

## Adenoma pleomorfo e carcinoma ex-adenoma pleomorfo: uma revisão clínica e morfológica

### *Pleomorphic adenoma and carcinoma in pleomorphic adenoma: a clinical and morphological review*

#### **Renata Falchete do PRADO**

Doutoranda – Programa de Pós-Graduação – Biopatologia Bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – SP – UNESP

#### **Luís Antônio de Assis TAVEIRA**

Professor Adjunto – Disciplina de Patologia – Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo – SP – USP

---

#### **RESUMO**

O adenoma pleomorfo (AP) é o tumor de glândula salivar mais comum e caracteriza-se pela diversidade morfológica. Sua transformação maligna origina o carcinoma ex-adenoma pleomorfo (CAP). O objetivo deste trabalho foi traçar o perfil clínico e morfológico de todos os APs e CAPs dos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP compreendendo o período de 1963 até 2003 e estabelecer correlações entre os aspectos encontrados e os já descritos na literatura. A metodologia adotada foi a revisão de 58 APs e três CAPs de glândulas salivares através de análise de fichas clínicas e cortes microscópicos corados em HE dos arquivos do departamento. Constatamos que o gênero mais afetado pelo AP e CAP foi o feminino, com faixa etária da 3ª a 5ª e 6ª a 7ª décadas de vida, respectivamente. A localização mais freqüente foi no palato para ambos, e as características microscópicas representativas foram o estroma fibro-hialino, as estruturas epiteliais em ilhotas, cordões e ductos para os adenomas e nos carcinomas a metaplasia escamosa, e as células claras em estruturas ductais e acinares. A literatura permitiu uma discussão ampla com relação aos diversos aspectos abordados neste estudo de revisão clínica e morfológica dos APs e CAPs. É importante avaliar cada minúcia destas lesões para o estabelecimento do diagnóstico preciso e seguro de AP ou CAP.

#### **UNITERMOS**

Adenoma pleomorfo; adenocarcinoma; morfologia; glândulas salivares

---

#### **INTRODUÇÃO**

A OMS<sup>3</sup> classifica o adenoma pleomorfo (AP) como uma neoplasia benigna de glândulas salivares caracterizada pelos pleomorfismos celular e arquitetural. A análise microscópica revela elementos epiteliais e mioepiteliais imersos em uma matriz mucóide, mixóide ou condróide. A lesão pode possuir ou não cápsula fibrosa. Os componentes epiteliais podem formar ductos, cordões ou ilhotas celulares sólidas.

O carcinoma ex-adenoma pleomorfo (CAP) corresponde à transformação maligna do adenoma pleomorfo, estando presente na mesma neoplasia dois componentes: o benigno ou adenomatoso e o maligno ou carcinomatoso. Com a transformação maligna, verificam-se algumas características que incluem a destruição dos tecidos normais, invasividade, pleomorfismo celular e mitoses atípicas<sup>8</sup>.

A revisão dos perfis clínico-microscópicos foi a forma de estudo destas lesões neste trabalho, com

o intuito de colaborar com os conhecimentos a respeito de sua morfologia e estabelecer correlações entre os aspectos encontrados e os já descritos na literatura.

#### **MATERIAL E MÉTODOS**

A amostra foi selecionada a partir dos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, compreendendo o período de 1963 a 2003. As peças cirúrgicas foram processadas, incluídas em parafina e os cortes microscópicos foram corados com hematoxilina e eosina (HE) seguindo o protocolo de rotina do referido laboratório.

Para cada caso foram avaliadas as fichas clínicas enviadas pelos cirurgiões responsáveis pelo atendimento do paciente. Foram registrados os dados: idade, localização, tamanho e tempo de evolução da

lesão (Tabela 1), bem como gênero e presença de sintomatologia.

O número de cortes microscópicos analisados variou conforme o tamanho da peça cirúrgica, mas todos os cortes correspondentes a cada caso foram

avaliados para obtenção de maior riqueza de detalhes na caracterização microscópica. Os dados coletados foram organizados em quadros específicos (Tabelas 2, 3, 4) e a maioria foi registrada de acordo com a sua quantidade.

