

# Considerações sobre a Classificação e o Comportamento Biológico dos Tumores Odontogênicos Epiteliais: Revisão da Literatura

## *Considerations regarding the Epithelial Odontogenic Tumor Classification and Biological Behavior: a Literature Review*

Águida Cristina Gomes Henriques<sup>1</sup>, Cláudia Cazal<sup>2</sup>, Déborah Daniella Diniz Fonsêca<sup>3</sup>, Darcyla Maria de Aguiar Bello<sup>4</sup>, Natália Costa Araújo<sup>4</sup>, Jurema Freire Lisboa de Castro<sup>5</sup>

### **Resumo**

Os tumores odontogênicos compreendem um grupo complexo de lesões com comportamento clínico e tipos histológicos diversos. Alguns desses tumores são neoplasias verdadeiras e raramente apresentam um comportamento maligno. Recentemente, a classificação e a nomenclatura dos tumores odontogênicos foi revisada e atualizada pela Organização Mundial da Saúde, e novas terminologias e entidades foram acrescentadas ao grupo. Nesta revisão da literatura, os autores enfatizaram as mudanças substanciais ocorridas na classificação dessas patologias, além de relatar experimentos que tiveram como finalidade identificar alterações moleculares nos tumores odontogênicos de origem epitelial.

**Palavras-chave:** Tumor odontogênico escamoso; Classificação de doenças; Organização Mundial da Saúde; Imuno-histoquímica

---

<sup>1</sup>Cirurgiã-dentista; Mestranda em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Professora Substituta de Patologia Oral da UFPE

<sup>2</sup>Cirurgiã-dentista; Doutora em Patologia Oral; Professora Adjunta de Estomatologia da Universidade Federal da Paraíba

<sup>3</sup>Cirurgiã-dentista; Mestre em Odontologia pela UFPE

<sup>4</sup>Cirurgiã-dentista; Mestranda em Odontologia pela UFPE

<sup>5</sup>Cirurgiã-dentista; Doutora em Estomatologia; Professora Adjunta de Patologia Oral da UFPE

Endereço para correspondência: Águida Cristina Gomes Henriques. Avenida 17 de agosto, 1.536 - apto 202 - Casa Forte, Recife (PE), Brasil - CEP: 52061-540. E-mail: aguidacgh@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Os tumores odontogênicos (TO) são considerados lesões neoplásicas raras, de difícil diagnóstico e terapêutica desafiadora. São neoplasmas derivados dos tecidos epiteliais, ectomesenquimais ou mesenquimais, que dão origem aos elementos dentais.

Existe um grande número de escritos de várias partes do mundo a respeito dos tumores odontogênicos, sendo a maioria na forma de relatos clínicos com abordagens sobre comportamentos clínico e/ou histopatológico incomuns. Além disso, os artigos publicados até meados de 2006 basearam-se na classificação histológica da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1971 a 1992. Entretanto, nessa época, muitas controvérsias quanto à etiopatogenia precisavam ser esclarecidas para que se pudesse classificar e diagnosticar corretamente.

Recentemente mudanças substanciais têm ocorrido na classificação dos tumores odontogênicos, observando-se principalmente o comportamento biológico com a ajuda das provas imuno-histoquímicas e da genética. Algumas lesões foram adicionadas, enquanto outras, previamente designadas em uma seção, têm sido enquadradas em outro grupo ou inseridas dentro de diferentes subgrupos. Assim, a OMS em 2005 publicou a última edição da classificação histológica dos tumores odontogênicos, trazendo algumas alterações significativas: (1) o queratocisto odontogênico passa a ser classificado como um tumor benigno derivado do epitélio odontogênico e chamado de tumor odontogênico queratocístico; (2) o tumor odontogênico adenomatoide é originado do epitélio odontogênico com estroma fibroso e não do ectomesênquima; (3) o cisto odontogênico calcificante foi dividido em três entidades distintas (2 benignos e 1 maligno); (4) o tumor odontogênico de células claras é de fato uma lesão maligna, chamada de carcinoma odontogênico de células claras; (5) o carcinosarcoma odontogênico não é incluído devido à falta de evidências para a existência dele como uma entidade; e (6) algumas mudanças a respeito da terminologia e subtipos<sup>1</sup>.

Os tumores originados do epitélio odontogênico exibem variações histológicas consideráveis e são classificados dentro de várias entidades benignas e malignas. É relatado na literatura um possível comportamento agressivo desses tumores epiteliais, o que justifica algumas dessas mudanças ocorridas na classificação histológica. Com base nesse fato, muitos estudos têm sido realizados com a finalidade de identificar alterações genéticas, moleculares e celulares nesses tumores odontogênicos epiteliais, para tentar explicar os mecanismos da oncogênese, citodiferenciação e progressão tumoral<sup>2</sup>.

O presente trabalho foi conduzido a fim de reunir informações quanto ao comportamento agressivo dos

tumores odontogênicos epiteliais benignos, além de relatar alguns marcadores tumorais utilizados em experimentos com essas lesões e discutir a respeito dos resultados encontrados. Igualmente, foram colhidas informações relevantes à nova classificação utilizada pela OMS para as referidas entidades patológicas.

## METODOLOGIA

Por meio da base de dados PUBMED e SCIELO, foram pesquisados artigos da literatura médica nas línguas: inglesa e portuguesa, publicados no período de 1958 a 2007 com auxílio dos unitermos: tumor odontogênico (*odontogenic tumor*), neoplasia odontogênica (*odontogenic neoplasm*), classificação OMS (*WHO classification*), ameloblastoma, imuno-histoquímica (*immunohistochemistry*). Foram incluídos os artigos que abordavam os tumores odontogênicos benignos de origem epitelial com relação às suas características clínicas, radiográficas, histopatológicas, taxas de recidiva, e seu comportamento agressivo. Também foram incluídos artigos cujas abordagens fossem referentes a experimentos e análises imuno-histoquímicas. Relatos de casos simples e sem contribuições significantes para a discussão sobre o potencial agressivo desses tumores foram excluídos.

