 tumores de glândulas salivares, e observaram semelhança nos níveis de expressão entre adenomas pleomórficos e suas formas malignas (CExAP)., sugerindo que este marcador pode estar envolvido em etapas iniciais da tumorigênese, mas não necessariamente na transformação maligna (PAES, 2020).

Inverno et al. (2009). analisaram a expressão dos genes codificadores de alfa-defensinas humanas (DEFA1/3 e DEFA4). em diferentes tipos de neoplasias salivares, no intuito de correlacioná-los com o potencial maligno. Comparando os dados com tecidos normais, observaram que a expressão de DEFA1/3 e DEFA4 foi significativamente elevada em tumores malignos, enquanto no adenoma pleomórfico observou-se uma redução expressiva, sugerindo uma possível função protetora contra a transformação maligna (TRAVASSOS, 2021).

Em um estudo subsequente (Inverno et al., 2012)., os autores avaliaram in vitro os efeitos do Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1). sobre genes com relevância oncológica, incluindo hBD-1, hBD-2, hBD-3, DEFA1/3 e DEFA4. Após a exposição ao IGF-1, observou-se uma redução significativa na expressão de hBD-2 e hBD-3, enquanto os genes DEFA1/3 e DEFA4 apresentaram alterações discretas ou nulas, indicando que esses genes respondem de forma diferenciada à estimulação por fatores de crescimento (RODRIGUES et al., 2018).



Esses achados reforçam a importância dos marcadores proliferativos e genéticos no entendimento do comportamento biológico do adenoma pleomórfico e na identificação precoce de sua eventual transformação maligna, possibilitando o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas e individualizadas (TAKAHAMA JUNIOR; ALMEIDA; KOWALSKI, 2009).

O papel da proteína supressora tumoral p53 na transformação maligna do adenoma pleomórfico (AP). foi investigado por Gedlicka et al. (2010)., utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR). e eletroforese em gel desnaturante (DGGE). Embora o estudo sugerisse que mutações ou perda de função da p53 poderiam estar envolvidas na progressão tumoral, nenhuma mutação foi detectada nas amostras, tanto em tumores benignos quanto em malignos de glândula parótida. Com base nesses resultados, os autores concluíram que a p53 possivelmente não desempenha papel direto na transformação do AP em carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP) (SENA, 2022).

Outro mecanismo molecular relevante na tumorigênese de glândulas salivares envolve o equilíbrio entre metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs). e seus inibidores teciduais (TIMPs)., os quais participam tanto da morfogênese glandular normal quanto dos processos de invasão e metástase tumoral (OGAWA et al., 2008). Zhang et al. (2009). analisaram a expressão de MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2, tanto em epitélio quanto em estroma de adenomas pleomórficos. Por meio de PCR em tempo real, os autores demonstraram que os níveis dessas proteínas foram significativamente maiores no estroma, sugerindo que este compartimento desempenha papel mais ativo no comportamento biológico do tumor em comparação ao epitélio ductal (MIDDLETON; STRELOW, 2022).

As alterações genéticas e epigenéticas têm sido reconhecidas como fatores centrais no processo de transformação maligna. Estudos de Augello et al. (2006). destacam que a carcinogênese pode envolver mutações em genes da família RAS, no gene supressor TP53, além da hipermetilação do promotor de p16<sup>INK4a</sup>, resultando em silenciamento gênico. Especificamente, foi identificada a presença de dupla mutação em TP53, bem como alterações isoladas nesse gene e em H-ras, combinadas com metilação do gene p16<sup>INK4a</sup>, principalmente no componente epitelial dos tumores (RIFFAT et al., 2014).

Tais achados sugerem que mutações em TP53, H-Ki-RAS e modificações epigenéticas podem estar restritas ao componente epitelial do AP e representar eventos iniciais na tumorigênese. A literatura reforça que alterações em TP53 e p16<sup>INK4a</sup> possuem papel central na evolução maligna, conforme demonstrado por diversos estudos (Serrano et al., 1996; Bazan et al., 2002; Iacopetta, 2003).

