

ARTIGO DE REVISÃO

Origens do carcinoma mucoepidermoide central: revisão sistemática

*Origins of central mucoepidermoid carcinoma: systematic review*Khalil Abdo Kansou¹, Mozarth Matheus Silvino do Nascimento¹, Elaine Rossi Ribeiro²

Kansou KA, Nascimento MMS, Ribeiro ER. Origens do carcinoma mucoepidermoide central: revisão sistemática / *Origins of central mucoepidermoid carcinoma: systematic review*. Rev Med (São Paulo). 2021 jna.-fev.;100(1):41-8.

RESUMO: O carcinoma mucoepidermoide é um tumor maligno geralmente associado a glândulas salivares. Apenas de 2-4% de todos os carcinomas mucoepidermoides apresentam sítio primário intraósseo (carcinoma mucoepidermoide central), cuja etiogenia permanece obscura, justificando a importância de se pesquisar o assunto. *Objetivo:* Conhecer a(s) etiologia(s) mais provável(is) do carcinoma mucoepidermoide intraósseo. *Método:* revisão sistemática de acordo com as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting items for Systematic Review and Meta-analysis Statement). As bases de dados consultadas foram: PubMed, Portal CAPES e Google acadêmico, e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados sete artigos que atenderam o objetivo da pesquisa, para os quais aplicaram-se a ferramenta Newcastle-Ottawa para análise de risco de viés e qualidade metodológica. A busca, seleção, extração e risco de viés foram feitas por três pesquisadores independentes. *Resultados:* São duas as principais hipóteses etiológicas do carcinoma mucoepidermoide intraósseo: (1) derivado de um cisto odontogênico e (2) derivado de restos ectópicos. *Conclusões:* Ao que as evidências indicam o potencial pluripotente de células contidas nos cistos odontogênicos seria o responsável pela metaplasia e posterior carcinogênese. Nos casos derivados de restos ectópicos é clara a associação com a translocação t(11;19) e o transcrito de fusão CTTC1-MAML2 como um evento precoce ou etiológico.

Palavras-chave: Carcinoma; Etiologia; Glândulas salivares; Glândula submandibular.

ABSTRACT: Mucoepidermoid carcinoma is a malignant tumor usually associated with salivary glands. Only 2-4% of all mucoepidermoid carcinomas have a primary intraosseous site (central mucoepidermoid carcinoma), which the etiogenesis remaining obscure, justifying the importance of researching the subject. *Objective:* Discover the most probable etiology (or etiologies) of intraosseous mucoepidermoid carcinoma. *Method:* systematic review according to the recommendations of PRISMA (Preferred Reporting items for Systematics Review and Meta-analysis Statement). The search bases consulted were: PubMed, Portal CAPES and Google academic, and after the inclusion and exclusion criteria, seven articles were selected to answer the research objective, for which the Newcastle-Ottawa tool was applied for risk analysis of bias and methodological quality. The search, selection, extraction and risk of bias were carried out by three independent researchers. *Results:* There are two main etiological hypotheses of intraosseous mucoepidermoid carcinoma: (1) derived from an odontogenic cyst and (2) derived from ectopic remains. *Conclusions:* As the evidence indicates, the pluripotent potential of cells contained in odontogenic cysts would be responsible for metaplasia and subsequent carcinogenesis. In cases derived from ectopic remains, the association with t(11;19) translocation and the CTTC1-MAML2 fusion transcript as an etiological or early event is clear.

Keywords: Carcinoma; Etiology; Salivary glands; Submandibular gland.

1. Faculdades Pequeno Príncipe, Acadêmicos do Curso de Medicina. ORCID: Kansou KA - <https://orcid.org/0000-0002-4847-0437>; Nascimento MMS - <https://orcid.org/0000-0002-2654-7456>. E-mail: khalilabdo8@gmail.com, mozarthnascimento@gmail.com.
2. Faculdades Pequeno Príncipe, Pesquisadora docente Programa Ensino nas Ciências da Saúde e Curso de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3492-217X>. E-mail: elaine.rossi@hotmail.com.

Endereço para correspondência: Elaine Rossi Ribeiro. Rua Carneiro Lobo, 333. Curitiba, PR.

INTRODUÇÃO

O carcinoma mucoepidermoide é um tumor maligno geralmente associado a glândulas salivares. Corresponde de 5-10% de todos seus tumores, acometendo principalmente as parótidas (89,6%), as glândulas submandibulares (8,4%) e sublinguais (0,4%)¹. Já o seu surgimento com sítio primário ósseo é muito mais raro, apenas 2-4% de todos os carcinomas mucoepidermoide².

Sua origem intraóssea, embora bastante discutida, não é bem esclarecida. São sugeridas 4 possíveis teorias para suas origens. 1) O encarceramento das glândulas retro molares na mandíbula, com posterior transformação neoplásica; 2) remanescentes embrionários do desenvolvimento da glândula submandibular aprisionados na mandíbula; 3) transformação neoplásica das células mucossecretoras normalmente encontradas no revestimento epitelial pluripotencial dos cistos dentígeros associados com terceiros molares impactados; e 4) transformação neoplásica e invasão do revestimento celular do seio maxilar³.

