



**FACULDADES DE ENFERMAGEM E MEDICINA NOVA ESPERANÇA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

ELTON FERNANDES BARROS

**TUMOR ODONTOGÊNICO EPITELIAL CALCIFICANTE COM
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JOÃO PESSOA-PB

2021

ELTON FERNANDES BARROS

**TUMOR ODONTOGÊNICO EPITELIAL CALCIFICANTE COM
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo apresentado às Faculdades Nova
Esperança como parte dos requisitos exigidos
para a conclusão do curso de Bacharelado em
Odontologia.

Orientador (a): Profa. Dra. Hellen Bandeira de Pontes Santos

JOÃO PESSOA-PB

2021

B276t

Barros, Elton Fernandes

Tumor odontogênico epitelial calcificante com transformação maligna: uma revisão sistemática / Elton Fernandes Barros . – João Pessoa, 2021.

27f.; il.

Orientadora: Prof^ª. Hellen Bandeira de Pontes Santos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE.

1. Revisão Sistemática. 2. Patologia Bucal. 3. Neoplasia Oral. 4. Diagnóstico. 5. Terapêutica. I. Título.

CDU: 616-006.6:616.314

ELTON FERNANDES BARROS

**TUMOR ODONTOGÊNICO EPITELIAL CALCIFICANTE COM
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo apresentado às Faculdades Nova Esperança- FACENE como parte das exigências para a obtenção do título de Cirurgião-dentista.

João Pessoa, 09 de Dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Hellen Bandeira de Pontes Santos

Prof^ª. Dra. Hellen Bandeira de Pontes Santos
Faculdades Nova Esperança

Pedro Everton Marques Goes

Prof^º. Me. Pedro Everton Marques Goes
Faculdades Nova Esperança

Renally Bezerra Wanderley e Lima

Prof^ª. Dra. Renally Bezerra Wanderley e Lima
Faculdades Nova Esperança

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me mantido firme até aqui, e a Nossa Senhora por interceder pela minha vida. Neste percurso, muitos acontecimentos me fizeram pensar muitas vezes em não continuar com os meus sonhos, mas sei que a fé, minha família e inúmeras pessoas ao meu redor me mantiveram e me mantêm com a cabeça erguida para resistir em meio às dificuldades.

De forma especial, agradeço a minha família: a minha mãe, Maria da Conceição Fernandes Barros, por ter educado a mim e ao meu irmão para lutarmos sempre por nossos objetivos; ao meu pai, Eduardo de Souza Barros, por ter sempre sido forte e nos apoiado em nossos sonhos; ao meu irmão, Ewerton Fernandes Barros (*in memoriam*), por ter sempre me apoiado para chegar até aqui e ter sido o melhor irmão que eu poderia ter (esta realização é em homenagem a ti e a nossa família); a minha avó materna, Maria José Fernandes, por ter passado horas e horas a escutar meus problemas e sempre me dar os melhores conselhos; ao meu sobrinho, Henry Eduardo Santos Barros, por sempre ser um combustível para mim e me fazer rir mesmo pensando, muitas vezes, que não poderia mais; a minha cunhada, Dayseanne Kelly Santos Barros, por me apoiar e sempre me mostrar o quão meu irmão queria me ver realizar este sonho; a minha prima, Andreza Fernandes Gomes, por todo incentivo para acreditar em mim mesmo; e estendo esse agradecimento aos meus avós, tios, minha dupla da faculdade e amigos por sempre expressarem preocupação nesta caminhada até aqui.

Além disso, expresso aqui meu agradecimento a todos os mestres que agregaram para a minha formação tanto profissional quanto pessoal; em especial, a minha orientadora, Hellen Bandeira de Pontes Santos, que já considero como uma grande amizade na minha vida e só tenho a agradecer por cada palavra dita como forma de estimular e corroborar com o meu crescimento, por demonstrar o verdadeiro significado de ensinar, e por fazer este trabalho ser consolidado mesmo diante de tantos desafios. Como também, agradeço aos professores de minha banca: Pedro Everton Marques Goes e Renally Bezerra Wanderley e Lima, quero deixar aqui meu agradecimento por serem profissionais que me inspiram a sempre buscar por mais conhecimento, e por todas as sugestões para enriquecer ainda mais este trabalho. Assim como, estendo estes agradecimentos a professora Andressa por ter me disponibilizado o acesso a ferramentas para que eu pudesse concretizar este trabalho.

Como também, deixo aqui meu agradecimento às inúmeras pessoas incríveis que passaram na minha vida durante este período de curso, cada um teve contribuição significativa no meu aprendizado, e, por isso, a palavra que mais me expressa é gratidão por todos os ensinamentos, pelos conselhos, pelas motivações, pela escuta e por me permitir evoluir cada vez mais. Esta etapa é apenas o início de um sonho, quero poder buscar cada vez mais a capacitação, pois sei que o conhecimento é capaz de transformar muitas vidas. Quero poder sempre atuar seguindo os preceitos de responsabilidade e humildade para com aquele que me procura.

RESUMO

O Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante (TOEC) ou tumor de Pindborg é uma neoplasia odontogênica benigna epitelial rara, que corresponde a aproximadamente 1% de todos os tumores odontogênicos. Apesar do caráter benigno, o TOEC pode apresentar comportamento bastante agressivo, sendo relatados até casos de transformação maligna, o que demonstra a necessidade de se conhecer as características dessa neoplasia, para que a abordagem mais adequada seja conduzida. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre os casos, com comprovação histopatológica, de TOEC com transformação maligna relatados na literatura, reunindo os aspectos demográficos, clínicos, imaginológicos, histopatológicos, imunoistoquímicos, terapêuticos e prognósticos. E, desse modo, fornecer a síntese de características que possam auxiliar no diagnóstico e abordagem terapêutica apropriada. O estudo desenvolvido consistiu em uma revisão sistemática, utilizando bases de dados distintas (PubMed/ MEDLINE, *Embase*, *Scopus*, *Web of Science*, LILACS, SciELO, Google Acadêmico, *Open Grey* e Catálogo de dissertações e teses CAPES), buscando artigos completos de casos de TOEC com transformação maligna. Inicialmente, 742 publicações foram selecionadas e, após os critérios de elegibilidade e sob análise de risco de viés, 9 artigos foram incluídos, sendo extraídos os aspectos demográficos, clínicos, imaginológicos, histopatológicos, imunoistoquímicos, terapêuticos e os prognósticos dos casos de TOEC com transformação maligna. Dentre os 9 casos incluídos, a média de idade dos pacientes foi de 59,44 anos, com uma ligeira maior frequência no sexo masculino (55,6%), sendo a mandíbula (88,9%) a região mais acometida e o padrão imaginológico misto com bordas bem definidas mais comum. Histopatologicamente, a variante de células claras, a intensa atividade mitótica, presença de atipia celular e a imunoe expressão elevada de ki-67 foram achados pertinentes nos casos. Ademais, a cirurgia (44,4%) foi a abordagem terapêutica mais comum, e a recorrência de lesões (77,8%) ocorreu na maioria dos casos. A maioria dos casos apresentou desfecho positivo com remissão da doença (77,8%).