## REVISÃO DA LITERATURA

A OMS (2005)<sup>3</sup> considera atualmente como tumores odontogênicos epiteliais as seguintes lesões:

### Benignas

1. Tumor odontogênico adenomatoide
2. Tumor odontogênico queratocístico
3. Tumor odontogênico epitelial calcificante
4. Ameloblastoma e suas variantes
5. Tumor odontogênico escamoso

### Malignas

1. Ameloblastoma metastizante
2. Carcinoma ameloblástico
3. Carcinoma de células escamosas intraósseo
4. Carcinoma odontogênico de células claras
5. Carcinoma odontogênico de células fantasmas

## TUMOR ODONTOGÊNICO ADENOMATOIDE

O Tumor Odontogênico Adenomatoide (TOA) é um tumor benigno, não invasivo e de crescimento lento, que apresenta grandes tendências para acometer a região anterior dos ossos maxilares, podendo estar associado a lesões císticas de origem odontogênica. Geralmente ele aparece associado à coroa de um dente incluso, comumente o canino<sup>4</sup>. Aparece como uma lesão única do esqueleto maxilofacial com rara ocorrência extraóssea na mucosa alveolar de região edêntula. Além disso, a

imagem radiográfica mostra alguns focos de calcificação no interior da região radioluscente que circunda a coroa do dente.

O TOA apresenta uma imagem morfológica peculiar, com células de aspecto basaloide, hipercoreadas, organizadas em arranjos semelhantes a glândulas, áreas calcificantes e produção de material amiloide<sup>4</sup>.

Takahashi *et al.*<sup>5</sup> examinaram três casos de TOA, através de análises imuno-histoquímica e morfológica, para tentar determinar a natureza das células tumorais e estudar a correlação entre a presença de material amorfo eosinofílico (material amiloide) e as células tumorais epiteliais, utilizando proteínas ligadas ao ferro (transferrina, ferritina) e o inibidor de proteinase (antitripsina-1 $\alpha$ ). O estudo mostrou que as proteínas ligadas ao ferro e o inibidor de proteinase podem estar relacionados à patogênese do TOA. As células estudadas apresentaram imunofenótipos similares às células tumorais epiteliais, o material amorfo eosinofílico foi associado a estas células, exceto para as células escamosas metaplásicas.

Em estudo realizado a fim de verificar a origem das células odontogênicas do TOA, através de estudo imuno-histoquímico utilizando citoqueratinas, laminina, colágeno IV, PCNA e P53, os resultados mostraram que a marcação da CK14 sinalizou graus de diferenciação para os ameloblastos nas estruturas adenomatoides do TOA, e a laminina presente em sua superfície luminal foi compatível com aquela do epitélio reduzido do órgão do esmalte durante a amelogenese. O PCNA marcou especificamente áreas enoveladas e cordões periféricos do TOA, indicando serem estes os responsáveis pelo seu crescimento. As células tumorais epiteliais do TOA marcaram negativamente para o P53, enfatizando a natureza não agressiva do tumor. Por fim, os autores sugeriram que o TOA possui natureza hamartomatosa e histogênese a partir do epitélio reduzido do órgão do esmalte<sup>6</sup>.

Para Sempere *et al.*<sup>4</sup> o crescimento lento do TOA, o caráter benigno e a baixa tendência à recidiva estão claramente relacionados à baixa proliferação celular, visto que apenas 2-3% dos componentes do tumor demonstraram reatividade para o Ki67.

## TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO

O Tumor Odontogênico Queratocístico (TOQ), tradicionalmente conhecido como Queratocisto odontogênico, foi recentemente renomeado para enfatizar a sua natureza neoplásica, agressiva e a alta taxa de recorrência<sup>1</sup>. Esse tumor odontogênico tende a recorrer após enucleação e, se sua ocorrência estiver associada com a síndrome do carcinoma nevoide basocelular, a chance de recorrência é comumente alta<sup>7</sup>.

Clinicamente são lesões assintomáticas, com crescimento lento e infiltrativo, com nenhum ou pouco

aumento de volume. Devido à sua maior frequência em região posterior da mandíbula associada com terceiro molar incluso, as lesões pequenas podem ser confundidas com cistos dentígeros<sup>7</sup>.

Esses tumores mostram grande potencial proliferativo e maiores reações apoptóticas do que o cisto dentígero. Contudo, não foram encontradas diferenças significantes em relação à atividade proliferativa ou apoptose entre o tumor odontogênico queratocístico associado ou não a dentes impactados, ou entre as variantes unilocular e multilocular. É possível que a principal razão que justifique o comportamento biológico agressivo ou a recorrência do queratocístico multilocular seja principalmente a remoção incompleta ou outros fatores contribuintes durante o ato cirúrgico do que o seu crescimento intrínseco ou apoptose<sup>8</sup>.

Os aspectos morfológicos do TOQ incluem a formação de uma cavidade cística revestida por epitélio estratificado escamoso e paraqueratinizado. Em geral, caracteriza-se por ser um epitélio de poucos estratos, com células basais em paliçada, hipercoreadas, com formato colunar ou cuboide, que forma um limite nítido com o tecido conjuntivo. A presença de microcistos na cápsula é comum e é apontada como possível causa para sua frequente recorrência<sup>8</sup>. Apesar da estrutura epitelial apresentada, raramente mostra desenvolvimento de displasias epiteliais e/ou transformação em carcinoma de células escamosas<sup>1</sup>.

Slootweg (1995)<sup>9</sup> observou uma concordância significativa entre a intensidade de marcação da P53 e o número de células Ki67 positivas, relacionando assim a hiperexpressão da proteína P53 com a capacidade proliferativa dos tumores odontogênicos queratocísticos. Um alto percentual de células P53 positivas (84,6%) foi documentado em seu trabalho.