A frequência de mutações em TP53 em carcinomas de glândulas salivares varia entre 22% e 66% (Papadaki et al., 1996; Zhang et al., 2004), enquanto as mutações em K-ras e H-ras apresentam incidência de 5% a 35% e 0% a 8%, respectivamente (Yamamoto et al., 1996; Yoo & Robinson, 2000). Ainda segundo Augello et al. (2006), a frequência de mutações em genes da família RAS foi relativamente baixa, indicando que esses oncogenes podem não ter papel significativo na transformação maligna do AP. Por outro lado, a elevada incidência de alterações em TP53 e na via p16<sup>INK4a</sup> sugere que estes representam os principais alvos moleculares na progressão tumoral, frequentemente acumulados em carcinomas originados em glândulas salivares (OLSEN; LEWIS, 2001).

Outro marcador molecular relevante é a  $\beta$ -catenina, uma proteína de adesão celular cuja disfunção está relacionada à invasividade e à capacidade metastática em carcinomas de cabeça e pescoço. Segundo Prado et al. (2006), níveis elevados de  $\beta$ -catenina citoplasmática foram observados em estruturas ductais de adenomas pleomórficos e CExAP. A acumulação citoplasmática da  $\beta$ -catenina foi interpretada como um indicador da transição maligna do AP, sendo significativamente mais expressa em grupos tumorais comparados a glândulas salivares normais. O gene responsável por codificar essa proteína, CTNNB1, está localizado no cromossomo 3p21 (COSTA, 2021).

Diversas outras alterações genéticas e citogenéticas têm sido associadas à transformação maligna do adenoma pleomórfico. Dentre elas, destacam-se: anomalias no cromossomo 17, deleções do gene TP53, mutações no proto-oncogene c-erbB2, e alterações nos genes c-myc, p21ras e p53. A perda de aderência celular decorrente da desorganização da  $\beta$ -catenina pode representar um dos eventos cruciais na transformação maligna do AP, enquanto sua acumulação no citoplasma parece contribuir ativamente para esse processo (FAJARDO et al., 2022).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da presente revisão, observa-se que a transformação maligna do adenoma pleomórfico (AP), em carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CExAP), não pode ser determinada por um único parâmetro isolado. Contudo, o marcador imunohistoquímico Ki-67 demonstrou maior confiabilidade na avaliação do potencial proliferativo celular e, portanto, se destaca como o principal indicativo de malignização. Além disso, as alterações genéticas envolvendo o gene TP53 também se mostram significativamente associadas à progressão maligna dessas neoplasias.

Embora o AP seja classificado como um tumor benigno das glândulas salivares, sua potencial capacidade de recidiva e transformação maligna impõe a necessidade de um diagnóstico preciso e abordagem terapêutica criteriosa. A utilização integrada de métodos de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, associada à punção aspirativa por agulha fina (PAAF), constitui uma estratégia diagnóstica fundamental para a correta caracterização da lesão.

O tratamento cirúrgico, preferencialmente realizado com margens amplas e segurança oncológica, representa o padrão-ouro na condução desses casos, reduzindo de forma significativa as taxas de recidiva tumoral. Nos casos em que há recorrência, intervenções cirúrgicas adicionais e, eventualmente, radioterapia adjuvante podem ser necessárias, especialmente diante de tumores de difícil acesso anatômico ou comportamento mais agressivo.

3936

Paralelamente, os avanços no campo da biologia molecular vêm possibilitando a identificação de novos biomarcadores com potencial valor prognóstico e terapêutico, como os genes PLAG1, HMGA2, BCL2 e c-erbB2, os quais poderão, futuramente, contribuir para estratégias de tratamento mais personalizadas e direcionadas.