Palavras-chave: Revisão sistemática. Patologia bucal. Neoplasia oral. Diagnóstico. Terapêutica.

ABSTRACT

The Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor (CEOT) or Pindborg's tumor is a rare benign epithelial odontogenic neoplasm, what correspond to approximately 1% of all odontogenic tumors. Despite the benign characteristic, CEOT can present quite aggressive behavior, with cases of malignant transformation being reported, what demonstrate the necessity to know the characteristics of this neoplasm, so that the most appropriate approach is given. The objective of this study was to realize a systematic review about the cases, with histopathological confirmation, of CEOT with malignant transformation reported in the literature, reuniting demographic, clinical, imaginological, histopathological, immunohistochemical, therapeutic and prognostic aspects. And, in this way, provide the synthesis of characteristics that can help in the diagnosis and appropriate therapeutic approach. The developed study consisted in a systematic review, using different databases (PubMed / MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, Google Scholar, Open Grey and CAPES dissertation and Thesis Catalog), searching for complete articles of the cases of CEOT with malignant transformation. Initially, 742 publications were selected and, after the eligibility criteria and under risk of bias analysis, 9 articles were included, extracting the demographic, clinical, imaginological, histopathological, immunohistochemical, therapeutic aspects and the prognostic of the cases of CEOT with malignant transformation. Among the 9 cases included, the mean age was 59.44 years, with a slightly higher frequency in the male sex (55.6%), being the mandible (88.9%) the most affected region and the mixed imaginological pattern with borders well defined most common. Histopathologically, the clear cell variant, intense mitotic activity, presence of cellular atypia and elevated ki-67 immunoexpression were pertinent findings in the cases. Furthermore, the surgery (44.4%) was the most common therapeutic approach, and lesion recurrence (77.8%) occurred in most cases. The majority of the cases had a positive outcome with disease remission (77.8%).

Keywords: Systematic review. Oral pathology. Oral neoplasm. Diagnostic. Therapeutic.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
MATERIAL E MÉTODOS	10
TIPOS DE PESQUISA.....	10
CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	10
ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	10
SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	10
EXTRAÇÃO DE DADOS.....	11
RISCO DE VIÉS.....	11
ANÁLISE DE DADOS.....	12
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	19
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

INTRODUÇÃO

O Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante (TOEC), também conhecido como tumor de Pindborg, é uma neoplasia odontogênica benigna epitelial rara, que foi descrita de forma mais detalhada por Jens Pindborg em 1958, correspondendo a aproximadamente 1% de todos os tumores odontogênicos^{1,2,3}. Contudo, apesar de ser considerado um tumor benigno e raro, o TOEC pode apresentar comportamento local agressivo, sendo até mesmo relatados na literatura, casos de transformação maligna com metástases à distância^{2,4,5,6,7}.

Clinicamente, apresenta-se, em grande maioria, de forma intraóssea (central), caracterizada por uma massa intraóssea expansiva, assintomática e de crescimento lento; e, mais raramente, de forma extraóssea (periférica), onde se limita ao tecido mole, como uma lesão nodular na região da mucosa gengival, sendo comumente menos agressiva comparada à central^{4,6,8,9}. Os sítios anatômicos mais acometidos são a região posterior da mandíbula e a região posterior da maxila. Há maior prevalência na faixa etária da 3ª à 4ª década de vida e, de forma geral, não se tem uma predileção por sexo^{3,5,6,9,10,11}. De acordo com os aspectos radiográficos, essa lesão exibe diversos padrões de radiodensidades, que variam de lesões uniloculares a multiloculares, com bordas bem definidas ou difusas, e massas radiopacas de calcificação com tamanhos e opacidades variantes^{2,8,9,10,12}.

De acordo com os aspectos histopatológicos, o TOEC apresenta camadas e ilhas de células epiteliais poliédricas com citoplasma eosinofílico abundante bem delineado, sendo visualizadas pontes intercelulares em algumas neoplasias. Assim como, perante padrão de crescimento local invasivo, demonstra pleomorfismo nuclear, anisocitose, anisonucleose, hiperchromatismo, e, geralmente, figuras mitóticas muito baixas ou ausentes, excetuando-se casos de transformação maligna, onde o marcador de atividade proliferativa das células neoplásicas (Ki-67) tende a se apresentar alterado^{2,4,6,7,8,10,13}. Além disso, a presença de anéis de Liesegang é característico dessa lesão, que são anéis concêntricos de material hialino eosinofílico calcificado. Ademais, há algumas variantes histológicas do TOEC já relatadas na literatura, sendo a variante de células claras uma das mais agressivas^{3,8,9,10}.

O diagnóstico precoce do TOEC é de grande importância para favorecer a uma abordagem menos invasiva e de melhor prognóstico^{4,7,14}. Porém, esse diagnóstico pode representar um grande desafio diante das características das lesões^{7,9}. O prognóstico da maioria dos tumores diagnosticados como TOEC tende a ser favorável, com exceção dos casos de transformação maligna. Dessa forma, a abordagem terapêutica, perante às características

clínicas, radiográficas e histopatológicas, é estabelecida de forma individualizada, compreendendo cirurgia e, somando-se, nos casos de transformação maligna, à radioterapia e/ou quimioterapia comumente; sendo a taxa de recorrência de 10 a 15% nesses tumores^{2,4,6,7,15}. Ademais, é imprescindível o acompanhamento desses pacientes a longo prazo^{7,10,11}.

Diante disso, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre os casos, com comprovação histopatológica, de TOEC com transformação maligna relatados na literatura, reunindo os aspectos demográficos, clínicos, imaginológicos, histopatológicos, imunoistoquímicos, terapêuticos e prognósticos. E, desse modo, fornecer a síntese de características que possam auxiliar no diagnóstico e abordagem terapêutica apropriada.

MATERIAL E MÉTODOS

TIPO DE PESQUISA

O estudo desenvolvido consistiu em uma revisão sistemática, reportado no PRISMA (Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-análises) (PAGE *et al.*, 2021¹⁶), e os critérios metodológicos do desenho experimental do estudo foram registrados no PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas) CRD42021285981. O desenvolvimento do estudo foi baseado na pergunta de pesquisa: Quais os aspectos demográficos, clínicos, imaginológicos, histopatológicos, imunoistoquímicos, terapêuticos e prognósticos do tumor odontogênico epitelial calcificante com transformação maligna?