Kolar *et al.* (2006)<sup>10</sup> analisaram a utilidade em detectar marcadores importantes de proliferação e apoptose para avaliação do potencial biológico do TOQ. Relataram que, na síndrome do carcinoma basocelular, os TOQs foram caracterizados pela alta expressão de BCL-2, p27<sup>kip1</sup>, c-erb-2, assim como marcação da atividade proliferativa pelo Ki67 na camada basal do epitélio, além de menor resposta inflamatória em comparação com os TOQs esporádicos. Cistos dentígeros, radiculares e cistos odontogênicos não específicos diferiram de ambos os TOQs esporádicos e associados à síndrome, com relação ao espectro de agressividade, apoptose e/ou expressões proteicas relacionadas ao ciclo celular na camada de células basais e menor proliferação na camada suprabasal. Concluíram que os TOQs relacionados à síndrome têm uma diferença imunofenotípica dos TOQs esporádicos e ambos distinguem-se dos dentígeros, radiculares e não específicos. Esses achados confirmaram que o potencial biológico dessas lesões e os resultados

das análises imuno-histoquímicas têm implicações no diagnóstico e prognóstico do TOQ.

Mutações no gene PTCH têm sido encontradas no TOQ, principalmente naqueles de pacientes portadores da síndrome do carcinoma nevoide basocelular. Barreto *et al.* (2002)<sup>11</sup> investigaram 68 lesões odontogênicas através de imuno-histoquímica e sua expressão foi comparada àquelas de carcinomas de células basais. Todas as lesões odontogênicas (cistos radiculares, TOQs, cisto odontogênico glandular, cistos dentígeros, mixomas odontogênicos), incluindo dois TOQs de pacientes com a síndrome, foram positivas para o PTCH; porém, foi notado que houve ausência de expressão na maioria dos carcinomas de células basais. Os autores sugerem que os tumores odontogênicos queratocísticos se originam de mutações heterozigóticas do gene PTCH.

### TUMOR ODONTOGÊNICO EPITELIAL CALCIFICANTE (TUMOR DE PINDBORG)

O tumor odontogênico epitelial calcificante (TOEC) é um tumor benigno raro, de comportamento local agressivo, que representa menos de 1% de todos os tumores odontogênicos. É também conhecido como Tumor de Pindborg e localiza-se exclusivamente nos ossos maxilares<sup>2</sup>, podendo ter localização extraóssea ou intraóssea, sendo esta última mais frequente. Os casos presentes no tecido gengival são menos agressivos do que os intraósseos<sup>7</sup>.

O TOEC cresce dentro do espaço trabeculado do osso maxilar adjacente, causando expansão da cortical óssea; sem que haja encapsulação<sup>7</sup>. Ao exame radiográfico, mostra área radioluscente unilocular ou multilocular, contendo massas radiopacas que aumentam de tamanho e radiopacidade com o tempo<sup>12</sup>.

O prognóstico para a maioria dos casos de TOEC é considerado bom, com pequenas taxas de recidivas e baixíssimas chances de transformação maligna. Há relatos de TOEC com comportamento mais agressivo, onde foi verificada tumefação dolorosa, com rápido crescimento da massa tumoral, ruptura da cortical, compressão do nervo alveolar inferior e infecção secundária<sup>12</sup>. Nesses casos, a abordagem terapêutica mais recomendada é a extensa ressecção, a fim de diminuir a chance de recorrência.

As características histopatológicas do TOEC incluem proliferação de células epiteliais poliédricas em ilhotas e lençóis dispersos em estroma abundante e eosinofílico. As células neoplásicas apresentam bordas citoplasmáticas bem definidas, pontes intercelulares evidentes e núcleos frequentemente pleomórficos, apesar de exibirem raras mitoses. Em casos de transformação maligna, as mitoses são frequentes. As células tumorais produzem material: amiloide, homogêneo e eosinofílico, que pode tornar-

se calcificado na forma de anéis concêntricos<sup>3</sup>.

A verdadeira natureza do material amiloide é ainda incerta. Existem teorias que sugerem o desenvolvimento TOEC a partir do epitélio reduzido do órgão do esmalte de um dente impactado<sup>3</sup>. Devido às características apresentadas pelos casos de TOECs intraósseos ou de localização periférica, torna-se evidente que outras fontes, além do epitélio reduzido do órgão do esmalte, devem ser consideradas quando se discute a histogênese da lesão. A localização periférica, estranhamente, sugere a possibilidade de que o tumor se origine de restos da lâmina dentária ou de células basais do epitélio oral<sup>7</sup>.

Cheng *et al.* (2002)<sup>13</sup> descreveram um caso atípico de TOEC, com características de malignidade como invasão vascular, invasão do tecido ósseo com perfuração da cortical óssea da mandíbula, além de atividade mitótica significativa, figuras mitóticas atípicas e aumento do índice de proliferação celular. A atividade de proliferação foi demonstrada através da marcação pelo Ki67, a qual mostrou expressão cinco vezes mais forte do que nos TOECs típicos.

Kawano *et al.* (2007)<sup>14</sup> publicaram o primeiro caso de TOEC maligno com metástase pulmonar, após recorrências locais repetidas. A recorrência local do tumor mostrou características de malignidade, como o aumento da celularidade, pleomorfismo nuclear, figuras mitóticas frequentes e invasão vascular pelas células tumorais, além da atividade proliferativa intensa mostrada pela expressão do Ki67. A análise imuno-histoquímica mostrou maior proliferação para as lesões recorrentes e metastáticas, sugerindo que a lesão original sofreu transformação maligna progressiva. Em adição, observou-se ainda uma menor produção de material amiloide pelas células tumorais das lesões recorrentes e metastáticas. Esse fato, provavelmente, indica uma menor capacidade das células malignas em secretar a matriz do esmalte, o qual comprova as alterações biológicas sofridas pelas células do tumor.

Tem sido recomendada, como tratamento para os TOECs, a enucleação com margem macroscópica de tecido normal. Entretanto, Kawano *et al.* (2007)<sup>14</sup> recomendam um tratamento mais agressivo, como a ressecção do lado afetado, para as lesões recorrentes. Além disso, a associação da quimioterapia ou radioterapia pode ser indicada para os casos que mostram crescimento infiltrativo para os tecidos circunvizinhos.

### AMELOBLASTOMA

O ameloblastoma se destaca pelo seu curso localmente agressivo, o que o torna alvo de numerosas investigações. Apesar da natureza benigna dos ameloblastomas, ele possui grande potencial de invasão nos tecidos adjacentes e tendência a recidivas.

