

Expressão da proteína p53 em 106 adenomas pleomórficos de glândula salivar maior

Primeira submissão em 17/02/09
Última submissão em 07/06/09
Aceito para publicação em 07/07/09
Publicado em 20/08/09

p53 protein expression in 106 pleomorphic adenomas of major salivary gland

Jerlucia Cavalcanti das Neves¹; Ana Paula Veras Sobral²; Maria do Carmo Abreu e Lima³

unitermos	resumo
Adenoma pleomórfico	<p>Introdução e objetivo: O adenoma pleomórfico (AP) é o tumor das glândulas salivares mais comum. A parótida é o sítio anatômico mais frequente. Características clínicas e microscópicas são bem conhecidas, entretanto sua patogênese ainda é incerta, como a expressão de oncogenes e fatores que influenciam a transformação maligna. O objetivo deste estudo foi analisar e correlacionar os aspectos histopatológicos indicativos de transformação maligna de AP de glândula salivar maior, com a expressão da proteína p53 nesses tumores. Material e método: Foram avaliados 106 casos de AP por pesquisa retrospectiva nos prontuários clínicos, revisão das preparações histológicas em hematoxilina e eosina (HE) e realização de técnica imuno-histoquímica, pelo método da estreptoavidina-biotina, utilizando o anticorpo primário anti-p53. Resultados: Alterações histopatológicas relacionadas com a transformação maligna foram incomuns: hialinização extensa (5; 4,7%) e necrose (1; 0,9%). Houve positividade para a proteína p53 em 25 dos 106 casos estudados (23,58%). O arranjo histológico das células dos tumores considerados positivos para p53 foi principalmente dos tipos ductal (92%; 23) e cordonal (88%; 22). Não houve associação estatisticamente significativa entre a positividade para o p53 e as variáveis histopatológicas, em comparação com os casos negativos: quantidade e tipo de matriz extracelular; alterações teciduais sugestivas de transformação maligna e metaplasia. Conclusão: Poucos casos que exibiram expressão para p53 apresentaram algum tipo de alteração morfológica sugestiva de malignidade, e a correlação entre a imunoposição da proteína p53 e a presença de alteração sugestiva de transformação maligna não foi estatisticamente significativa, sugerindo que a expressão dessa proteína nesses tumores independe dessas características.</p>
Glândulas salivares maiores	
Transformação maligna	
p53	
Neoplasia de glândula salivar	

abstract

key words

Introduction and objective: The pleomorphic adenoma is the most common salivary gland tumor. The parotid gland is the most frequent anatomic site. Its clinical and microscopic features are widely known. However, its pathogenesis is still uncertain as well as the expression of oncogenes and other factors that influence malignant transformation. The objective of this study was to analyze the histopathological features of malignant transformation in pleomorphic adenoma (PA) of major salivary gland and correlate them with p53 protein expression in these tumors. **Material and method:** We evaluated 106 cases of PA by researching clinical records retrospectively, reviewing histological preparations in HE and applying immunohistochemical technique through streptavidin biotin method using primary anti-p53 antibody. **Results:** Histopathological changes related to malignant transformation were unusual: extensive hyalinization (5; 4.7%) and necrosis (1; 0.9%). There was positivity for p53 protein in 25 out of 106 cases (23.58%). The histological cell arrangement of p53 – positive tumors was mainly the ductal type (92%; 23) and cordonal (88%, 22). There was no statistically significant association between positivity for p53 and histopathological variables in comparison with negative cases: quantity and type of extracellular matrix, tissue changes suggestive of malignant transformation and metaplasia. **Conclusions:** A few cases that showed p53 expression had some kind of morphological change suggestive of malignancy and the correlation between p53 immunoposition and the presence of changes suggestive of malignant transformation was not statistically significant, which suggests that the protein expression in these tumors do not depend on these characteristics.

Pleomorphic adenoma
Major salivary glands
Malignant transformation
p53
Salivary gland neoplasm

1. Mestre; professora adjunta da disciplina de Patologia Oral e Semiologia da Faculdade de Odontologia do Recife (FOR).

2. Doutora; professora adjunta da disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Pernambuco (FOP).

3. Doutora; professora adjunta do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e do Programa de Pós-Graduação de Patologia da UFPE
Suporte financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Pernambuco (FACEPE) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Introdução

Vários marcadores imuno-histoquímicos têm sido utilizados em estudos de tumores de glândulas salivares, especialmente em adenoma pleomórfico (AP), buscando esclarecer diversos fatores relacionados com o tumor, como histogênese, mecanismos envolvidos na transformação maligna e índice de proliferação celular. Especial atenção tem sido dada à expressão da proteína p53, a qual parece estar relacionada com a transformação maligna nesse tumor.