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Estudos observacionais, longitudinais, de relatos de caso e séries de casos que relatassem o TOEC com transformação maligna, com comprovação histopatológica, foram incluídos. Já estudos experimentais, *in vitro*, cartas ao editor e artigos de revisão, ao menos que esses estudos tivessem relatos de casos de TOEC com transformação maligna, com informações clínicas, imaginológicas e histopatológicas suficientes, foram excluídos.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas distintas (PubMed/ MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, Google Acadêmico, Open Grey e Catálogo de dissertações e teses CAPES), através da busca de artigos completos. A busca nas bases de dados foi realizada sem restrição de ano de publicação e idioma. Como estratégia de busca para as bases de dados escolhidas, foram utilizados descritores controlados e não controlados: (“calcifying epithelial odontogenic tumor” OR “calcifying epithelial odontogenic tumour” OR “Pindborg tumor” OR “Pindborg tumour” OR CEOT) AND (malignant OR malignancy OR transformation OR carcinoma).

SELEÇÃO DE ESTUDOS

De acordo com a estratégia de busca, 742 publicações encontradas foram avaliadas independentemente por dois revisores, sendo incluídas 09 (**Figura 1**). A ferramenta Rayyan para a seleção dos estudos e remoção de duplicatas foi utilizada. Um processo de duas fases foi

conduzido pelos dois revisores para selecionar os estudos. Na primeira fase, dois revisores (EFB e ECFA) examinaram independentemente os títulos e resumos de todas as referências identificadas. Os estudos que não cumpriram os critérios de elegibilidade mencionados acima foram excluídos. Na fase dois, os mesmos dois revisores aplicaram os critérios de elegibilidade ao texto completo dos estudos. Um terceiro revisor (HBPS) foi consultado no caso de discordâncias não resolvidas entre os dois revisores para se chegar a um consenso.

O artigo completo foi lido quando não havia informações suficientes nos títulos e resumos, sendo incluído ao corresponder aos critérios de elegibilidade.

EXTRAÇÃO DE DADOS

Dos 09 estudos incluídos, foram extraídas, perante formulário padronizado, as seguintes informações, que foram registradas no Excel: nome dos autores, ano da publicação, dados demográficos, número de casos, idade e sexo do paciente, duração da lesão e localização anatômica (maxila/ mandíbula). Além disso, características clínicas (intraóssea/ extraóssea), imaginológicas (radiolúcida/ radiopaca/ mista/ hipodensa/ hiperdensa), locularidade (unilocular/multilocular), definição das bordas da lesão (bem definida/ mal definida) e tamanho da lesão (maior diâmetro em centímetros). Além disso, foram avaliadas informações sobre as características histopatológicas (padrão morfológico predominante, presença de atípias), incluindo as variantes histológicas (TOEC com células claras, TOEC com células de Langerhans, TOEC com microcistos, variante rica em células de Langerhans não calcificante de TOEC, TOEC combinado a outro tumor epitelial odontogênico, e TOEC com células mioepiteliais), marcadores imunoistoquímicos (Ki-67, p53, citoqueratinas), tratamento realizado (cirurgia/ radioterapia/ quimioterapia), metástase (sim/ não e localização), recorrência (sim/não), tempo de acompanhamento (em meses) e desfecho do paciente (óbito/ remissão/ vivo com doença).

RISCO DE VIÉS

O instrumento de avaliação específico para trabalhos de relato de caso do *Joanna Briggs Institute – University of Adelaide* (MOOLA *et al.*, 2017¹⁷) foi utilizado para a avaliação do risco de viés sob revisão de dois autores, com um terceiro para resolução de divergências. Os parâmetros utilizados para a avaliação foram: as características demográficas descritas de forma clara; histórico médico do paciente; condição clínica atual; métodos de avaliação, testes de

diagnóstico e resultados; intervenção ou procedimento terapêutico; condição clínica pós-intervenção; eventos adversos; e lições proporcionadas pelo caso relatado. Em cada parâmetro, o artigo foi classificado em: “sim”, “não”, “não claro” ou “não aplicável” (**Figura 2**).

ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos de estudos que preencheram os critérios de inclusão foram avaliados quanto à homogeneidade. A análise qualitativa descritiva dos dados fornecidos pelos artigos incluídos foi realizada por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