Corresponde a aproximadamente 1% de todos os cistos e tumores odontogênicos dos maxilares. A histogênese da lesão pode dar-se a partir de remanescentes do órgão do esmalte, do revestimento epitelial de um cisto odontogênico, das células da camada basal da mucosa oral<sup>2,15</sup> ou do epitélio heterotópico de outras partes do corpo<sup>16</sup>.

Radiograficamente, eles mostram radiolusclência unilocular ou multilocular, com margens denteadas, caracteristicamente expansivas, podendo perfurar a cortical óssea e invadir tecidos moles adjacentes. Perda da lâmina dura, reabsorção e erosão das raízes dentárias, e deslocamento de dentes também são relatados. Esse comportamento pode ser explicado pelo crescimento padrão desses tumores, que caracteristicamente infiltram-se nos espaços medulares da periferia do tumor. Esse modo de crescimento tumoral é propenso a persistir, porque a atividade osteoblástica, mais vigorosa do que a atividade osteoclástica, pode ser induzida pelas células neoplásicas. O que pode determinar as numerosas manchas ósseas vistas radiograficamente, que são atribuíveis às imagens radiográficas de não reabsorção ou de recém formação das trabéculas ósseas<sup>16</sup>.

Além disso, o crescimento padrão de infiltração em espaços medulares adjacentes e a falta de demarcação por tecido conectivo fibroso poderiam estar correlacionados com as margens indistinguíveis do ameloblastoma<sup>17</sup>.

Localiza-se com maior frequência na região posterior da mandíbula. Os tumores maxilares são mais complicados do que os mandibulares, porque, embora histopatologicamente idênticos, o tecido ósseo é mais delicado e a proximidade com estruturas como a base do crânio, o cérebro e a órbita dificultam a correta remoção do tumor, o que leva a maiores chances de recidivas<sup>16</sup>.

O comportamento do ameloblastoma tende a ser bastante agressivo nas recidivas, com maior potencial de invasão e destruição óssea do que a lesão primária<sup>18</sup>. É importante ressaltar também a capacidade do ameloblastoma de desenvolver recidivas tardias. A forma localmente agressiva e as formas recidivantes podem ter aspectos semelhantes aos das neoplasias malignas, devendo considerar o carcinoma mucoepidermoide como diagnóstico diferencial<sup>18</sup>.

A classificação mais recente da OMS para os tumores odontogênicos coloca o ameloblastoma dentro da categoria de tumores odontogênicos com nenhum potencial indutivo sob o mesênquima. Entretanto, a literatura revela casos incomuns de ameloblastomas que mostram histologicamente potencial de induzir a formação de tecido duro, desde osso, dentina ou formação dentinoide; mas contestado pelos próprios autores. Eles citam, como provável explicação, a presença

de fragmento dentário na região da mandíbula, que pode ter sido levado à região por um tratamento endodôntico vigoroso. Outra explicação poderia ser através de remanescentes de dentes decíduos com reabsorção incompleta<sup>19</sup>.

Entre os ameloblastomas, existem atualmente mais detalhes referentes à variedade unicística, devido ao manejo cirúrgico e prognóstico dessas lesões. O ameloblastoma unicístico é uma variante distinta com comportamento clínico menos agressivo do que o ameloblastoma multicístico. O neoplasma é frequentemente indistinguível radiograficamente dos cistos não neoplásicos. Devido à menor taxa de recorrência, métodos conservadores, como: enucleação e curetagem, têm sido recomendados para seu tratamento. Estudos mostram que, quando a lesão está confinada dentro do osso, enucleação ou ressecção marginal frequentemente têm sucesso. Entretanto, quando existir perfuração óssea, a ressecção total deverá ser realizada<sup>19</sup>.

Com relação às características histopatológicas, eles podem exibir diversos arranjos, incluindo o tipo folicular, plexiforme, acantomatoso, granular, basal e desmoplásicos, cujas apresentações podem aparecer isoladamente ou combinadas em uma mesma lesão<sup>2</sup>. Não é detectada nenhuma correlação entre o padrão histológico e o comportamento clínico do tumor. As taxas de recidiva variam de acordo com a técnica cirúrgica aplicada e o tipo clínico-radiográfico.

Comumente, todos os subtipos histológicos mostram polarização de células ao redor de ninhos proliferantes em um padrão similar aos ameloblastos do órgão do esmalte. É bem conhecido que os ameloblastomas de células granulares exibindo diferenciação de células claras são biologicamente mais agressivos do que os outros ameloblastomas. Em análise de 77 casos diagnosticados como ameloblastomas, o tipo histológico mais comum foi o folicular com 64,9%, seguido pelo plexiforme (13,0%). Somente um caso (1,3%) de ameloblastoma unicístico foi visto. Combinações de vários tipos histológicos foram demonstradas em alguns casos<sup>16</sup>.

É relatada na literatura uma possível relação entre a desregulação de genes relacionados com o desenvolvimento normal dos dentes e a histogênese do ameloblastoma<sup>17</sup>. Esse fato aumenta o interesse dos pesquisadores em investigar o envolvimento genético na patogênese e progressão desse tumor.

Através da análise imuno-histoquímica e amplificação do DNA pela técnica do PCR, foi verificada a expressão do P53 e suas mutações genéticas em ameloblastomas. Quatro casos de tumores odontogênicos epiteliais foram utilizados. Os autores observaram níveis elevados de P53 em um caso de

ameloblastoma unicístico e em dois casos dos tipos variados de ameloblastoma. Para Al-Salihi, Li, Azlina (2006)<sup>15</sup>, a expressão elevada do P53 embora desempenhe um papel importante, não é o único fator envolvido na patogênese desse tumor odontogênico. Poucos relatos têm verificado a expressão da proteína P53 em ameloblastoma. Dessa forma, não é possível relacionar a regulação dessa proteína no epitélio odontogênico com a histogênese desse neoplasma.

Um estudo realizado por Sloomweg (1995)<sup>9</sup> analisou alterações genéticas do p53, MDM2, e p14<sup>ARF</sup>. Seus achados demonstraram a elevação da expressão do gene p53 em ameloblastomas benignos e malignos, sugerindo que a alteração da cascata p53 - MDM2 - p14<sup>ARF</sup> está envolvida na oncogênese e na transformação maligna do epitélio odontogênico.