O primeiro caso de um carcinoma mucoepidermoide intraósseo (central) foi descrito por Lepp³, em 1939, na mandíbula de uma paciente de 66 anos. Até 2003, foram descritos menos de 200 casos até então, provando que tal achado é realmente raro⁴.

Em trabalho publicado em janeiro de 2018, analisou 36 publicações contendo relatos de 147 carcinomas mucoepidermoides centrais e chegou aos seguintes resultados: acomete levemente mais mulheres do que homens (51,7 e 48,3% respectivamente), principalmente a mandíbula (63,3%) do que o maxilar (36,7%), tem predileção por pessoas com idade \geq 40 anos (65,3%) e o tratamento de escolha foi a cirurgia radical isolada (42,9%)⁵.

O carcinoma mucoepidermoide atinge cerca de 2,8%–15% dos cânceres salivares, sendo, portanto, o tipo mais comum nesse sítio⁶. Entretanto, essa neoplasia em sítio primário intraósseo é muito mais rara, correspondendo de 2%–4,3% dos casos⁷. Por outro lado, há evidências da predileção pela mandíbula (principalmente a parte posterior) do que pela maxila⁸. Acomete principalmente, uma faixa etária de 40–50 anos e duas vezes mais em mulheres^{9,10}.

Autores afirmam que na atualidade há apenas hipóteses que carecem de confirmação, como o encarceramento das glândulas salivares dentro da mandíbula; remanescentes embrionários da glândula submandibular dentro da mandíbula; Transformação neoplásica das células secretoras de muco dos cistos dentígeros e alteração neoplásica e posterior invasão do revestimento epitelial do seio maxilar^{8,11}.

Destas quatro hipóteses, a mais prevalente (aproximadamente 50% dos casos estudados) é a

transformação neoplásica das células secretoras de muco dos cistos dentígeros¹¹. O cisto dentígero, por definição, é formado a partir das células odontogênicas presentes na coroa de um dente ainda não nascido. Tem em sua constituição interna um fluido cístico e, em sua parte externa, tecido conjuntivo frouxo associado a células epiteliais não queratinizadas planas ou cúbicas, perfazendo três camadas¹².

Outro cisto odontogênico, porém muito menos prevalente, é o cisto odontogênico glandular (GOC). Este cisto tem características histológicas e radiológicas muito semelhantes com o carcinoma mucoepidermoide intraósseo, levando alguns autores a acreditarem em uma possível relação¹³.

Há, entretanto, contraposição para tal teoria e autores afirmam que a transição de um cisto odontogênico glandular para um carcinoma mucoepidermoide intraósseo é impossível¹⁴.

Em imagens tomográficas é muito parecido com o cisto odontogênico e o cisto odontóide glandular, apresenta uma radiolucência uni ou multilocular, sendo, portanto, de difícil diferenciação com este tipo de imagem¹⁵.

Na biópsia, pode-se encontrar revestimento epitelial escamoso estratificado queratinizado na lesão cística e, principalmente, focos de células mucosas, epidermóides e intermediárias em estroma fibroso, sendo muito característico dessa neoplasia⁹.

Para se estadiar e definir tratamento e prognóstico, usa-se o Estadiamento de Brookstone e Huvos: “estágio 1: placa cortical intacta + sem evidências de expansão óssea; estágio 2: osso cortical intacto + evidências de expansão óssea; estágio 3: perfuração cortical, quebra do periósteo subjacente ou crescimento nodal¹⁶”.

O tratamento separa-se em métodos conservadores (curetagem, enucleação, marsupialização, excisão local) ou radicais (ressecção segmentar com ou sem terapia adjacente), tendo os últimos melhores prognósticos¹⁷.

Esta neoplasia geralmente é classificada como de baixo grau e prognóstico favorável, porém, se for um sítio maxilar, o prognóstico é um pouco mais reservado¹⁸.

Diante da dificuldade em se obter literatura específica, estabeleceu-se como pergunta de pesquisa: Qual(is) é(são) a(s) etiologia(s) mais provável(is) do carcinoma mucoepidermoide intraósseo - CMEI? E para buscar responder, determinou-se como objetivo: Conhecer a(s) etiologia(s) mais provável(is) do carcinoma mucoepidermoide intraósseo.

MÉTODO

O método de escolha para execução deste trabalho foi a revisão sistemática, ainda, de acordo com as recomendações da PRISMA (Preferred Reporting items for Systematic Review and Meta-analysis Statement)¹⁹.

Esta revisão foi posta à plataforma PROSPERO no dia 03 de agosto de 2019, com a identificação CRD42020145754.

Para formulação da pergunta norteadora utilizou-se o acrônimo PVO²⁰ (uma adaptação do PICO), cujo significado do acrônimo P de participantes: Carcinoma mucoepidermoide com sítio primário intraósseo, V de variáveis: Possíveis origens do CMEI e O de *outcomes* ou resultados: origens do CMEI.