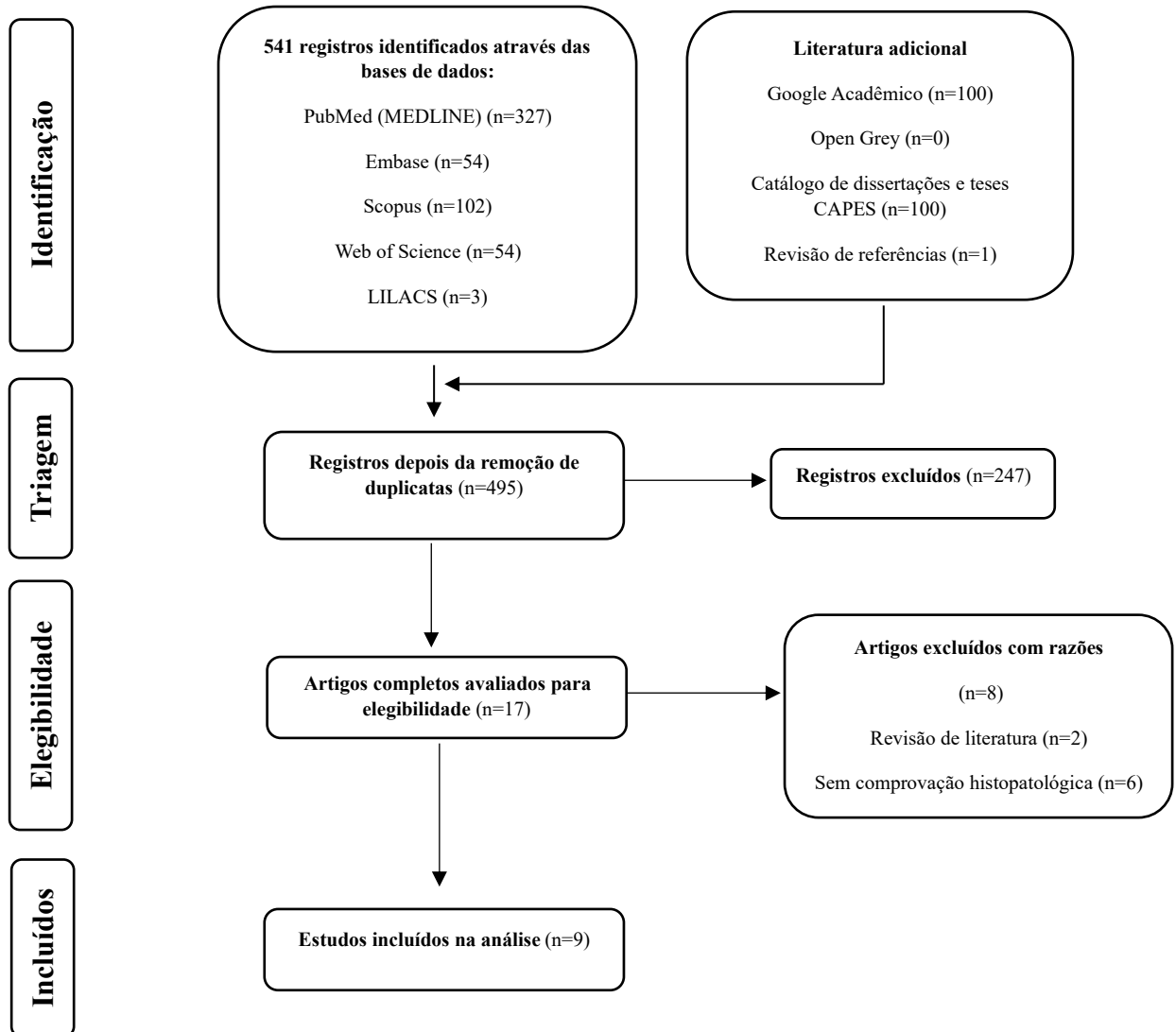


Figura 1. Diagrama do fluxo da pesquisa na literatura e do processo de seleção dos estudos (adaptado dos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-análises de Page *et al.*, 2021¹⁶).

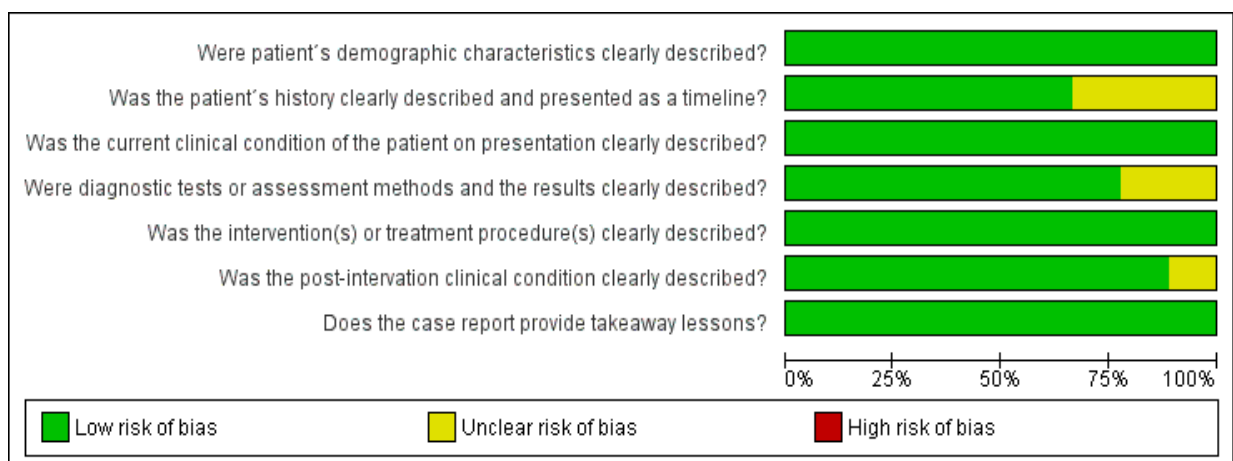


Figura 2. Risco de viés dos relatos de caso incluídos (elaborado através do Review Manager 5.4).

RESULTADOS

Dentre os estudos analisados, incluíram-se 09 casos de TOEC com transformação maligna comprovados histopatologicamente. As características demográficas, clínicas e imaginológicas são demonstradas na **Tabela 1**, na qual é possível visualizar que o Japão foi o país que apresentou o maior número de casos, compreendendo 3 casos^{18,19,20}. A média de idade entre os 9 casos^{7,14,18,19,20,21,22,23,24} foi de 59,44 ($\pm 17,067$) anos, com uma ligeira maior frequência no sexo masculino (55,6%) comparado ao feminino (44,4%). A mandíbula foi a localização anatômica mais comum, sendo observada em 8 casos^{7,14,18,19,20,21,22,23} (88,9%), e a variante clínica intraóssea correspondeu a 100% dos casos. Diante dos aspectos imaginológicos, o padrão misto foi encontrado em 7 casos^{7,14,19,20,21,22,24} (77,8%), a locularidade unilocular e multilocular foram semelhantes, e houve maior ocorrência de bordas bem definidas nas lesões (66,7%).

De acordo com as características histopatológicas, retratadas na **Tabela 2**, a variante histológica de TOEC com células claras foi relatada em 4 casos^{7,21,23,24}. Dentre os 9 casos^{7,14,18,19,20,21,22,23,24}, a presença de uma intensa atividade mitótica e de atipias celulares demonstrou-se como característica pertinente nos casos de transformação maligna; assim como, a evidente imunexpressão do marcador de proliferação celular Ki-67, cujo percentual de marcação variou de 9,6% a 42% nos casos. Além disso, percebeu-se que, em 6 casos^{7,14,18,19,20,22}, a transformação maligna ocorreu na recorrência da lesão. Como também, 2 casos^{14,24} relataram lesões de natureza híbrida.

Em relação aos aspectos terapêuticos e prognósticos, na **Tabela 3**, a cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia foram as abordagens utilizadas nos casos, sendo a cirurgia mais comum (44,4%)^{20,21,23,24}. A recorrência da lesão ocorreu em 7 casos^{7,14,18,19,20,21,22} (77,8%), com recorrências consecutivas em 5 casos^{14,18,19,20,22}. A metástase foi constatada em 6 casos^{7,14,18,19,21,22} (66,7%), com o pulmão como a localização mais comum. O maior período de acompanhamento foi de 60 meses⁷, apresentando como média 26,60 ($\pm 20,07$). Perante o desfecho dos casos relatados, a remissão da doença ocorreu em 7 (77,8%) casos^{7,18,20,21,22,23,24}, vivo com doença 1 (11,1%)¹⁹, e óbito 1 (11,1%)¹⁴.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e imaginológicas dos casos de TOEC com transformação maligna.