Barboza *et al.* (2005)<sup>20</sup> realizaram uma análise morfológica de casos de ameloblastoma e identificaram a presença de mais de um padrão histológico na mesma lesão. A expressão imuno-histoquímica do PCNA revelou um índice de marcação mais forte para o ameloblastoma folicular, enquanto para a proteína p53 o índice de marcação mais forte foi detectado para o tipo plexiforme. Contudo, a análise estatística não identificou diferenças significantes entre os subtipos histológicos de ameloblastomas, não demonstrando correlação direta com o comportamento clínico deles e consequentemente com o prognóstico dos casos.

Para avaliar o papel da proteína quinase na oncogênese e citodiferenciação de tumores odontogênicos, as expressões do JNK fosforilado, p38 MAPK e ERK5 foram analisadas em tumores ameloblásticos, como também em germes dentais<sup>21</sup>. O nível de expressão do p-JNK em tumores ameloblásticos foi significativamente menor do que em germes dentais; o nível de expressão do p38 MAPK em ameloblastomas foi significativamente maior do que em germes dentais e tumores ameloblásticos malignos; a imunorreatividade para p-ERK5 foi achada predominantemente em células epiteliais e neoplásicas próximas à membrana basal em germes dentais e tumores ameloblásticos, sendo sua expressão em tumores ameloblásticos levemente mais alta do que em germes dentais.

As conclusões deste estudo sugerem que esses marcadores contribuem para proliferação celular, diferenciação ou apoptose em ambos tecidos odontogênicos, normal ou neoplásico.

Estudos recentes<sup>22</sup> têm revelado que as proteinases degradantes da matriz extracelular e suas moléculas associadas contribuem para a invasão local dos tumores odontogênicos e estão envolvidas na progressão e prognóstico desses tumores. As expressões de uPA, uPAR, PAI-I e maspin, em germes dentais e tumores ameloblásticos, sugerem que interações entre essas

moléculas contribuem para degradação da matriz extracelular e migração celular durante o desenvolvimento dental e progressão tumoral. A expressão alterada dessas proteinases e suas moléculas associadas, nos tumores ameloblásticos, mostram um possível envolvimento na oncogênese e no potencial maligno do epitélio odontogênico.

Gardner *et al.* (2005)<sup>17</sup> sugerem que é necessário correlacionar o comportamento biológico às características histológicas para se prever a agressividade do ameloblastoma em um estágio inicial. Os autores propõem que tais características histológicas devem compreender: 1) alto índice de proliferação enfatizado pela alta atividade mitótica, elevada expressão dos antígenos de células nucleares e Ki67 elevada; 2) atipias como pleomorfismo nuclear e hiperplasia basilar; 3) hiper cromatismo nuclear das células basais; e 4) outras características de malignidade como invasão perineural ou perivascular.

Os ameloblastomas raramente exibem um comportamento maligno com o desenvolvimento de metástases; mas, ocasionalmente, isso pode ocorrer<sup>20</sup>. A terminologia para essas lesões metastizantes tem sido bastante controversa. Entretanto, esses tumores têm sido classificados como ameloblastoma maligno ou carcinoma ameloblástico<sup>17</sup>. É um tumor agressivo, com um pobre diagnóstico; e os pacientes usualmente apresentam dor, rápido crescimento tumoral e metástase pulmonar. São frequentes as recorrências após ressecção<sup>20</sup>.

O ameloblastoma maligno apresenta aparência histológica benigna, mas sofre metástase. O termo maligno se refere às metástases do ameloblastoma, pois, quando há atipia epitelial, ele é chamado de carcinoma ameloblástico<sup>7</sup>. A frequência de metástase tem sido de 4,5%, mas nem todos os casos relatados na literatura têm confirmação histológica. O local mais comum para metástase é o pulmão, mas outros locais têm sido citados: nódulos linfáticos cervicais, coluna vertebral, fígado, diafragma, cérebro, órbita, osso e pele. O mecanismo de metástase a distância permanece incerto, mas a maioria provavelmente envolve uma combinação da via hematogênica e linfática. Hasim, Poon, Smith (2007)<sup>23</sup> apresentaram um caso de paciente portador de ameloblastoma com metástase pulmonar bilateral que ainda sobrevive 37 anos após o diagnóstico inicial das lesões pulmonares, apesar de a média de sobrevida ser de apenas dois anos. Eles afirmam que mesmo com todo conhecimento a respeito das características patológicas do ameloblastoma, esse comportamento, como foi mostrado nesse relato de caso, demonstra que ainda falta um entendimento completo da progressão natural e regulação do crescimento desse tumor.

O carcinoma ameloblástico apresenta características histológicas do ameloblastoma combinadas com a atipia

citonuclear. O tumor pode surgir como um novo caso em que é chamado de tipo primário, ou originar-se de um tumor ou cisto odontogênico benigno pré-existente, sendo chamado de secundário. A perfuração da cortical e extensão para o tecido mole adjacente diferencia o carcinoma ameloblástico do ameloblastoma. São descritas lesões metastáticas em pulmão e em nódulos linfáticos<sup>7</sup>.

## TUMOR ODONTOGÊNICO ESCAMOSO

O Tumor Odontogênico Escamoso (TOE) é uma lesão rara com cerca de 50 casos relatados na literatura. Tem ocorrência intraóssea benigna, é localmente infiltrativo, sendo composto por um epitélio escamoso bem diferenciado dentro de um estroma fibroso<sup>24</sup>.

Provavelmente se desenvolve no ligamento periodontal, acometendo mais frequentemente a mandíbula do que a maxila. Clinicamente podem ser observadas bolsas profundas, dor e tumefação gengival, assemelhando-se a uma periodontite do adulto, além de expansão óssea. Mas, o sinal predominante é a mobilidade do dente adjacente ao tumor<sup>24</sup>.