Os artigos foram selecionados nas seguintes bases de dados: PUBMED, Portal da CAPES e Google acadêmico. Os descritores utilizados, logo após busca no MeSH, foram: (“intraosseous mucoepidermoid carcinoma” OR “central

mucoepidermoid carcinoma”) AND (precursor OR origin OR development OR etiology OR pathogenesis)) NOT report, conforme demonstrado no Quadro 1, no período de 01 a 15 de maio de 2019.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: ter sido publicado nos últimos 10 anos (exceto no PubMed, que foi nos últimos 15 anos); ter como linguagem o português, inglês ou espanhol; fornecer o artigo completo gratuito; estar disponível na íntegra e os critérios de exclusão: editoriais; textos de opinião; colunas de revistas; relatos de experiência; trabalhos que não tenham sido aprovados no Comitê de Ética em Pesquisa, considerando-se a regra de obtenção de artigos de alta evidencia científica.

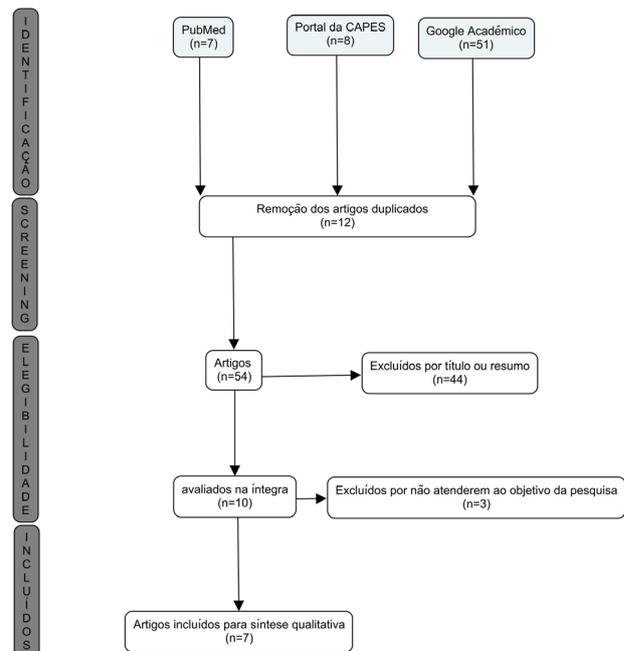
Quadro 1: Estratégias de busca de artigos

| Base de dados | Descritores | Filtros | N. |
|------------------|---|--|----|
| PubMed | ((“intraosseous mucoepidermoid carcinoma” OR “central mucoepidermoid carcinoma”) AND (precursor OR origin OR development OR etiology OR pathogenesis)) NOT report | #1 Últimos 15 anos #2 Artigo em português, inglês e espanhol #3 Artigo completo gratuito | 7 |
| Portal da CAPES | ((“intraosseous mucoepidermoid carcinoma” OR “central mucoepidermoid carcinoma”) AND (precursor OR origin OR development OR etiology OR pathogenesis)) | #1 Últimos 10 anos #2 Artigo em português, inglês e espanhol #3 Artigo completo gratuito #4 Estar disponível para leitura | 8 |
| Google Acadêmico | ((“intraosseous mucoepidermoid carcinoma” OR “central mucoepidermoid carcinoma”) AND (precursor OR origin OR development OR etiology OR pathogenesis)) NOT report | #1 Últimos 10 anos #2 Artigo em português, inglês e espanhol #3 Artigo completo gratuito | 51 |

Fonte: autores, 2019.

Essa busca resultou em 66 artigos, somando as três bases de dados. Foi feita, a seguir, uma revisão por três pesquisadores independentes, buscando inicialmente excluir artigos que fossem repetidos. A seguir, houve análise de título e resumo. Nesta etapa, ocorreram mais algumas exclusões, considerando-se que foi encontrado um grande número de artigos que não contemplavam os critérios de inclusão (n=44). Por fim, todos os artigos foram analisados na íntegra por avaliadores independentes, com vistas a responder o objetivo desse estudo, conforme Figura 1.

Buscando evidenciar a qualidade dos artigos selecionados, três pesquisadores independentes utilizaram a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale²¹ para analisar a qualidade metodológica dos artigos, a qual estabelece três domínios principais para análise dos estudos: Seleção, Comparabilidade e Desfecho, perfazendo um total de nove pontos aos quais possibilitam demonstrar evidencia forte em quatro artigos, evidencia moderada em três deles, o que se encontra explicitado no Quadro 3.



Fonte: autores, 2019.