Autores (ano de publicação)	País	Idade e sexo	Localização anatômica	Variante clínica	Duração da lesão (meses)	Tamanho (cm)	Padrão imaginológico	Locularidade	Bordas da lesão
Basu <i>et al.</i> (1984) ²¹	Inglaterra	75M	Mandíbula	Intraóssea	732	--	Misto	Multilocular	Bem definida
Veness <i>et al.</i> (2001) ²²	Austrália	64F	Mandíbula	Intraóssea	--	--	Misto	Unilocular	Bem definida
Cheng <i>et al.</i> (2002) ²³	Estados Unidos	83F	Mandíbula	Intraóssea	--	--	Radiolúcido	Multilocular	Bem definida
Nagahama <i>et al.</i> (2002) ¹⁸	Japão	56M	Mandíbula	Intraóssea	--	--	--	--	--
Kawano <i>et al.</i> (2007) ¹⁹	Japão	54M	Mandíbula	Intraóssea	--	--	Misto	Unilocular	Bem definida
Demian <i>et al.</i> (2010) ¹⁴	Estados Unidos	45F	Mandíbula	Intraóssea	12	4,5x4x2,2	Misto	Multilocular	Mal definida
Zhong <i>et al.</i> (2010) ²⁴	China	49M	Maxila	Intraóssea	12	4x3x3	Misto	Unilocular	Mal definida
Tabaksert <i>et al.</i> (2021) ⁷	Inglaterra	31F	Mandíbula	Intraóssea	5	2,2x3,2	Misto	Multilocular	Bem definida
Aoki <i>et al.</i> (2021) ²⁰	Japão	78M	Mandíbula	Intraóssea	--	2,5x2	Misto	Unilocular	Bem definida

Legenda: TOEC (tumor odontogênico epitelial calcificante); F (Feminino); M (Masculino).

Fonte: Autor.

Tabela 2. Características histopatológicas dos casos de TOEC com transformação maligna.

(continua)

Autores (ano de publicação)	Variante histológica	Padrão morfológico da lesão inicial	Padrão morfológico da recorrência	IHC
Basu <i>et al.</i> (1984) ²¹	TOEC com células claras	Lençóis de células epiteliais poliédricas, com pontes intercelulares, com intenso pleomorfismo celular e nuclear, bem como células gigantes multinucleadas (sincícios), em estroma fibroso/ Células claras/ Material eosinofílico (amiloide) positivo para vermelho Congo e presença de anéis de Liesegang/ Numerosas figuras mitóticas/ Pleomorfismo nuclear e celular/ Invasão tumoral no lúmen dos vasos sanguíneos e invasão perineural no nervo alveolar inferior/ Células tumorais em seio periférico e córtex do linfonodo submandibular (metástase linfonodal).	Lesão recorrente: massa encapsulada e composta de tumor lobulado situada dentro de linfonodo, estrutura similar ao tumor primário, exceto pela ausência de áreas de amiloide ou mineralização.	Citoqueratina-, antígeno carcinoembrionário-, actina -, classes Imunoglobulina e tipos de cadeia leve -, alfafetoproteína-, catepsina B e D-, lisozima-, α_1 -antitripsina-
Veness <i>et al.</i> (2001) ²²	--	Lençóis e cordões de células epiteliais poliédricas com citoplasma eosinofílico, hiperromatismo nuclear/ Sem mitoses/ Material amiloide e laminação concêntrica calcificada (TOEC benigno).	Lesão recorrente após 9 meses: Lesão mais celularizada que a inicial/ Mitoses aparentes/ Ausência de calcificação e material amiloide (TOEC benigno). Segunda recorrência local após 15 meses: Mitoses nas células tumorais/ Invasão tumoral de pequenos vasos sanguíneos/ Ausência de calcificação e material amiloide/ Superfície do epitélio da mucosa oral não estava displásico (tumor Pindborg maligno).	--
Cheng <i>et al.</i> (2002) ²³	TOEC com células claras	Biópsia incisional: Cordões e ilhas de células epiteliais poligonais eosinofílicas/ Pleomorfismo nuclear proeminente/ Depósitos de material eosinofílico hialinizado dentro e na periferia das ilhas tumorais/ Calcificação em algumas áreas do material hialinizado eosinofílico/ Coloração positiva para vermelho Congo e birrefringência verde-maçã em algumas áreas hialinizadas. Biópsia excisional: Ninhos de células claras juntamente a células eosinofílicas/ Leve a moderado pleomorfismo nas células claras/ Padrão de crescimento infiltrativo/ Invasão óssea e de vasos sanguíneos com extensão até o epitélio de superfície/ Pleomorfismo nuclear/	Não houve recorrência.	ki-67 (9,6%), Citoqueratina 19+, AE1:AE3+

Tabela 2. Características histopatológicas dos casos de TOEC com transformação maligna.

(continuação)