Radiograficamente é vista uma radiolusência unilocular ou triangular entre as raízes de dentes adjacentes com margens festonadas e escleróticas<sup>25</sup>. Entretanto, TOEs extensos podem mostrar um padrão multilocular. A variante periférica pode produzir uma pequena reabsorção do tecido ósseo adjacente, a qual resulta de uma pressão da expansão tumoral e não da infiltração neoplásica<sup>24</sup>.

Histopatologicamente, é composto de ilhas de epitélio escamoso não queratinizado e bem diferenciado, envolvido por tecido conjuntivo fibroso maduro, sem evidência de células colunares periféricas e núcleos em paliçadas. Não há atipia celular e a invasão para o interior do osso esponjoso pode estar presente. A ausência de atipia citonuclear exclui o diagnóstico de carcinoma de células escamosas bem diferenciado e a ausência de paliçadas periféricas de células colunares exclui o diagnóstico de ameloblastoma, já que as ilhas epiteliais do TOE se assemelham à metaplasia escamosa vista em ameloblastomas. A proliferação epitelial intramural em cistos maxilares simula o tumor odontogênico escamoso. O tratamento consiste em remoção cirúrgica conservadora<sup>7</sup>.

O TOE demonstra ter uma tendência muito pequena para o comportamento clínico agressivo, e nenhuma recorrência tem sido registrada após curetagem e osteotomia periférica<sup>24</sup>. Apenas um único caso relatado na literatura mostrou a associação do TOE com uma variante maligna<sup>26</sup>.

Quando encontrado na maxila, a entidade se comporta mais agressivamente do que na mandíbula<sup>25</sup>. Isso ocorre principalmente devido à anatomia da área e

à natureza medular do osso<sup>24</sup>. Entretanto, essa não é uma característica inerente do tumor. De fato, a lesão demonstra um comportamento localmente destrutivo, embora, histologicamente, o tumor seja benigno<sup>25</sup>.

Kim, Mintz, Stevens (2007)<sup>27</sup> relataram dois únicos casos em que o TOE causou completa erosão da cortical lingual da mandíbula, fato raro, pois, atualmente, a perfuração do osso cortical tem acontecido somente na maxila, onde o osso é muito mais poroso e menos resistente a erosão do que o osso da mandíbula. Os autores acreditam que a agressividade dessas lesões esteja relacionada ao seu comportamento histológico. Nesses dois casos, observou-se uma intensa proliferação fibroblástica ao redor das ilhas epiteliais. Para esses autores, provavelmente, o elevado índice de atividade mitótica observado pode ser atribuído a fatores genéticos.

O gene da ameloblastina, por exemplo, expressa uma importante proteína do ectomesênquima sinalizada durante a odontogênese. Mutações nesse gene têm sido encontradas no TOE, TOA e ameloblastomas. Novas investigações devem ser realizadas para verificar se a mutação desse gene tem papel importante na gênese do TOE<sup>27</sup>.

Sabe-se ainda que o gene da heparanase, que codifica uma importante enzima na disseminação e invasão celular, é prevalente em ameloblastomas. Assim, acredita-se que a produção dessa enzima possa contribuir para o comportamento localmente invasivo dessas lesões<sup>28</sup>. Para Kim, Mintz, Stevens (2007)<sup>27</sup>, pesquisas com a heparanase em outras lesões localmente invasivas como o TOE devem ser realizadas a fim de poder esclarecer se influências genéticas adicionais estão relacionadas à agressividade do TOE.

## DISCUSSÃO

De acordo com a literatura consultada, foi verificada uma concordância dos autores<sup>4,7</sup> com relação à sintomatologia e comportamento clínico dos tumores odontogênicos de origem epitelial. Na maioria das lesões, foi observado crescimento lento e infiltrativo com ausência de sintomatologia dolorosa, exceto o TOA que, ao contrário dos outros tumores epiteliais descritos, caracteriza-se por ser não invasivo<sup>5</sup>. Raros casos de TOECs mais agressivos foram descritos<sup>3</sup>, onde foi relatada tumefação dolorosa, com rápido crescimento da massa tumoral.

As entidades que regularmente apresentam crescimento infiltrativo são o TOQ e o ameloblastoma. O primeiro possui conhecido potencial localmente destrutivo, e o último é caracteristicamente expansivo com grande potencial de invasão dos tecidos adjacentes<sup>17</sup>.

Com relação ao aspecto imagiológico, cada tumor odontogênico de origem epitelial descrito (TOQ,

Ameloblastoma, TOEC, TOE), com exceção do TOA, pode mostrar radiolusência unilocular ou multilocular, sendo mais comum um ou outro padrão dependendo da lesão. Por exemplo, O TOQ mostra comumente radiolusência unilocular ovoide ou arredondada, bem demarcada com margens escleróticas distintas, não sendo incomuns lesões mandibulares multiloculares<sup>7</sup>. O ameloblastoma apresenta radiolusência unilocular ou multilocular, com margens denteadas; no TOEC visualiza-se uma imagem mista (radiolúcida-radiopaca), podendo ser unilocular ou multilocular; e no TOE observa-se com maior frequência o padrão unilocular. Nos casos em que o TOE é extenso, pode-se observar um padrão multilocular.

Como já citado, o TOA mostra radiograficamente alguns focos de calcificação no interior da região radioluscente que circunda a coroa do dente e com padrão apenas unilocular.

Dentre os tumores odontogênicos de origem epitelial, sabe-se que algumas dessas lesões podem produzir material calcificado de aspecto dentinoide, cementoide, ou osteoide; e, mais raramente, matriz de esmalte. Essa característica já fez considerar-se o TOA um tumor misto (com efeito indutivo no ectomesênquima odontogênico). Curiosamente, Sivapathasundharam, Einstein (2007)<sup>19</sup> revelaram casos incomuns de ameloblastomas que mostraram histologicamente potencial de induzir a formação de tecido duro como: osso, dentina ou formação dentinoide. Entretanto, esses achados foram contestados pelos próprios autores, que citam como provável explicação a presença de fragmento dentário na região da mandíbula, que pode ter sido levado à região por um tratamento endodôntico vigoroso. Outra explicação plausível seria pela existência de remanescentes de dentes decíduos com reabsorção incompleta.