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos

Quadro 2: Análise de risco de viés conforme NewCastle-Otawa Scale

| ID | Desenho | Seleção | Comparabilidade | Desfecho | Total |
|----|---|---------|-----------------|----------|-------|
| 1 | Experimental com 11 casos | 3 | 2 | 3 | 8 |
| 2 | Análise de 25 registros de pacientes com carcinoma mucoepidermoide intraósseo tratados entre 1998 e 2013. | 2 | 1 | 2 | 5 |
| 3 | Experimental com dez casos | 1 | 2 | 2 | 5 |
| 4 | Experimental com 21 casos | 2 | 2 | 3 | 7 |
| 5 | Experimental comparativo com 39 casos. | 2 | 3 | 3 | 8 |
| 6 | Experimental com três casos incluindo um caso com história de MEC retromolar primário. | 1 | 1 | 2 | 4 |
| 7 | Experimental com 85 casos | 2 | 3 | 3 | 8 |

Nota: Evidência forte - 6/9; evidência moderada - 4-5/9; Evidência limitada - < 4.

Fonte: autor, 2019.

Os dados extraídos foram colocados em planilha própria, destacando-se: autor, título, periódico, ano e país de publicação, objetivos, métodos, participantes e resultados. As características selecionadas para a análise foram: a metodologia empregada nos estudos (por exemplo, o método de hibridização *in situ* por fluorescência, a reação em cadeia da polimerase em tempo real, a coloração com hematoxilina eosina ou análise patológica); o número de amostras obtidas para cada estudo (deve ser pelo menos três); a idade e o sexo de cada paciente nas amostras;

verificação da precisão do diagnóstico e o número de pacientes que recaíram.

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados sete artigos que atenderam o objetivo da pesquisa. A relação dos artigos com dados gerais encontra-se a seguir, no Quadro 2, para melhor visualização.

Quadro 3: Relação de artigos com dados gerais

| ID | TÍTULO | AUTORES | PERIÓDICO | ANO | PAÍS | RESULTADO |
|----|---|----------------------------------|--|------|----------------|---|
| 1 | Assessment of biologically aggressive, recurrent glandular odontogenic cysts for mastermind-like 2 (MAML2) rearrangements: histopathologic and fluorescent <i>in situ</i> hybridization (FISH) findings in 11 cases | Greer RO, et al. ¹⁴ | J Oral Pathol Med | 2017 | Estados Unidos | Um caso de COG dentre 11 demonstrou rearranjos MAML2 por FISH. |
| 2 | Primary intraosseous mucoepidermoid carcinoma of the jaw: Reappraisal of The MD Anderson Cancer Center experience | Bell D, et al. ²² | Wiley Online Library | 2015 | Estados Unidos | O transcrito de fusão CRTC1-MAML2 foi manifestado em 9 de 18 casos de IMEC (carcinoma mucoepidermoide intraósseo) |
| 3 | Fluorescence <i>in-situ</i> hybridization identifies Mastermind-like 2 (MAML2) rearrangement in odontogenic cysts with mucous prosoplasia: a pilot study | Argyris PP, et al. ²³ | Histopathology | 2014 | Estados Unidos | Todos os três IMECs demonstraram rearranjo MAML2. |
| 4 | Glandular Odontogenic Cysts (GOCs) Lack MAML2 Rearrangements: A Finding to Discredit the Putative Nature of GOC as a Precursor to Central Mucoepidermoid Carcinoma | Bishop JA, et al. ²⁴ | Springer Science e Business Media New York | 2014 | Estados Unidos | O rearranjo MAML2 foi identificado em todos os 5 do grupo dos IMECs, mas em nenhum dos 21 GOC. |
| 5 | Central Mucoepidermoid Carcinoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 39 Chinese Patients | Zhou CX, et al. ¹⁸ | Am J Surg Pathol | 2012 | China | Dos 11 casos com GOC, 8 tinham histologia típica de IMEC |
| 6 | CRTC1/MAML2 fusion transcript in central mucoepidermoid carcinoma of mandible - diagnostic and histogenetic implications | Bell D, et al. ²⁵ | Ann Diagn Pathol | 2010 | Estados Unidos | Pela primeira vez foi identificado o transcrito de fusão t (11; 19) em um IMEC |
| 7 | Cytokeratin expression in central mucoepidermoid carcinoma and glandular odontogenic cyst | Pires FR, et al. ⁴ | Oral Oncol | 2004 | Brasil | Comparando a expressão de CK (citoqueratinas) de GOC e IMEC, há disparidade nas CKs 18 e 19. |

Fonte: autores, 2019.

O primeiro artigo, dentre os encontrados, foi publicado em 2004, depois somente em 2010 e 2012. Dois artigos foram publicados em 2014, um em 2015 e o último em 2017. Quanto a distribuição demográfica, os Estados Unidos foram os que mais publicaram, com 71,4%, enquanto China e Brasil empataram com 14,3%, conforme dados do Quadro 2. Pontua-se que seis artigos utilizaram a metodologia experimental com diferentes números de casos e somente um artigo fez análise de registros, segundo o Quadro 2.

O fato do carcinoma mucoepidermoide intraósseo, ou central, (do inglês, IMEC) ser um carcinoma com características glandulares, prevalente em glândulas salivares, apresentar, mesmo que raramente, um sítio primário em uma região óssea, suscita várias dúvidas quanto a sua etiologia. Tais dúvidas, se esclarecidas, poderiam impactar no seu diagnóstico, prognóstico e tratamento²².