**Tabela 1 – Caracterização da amostra com relação a idade do paciente, localização, tamanho e evolução da lesão**

Localização	Adenoma Pleomorfo		Carcinoma ex-Adenoma	
	T	%	T	%
Palato	30,0	51,8	3,0	100,0
Parótida	8,0	13,8	0,0	0,0
Mucosa Jugal	8,0	13,8	0,0	0,0
Lábio	5,0	8,6	0,0	0,0
Submandibular	1,0	1,7	0,0	0,0
Maxila	1,0	1,7	0,0	0,0
Informação Ausente	5,0	8,6	0,0	0,0
<b>Década de vida</b>				
Primeira	1,0	1,7	0,0	0,0
Segunda	5,0	8,6	0,0	0,0
Terceira	10,0	17,4	0,0	0,0
Quarta	10,0	17,4	0,0	0,0
Quinta	13,0	22,4	0,0	0,0
Sexta	5,0	8,6	1,0	33,3
Sétima	4,0	6,8	1,0	33,3
Oitava	3,0	5,1	0,0	0,0
Nona	1,0	1,7	0,0	0,0
Informação Ausente	6,0	10,3	1,0	33,4
<b>Tamanho</b>				
<2 cm de Ø	10,0	17,4	2,0	66,7
2 - 3 cm de Ø	12,0	20,5	0,0	0,0
>3 cm de Ø	11,0	18,9	0,0	0,0
Informação Ausente	25,0	43,1	1,0	33,3
<b>Evolução</b>				
Até 1 ano	6,0	10,3	2,0	66,7
Entre 1 e 4 anos	14,0	24,1	0,0	0,0
Entre 4 e 8 anos	5,0	8,6	0,0	0,0
Entre 8 e 12 anos	2,0	3,5	0,0	0,0
Entre 20 e 24	2,0	3,5	0,0	0,0
Entre 28 e 32	2,0	3,5	0,0	0,0
Informação Ausente	27,0	46,5	1,0	33,3
<b>Total da amostra (n)</b>	<b>58</b>	<b>100,0</b>	<b>3</b>	<b>100,0</b>

T-Total

**Tabela 2 – Caracterização da amostra com relação ao tecido glandular normal dos adenomas e carcinomas ex-adenomas pleomorfos**

Tecido glandular	<i>Adenoma Pleomorfo</i>		<i>Carcinoma ex-Adenoma</i>	
	Presente		Presente	
	T	%	T	%
Ácinos Mucosos e/ou Serosos	31,0	53,5	0,0	0,0
Fibrose intersticial	15,0	25,8	0,0	0,0
Infilt. infl. MN	14,0	24,1	0,0	0,0
Associação com neoplasia	8,0	13,8	0,0	0,0

T-Total, Infilt-Infiltrado, Infl-Inflamatório, MN-mononuclear

**Tabela 3 – Caracterização do tecido neoplásico da amostra de adenomas pleomorfos**

Característica		Pouco		Médio		Muito		
		T	%	T	%	T	%	
Estroma	Mixóide	9,0	15,5	11,0	18,9	20,0	34,5	
	Condróide	9,0	15,5	4,0	6,8	6,0	10,3	
	Mucóide	2,0	3,5	1,0	1,7	2,0	3,5	
	Fibro-hialino	8,0	13,8	11,0	18,9	28,0	48,4	
	Osteóide	0,0	0,0	1,0	1,7	1,0	1,7	
	Tecido adiposo	9,0	15,5	1,0	1,7	2,0	3,5	
	Infilt. infl. Predomin. MN	11,0	18,9	2,0	3,5	2,0	3,5	
	Neoformação vascular	19,0	32,7	14,0	24,1	24,0	41,5	
Componente epitelial	Pacífico	Cribriforme	2,0	3,5	0,0	0,0	2,0	3,5
		Redes	4,0	6,8	1,0	1,7	2,0	3,5
		Lençóis	6,0	10,3	7,0	12,1	25,0	43,1
		Ilhotas e Cordões	11,0	18,9	7,0	12,1	29,0	50,1
		Estruturas acinares	9,0	15,5	2,0	3,5	9,0	15,5
	Ductos	Simplex	19,0	32,7	4,0	6,8	10,0	17,4
		Duplos	8,0	13,8	6,0	10,3	29,0	50,1
		Sub. Eosinofílica no Interior	8,0	13,8	4,0	6,8	26,0	44,9
		Dilatados	7,0	12,1	7,0	12,1	15,0	25,8
Componente mioepitelial	Plasmocitóides	6,0	10,3	5,0	8,6	23,0	39,6	
	Fusiformes	1,0	1,7	3,0	5,1	24,0	41,5	
	Claros	6,0	10,3	0,0	0,0	27,0	46,6	
Metaplasia	Escamosa	3,0	5,1	5,0	8,6	8,0	13,8	
	Oncocítica	7,0	12,1	1,0	1,7	1,0	1,7	