Dessa forma, o manejo clínico e cirúrgico do adenoma pleomórfico deve ser fundamentado em uma abordagem multidisciplinar, que una conhecimentos da radiologia, patologia, cirurgia de cabeça e pescoço, além da genética molecular, assegurando o acompanhamento rigoroso e os melhores desfechos clínicos para os pacientes acometidos.

## REFERÊNCIA

ALMEIDA, M. S. Fatores de risco para recidiva no adenoma pleomórfico de glândula salivar. *Revista de Cirurgia Oncológica*, v.12, n.3, p.185-192, 2015.

ALMESLET, A. S. Pleomorphic adenoma: a systematic review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, India*, v.13, n.3, p.284, 2020.

ALVES, J. P. Manejo cirúrgico do adenoma pleomórfico: taxa de recidiva e complicações. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, v.35, n.2, p.120-126, 2021.

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

ARMSTRONG, C. A. Approach to the clinical dermatologic diagnosis. 2023. In: UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-clinical-dermatologic-diagnosis>. Acesso em: 10 de Julho de 2025.

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

BARBOSA, R. P. S. et al. Neoplasias malignas de glândulas salivares – estudo retrospectivo. *Revista Odonto Ciência (Faculdade de Odontologia da PUCRS)*, v.20, n.50, p.299-303, 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-adenomas pleomórficos da glândula salivar: sua relação com o prognóstico. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária). – Faculdade de Medicina Dentária, Universidade do Porto, Porto, 2014.

CARVALHO, A. G. O papel do c-kit na transformação maligna de adenomas pleomórficos. *Arquivos de Medicina Molecular*, v.18, n.1, p.15-22, 2022.

3937

CASTRO, D. C. et al. Neoplasias malignas de glândulas salivares: uma revisão de literatura. *Revista de Patologia do Tocantins*, v.3, n.4, p.35-43, 2016. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/2547>. Acesso em: 10 de Julho de 2025.

CHAVEZ, S. E. P. et al. Características epidemiológicas e histopatológicas de adenomas pleomórficos diagnosticados en el Laboratorio de Patología Bucomaxilofacial Universidad Peruana Cayetano Heredia (1991-2018). Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, 2022. Disponível em: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/12192>. Acesso em: 10 de Julho de 2025

CHUKELU, N. C. G. Carcinoma mucoepidermoide mimetizando lesão benigna: relato de caso, 2023.

COSTA, R. S. Expressão de BCL2 em adenoma pleomórfico de glândula salivar: implicações prognósticas. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, v.17, n.2, p.45-52, 2021.

COSTA, R. S. Tratamento de tumores recidivantes de adenoma pleomórfico: uma abordagem cirúrgica e adjuvante. *Revista Brasileira de Oncologia*, v.20, n.1, p.95-101, 2022.

CRESWELL, J. W. Review of the literature. Qualitative, Quantitative, and Mixed Methods Approaches, v.23, p.25-50, 2014.

DURSUN, E. et al. The influence of platform switching on clinical, laboratory, and image-based measures: a prospective clinical study. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 13 mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/cid.12050>. Acesso em: 11 jul. 2025.

ELLIS, G. L.; AUCLAIR, P. L. Atlas of tumor pathology: tumors of the major salivary glands. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2008.

FAJARDO, M. A. et al. Pleomorphic adenoma of the eyebrow: an unexpected finding and review of unusual periorbital soft tissue lesions. The Journal of Craniofacial Surgery, v.33, n.4, p.e408-e411, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008341>. Acesso em: 9 abr. 2025.

FERNANDES, T. M. Técnicas cirúrgicas e a recidiva no adenoma pleomórfico. Revista Brasileira de Cirurgia Oncológica, v.22, n.4, p.300-308, 2022.

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

GOMES, F. V. Adenoma pleomórfico: revisão de literatura e relato de caso em palato duro. Revista Lumen et Virtus, São José dos Pinhais, v.XV, n.XLII, p.6790-6801, 2025. Disponível em: <http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/251/309>. Acesso em: 10 de Julho de 2025.