Para tentar encontrar tais respostas, os pesquisadores dos artigos selecionados^{4,14,18,22-25} utilizaram pelo menos uma dentre três metodologias distintas além da análise anatômica, patológica e histológica padrão com hematoxilina e eosina para identificar características semelhantes entre possíveis precursores e agentes envolvidos na carcinogênese, sendo elas: imuno-histoquímica, hibridização fluorescente *in situ* (do inglês, FISH) e reação de cadeia de polimerase de transcriptase reversa (do inglês, RT-PCR).

Como demonstrado, os artigos selecionados se relacionam entre si, ora concordando, ora trazendo à tona fatos contrários que podem colocar em dúvida as teorias sobre a etiologia do IMEC apoiada por eles, de tal maneira que os organizar por ordem cronológica, como o faremos, facilita a percepção dessas interações.

Em 2004, Pires et al.⁴ em estudo cujo objetivo foi avaliar o perfil de citoqueratina (CK) de IMEC central e cistos odontogênicos glandulares (GOC), para comparar os resultados com a expressão de CK em MEC de glândulas salivares, cistos e tumores odontogênicos, utilizaram imuno-histoquímica para identificar CKs encontradas em 23 casos de MECs - de parótida (10 casos), palato (5 casos), submandibular (4 casos), retromolar (4 casos) - e 46 lesões odontogênicas - 10 cistos dentígeros, 14 queratocistos, 10 cistos periapicais e 12 ameloblastomas - a fim de traçar o perfil de CKs dessas lesões e estabelecer correlações entre elas e entre os 6 IMECs e 10 cistos odontogênicos glandulares (do inglês, GOC).

Os autores dizem que as CKs são um grupo de filamentos intermediários expressos principalmente por células epiteliais, que incluem uma ampla gama de proteínas, variando em peso molecular, composição ácida / básica e afinidade⁴. A expressão imuno-histoquímica das CKs tem sido considerada uma ferramenta útil na identificação de diferentes tipos e origens epiteliais. Alguns estudos afirmam que é possível estabelecer a origem de um cisto ou tumor por meio de expressão imuno-histoquímica de CKs. Contudo, isso não é facilmente aplicável a odontogênicos e glandulares, pois a expressão da CK varia conforme a diferentes estágios de diferenciação,

desde tecidos embrionários a adultos e especializados. Os GOCs foram utilizados no estudo por possivelmente possuir alguma relação com os MECs, sendo um precursor ou até mesmo uma versão inicial do tumor com menor displasia, como posteriormente concluído por Greer et al.^{4,14}.

Foi então demonstrado que os dutos excretores da glândula salivar podem mostrar um amplo perfil de expressão de CK, incluindo CKs 4, 5, 6, 7, 8, 13, 14, 16, 18 e 19, e os MECs mostram um perfil semelhante⁴. Todos os GOCs expressaram CKs 5, 7, 8, 13, 14 e 19. Todos os cistos odontogênicos expressaram CKs 5, 13 e 14 e 91% também expressaram CK19. Apenas 7% das lesões odontogênicas expressaram CK18, que foi expressa por todos os MECs e IMECs. Além disso, descobriu-se quase 100% de conformidade na expressão de CKs 7, 8 e 18 em IMECs e MECs salivares, o que sugere que o IMEC, que presumivelmente surge do epitélio odontogênico, pode ter atingido a natureza biológica dos MECs salivares. O estudo também sugere que MEC e GOC são entidades distintas com diferentes perfis de CK e que a expressão das CKs 18 e 19 pode ser útil ferramentas auxiliares na diferenciação dessas duas entidades⁴.

Utilizando RT-PCR, Bell et al.²⁵ foram os primeiros a identificar o transcrito de fusão CRTC1/MAML2 da translocação dos genes t(11;19) em IMECs²⁵. Quando o estudo foi realizado, com o objetivo de analisar a influência do transcrito de fusão CRTC1-MAML2 quanto ao prognóstico, malignidade e surgimento do IMEC, já se sabia que esse gene quimérico poderia ser encontrado na maioria dos MECs e teria um papel importante na carcinogênese, incluindo MECs em diferentes locais (bronquiolar, colo do útero, mama), alguns tumores de Warthin e hidroadenoma celular claro da pele, mas não em outros tipos de malignidades. Coletivamente, esses resultados indicam um papel para o gene de fusão como um evento precoce ou etiológico no desenvolvimento e / ou transformação maligna de um número de tumores epiteliais benignos e malignos, entretanto, ainda não havia sido encontrado em IMECs²⁵.