T-Total, Sub-Substância, Infilt-Infiltrado, Infl-Inflamatório, Predomin-Predominante MN-mononuclear

**TABELA 4 – Caracterização dos achados de atipia no tecido neoplásico dos adenomas pleomorfos**

Achados de Atipia	Localizado		Generalizado	
	T	%	T	%
Hiperplasia	26,0	44,8	7,0	12,1
Hiperplasia	25,0	43,1	4,0	6,8
Pleomorfismo nuclear	10,0	17,4	0,0	0,0
Bizarrismo	5,0	8,6	0,0	0,0

T-Total

## RESULTADOS

### Caracterização da amostra

Os 58 casos de APs analisados mostraram uma expressiva predileção para o gênero feminino uma vez que se observaram 40 casos (69%), e os 18 restantes do gênero masculino (31%). Nos carcinomas dois pacientes eram mulheres e um homem. Quanto à localização, como mostra tabela 1, 51,8% das lesões de APs estavam no palato bem como os três casos de CAPs.

Os APs ocorrem com maior frequência entre as terceira e quinta décadas de vida. Dois dos CAPs e 17,4% dos APs possuíam menos de dois centímetros de diâmetro. Seis pacientes conviveram mais de oito anos com a neoplasia. Dois de nossos CAPs tiveram evolução de seis meses, enquanto que um caso não continha informação a respeito nos registros.

A sintomatologia dolorosa foi ausente em trinta casos de APs e apenas três deles queixaram-se de dor, sendo omitida tal informação nos demais casos. Relatou-se ausência de sintomatologia em um caso de CAP e não se registrou nos outros dois.

### Revestimento epitelial

Vinte e cinco dos 58 APs analisados eram revestidos por epitélio estratificado pavimentoso; em trinta casos, o epitélio estava ausente e três apresentavam ulceração epitelial. Nos CAPs, o revestimento epitelial esteve presente em um dos três casos e apresentava-se pavimentoso estratificado. Não se observou epitélio nos outros dois casos.

### Componente glandular normal

Estas características dos APs e CAPs foram registradas na Tabela 2.

### Componente neoplásico

#### *Adenomas Pleomorfos*

Quanto ao tipo estromal, observou-se a predominância do estroma fibro-hialino com 28 dos casos com grande quantidade deste componente. Em seguida, grande quantidade de estroma mixóide foi observada em vinte casos. Uma totalidade de 19 adenomas apresentou estroma condróide. Os estromas mucóide e osteóide foram os menos frequentes. A presença de grande quantidade células adiposas no interior das lesões de APs foi observada em dois casos. Os pequenos vasos sanguíneos neoformados foram marcadamente observados em 24 dos casos. Somente dois casos apresentaram forte presença do padrão cribriforme de organização das células. Avaliando as células de citoplasma claro, vinte casos demonstraram sua presença em organização acinar. Os padrões de arranjo celular mais frequentes em grande quantidade foram em lençóis, ilhotas e cordões (Figura 1). As células epiteliais e mioepiteliais da lesão também se organizaram formando ductos. 43 apresentaram ductos de duas camadas celulares, com células mioepiteliais claras compondo a camada externa (Figura 2). O lúmen das estruturas ductais continha material eosinofílico em 38 casos. Observou-se a presença de células mioepiteliais claras

em grande quantidade em 27 casos. Sua variante fusiforme marcou intensa presença em 24 casos. As células plasmocitóides foram observadas em grande número em 23 casos. A metaplasia escamosa das células neoplásicas foi notada em grande quantidade em oito casos. Já a metaplasia oncocítica foi menos freqüente (Tabela 3).

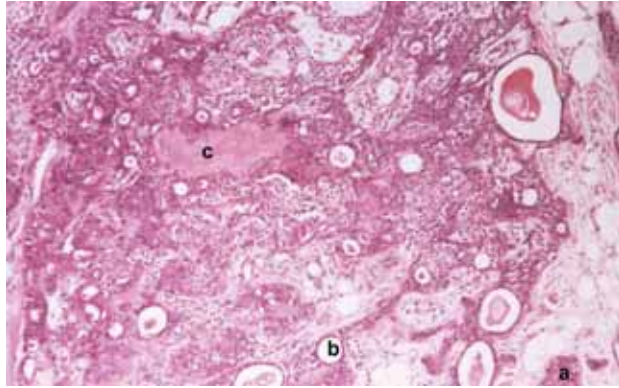


FIGURA 1 – Componente epitelial do Adenoma pleomorfo formando ilhotas (a), cordões e estruturas ductais (b) com estroma fibro-hialino (c). Notam-se células adiposas distribuídas no estroma neoplásico. (H.E.; 10X)

### *Carcinomas ex-Adenomas Pleomorfos*

Nas porções adenomatosas observou-se predominantemente estroma fibro-hialino com células epiteliais organizadas em ilhotas e lençóis, estruturas ductais, acinares, metaplasia escamosa e células plasmocitóides e claras.