3938

GOMES, P. R. Abordagens terapêuticas no tratamento de adenoma pleomórfico recidivante. Jornal de Cirurgia e Oncologia, v.29, n.3, p.78-85, 2023.

GUUPTA, A. et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a review of incidence, demographics, risk factors, and survival. American Journal of Otolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery [Internet], v.40, p.102279, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070919301286>. Acesso em: 11 jul. 2025.

HOANG, V. T. et al. Overview of epidermoid cyst. European Journal of Radiology Open, v.6, p.291-301, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2015.08.003>. Acesso em: 9 abr. 2025.

KUET, M. et al. Management of tumors arising from the parapharyngeal space: a systematic review of 1,293 cases reported over 25 years. Laryngoscope, v.125, p.1372-1381, 2015.

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.

LEWIS, J. E.; OLSEN, K. D.; SEBO, T. J. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. Human Pathology, v.32, p.596-604, 2001.

LIMA, F. R. et al. Carcinoma epitelial-mioepitelial de parótida. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, v.38, n.4, p.268-269, out./nov./dez. 2009.

LOCKETZ, G. D. et al. Histopathologic classification of parapharyngeal space tumors: a case series and review of the literature. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v.273, p.727-734, 2016.

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.

MELO, M. N. B. et al. Adenoma pleomórfico em lábio superior: relato de caso. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Camaragibe*, v.16, n.2, abr./jun. 2016. Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1808-52102016000200008&script=sci\\_arttext](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1808-52102016000200008&script=sci_arttext). Acesso em: 10 de Julho de 2025.

MIDDLETON, H.; STRELOW, B. Pleomorphic adenoma of the parotid gland. *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*, v.35, n.9, p.54-56, set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000854504.04227.cf>.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, v.6, e1000097, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>. Acesso em: 11 jul. 2025.

MONTEIRO, G. R. PTEN e p53 no adenoma pleomórfico e no carcinoma ex-adenoma pleomórfico: expressão imuno-histoquímica / PTEN and p53 in pleomorphic adenoma and carcinoma ex-pleomorphic adenoma: immunohistochemical expression. 2022. 70 f. Dissertação (Mestrado). – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

3939

MORAES, L. E. et al. Radioterapia no tratamento de adenomas pleomórficos recidivantes: revisão da literatura. *Revista de Oncologia Clínica*, v.10, n.4, p.102-108, 2021.

MOURA, F. C. PAAF no diagnóstico de adenoma pleomórfico: limitações e acurácia. *Jornal Brasileiro de Diagnóstico por Imagem*, v.35, n.4, p.129-137, 2022.

NEVES, J. C. et al. Estudo clínico-patológico de 106 adenomas pleomórficos de glândula salivar maior. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 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. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 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. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*, São Paulo, v.12, n.3, p.409-418, 2008.

OLSEN, K. D.; LEWIS, J. E. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, v.23, p.705-712, 2001.

PAES, M. A. Ultrassonografia no diagnóstico de adenoma pleomórfico. *Revista de Diagnóstico por Imagem e Saúde*, v.26, n.1, p.22-28, 2020.

PEREIRA, D. F. HMGA2 como biomarcador molecular em adenomas pleomórficos. *Revista de Oncologia Molecular*, v.9, n.3, p.301-307, 2020.

PINTO, L. G. et al. Exérese cirúrgica de adenoma pleomórfico em palato: relato de caso. *Archives of Health Investigation*, v.9, n.5, p.449-452, 2020.

POZZI, A. et al. Clinical and radiological outcomes of two implants with different prosthetic interfaces and neck configurations: randomized, controlled, split-mouth clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00439.x>. Acesso em: 11 jul. 2025.

PRADO, R. F. Estudo comparativo morfológico e imuno-histoquímico da  $\beta$ -catenina em carcinomas ex-adenomas pleomorfos, adenomas pleomorfos e glândulas salivares. 2005. 121 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia). – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

PRADO, R. F.; TAVEIRA, L. A. A. Adenoma pleomorfo e carcinoma ex-adenoma pleomorfo: uma revisão clínica e morfológica. *Ciência Odontológica Brasileira*, v.9, n.4, p.18-26, out./dez. 2006.