Tais pesquisadores utilizaram RT-PCR buscando o transcrito de fusão em três IMECs. Em um dos casos escolhidos, o caso três, o paciente possuía além do IMEC um MEC retro molar, também pesquisado para a presença do gene quimérico. A pesquisa foi positiva em dois dos três IMEC, inclusive no caso três, e negativa em um IMEC e no MEC. Nesse caso, tanto a presença quanto a ausência do transcrito de fusão foram muito importantes, pois, levaram os pesquisadores as seguintes conclusões: IMECs podem exibir o transcrito de fusão; no caso três, tanto o MEC quanto o IMEC eram tumores primários devido a expressão de genes diferentes; a presença do gene de fusão t(11;19) em um subgrupo de IMECs, mesmo que de forma especulativa, reforça a ideia do desenvolvimento do tumor a partir de tecido salivar ectópico e a ausência do gene de fusão t(11;19) em um subgrupo de IMECs levanta a possibilidade de uma histogênese diferente do grupo transcrito positivo, a partir de um precursor odontogênico glandular²⁵.

A imuno-histoquímica foi utilizada para analisarem

39 IMECs, além de seis casos de MECs originários de glândulas salivares e oito casos de GOCs para estudos comparativos, objetivando esclarecer o perfil clínico patológico e a patogênese do carcinoma mucoepidermoide intraósseo (IMEC)¹⁸. Achados clinicopatológicos e dados de acompanhamento de 39 casos foram coletados e analisados. Havia 16 pacientes do sexo masculino e 23 do sexo feminino (idade mediana de 43 anos). Dezesesseis casos afetaram a maxila e 23 ocorreram na mandíbula. Todos os MECs centrais expressaram CKs 7, 8 e 18, enquanto apenas 12,5% dos GOCs coraram positivamente para CK 7, 8 e 18, concordando com a conclusão do estudo de Pires et al. 2004, afirmando tratar-se de lesões diferentes e ainda que esses marcadores podem ser adjuvantes úteis na diferenciação do IMEC e do GOC¹⁸.

Nos casos em que há evidência direta de associação com um cisto odontogênico preexistente, sustenta-se a hipótese de que a metaplasia mucosa e a transformação neoplásica do cisto odontogênico podem ser a patogênese do IMEC. A patogênese mais provável da IMEC é a transformação neoplásica do revestimento epitelial de um cisto odontogênico, cujo diagnóstico deve ser baseado em achados clínicos, radiográficos e histopatológicos¹⁸.

Em 2014, utilizando FISH (método que utiliza recursos moleculares para analisar os cromossomos)²³ autores tentaram identificar o gene quimérico MECT1-MAML2 em dez cistos odontogênicos (ODCs) com prosoplasia para células mucosas e em três IMECs. Todos os três IMECs demonstraram rearranjo MAML2, em 26-61% das células tumorais. O processo de hibridização bem-sucedida foi observado em nove dos 10 ODCs. Em dois destes nove, houve rearranjo MAML2 em 12% e 24% das células epiteliais do revestimento, enquanto três dos nove apresentaram rearranjo em 7-8% das células; os quatro casos restantes foram negativos. Foi identificado rearranjos MAML2 em cinco dos nove casos de ODCs revestidos por células secretoras de muco²³.

Baseado nestes achados, elaboraram duas hipóteses: (1) um subconjunto de ODCs pode abrigar o rearranjo MAML2 no revestimento epitelial e pode se transformar em IMEC sem alterações fenotípicas óbvias ou (2) ODCs com rearranjo MAML2 seriam melhor considerados como IMECs císticos. É plausível que o incremento gradual de instabilidade genômica no revestimento epitelial dos ODCs através de rearranjos adicionais de MAML2 ou alterações em vários genes supressores de tumores, como DCC, SMAD4, GALR1 e CDKN2A / B, pode levar à transformação maligna e aquisição do fenótipo MEC, embora estes resultados devam ser confirmados por estudos adicionais em larga escala que incluam a investigação de outros genes, como DCC, SMAD4, GALR1 e CDKN2A / B²³.

Pesquisadores procurando esclarecer a relação do GOC com o MEC central, realizaram análises moleculares do MAML2 através do método FISH em 5 IMEC e 21 GOCs²⁴. O rearranjo do MAML2 foi identificado em todos os cinco casos de MEC central. Por outro lado, todos os 21 GOCs foram negativos para o rearranjo da MAML2 (100 vs. 0%; $p < 0,0001$, exato de Fisher). Além

disso, nos IMECs, o rearranjo do MAML2 foi distribuído uniformemente pelos componentes sólidos, invasivos e de revestimento.

O componente de revestimento se assemelha morfológicamente a um GOC e, com base nessa semelhança, o GOC foi incriminado por alguns como precursor do qual surgem os MECs centrais. O GOC não parece representar uma forma precoce ou de baixo grau do IMEC, mas sim uma lesão não relacionada. A alta sensibilidade e especificidade do rearranjo MAML2 para MECs apontam para sua utilidade como adjuvante diagnóstico na separação de lesões císticas mucinas dos ossos gnáticos.