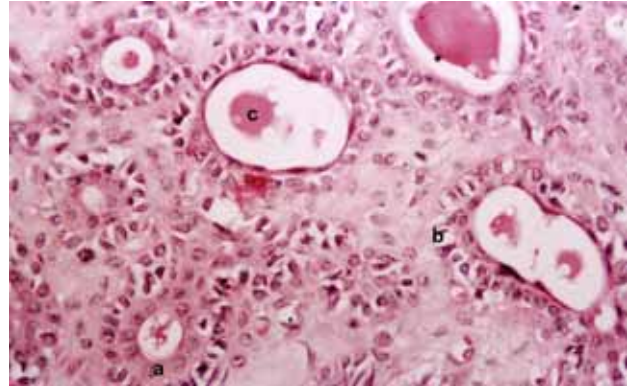


FIGURA 2 – Estruturas ductais dos adenomas pleomorfos com duas camadas celulares: internamente as células luminiais (a) e externamente células claras mioepiteliais (b), além de substância eosinofílica no interior do ducto (c). (H.E.; 400X)

### Componente capsular

A cápsula fibrosa contínua foi encontrada em 21 dos APs, e sua variante descontínua em 13 casos. Uma delgada cápsula conjuntiva de um dos casos de AP pode

ser observada na Figura 3. Quando presente, observou-se infiltração pelo tecido neoplásico em 22 dos casos. Nos CAPs, a cápsula fibrosa foi encontrada em somente um dos casos com infiltração pelo tecido neoplásico.

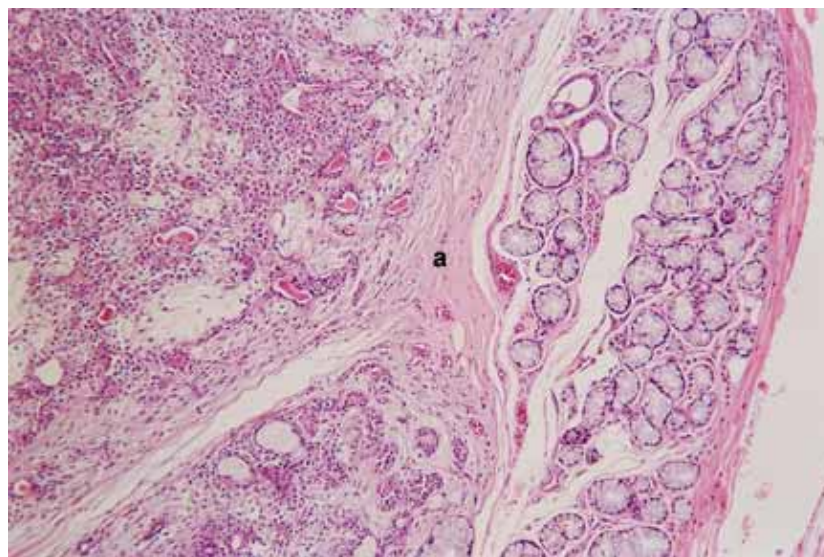


FIGURA 3 – Proximidade da neoplasia benigna (adenoma pleomorfo) com a glândula salivar remanescente. Destaca-se a presença de cápsula (a). (H.E.; 100X)

## Achados de atipia

A Tabela 4 apresenta as características dos achados de atipia nos APs.

Todos os CAPs corresponderam a carcinomas espinocelulares bem diferenciados (Figura 4) com todos

os achados de atipia presentes em 100% dos casos, na maioria generalizados, acrescentando-se ainda as numerosas mitoses atípicas.