Autores (ano de publicação)	Variante histológica	Padrão morfológico da lesão inicial	Padrão morfológico da recorrência	IHC
Nagahama <i>et al.</i> (2002) ¹⁸	--	<p>Presença de figuras de mitoses e de figura mitótica tripolar (tumor odontogênico epitelial calcificante atípico com características sugestivas de malignidade).</p> <p>Células tumorais ovais com citoplasma eosinofílico em um padrão sólido, apresentando células mononucleadas e multinucleadas largas, figuras de mitose escassas/ Calcificação e material amorfo (amiloide) positivo para vermelho Congo presente no tumor (TOEC benigno).</p>	<p>Primeira recidiva: características histológicas semelhantes ao tumor primário (TOEC benigno).</p> <p>Segunda recidiva: semelhante ao tumor primário, mas apresentou padrão de crescimento mais infiltrativo/ Número reduzido de figuras de mitose/ Ausência de material amiloide.</p> <p>Terceira e quarta recidiva: células tumorais pequenas e largas com citoplasma eosinofílico/ Células tumorais largas mononucleadas ou multinucleadas com nucléolos proeminentes e abundante citoplasma eosinofílico, com estrutura lamelar/ Mitose anormal e necrose/ Ausência de material amiloide e calcificação/ Invasão vascular (TOEC maligno).</p>	--
Kawano <i>et al.</i> (2007) ¹⁹	--	<p>Abril 1995: Lençóis de células epiteliais poliédricas acompanhadas por deposição de material amiloide eosinofílico/ Positivo para vermelho Congo e birrefringência verde-maçã no material eosinofílico/ Células tumorais apresentavam leve pleomorfismo nuclear, diagnóstico inicial de TOEC.</p>	<p>Abril 1996: primeira recorrência com características histológicas similares ao tumor primário (TOEC benigno).</p> <p>Julho 1996: segunda recorrência apresentando ilhas de células tumorais epiteliais poliédricas com marcado pleomorfismo/ IHC: Amelogenina+/ Figuras mitóticas presentes/ Vasos sanguíneos preenchidos com células tumorais no lúmen/ Presença de material semelhante a amiloide (Achados histológicos sugestivos de TOEC com transformação maligna).</p> <p>Dezembro 1997: terceira recorrência local com características histológicas compatíveis com TOEC maligno.</p> <p>Setembro 2000: Metástase pulmonar - proliferação de células tumorais poliédricas, similares às das lesões mandibulares recorrentes/ IHC: Amelogenina+</p>	<p>ki-67 1995 - 3,5% Jul. 1996 - 10,4% 1997- 13,5% 2000- 13,4%</p>
Demian <i>et al.</i> (2010) ¹⁴	--	<p>Biópsia incisional: Ilhas e lençóis de células poliédricas uniformes com bordas bem definidas e citoplasma eosinofílico/ Material amiloide amorfo, anéis de Liesegang/ Positivo para vermelho Congo e birrefringência verde-maçã (TOEC clássico).</p>	<p>Março 2004: Tumor consistindo em duas partes, em um estroma fibroso denso, uma parte com características de TOEC benigno, e outra de um carcinoma odontogênico composto por células epiteliais escamosas malignas pobremente diferenciadas com citoplasma eosinofílico/ Pleomorfismo extenso/ Núcleo hiper cromático com nucléolo proeminente/ Ilhas tumorais com disqueratose, aumento de figuras mitóticas anormais e áreas focais de necrose.</p>	<p>ki-67 (área benigna- menor que 1%/ área maligna- até 42%), proteína p53+</p>

Tabela 2. Características histopatológicas dos casos de TOEC com transformação maligna.

(conclusão)

Autores (ano de publicação)	Variante histológica	Padrão morfológico da lesão inicial	Padrão morfológico da recorrência	IHC
Zhong <i>et al.</i> (2010) ²⁴	TOEC com células claras	Lesão híbrida: Ninhos, cordões e filamentos de células epiteliais poliédricas irregulares com citoplasma claro e citoplasma eosinofílico amplo em um estroma fibroso e eosinofílico/ Material hialino com calcificação frequente, vermelho Congo+/ Poucas figuras mitóticas (porção central do tumor). Ilhas de células epiteliais poliédricas com pleomorfismo nuclear e aumento de atividade mitótica/ Focos microscópicos de degeneração microcística central e necrose nas ilhas escamosas/ Periferia com áreas descoesivas de morfologia epitelial alternando com áreas de aparência pseudoglandular/ Invasão óssea e de vasos sanguíneos (porção periférica do tumor).	Agosto 2004: segunda recorrência foi tratada cirurgicamente, mas não houve descrição histopatológica. Janeiro 2005: terceira recorrência local foi tratada apenas de forma paliativa.	ki-67, 15% (área maligna), 3% (área benigna), citoqueratina 19+, pancitoqueratina+
Tabaksert <i>et al.</i> (2021) ⁷	TOEC com células claras	Camadas de células epiteliais escamosas poliédricas com citoplasma eosinofílico abundante suportado por estroma fibroso/ Depósitos de matriz eosinofílica com calcificações esféricas em muitas ilhas tumorais/ Material hialino positivo para vermelho Congo e birrefringência verde-maçã/ Presença de células claras/ Hiperchromatismo nuclear e pleomorfismo/ Figuras mitóticas espalhadas (TOEC benigno).	Após 4 anos e 6 meses: primeira recorrência exibindo características de malignidade, apresentando necrose focal e infiltração perineural; e metástase pulmonar, com área central de hialinização e infarte, camadas e ilhas infiltrativas de células epiteliais com características similares à lesão primária, pleomorfismo e mitose.	p40+, citoqueratina 5/6+, antígeno CD56+, citoqueratina 7-, ki-67 (metástase pulmonar- acima de 20%)
Aoki <i>et al.</i> (2021) ²⁰	--	Calcificação em anéis concêntricos de células epiteliais neoplásicas com depósito irregular de massas homogêneas eosinofílicas dispersas, material amiloide (TOEC benigno).	Após 1 ano: primeira recorrência apresentando características histológicas similares à lesão primária, mas apresentava reabsorção de trabeculado ósseo em algumas regiões (TOEC benigno). Após 1 ano e 3 meses: segunda recorrência com células tumorais levemente atípicas e figuras mitóticas espalhadas/ Células tumorais estavam formando pequenos ninhos dentro do estroma ao lado de fibrogênese extensa, exibindo a proliferação invasiva típica de carcinoma de células escamosas/ Invasão óssea e fratura (diagnóstico de transformação maligna de TOEC para carcinoma de células escamosas).	ki-67 (~40%), proteína p53+

Legenda: TOEC (tumor odontogênico epitelial calcificante); IHC (imunohistoquímico).

Tabela 3. Aspectos terapêuticos e prognósticos dos casos de TOEC com transformação maligna.

Autores (ano de publicação)	Tratamento	Metástase e localização	Recorrência- Número	Período de acompanhamento (meses)	Desfecho
Basu <i>et al.</i> (1984) ²¹	Cirurgia	Nódulo linfático submandibular	Sim- 1	--	Remissão
Veness <i>et al.</i> (2001) ²²	Cirurgia e radioterapia	Nódulo linfático nível III	Sim- 2	12	Remissão
Cheng <i>et al.</i> (2002) ²³	Cirurgia	--	Não	10	Remissão
Nagahama <i>et al.</i> (2002) ¹⁸	Cirurgia e quimioterapia	Linfonodos e pulmonar	Sim- 4	--	Remissão
Kawano <i>et al.</i> (2007) ¹⁹	Cirurgia e quimioterapia	Pulmonar	Sim- 3	--	Vivo com doença
Demian <i>et al.</i> (2010) ¹⁴	Cirurgia, radioterapia e quimioterapia	Teto e parede lateral	Sim- 2	--	Óbito
Zhong <i>et al.</i> (2010) ²⁴	Cirurgia	--	Não	24	Remissão
Tabaksert <i>et al.</i> (2021) ⁷	Cirurgia e radioterapia	Pulmonar	Sim- 1	60	Remissão
Aoki <i>et al.</i> (2021) ²⁰	Cirurgia	--	Sim- 2	27	Remissão

Legenda: TOEC (tumor odontogênico epitelial calcificante).

Fonte: Autor.