Assim sendo, concluem que a impressionante disparidade no status MAML2 sugere que o GOC e o MEC central são entidades separadas, e que o GOC não deve ser considerado como uma forma inicial ou de baixo grau do MEC, nem mesmo como um precursor do MEC, em concordância com os resultados de Pires et al.⁴, Zhou et al.¹⁸ e Bishop et al.²⁴.

Em 2015, pesquisadores voltam ao tema desta vez com uma análise retrospectiva dos registros de 25 casos de IMECs onde RT-PCR e FISH foram utilizados para pesquisar o gene de fusão t(11;19), cujo transcrito de fusão é o gene quimérico CRTC1-MAML2²².

Em dois destes casos, os tumores foram reclassificados como carcinoma odontogênico e carcinoma adenoescamoso, embora a biópsia inicial de ambos fosse indicativa de carcinoma mucoepidermoide. Nove tumores continham o transcrito de fusão CRTC1-MAML2 e sete tumores eram negativos para transcrição de fusão; o status dos 7 tumores restantes não estava disponível. Dos 7 tumores negativos para fusão, 4 foram radiograficamente associados a cistos²².

Tais resultados levaram os pesquisadores a crerem que tumores, onde é possível identificar o gene de fusão da translocação t(11;19), se originam de restos ectópicos de glândulas salivares e que a ausência denota uma origem advinda de um precursor odontogênico glandular. Concluem o estudo afirmando que os carcinomas mucoepidermoides intraósseos primários são tumores extremamente raros, geralmente de baixo grau e de natureza menos agressiva. O significado clínico de tumores malignos decorrentes de cistos odontogênicos ou de novo nunca deve ser subestimado²².

Por fim, em 2017, utilizaram-se a técnica FISH para analisar onze casos de GOCs, agressivos e recorrentes, em busca do transcrito de fusão MAML2, avaliando um grupo de GOCs (cistos odontogênicos glandulares) recorrentes, biologicamente agressivos, para determinar se algum caso demonstrou características histológicas únicas ou rearranjos semelhantes ao Mentor (MAML2) comuns ao IMEC (carcinoma mucoepidermoide intraósseo)¹⁴.

Dos onze casos, dez estudos moleculares foram negativos para a presença do transcrito de fusão MAML2

e um caso foi positivo¹⁴. Tal achado levou os pesquisadores a concluir que, embora muito raramente, é possível que um GOC origine um IMEC, contrariando Bishop et al.²⁴, Pires, et al.⁴ e Zhou et al.¹⁸, embora acrescente que novos e mais amplos estudos precisam ser realizados.

CONCLUSÃO

Os resultados desse trabalho apontam para duas principais hipóteses etiológicas do carcinoma mucoepidermoide intraósseo, suportadas pelos estudos através das diversas metodologias apresentadas: (1) derivado de um cisto odontogênico e (2) derivado de restos ectópicos.

Ao que tudo indica nas evidências extraídas dos estudos analisados, o potencial pluripotente de células

contidas nos cistos odontogênicos seria o responsável pela metaplasia e posterior carcinogênese. Os indicativos de que um cisto odontogênico glandular poderiam ser precursores encontram muito mais indícios contra do que a favor, porém, o fato da descoberta de um GOC com a o gene MAML2 desperta a necessidade de novas investigações.

Nos casos derivados de restos ectópicos é clara a associação com a translocação t(11;19) e o transcrito de fusão CTTC1-MAML2 como um evento precoce ou etiológico e seu estudo, além da diferenciação do tumor, poderá resultar em novas terapêuticas.

Contudo, devido a sua raridade, em números absolutos, as pesquisas sobre a origem do IMEC são escassas. Pesquisas adicionais sobre a carcinogênese através dos cistos odontogênicos se fazem necessárias, assim como pesquisas adicionais sobre o transcrito MAML2 e da relação do GOC com o IMEC.