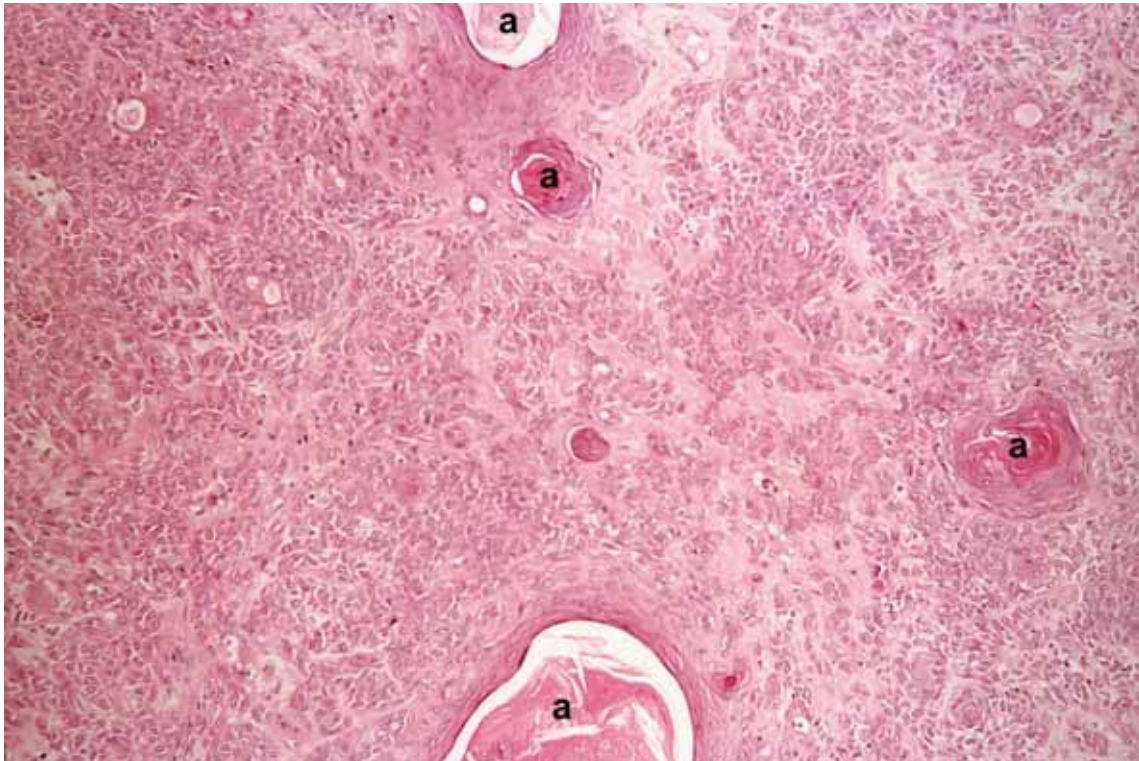


FIGURA 4 – Carcinoma ex-adenoma pleomorfo com células neoplásicas do carcinoma espinocelular originado. Destaca-se presença de pérolas córneas (a). (H.E.; aumento original=100X).

## DISCUSSÃO

Vários trabalhos com diferentes metodologias têm sido realizados com o objetivo de descrever e caracterizar em detalhes tanto os aspectos clínicos, quanto microscópicos, imunoistoquímicos, etiopatogênicos, e genéticos dos APs e CAPs<sup>2,4,7,10,18</sup>. Em nosso estudo, a expressiva predominância do gênero feminino foi semelhante a estudos<sup>4,11,15</sup> anteriores sobre os APs. Já a amostra de CAPs contrariou os resultados de Harada<sup>9</sup> e Olsen et al.<sup>17</sup>, e foi semelhante ao estudo de Nasser et al.<sup>15</sup>. A ausência de sintomatologia foi observada nos casos de carcinomas, mas no estudo de Olsen et al.<sup>17</sup>, 35% dos pacientes apresentavam-se com dor. A ausência de ulceração superficial encontrada em

nossa amostra também não corrobora os resultados de tal pesquisa<sup>17</sup>.

A localização no palato da maioria dos APs deste estudo não foi compatível com as observações feitas por Chidzonga et al.<sup>4</sup> e Klijanienko et al.<sup>11</sup> cujas glândulas mais atingidas foram as parótidas. Os CAPs de nossa amostra encontraram-se todos no palato, divergindo dos achados de Lewis et al.<sup>12</sup>, cuja amostra demonstrou 84% dos CAPs em glândulas parótidas.

Quanto à idade dos indivíduos acometidos por adenomas, em nossa amostra foi observada uma concordância com outras pesquisas<sup>4,11</sup> nas quais a população afetada pelo AP encontrou-se principalmente na faixa da terceira à quinta década de vida. A sexta e a sétima décadas foram afetadas pelos CAPs de nosso

estudo, acima da média de idade da casuística de Nagao et al.<sup>14</sup>, Olsen et al.<sup>17</sup>, que foi de 61 anos de idade. A faixa de idade mais avançada, em CAPs confirma a determinação de Harada<sup>9</sup>, a respeito do aumento da frequência de malignização como resultado da persistência do adenoma pleomorfo sem tratamento. Nagao et al.<sup>14</sup> ainda observaram que os APs com diâmetro acima de cinco centímetros possuíam maior probabilidade de malignização.