DISCUSSÃO

O Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante (TOEC) ou tumor de Pindborg é uma neoplasia odontogênica benigna epitelial rara; mas, diante da análise dos estudos e os relatos do TOEC com transformação maligna na literatura, evidencia-se o comportamento biológico bastante variável e a alta agressividade que essa lesão pode incorrer^{2,4,7}, envolvendo até casos de lesões metastáticas, como relatados por Basu *et al.* (1984)²¹, Veness *et al.* (2001)²², Nagahama *et al.* (2002)¹⁸, Kawano *et al.* (2007)¹⁹, Demian *et al.* (2010)¹⁴, e Tabaksert *et al.* (2021)⁷. Assim, as características clínicas, imaginológicas e histopatológicas dessa lesão tumoral tornam-se imprescindíveis para um diagnóstico adequado e a condução da abordagem terapêutica nesses casos^{4,7}.

Quanto aos aspectos clínicos, o TOEC demonstra duas variantes clínicas: a intraóssea (central), que é a mais comum dentre os casos de TOECs benignos e os malignos aqui relatados, compreendendo uma lesão de crescimento lento com uma massa intraóssea expansiva, assintomática, que gera expansão de cortical óssea, migração, mobilidade e rotação dentária, e reabsorção de raiz; e a variante extraóssea (periférica), que é mais rara e menos agressiva comparada à central, sendo limitada apenas ao tecido mole^{4,6,25}. Dentre os casos de TOEC com transformação maligna analisados, a variante clínica intraóssea foi preponderante. O sítio anatômico mais acometido foi a mandíbula assim como os casos de TOEC benigno. Em relação ao sexo, houve uma ligeira maior frequência de casos de TOEC com transformação maligna do sexo masculino (55,6%), o que vai de encontro aos casos de lesões benignas, que, comumente, apresentam leve predileção pelo sexo feminino^{5,11}.

Diante dos aspectos imaginológicos, o TOEC apresenta radiodensidades mistas na maioria dos casos benignos, que apresenta uma dependência do estágio de desenvolvimento. Comumente, visualiza-se uma lesão de área radiolúcida, de bordas bem definidas ou difusas, unilocular ou multilocular, com uma massa radiopaca de tamanho e opacidade variável, podendo haver uma forte associação com dentes não irrompidos^{6,8,9,10,12}. Do mesmo modo, nos casos de TOEC com transformação maligna, o padrão imaginológico misto correspondeu a maioria dos casos, com 77,8%^{7,14,19,20,21,22,24}; e as lesões apresentaram locularidade semelhante, com bordas bem definidas. Além disso, pôde-se perceber adelgaçamento e erosão de corticais ósseas, características também presentes em lesões benignas^{7,11,20}.

Histopatologicamente, o tumor de Pindborg apresenta diversos padrões arquiteturais, compreendendo desde ilhas pequenas ou quase não perceptíveis, cordões ou trabeculado a

volumosas camadas de células epiteliais poliédricas com citoplasma eosinofílico abundante bem delineado, com visualização de pontes intercelulares^{2,6,8,9,13}. A presença de atipia celular e nuclear é bastante comum nessas lesões^{2,6}, principalmente nos casos de transformação maligna, onde, nesta revisão, encontrou-se intenso pleomorfismo nuclear e celular, além de figuras mitóticas atípicas, como a tripolar relatada no caso de Cheng *et al.* (2002)²³. Comumente, as lesões benignas de TOEC apresentam o ki-67 menor que 2%⁴, já, nas lesões com transformação maligna aqui levantadas, o percentual mais baixo foi de 9,6%, relatado por Cheng *et al.* (2002)²³; e o mais alto de 42%, relatado por Demian *et al.* (2010)¹⁴, além da expressão de outros marcadores imunoistoquímicos. El-Naggar *et al.* (2017)⁸ descreveram que a ausência ou pouca quantidade de figuras mitóticas, a presença de proteína amiloide no estroma, bem como baixos percentuais de imunexpressão do marcador ki-67 é o que distingue o caráter dessas lesões tumorais, o que é corroborado pelo presente estudo, já que a alta atividade mitótica e o marcador de atividade proliferativa das células neoplásicas (ki-67) apresenta-se elevado em casos de transformação maligna; assim como, a ausência de material amiloide e calcificação em alguns casos, juntamente às alterações citológicas, invasão óssea e vascular.

O diagnóstico precoce é de grande relevância nos casos de TOEC, principalmente os que apresentam comportamento local mais agressivo e transformação maligna, sendo a junção da análise clínica, exame radiográfico e histopatológico extremamente necessária para um diagnóstico preciso e o planejamento de uma conduta terapêutica adequada^{2,4,7}. Ademais, diante dos casos de transformação maligna, o diagnóstico clínico e histopatológico é bastante importante na distinção de lesões benignas, recorrentes e malignas para conduzir a terapêutica e o período de acompanhamento^{7,14}. Além disso, é imprescindível destacar a existência de casos de lesões híbridas, como relatados por Demian *et al.* (2010)¹⁴ e Zhong *et al.* (2010)²⁴, onde o tumor é composto por uma parte benigna e maligna em regiões diferentes, o que evidencia a importância da análise histológica da lesão completa para não haver erro de diagnóstico.

O prognóstico do tumor de Pindborg tende a ser favorável, excetuando-se os casos de transformação maligna, onde Demian *et al.* (2010)¹⁴ já relataram um caso de óbito^{5,8}. Como técnicas cirúrgicas mais comuns para tratamento das variantes clínicas de TOEC, temos a enucleação e excisão ou curetagem, empregadas geralmente em pequenas lesões. Já em lesões maiores, a ressecção segmentar pode ser necessária pela natureza mais destrutiva e invasiva. Além disso, enfatiza-se que a remoção de margens cirúrgicas saudáveis tanto de osso e de tecido mole é indispensável, devendo ser confirmada por histopatológico^{2,4,10,11}. Nos casos de TOEC

com transformação maligna já relatados, a cirurgia geralmente é complementada com radioterapia e/ou quimioterapia diante da agressividade da lesão e já que, em muitos casos, há a constatação de metástase, sendo o pulmão o órgão mais afetado^{7,14,18,19}.

