

EXPRESSÃO DE HMGA2 NA TUMORIGÊNESE E TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DO ADENOMA PLEOMORFO E PROGRESSÃO DO CARCINOMA EX-ADENOMA PLEOMORFO

Louyse Vizotto Carvalho*, Renata Freitas Varanda, Oslei Paes de Almeida, Luiz Paulo Kowalski, Albina Altemani, Fernanda Viviane Mariano

Resumo

O adenoma pleomorfo (AP) é a neoplasia salivar mais comum, correspondendo a cerca de 60% de todos os tumores deste sítio anatômico. Embora a maioria dos pacientes sejam tratados cirurgicamente através de ressecção radical, recorrências ou mesmo transformação maligna para o carcinoma ex-adenoma pleomorfo (CXAP) podem ocorrer. O CXAP, apesar de relativamente raro, reserva um prognóstico sombrio, apresentando curso clínico agressivo com o desenvolvimento de metástases e óbito. Intensos estudos têm sido realizados para identificar as alterações citogenéticas e marcadores biológicos envolvendo AP e CXAP na tentativa de caracterização tumoral e de melhorar o conhecimento da tumorigênese e carcinogênese destes tumores. Forte correlação tem sido descrita entre as duas neoplasias e o proto-oncogene *HMGA2*. A ativação do gene *HMGA2* está relacionada ao início e progressão de vários cânceres através da regulação em cadeia de outros genes. Diante destas considerações, o objetivo desse estudo é analisar a expressão da proteína HMGA2 em grupos de AP, AP residual no CXAP e CXAP (divididos quanto ao subtipo histológico e grau de invasividade) através de reação de imunohistoquímica.

Palavras chave:

Adenoma pleomorfo, transformação maligna, Carcinoma ex-Adenoma Pleomorfo, progressão, HMGA2

Introdução

O AP é a neoplasia salivar mais comum e sua transformação maligna em CXAP, apesar de relativamente rara, reserva um prognóstico sombrio. O CXAP apresenta curso clínico agressivo, podendo levar a metástases e óbito. Recentemente tem-se considerado que não só o grau de invasão carcinomatosa nos tecidos adjacentes ao adenoma tem importante influência no comportamento biológico do tumor, mas também o tipo e grau histológico do CXAP (Seethala, 2011). Devido à sua raridade, as tentativas de identificar marcadores de avaliação biológica e carcinogênese são ainda inconclusivas. No presente projeto estudaremos a expressão de *HMGA2* em três grupos de tumores: APs que não sofreram transformação maligna, APs residuais em CXAP e um grupo de CXAP composto por tumores em diferentes fases da carcinogênese (intracapsulares, minimamente e francamente invasivos) e subdivididos quanto ao tipo e graus histológicos. A observação da manutenção ou não da expressão de *HMGA2* do AP para CXAP, possibilitará avaliar algum grau de manutenção genotípica. O estudo de um grupo de diferentes subtipos de CXAP e em diferentes fases da carcinogênese através da marcação com *HMGA2* possibilitará a identificação de expressão ou não associadas com a progressão da doença e com o tipo e grau histológico do carcinoma. A análise da expressão de *HMGA2* em ambas as patologias poderá auxiliar na confirmação deste marcador para o diagnóstico do AP e CXAP, assim como auxílio no entendimento genotípico maligno em decorrência dos diversos subtipos e graus de invasividade que este tumor apresenta, contribuindo assim para o estudo da carcinogênese do CXAP.

Resultados

Até o momento, analisamos 18 casos de CXAP e 28 casos de AP. Os tumores benignos mostraram uma positividade de 67,8% (19 casos) para *HMGA2*, enquanto que os tumores malignos mostraram uma positividade de 50% (9 casos) para *HMGA2*.

Conclusões

O presente estudo mostra que ocorre uma pequena diminuição ou modificação de expressão de *HMGA2* quando ocorre a transformação maligna do AP. Não observamos

diferença de expressão quando analisamos separadamente os tipos histológicos do CXAP e seus graus de invasão. Portanto, a expressão de *HMGA2* parece estar mais correlacionada à transformação maligna do AP.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Ana Cláudia Sparapani Piazza, Arethusa Souza, Fabiana Cassarotti e Luzia Magalhães Alves pela assistência técnica.

Este estudo foi suportado por:

FAPESP: 2011/23204-5

FAPESP: 2011/23366-5

FAPESP: 2015/20038-8

Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal e de Nível Superior (CAPES-PNPD)

Conflito de interesse

Os autores declaram que não tem conflito de interesse.

1-Bahrami, Armita et al. PLAG1 Alteration in Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma: Immunohistochemical and Fluorescence In Situ Hybridization Studies of 22 Cases. *Head and Neck Pathol.* 2012; 6:328–335.

2-Buenting JE, Smith TL, Holmes DK, Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 1998;77:634, 637-638, 640.

3-Ding CS, Yap WM, Teo CH, Giron D, Chuah KL. Tracheal carcinoma ex pleomorphic adenoma: a rare tumour with potential problems diagnosis. *Histopathology.* 2007;51:868-71.

4-Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer.* 1971;27:1415-1418.

5-Eneroth CM, Zetterberg A. Malignancy in pleomorphic adenoma. A clinical and micro-spectrophotometric study. *Acta Otolaryngol* 1974;77:426–432.

6-Efavnov, A et al. Human *HMGA2* protein overexpressed in mice induces precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal.* 2014; 4:e227.