O tempo de evolução das lesões de APs variou de alguns meses a 31 anos, entretanto notamos a ausência de informações a este respeito nas fichas clínicas do arquivo. Seria importante para os patologistas poderem contar cada vez mais com profissionais clínicos no momento da descrição da história clínica. Nos casos de CAPs, dois tiveram evolução de um ano e um não continha a informação. O mesmo ocorreu com relação aos relatos sobre sintomatologia e tamanho da lesão, onde 57,72% e 55,93% respectivamente não traziam informações a respeito. A ausência de história clínica pode dificultar a comparação com outros estudos.

A OMS<sup>3</sup> estabeleceu as diversas características dos APs, mas não relatou as características do revestimento epitelial. Em nossa amostra, na maioria dos casos, este se demonstrou íntegro, quando presente, entretanto em poucos casos havia ulceração superficial. Estes últimos localizavam-se no palato e provavelmente a ulceração deveu-se a traumatismos por conta do aumento volumétrico e não como resultado do desenvolvimento da neoplasia.

Dos achados microscópicos dos tecidos glandulares remanescentes, a fibrose intersticial e o infiltrado inflamatório mononuclear difuso marcaram presença em quase 50% da amostra. Para Willis<sup>21</sup>, as porções de tecido glandular salivar excisado juntamente com a neoplasia poderiam apresentar padrão de normalidade ou inflamação crônica, atrofia fibrosa e parenquimatosa e estas alterações poderiam ser responsáveis pela obstrução ductal e talvez originar a própria neoplasia. A evolução do conhecimento sobre a carcinogênese glandular permitiu excluir esta possibilidade, caso contrário os fenômenos de obstrução ductal como, por exemplo, as sialolitíases desencadeariam neoplasias. A proximidade de estruturas glandulares sadias e neoplásicas observada em alguns casos poderia indicar que tal glândula originou a neoplasia adjacente.

O reduzido número de CAPs limitou as possibilidades de discussão de suas peculiaridades microscópicas. Os APs apresentaram riqueza em achados mi-

croscópicos. Algumas características foram ausentes na maioria da amostra: estroma mucóide e estroma osteóide, embora alguns autores como Shigeishi et al.<sup>20</sup> e Xu et al.<sup>22</sup> tenham relatado casos de adenoma pleomorfo de parótida com extensiva formação de osso. Este achado raro pode estar relacionado com a presença das proteínas ósseas morfogenéticas evidenciadas imunoistoquimicamente nos adenomas<sup>13</sup>. Apesar da OMS<sup>3</sup> conceituar o adenoma pleomorfo contendo estroma mucóide, raramente este componente é citado e provavelmente venha sendo enquadrado como constituinte do componente condromixóide na literatura.

O adenoma pleomorfo lipomatoso é um subtipo raro cuja porção lipomatosa constitui mais de 90% da lesão<sup>19</sup>. No contexto de nossa amostra, somente alguns espécimes continham algumas células adiposas em quantidade pouco representativa, portanto não se encaixando na classificação de adenoma lipomatoso.

O estroma fibro-hialino apresentou maior prevalência em comparação ao mixóide e condróide. Entretanto há uma tendência na literatura a unir os dois componentes e descrevê-los como estroma condromixóide<sup>1,5-6,11,23</sup>. Caso comparássemos juntos, a quantidade dos dois estromas fibro-hialino e condromixóide tornar-se-ia equilibrada, logo, os estromas predominantes tanto na literatura como em nossa amostra são o fibro-hialino e uma mistura de áreas condróides e mixóides. A atenção a estes aspectos morfológicos é fundamental para o correto diagnóstico entre o adenoma pleomorfo e os adenomas de células basais, adenomas canaliculares, carcinomas adenóides císticos e adenocarcinomas de baixo grau<sup>3</sup>.

A avaliação do infiltrado inflamatório no interior da neoplasia e da neoformação vascular não é citada na literatura, mas de acordo com as observações em nossa amostra, o primeiro caracteriza-se por predomínio de células mononucleadas, principalmente linfócitos, distribuídos em focos próximos a vasos sanguíneos na região da cápsula, fato provavelmente devido à benignidade da lesão. Na maioria dos espécimes estudados, pudemos observar numerosos pequenos vasos sanguíneos distribuídos pela neoplasia.