Outra característica relevante no que diz respeito aos tumores odontogênicos epiteliais refere-se aos aspectos macroscópicos das lesões: se bem delimitados, se encapsulados; pois as lesões encapsuladas e bem delimitadas favorecem o comportamento clínico benigno, não invasivo e de excelente prognóstico. É o caso, por exemplo, do TOA, lesão frequentemente envolvida por uma cápsula fibrosa espessa que facilita a remoção e, conseqüentemente, resulta em menores taxas de recidivas. Sabe-se ainda que a variedade unicística do ameloblastoma apresenta-se com curso menos agressivo do que a variedade multicística, devido à encapsulação da lesão.

Por outro lado, o TOQ, apesar de apresentar um revestimento capsular, é fino e bastante friável, logo usualmente rompido durante o ato cirúrgico, tornando a remoção da lesão difícil sem fragmentá-la<sup>1</sup>. Essa característica colabora para o comportamento clínico

agressivo da entidade, resultando em prognóstico reservado. O TOQ, com frequência, ainda apresenta microcistos tumorais na cápsula, que facilitam a permanência ou infiltração de células neoplásicas no hospedeiro<sup>3</sup>.

O aspecto macroscópico das demais lesões mostra massa tumoral que cresce usualmente sem presença de cápsula e em íntima relação com os tecidos circunjacentes. É assim para a maioria dos TOECs, TOEs e para quase a totalidade dos ameloblastomas multicísticos<sup>18</sup>. Essas características implicam quase sempre no fato da remoção cirúrgica ser realizada com margens de segurança, pois a recidiva por permanência de neoplasia nas circunjacências é iminente.

Apesar de as características radiográficas serem de fundamental importância para auxiliar o diagnóstico, a análise histopatológica é imperativa para esses tumores odontogênicos e todos apresentam, na maioria das vezes, características peculiares que permitem seu diagnóstico com base na coloração de rotina (Hematoxilina e Eosina). Indubitavelmente, são neoplasias oriundas do epitélio odontogênico, visto que marcadores imunohistoquímicos específicos para esse tipo de epitélio foram usados inúmeras vezes confirmando sua natureza<sup>6</sup>.

A origem odontogênica aponta para o fato de essas neoplasias serem exclusivas dos maxilares. No entanto, foi identificada a publicação de alguns casos de ameloblastomas, os quais foram encontrados em fêmur de humanos e denominados de adamantinomas<sup>29</sup>. Essa localização incomum induz discussões inevitáveis sobre a origem da neoplasia em si: se procedente de epitélio odontogênico heterotópico ou se de célula epitelial totipotente com características ameloblásticas.

Quanto ao uso de marcadores tumorais, a maioria é utilizada não com finalidade diagnóstica, mas para procurar justificar o comportamento infiltrativo e as características de crescimento e arranjo celular, ou mesmo para tentar identificar a histogênese ainda incerta de certos tipos celulares que surgem no tumor. Os marcadores P53, o KI-67, e o PCNA são fundamentais por identificar as características proliferativas dessas células neoplásicas em todos os tumores odontogênicos. Dentre os vários marcadores utilizados pelos diversos autores estudados, esses são os mais importantes porque indicam a desregulação do ciclo celular e justificam a alta taxa de proliferação desses neoplasmas. Slootweg (1995)<sup>9</sup> mostrou, em seu estudo, a relação entre a hiperexpressão da proteína p53 com a capacidade proliferativa dos tumores odontogênicos queratocísticos, após verificar um alto percentual (84,6%) de células positivas ao p53.

A marcação do p53, principalmente nos tumores odontogênicos queratocísticos, foi bastante expressiva, demonstrando um forte indicativo de ocorrência da



mutação no gene p53, regulador da apoptose celular, como foi observado no estudo de Slootweg (1995)<sup>9</sup>, Kolar *et al.* (2006)<sup>10</sup>.

A identificação das metaloproteínas, proteínas degradantes da matriz extracelular, e suas moléculas associadas nos tumores odontogênicos observadas por Kumamoto, Ooya (2007)<sup>22</sup> justificam a capacidade de invasão dessas células odontogênicas neoplásica, pois estas mantêm as características embrionárias da célula da lâmina dentária que degrada a matriz extracelular para facilitar seu crescimento adequado dentro do osso maxilar.

A hiperexpressão das metaloproteínas nas neoplasias odontogênicas favorece a invasão local do tumor e confirma o seu envolvimento na progressão e prognóstico dessas lesões.

Quanto às metástases, estas não são esperadas para os tumores benignos. A ocorrência de metástase indica que a lesão é maligna. Além disso, as variantes malignas são raras. É provável que exista alguma alteração genética no ameloblastoma metastático, a qual não pode ser visualizada por coloração rotineira do tumor primário, que justifique a sua malignidade e a capacidade de metástase, visto que esses tumores são morfológicamente iguais ao ameloblastoma convencional<sup>7</sup>. Já o carcinoma ameloblástico, diferente da variante anteriormente citada, exibe claras atipias celulares, as quais podem ser visualizadas na coloração de rotina de espécimes coletados do tumor primário.

Diante do exposto, no que concernem às características radiográficas, macroscópicas, microscópicas e moleculares, fica claro que o comportamento agressivo e a ocorrência das altas taxas de recidiva de alguns tumores odontogênicos benignos de origem epitelial relacionam-se diretamente à capacidade de proliferação e invasão das células epiteliais odontogênicas, conforme demonstrado através dos estudos imuno-histoquímicos já realizados.

## CONCLUSÃO

Com exceção do TOA, os tumores odontogênicos epiteliais têm comportamento agressivo, infiltrativo e merecem atenção especial dos clínicos e cirurgiões, pois de fato algumas dessas lesões têm o comportamento clínico e biológico incomuns. As modificações realizadas na nova classificação dos tumores odontogênicos (OMS, 2005) foram de grande relevância, visto que o TOQ foi adequadamente enquadrado no grupo de TO de modo a enfatizar a sua natureza neoplásica, agressiva e as altas taxas de recorrência. É possível que essa classificação atual não seja definitiva, haja vista as aquisições de novas tecnologias e novas descobertas científicas que possam esclarecer as indagações ainda existentes sobre o comportamento desses tumores.