Participação dos autores: *Khalil Abdo Kansou*: concepção, busca, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão intelectual crítica. *Mozarth Matheus Silvino do Nascimento*: concepção, busca, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão final. *Elaine Rossi Ribeiro*: concepção, planejamento, análise ou interpretação dos dados, revisão intelectual crítica, responsabilidade pela aprovação final para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Eversole LR. Mucoepidermoid carcinoma. Review of 815 reported cases. *J Oral Surg.* 1970;28:490-4.
2. Johnson B, Velez I. Central mucoepidermoid carcinoma with an atypical radiographic appearance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2008;106(4):51-e53 doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.04.029>.
3. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. A textbook of oral pathology. 3rd ed. Philadelphia: B. Saunders Company; 1974. p.359.
4. Pires FR, Chen S, Perez DE, Almeida OP, Kowalski LP. Cytokeratin expression in central mucoepidermoid carcinoma and glandular odontogenic cyst. *Oral Oncol.* 2004;40(5):545-51 doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2003.11.007>.
5. Souza LL, Pontes FSC, Pontes HAR, Neto NC, de Carvalho WRS, Guimarães DM. Central mucoepidermoid carcinoma: an up-to-date analysis of 147 cases and review of prognostic factors. *J Craniomaxillofacial Surg.* 2018;46(1):162-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.10.020>.
6. Chiu GA, Woodward RT, Benatar B, Hall R. Mandibular central mucoepidermoid carcinoma with distant metastasis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(3):361-3 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.10.005>.
7. Raut DL, Khedkar SA. Primary intraosseous mucoepidermoid carcinoma of the maxilla: a case report and review of literature. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2009;38(3):163-8. doi: <https://doi.org/10.1259/dmfr/66127543>.
8. Simon D, Somanathan T, Ramdas K, Pandey M. Central Mucoepidermoid carcinoma of mandible - a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2003;1(1):1 doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-1-1>.
9. Kechagias N, Ntomouchtsis A, Mavrodi A, Christoforidou B, Tsekos A, Vahtsevanos K. Central mucoepidermoid carcinoma of the anterior region of the mandible: Report of an unusual case and review of the literature. *Oral Maxillofacial Surg.* 2015;19(3):309-13 doi: <https://doi.org/10.1007/s10006-015-0483-8>.
10. Chundru NSV, Prasanth T, Nandan SR, Rajesh A. Central mucoepidermoid carcinoma. *J Cancer Res Therap.* 2015;11(3):657. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.138038>.
11. Spoorthi BR, Rao RS, Rajashekaraiah PB, Patil S, Venkatesaiah SS, Purushothama P. Predominantly cystic central mucoepidermoid carcinoma developing from a previously diagnosed dentigerous cyst: case report and review of the literature. *Clin Practice.* 2013;3(2):e19. doi: <https://doi.org/10.4081/cp.2013.e19>.
12. Caliento R, Mannarino FS, Vieira EH. Cisto dentígero: modalidades de tratamento. *Rev Odontol UNESP.* 2013;42(6):458-62. doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-25772013000600012>.
13. Fowler CB, et al. Glandular odontogenic cyst: analysis of 46 cases with special emphasis on microscopic criteria for diagnosis. *Head Neck Pathol.* 2011;5(4):364-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-011-0298-3>.
14. Greer RO, Eskendri J, Freedman P, Ahmadian M, Murakami-Walter A, Varella-Garcia M. Assessment of biologically aggressive, recurrent glandular odontogenic cysts for mastermind-like 2 (MAML2) rearrangements: histopathologic and fluorescent in situ hybridization (FISH) findings in 11 cases. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(2):192-7. doi: <https://doi.org/10.1111/jop.12658>.
15. Razavi SM, Yahyaabadi R, Khalesi S. A case of central mucoepidermoid carcinoma associated with dentigerous cyst. *Dent Res J (Isfahan).* 2017;14(6):423-6. doi: <https://doi.org/10.4103/1735-3327.218564>.
16. Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11

- cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofacial Surg.* 1992;50(3):229-36. doi: [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(92\)90317-s](https://doi.org/10.1016/0278-2391(92)90317-s).
17. Tucci R, Matizonkas-Antonio LF, de Carvalho AA, Castro PH, Nunes FD, Pinto DD Jr. Central mucoepidermoid carcinoma: report of a case with 11 years' evolution and peculiar macroscopical and clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(6):E283-6. Available from: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv14_i6_pE283.pdf.
 18. Zhou CX, Chen XM, Li TJ. Central mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 39 Chinese patients. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):18-26. doi: 10.1097/PAS.0b013e31822be0df.
 19. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1 doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
 20. Biruel E, Pinto R. Bibliotecário: um profissional a serviço da pesquisa. In: *Anais do XXIV Congresso Brasileiro de Biblioteconomia, Documentação e Ciência da Informação.* Maceió, Alagoas, Brasil; 2011.
 21. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Canção F, et al. Avaliação de estudos de intervenção não randomizados. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):27. doi: <https://doi.org/10.3310/hta7270>
 22. Bell D, Lewis C, El-Naggar AK, Weber RS. Primary intraosseous mucoepidermoid carcinoma of the jaw: Reappraisal of The MD Anderson Cancer Center experience. *Head Neck.* 2015;38(S1):E1312-E1317. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.24219>.
 23. Argyris PP, Wehrs RN, García JJ, Koutlas IG. Fluorescence in-situ hybridization identifies Mastermind like 2 (MAML2) rearrangement in odontogenic cysts with mucous prosoplasia: a pilot study. *Histopathology.* 2015;66(6):791-7. doi: <https://doi.org/10.1111/his.12526>.
 24. Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Warnock GR, Westra WH. Glandular odontogenic cysts (GOCs) lack MAML2 rearrangements: a finding to discredit the putative nature of GOC as a precursor to central mucoepidermoid carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2014;8(3):287-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0534-8>.
 25. Bell D, Holsinger CF, El-Naggar AK. CRTC1/MAML2 fusion transcript in central mucoepidermoid carcinoma of mandible-diagnostic and histogenetic implications. *Ann Diagn Pathol.* 2010;14(6):396-401 doi: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.05.009>.

Recebido: 23.04.2020

Aceito: 26.01.2021