O adenoma pleomorfo pode possuir áreas de atipia celular, entretanto, esta característica por si só, não é suficiente para o diagnóstico definitivo de alterações malignas e deve-se associar esse tipo de alteração com outros critérios antes do estabelecimento do diagnóstico de carcinoma ex-adenoma pleomorfo<sup>16</sup>. As ilhotas com concentração de células atípicas estiveram presentes no

estudo de Ohtaké et al.<sup>16</sup> de 2002, em 51% dos adenomas pleomorfos estudados. Em nossa amostra, nossos achados de atipia corresponderam à hiperplasticidade, ao hiperplasticismo, ao pleomorfismo nuclear e ao bizarro, além de invasão capsular. Grande parte de nossa amostra corroborando com Ohtaké et al.<sup>16</sup> também apresentou áreas de células atípicas que poderiam representar um foco de malignização ou um carcinoma ex-adenoma pleomorfo em sua fase inicial, sendo necessária a atenção à presença destes achados nos adenomas pleomorfos. Driemel et al.<sup>7</sup> acreditam que a citometria de fluxo do DNA representa uma importante forma de identificar neoplasias malignas e neoplasias benignas de glândulas salivares.

A presença de hialinização e hipocelularidade foi considerada de importância por Lewis et al.<sup>12</sup>, em 2001, em carcinomas ex-adenomas pleomorfos na porção benigna de adenoma pleomorfo. Segundo os autores, esta característica pode indicar o potencial de malignização do adenoma pleomorfo.

## CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia de revisão empregada contactamos que o gênero mais afetado pelo Adenoma Pleomorfo foi o feminino, com faixa etária da 3ª a 5ª décadas de vida, com localização mais freqüente no palato e as características morfológicas mais representativas foram o estroma fibro-hialino e as células epiteliais distribuídas em ilhotas, cordões e estruturas ductais. O gênero mais afetado pelo Carcinoma ex-Adenoma Pleomorfo foi o feminino, com faixa etária da 6ª a 7ª décadas de vida com localização mais freqüente no palato e as características morfológicas mais representativas foram as de carcinoma espinocelular na porção maligna e na benigna foram o estroma fibro-hialino, estruturas ductais, acinares, metaplasia escamosa e células mioepiteliais claras. É importante avaliar cada minúcia de cada uma das lesões para o estabelecimento do diagnóstico preciso e seguro entre adenomas e carcinomas ex-adenomas pleomorfos.

## ABSTRACT

*Pleomorphic adenomas (PAs) are the most frequent type of salivary gland neoplasm, and their malignant counterpart, the carcinoma in pleomorphic adenomas (CPAs) arises much less commonly. The objective of this study was to evaluate the morphological and clinical features of all PAs and CPAs of the archives of the Department of Pathology at the Bauru Dental School of the University of Sao Paulo since 1963 until 2003 and to establish correlation with previous literature. The method was the review of 58 PAs and three CPAs of salivary glands by the analysis of clinical information and slides stained with HE obtained from the archives of the department. Our results showed that in both lesions the predominant gender was the feminine with age ranging between 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> decades in PA and 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> in CPA. The most commonly glands affected were located in the palate. The more significant histopathological features in PAs were fibrohyaline stroma with epithelial cells organized in clusters or ductal structures. In CPAs, squamous cell carcinomas were originated in all the cases. In the benign counterpart, there was fibrohyaline stroma with clear cells, squamous metaplasia, epithelial cells organized in clusters or acinic or ductal structures. The great literature permitted a large discussion about the criterions analyzed in this clinical and morphological review of PA and CPA. In conclusion, it is important to evaluate the characteristic of each lesion for the exact and precise diagnosis of PA and CPA.*

## UNITERMS

*Adenoma, pleomorphic; adenocarcinoma, pleomorphic adenoma; Morphology; salivary glands*