3940

RIFFAT, F. et al. A systematic review of 1143 parapharyngeal space tumors reported over 20 years. *Oral Oncology* [Internet], v.50, p.421-430, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.02.101>. Acesso em: 11 jul. 2025.

ROCHA, C. L. Ressonância magnética no diagnóstico diferencial de neoplasias benignas das glândulas salivares. *Radiologia Brasileira*, v.52, n.6, p.400-407, 2015.

RODRIGUES, A. F. Análise de fatores associados à recidiva em adenomas pleomórficos. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, v.31, n.1, p.60-65, 2020.

RODRIGUES, T. F. et al. Adenoma pleomórfico de glândula salivar menor. *Revista Ciências e Odontologia*, v.2, n.2, p.1-4, 2018. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/RCO/article/view/407/283>. Acesso em: 9 abr. 2025.

RZEPAKOWSKA, A. et al. Surgical treatment results of parapharyngeal space tumors: a report of 22 cases. *Otolaryngologia Polska*, v.72, p.9-16, 2018.

SANTIAGO, M. J. G. et al. Tumor mixto maligno de glândulas salivares menores de paladar. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*, v.8, n.2, p.64-72, 2012.



SANTOS, J. L. M. dos et al. Adenoma pleomorfo mimetizando lipoma oral. *Revista Cubana de Estomatología*, Ciudad de La Habana, v.58, n.1, e3304, mar. 2021. Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072021000100005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072021000100005). Acesso em: 9 abr. 2025.

SANTOS, V. R. Tomografia computadorizada como ferramenta diagnóstica para adenomas pleomórficos. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, v.30, n.2, p.90-95, 2021.

SENA, D. A. C. Estudo da imunoexpressão de proteínas envolvidas na transição epitélio-mesênquima em tumores de glândula salivar. 2022. 167 f. Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas). – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

SILVA, A. M. O impacto de marcadores moleculares na recidiva de adenoma pleomórfico. *Revista de Oncologia Molecular*, v.12, n.3, p.250-257, 2023.

SILVA, A. M. PLAG1 como marcador molecular no adenoma pleomórfico de glândula salivar. *Jornal de Patologia Molecular*, v.15, n.4, p.220-226, 2023.

SPEIGHT, P. M.; BARRETT, A. W. Salivary gland tumours. *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. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, São Paulo, v.75, n.4, p.497-501, ago. 2009.

TAMGADGE, S. et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: rare malignant salivary gland neoplasm. *Oral Hygiene and Health*, 2014.

TARAKJI, B.; KUJAN, O.; NASSANI, M. Z. Immunohistochemical expression of p53 in pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/582048>. Acesso em: 11 jul. 2025.

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). *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, v.15, n.5, p.697-703, 1 set. 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. *Journal of Clinical Periodontology*, 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. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2012b.

TRAVASSOS, R. L. Diagnóstico e manejo cirúrgico de adenoma pleomórfico em glândula parótida: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.4, p.17043-17060,

jul./ago. 2021. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/73660356/pdf.pdf>. Acesso em: 9 abr. 2025.

UTUMI, E. R. et al. Adenoma pleomórfico em palato mole. *Revista do Instituto de Ciências da 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. *European Journal of Oral Implantology*, v.5, p.253-262, 2012.

WELCH, V. et al. PRISMA-Equity Bellagio Group. PRISMA-Equity extension: reporting guidelines for systematic reviews with a focus on health equity. *PLoS Medicine*, v.9, p.e1001333, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001333>. Acesso em: 11 jul. 2025.

YOO, J.; ROBINSON, R. A. H-ras gene mutations in salivary gland tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v.124, n.6, p.836-839, 2000.

ZBÄREN, P. et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: diagnostic difficulty and outcome. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v.138, p.601-605, 2008.