**Potencial Conflito de Interesses: Nada a Declarar**

## REFERÊNCIAS

1. Jing W, Xuan M, Lin Y, Wu L, Liu L, Zheng X, Tang W, Qiao J, Tian W. odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 20-5.
2. Kumamoto H, Yoshida M, Ooya K. Immunohistochemical detection of amelogenin and cytokeratin 19 in epithelial odontogenic tumors. *Oral Dis* 2001; 7: 171-6.
3. Takata T, Slootweg PJ. Calcifying epithelial odontogenic tumour. In: World Health Organization. Classification of Tumors: head and neck tumours. Lyon: WHO; 2005. p.302-3.
4. Sempere FJV, Martinez MJA, Sirera BV, Marco JB. Follicular adenomatoid odontogenic tumor: immunohistochemical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 305-8.
5. Takahashi H, Fujita S, Shibata Y, Yamaguchi A. Adenomatoid odontogenic tumour: immunohistochemical demonstration of transferrin, ferritin and alpha-one-antitrypsin. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 237-44.
6. Crivelini MM, Soubhia AP, Felipini RCS. Study on the origin and nature of the adenomatoid odontogenic tumor by immunohistochemistry. *J Appl Oral Sci* 2005; 13 (4): 406-12.
7. Slootweg PJ. Odontogenic tumours - An update. *Curr Diagn Pathol* 2006; 12:54-65.
8. Kim DK, Ahn SG, Yoon JH. Comparative Ki-67 expression and apoptosis in the odontogenic keratocysts associated with or without an impacted tooth in addition to unilocular and multilocular varieties. *Yonsei Med J* 2003; 44(5): 841-6.
9. Slootweg PJ. P53 protein and ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 393-7.
10. Kolar Z, Geierová M; Bouchal J; Pazdera J, Zboril V, Tvrđy P. Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:75-80.
11. Barreto DC, Bale AE, De Marco L, Gomez RS. Immunolocalization of PTCH Protein in Odontogenic Cysts and Tumors. *J Dent Res* 2002;81(11): 757-60.
12. Deboni MCZ. Clinical, radiological e histological features of calcifying epithelial odontogenic tumor case report. *Braz Dent J* 2006; 17 (2): 171-4.
13. Cheng YSL, Wright JM, Walstad WR, Finn MD. Calcifying epithelial odontogenic tumor showing microscopic features of potential malignant behavior. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93(3): 287-95.
14. Kawano K, Ono K, Yada N, Takahashi Y, Kashima K, Yokoyama S, Yanagisawa S. Malignant Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor of the mandible: report of a case with pulmonary metastasis showing remarkable response to platinum derivatives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(1): 76-81.

15. Al-Salihi KA, Li LY, Azlina A. P53 gene mutation and protein expression in ameloblastomas. *Brazilian journal of oral sciences* 2006 Apr/June; 5 (17): 1034-40
16. Adebisi KE, Ugboko VI, Omoniyi-Esan GO, Ndukwe KC, Oginni FO. Clinicopathological analysis of histological variants of ameloblastoma in a suburban Nigerian population. *Head Face Med* 2006; 42: 1-8.
17. Gardner DG, Heikinheimo K, Shear M, Philipsen HP, Coleman H. Ameloblastomas. In: *World Health Organization Classification of Tumors. Head and Neck Tumours*. Lyon: WHO; 2005. p. 296-300.
18. Rosenstein T, Pogrel MA, Smith RA, Regezi JA. Cystic ameloblastoma: behavior and treatment of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:1311-6.
19. Sivapathasundharam B, Einstein A. Unicystic ameloblastoma with the presence of dentin. *Indian J Dent Res* 2007; 18(3): 128-30.
20. Barboza CAG, Pinto LP, Freitas RA, Costa ALL, Souza LB. Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) and p53 Protein Expression in Ameloblastoma and Adenomatoid Odontogenic Tumor. *Braz Dent J* 2005; 16(1): 56-61.
21. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of phosphorylated JNK, P-38 MAPK, and ERK5 in ameloblastic tumors. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 543-9.
22. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of uPA, uPAR, PAI-I, and maspin in ameloblastic tumors. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 488-494.
23. Hasim FW, Poon CCH, Smith ACH. Prolonged survival with confirmed metastatic pulmonary ameloblastoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; doi: 10.1016/j.ijom.2007.02.010.
24. Barrios TJ, Sudol JC, Cleveland DB. Squamous odontogenic tumor associated with an erupting maxillary canine: case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:742.
25. Philipsen HP, Reichart PA. Squamous odontogenic tumour (SOT): a benign neoplasm of the periodontium. A review of 36 reported cases. *J Clin Periodontol* 1996; 23:922-6.
26. Ide F, Shimoyama T, Horie N, Shimizu S. Intraosseous squamous cell carcinoma arising in association with a squamous odontogenic tumour of the mandible. *Oral Oncol* 1999; 35:431.
27. Kim K, Mintz SM, Stevens J. Squamous odontogenic tumor causing erosion of the lingual cortical plate in the mandible: a report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:1227-31.
28. Nagatsuka H, Han PP, Tsujigiwa H, Siar C, Gunduz M, Sugahara T, Sasaki A, Nakajima M, Naomoto Y, Nagai N. Heparanase gene and protein expression in ameloblastoma: possible role in local invasion of tumor cells. *Oral Oncol* 2005; 41:542.
29. Ulmar B, Delling G, Werner M, Huch K, Reichel H. Classical and atypical location of adamantinomas- Presentation of two cases. *Onkologie* 2006; 276-8.

## **Abstract**

Odontogenic tumors are a complex group of lesions with different biological behavior and histological types. Some of these tumors are true neoplasms but they have a rare malignant behavior. The World Health Organization (WHO) has recently revised and updated the odontogenic tumor classifications and nomenclature, which then included new terminology and entities for this group. In this literature review, the authors emphasized the substantial changes occurred in the classification of these pathologies and report on experiments that were intended to identify molecular changes in odontogenic tumors of epithelial origin.

**Key words:** Odontogenic tumor, squamous; Diseases classification; World Health Organization; Immunohistochemistry