## REFERÊNCIAS

1. Alves FA, Perez DEC, Almeida OP, Lopes MA, Kowalski LP. Pleomorphic adenoma of the submandibular gland: clinicopathological and immunohistochemical features of 60 cases in Brazil. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Dec.; 128(12):1400-3.
2. Barbosa J. Detecção histoquímica de mucopolissacarídeos no adenoma pleomórfico (tumor misto) da glândula parótida humana. *Rev Fac Odontol Univ.* 1976 abr./jun.; 5(2):133-46.
3. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, [editores]. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours.* Lyon: IARC Press; 2005.
4. Chidzonga M, Lopez Perez VM, Portilla Alvarez AL. Pleomorphic adenoma of the salivary glands. Clinicopathologic study of 206 cases in Zimbabwe. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995, June.; 79(6):747-9.
5. Dardick I, Van Nostrand AW, Jeans MT, Rippstein P, Edwards V. Pleomorphic adenoma, I: Ultrastructural organization of "epithelial" regions. *Hum Pathol.* 1983 Sept.; 14(9):780-97.
6. Dardick I, Van Nostrand AW, Jeans MT, Rippstein P, Edwards V. Pleomorphic adenoma, II: Ultrastructural organization of "stromal" regions. *Hum Pathol.* 1983 Sept.; 14(9):798-809.
7. Driemel O, Maier H, Kraft K, Haase S, Hemmer J. Flow cytometric DNA ploidy in salivary gland tumours. *Oncol Rep.* 2005 Jan.; 13(1):161-5.



8. Gnepp DR. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. *Pathol Annu.* 1993; 28(1):279-328.
9. Harada H. Histomorphological investigation regarding to malignant transformation of pleomorphic adenoma (so-called malignant mixed tumor) of the salivary gland origin: special reference to carcinosarcoma. *Kurume Med J.* 2000; 47(4):307-23.
10. Harrison JD, Auger DW. Mucosubstance histochemistry of pleomorphic adenoma of parotid and submandibular salivary glands of man: light and electron microscopy. *Histochem J.* 1991 July.; 23(7):293-302.
11. Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions. I. Cytology and histology correlation of 412 cases of pleomorphic adenoma. *Diagn Cytopathol.* 1996 May; 14(3):195-200.
12. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol.* 2001 June.; 32(6):596-604.
13. Lianjia Y, Yan J, Hitoshi N, Shinichiro S, Akihide K, Masahiko M. An immunohistochemical study of bone morphogenetic protein in pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993; 422(6):439-43.
14. Nagao K, Matsuzaki O, Saiga H, Sugano I, Shigematsu H, Kaneko T, et al. Histopathologic studies on carcinoma in pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Cancer.* 1981 July.; 48(1):113-21.
15. Nasser SM, Faquin WC, Dayal Y. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. *Am J Clin Pathol.* 2003 June.; 119(6):801-6.
16. Ohtake S, Cheng J, Ida H, Suzuki M, Ohshiro K, Zhang W, et al. Precancerous foci in pleomorphic adenoma of the salivary gland: recognition of focal carcinoma and atypical tumor cells by P53 immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med.* 2002 Nov.; 31(10):590-7.
17. Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head Neck.* 2001 Sept.; 23(9):705-12.
18. Saveria AT, Gown AM, Zarbo RJ. Immunolocalization of three novel smooth muscle-specific proteins in salivary gland pleomorphic adenoma. *Mod Pathol.* 1997 Nov.; 10(11):1093-100.
19. Seifert G, Donath K, Schäfer R. Lipomatous pleomorphic adenoma of the parotid gland. Classification of lipomatous tissue in salivary glands. *Pathol Res Pract.* 1999; 195(4):247-52.
20. Shigeishi H, Hayashi K, Takata T, Kuniyasu H, Ishikawa T, Yasui W. Pleomorphic adenoma of the parotid gland with extensive bone formation. *Pathol Int.* 2001 Nov.; 51(11):883-6.
21. Willis RA. Epithelial tumours of the salivary glands. In: *Pathology of tumours.* London: Butterworth.; 1948. p. 320-41.
22. Xu H, Shimizu Y, Niki T, Nagasaka H, Kawamura H, Ooya K. Pleomorphic adenoma of the submandibular salivary glands with marked ossification. *J Oral Pathol Med.* 2003 Sept.; 32(8):499-501.
23. Zhao M, Takata T, Ogawa I, Yada T, Kimata K, Nikai H. Immunohistochemical evaluation of the small and large proteoglycans in pleomorphic adenoma of salivary glands. *J Oral Pathol Med.* 1999 Jan.; 28(1):37-42.

Recebido em: 01/09/05

Aprovado em:30/01/06

Renata Falchete do Prado  
Disciplina de Patologia–  
Faculdade de Odontologia de São José dos Campos  
Av. Eng. Francisco José Longo, 777 Jd. São Dimas –  
12245-000 –São José dos Campos –SP  
Telefone (12) 3947-9029  
renatafalchete@hotmail.com