A taxa de recorrência do TOEC varia entre 10 a 15%, e o acompanhamento a longo prazo deve ser evidenciado, entre 5 a 10 anos no mínimo^{4,7,10}. Dentre os casos relatados de TOEC com transformação maligna, sete^{7,14,18,19,20,21,22} dentre os nove^{7,14,18,19,20,21,22,23,24} casos (77,8%) apresentaram recorrência, com o mesmo caso apresentando mais de uma na maioria das vezes, o que demonstra a importância da análise meticulosa para a adoção de uma conduta adequada pelos profissionais no diagnóstico e manejo terapêutico dessas lesões. Sob o ponto de vista do período de acompanhamento, o caso relatado por Tabaksert *et al.* (2021)⁷ foi o único a apresentar uma preservação de 5 anos. Ademais, a maioria dos casos apresentou um desfecho positivo com remissão da doença, com exceção dos casos de Kawano *et al.* (2002)¹⁹ e Demian *et al.* (2010)¹⁴.

CONCLUSÃO

De acordo com este estudo, nove casos com comprovação histopatológica de Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante (TOEC) com transformação maligna foram constatados na literatura. As características demográficas, clínicas e imaginológicas demonstraram uma faixa etária da terceira à oitava década de vida com uma ligeira maior frequência no sexo masculino, sendo a mandíbula o local mais afetado e a variante intraóssea preponderante. Radiograficamente, o padrão misto e a presença de bordas bem definidas foram mais comuns, sendo os padrões de locularidade com frequências semelhantes.

Quanto às características histopatológicas, a variante de células claras, intensa atividade mitótica, atípias celulares e a evidente imunoeexpressão do marcador ki-67 foram mais comuns e pertinentes nos casos relatados analisados. Ademais, é importante salientar que a transformação maligna ocorreu na recorrência da lesão na maioria dos casos; como também, evidenciar a natureza híbrida que algumas lesões apresentaram.

Frente aos aspectos terapêuticos e prognósticos, a cirurgia foi a abordagem mais comum. A recorrência ocorreu na maioria dos casos, sendo constatadas metástases em alguns; bem como, o maior período de acompanhamento foi de 60 meses. Na maior parte dos casos, houve um desfecho positivo com remissão da doença.

REFERÊNCIAS

1. Pindborg JJ. A calcifying epithelial odontogenic tumor. *Cancer*. 1958; 11(4): 838-843.
2. Baral R, Bajracharya D, Ojha B, Karna G. Calcifying epithelial odontogenic tumor: A case report. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2020; 58(223): 174-177.
3. Siriwardena BSMS, Speight PM, Franklin CD, Abdelkarim R, Khurram AS, Hunter KD. CEOT Variants or Entities: Time for a Rethink? A Case Series with Review of the Literature. *Head and neck pathology*. 2021; 15(1): 186-201.
4. Lin J, Bianchi M, Papnikolov NK, Abaza NA. Calcifying epithelial odontogenic tumor: Case report with immunohistochemical and ultrastructural study and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013; 71(2): 278-289.
5. De arruda JAA, *et al.* Calcifying epithelial odontogenic tumours: collaborative study of 32 cases and review of literature. *Oral Diseases*. 2019; 25(1): 192-205.
6. Ibituruna ACH, Costa ARGF, Paulo LFB, Faria PR, Cardoso SV, Loyola AM. Multiple calcifying epithelial odontogenic tumor: case report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2019; 128(3): 268-272.
7. Tabaksert AS, Jenkins G, Sloan P, Adams J. Malignant transformation of calcifying epithelial odontogenic tumour with solitary pulmonary metastasis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021.
8. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours. WHO/IARC Classification of Tumours 2017; 4th ed. Lyon, France: IARC Press.
9. De arruda JAA, *et al.* A Rare Case of an Aggressive Clear Cell Variant of Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor in the Posterior Maxilla. *International Journal of Surgical Pathology*. 2020; 28(5): 526-535.

10. Rani V, Masthan MK, Aravindha B, Leena S. Aggressive calcifying epithelial odontogenic tumor of the maxillary sinus with extraosseous oral mucosal involvement: A case report. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2016; 41(2): 145-149.
11. Chrcanovic BR, Gomez RS. Calcifying epithelial odontogenic tumor: an updated analysis of 339 cases reported in the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2017; 45(8): 1117-1123.
12. Azevedo RS, *et al.* Calcifying epithelial odontogenic tumor (CEOT): A clinicopathologic and immunohistochemical study and comparison with dental follicles containing CEOT-like areas. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013; 116(6): 759-68.
13. Chen CY, Wu CW, Wang WC, Lin LM, Chen YK. Clear-cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor) in the mandible. *International Journal of Oral Science*. 2013; 5(2): 115-119.
14. Demian N, Harris RJ, Abramovitch K, Wilson JW, Vigneswaran N. Malignant transformation of calcifying epithelial odontogenic tumor is associated with the loss of p53 transcriptional activity: a case report with review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(8): 1964-1973.
15. Vigneswaran T, Naveena R. Treatment of calcifying epithelial odontogenic tumor/Pindborg tumor by a conservative surgical method. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2015; 7(Suppl 1): S291-S295.
16. Page MJ, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372 (71).
17. Moola S, *et al.* Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: AROMATARIS; E.; MUNN, Z. (Ed.). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute,

2017. Disponível em: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.
18. Nagahama J, Sato K, Tanamachi H, Kashima K, Daa T, Kaku N. A case of malignant calcifying epithelial odontogenic tumor. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2002;41:406–10.
 19. Kawano K, *et al.* Malignant calcifying epithelial odontogenic tumor of the mandible: report of a case with pulmonary metastasis showing remarkable response to platinum derivatives. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2007; 104(1): 76-81.
 20. Aoki K, Matsunaga S, Akiyama Y, Saito S, Abe S, Matsuzaki, H. A case of calcifying epithelial odontogenic tumor with malignant transformation after two recurrences. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2021; 33(3): 310-316.
 21. Basu MK, Matthews JB, Sear AJ, Bkowne RM. Calcifying epithelial odontogenic tumour: a case showing features of malignancy. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1984; 13(3): 310-319.
 22. Veness MJ, Morgan G, Collins AP, Walker DM. Calcifying epithelial odontogenic (Pindborg) tumor with malignant transformation and metastatic spread. *Head and Neck*. 2001; 23(8): 692-696.
 23. Cheng YSL, Wright JM, Walstad WR, Finn MD. Calcifying epithelial odontogenic tumor showing microscopic features of potential malignant behavior. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2002; 93(3): 287-295.
 24. Zhong Y, Wang L, Li T, Chen XM. Calcifying epithelial odontogenic tumor showing malignant transformation: a case report and review of the literature. *The Chinese Journal of Dental Research*. 2010; 13(2): 157-162.
 25. Afrogheh A, Schneider J, Mohamed N, Hille J. Calcifying Epithelial Odontogenic Tumour with Clear Langerhans Cells: A Novel Variant, Report of a Case and Review of the

Literature. *Head and Neck Pathology*. 2014; 8(2): 214-19.