Apesar de a maioria dos estudos demonstrar que APs são geralmente negativos para p53^(1, 2, 7, 17), o carcinoma ex-AP exibe intensa marcação para esta proteína, que varia entre 41% e 67% dos casos. Este fato fundamenta a tese de que alterações na proteína p53 estão intimamente relacionadas com a transformação maligna do AP^(8, 15, 17, 24, 25).

O objetivo desse estudo foi analisar a imunexpressão da proteína p53 em APs de glândulas salivares maiores correlacionando-a com os aspectos clínicos e histopatológicos nesses tumores.

Material e método

O material para a presente pesquisa provém dos arquivos de blocos e lâminas do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP). A população consistiu em 126 casos de AP diagnosticados no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004. Foi considerado critério de exclusão a condição inadequada do bloco de parafina para o estudo imuno-histoquímico, sendo excluídos 20 casos.

As preparações histológicas referentes aos casos selecionados foram revisadas para confirmação do diagnóstico e determinação da frequência dos achados histopatológicos. Os critérios morfológicos para o diagnóstico de AP adotados foram os da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹⁰⁾.

Na análise anatomopatológica foram observadas as seguintes características microscópicas: cápsula tumoral, contornos do tumor, margens cirúrgicas, proporção dos componentes (matriz extracelular e elementos epiteliais/mioepiteliais), tipo de matriz extracelular, morfologia celular, metaplasia, arranjo das células tumorais, presença de alterações relacionadas com transformação maligna (necrose focal, hialinização extensa e mitoses atípicas) e

outras alterações histológicas (calcificações, cristaloides, infiltração adiposa, infarte e fibrose).

Em relação à matriz extracelular, quantificamos a sua proporção em relação ao componente epitelial/mioepitelial no tumor classificando-a em escassa, moderada e abundante. A quantidade de matriz extracelular de até 45% de toda estrutura tumoral foi considerada escassa; de 45% a 70%, moderada; e acima de 70%, abundante.

As amostras emblocadas em parafina foram cortadas em 3 µm de espessura e estendidas em lâminas de vidro já condicionadas com 3-aminopropiltriétoxi-silano (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA). Foi utilizado o anticorpo primário anti-p53 (Dako Corporation/1:150/1h/micro-ondas 3 x 5'/citrato pH 6). O cromógeno utilizado foi o DAB (3,3 diaminobenzidina, Sigma Chemical Co., St. Louis Mo, EUA).

O controle negativo se constituiu de cortes selecionados para o controle positivo, porém, na etapa de aplicação do anticorpo primário, o mesmo foi substituído por imunoglobulina da classe G (IgG). O controle positivo constou de fragmentos de carcinoma espinocelular de boca.

Para avaliação da imunomarcaçã considerou-se marcação positiva a coloração nuclear.

Na análise estatística, os dados quantitativos foram resumidos por meio dos valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão. Os dados qualitativos foram resumidos mediante frequências absoluta e relativa percentual. O teste exato de Fisher foi empregado para avaliar comparativamente dois ou mais grupos quanto à homogeneidade de proporções. Optou-se por esse teste porque a maioria das tabelas de contingência apresentava valores esperados inferiores a cinco em várias células. Foi adotado o nível de significância de 0,05.

Resultados

Com relação às alterações histológicas relacionadas com a transformação maligna, foi observado que 57 (53,7%) casos apresentaram hialinização, sendo considerada discreta em 49 (46,2%), moderada em três (2,8%) e extensa em cinco (4,7%); um caso (0,9%) apresentou necrose e 48 (45,3%) tumores não demonstraram nenhuma das alterações consideradas como indícios de transformação maligna.

Houve positividade para a proteína p53 em 25 dos 106 casos estudados, representando 23,58% da amostra. A

distribuição e a frequência da imunomarcagem em relação ao tipo celular ocorreu como demonstra a **Tabela 1**.

A quantidade de matriz extracelular foi considerada escassa em oito (32%) casos marcados positivamente para p53, moderada em oito (32,0%) e abundante em nove (36%). Os tipos de matriz extracelular predominantemente

Frequência dos tipos celulares marcados positivamente para p53 nos 25 casos de adenoma pleomórfico

Tabela 1

Células	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Mioepiteliais		
Fusiformes	10	40
Estreladas (Figura 1)	9	36
Cúbicas (Figura 2)	7	28
Plasmocitoides	12	48
Poligonais (Figura 3)	7	28
Claras	9	36
Epiteliais		
Ductais	16	64
Não-ductais	2	8

encontrados foram mixoide (48%; 12), mixocondroide (40%; 10), fibrótico (8%; dois) e condroide (4%; um).

O arranjo histológico das células dos tumores considerados positivos para p53 foram principalmente os tipos ductal (92%; 23) e cordonal (88%; 22). Foram observados, ainda, os arranjos sólido (32%; oito), cístico (20%;5) e das células em paliçada (16%; quatro). Não houve associação estatisticamente significativa entre os tipos de arranjos histológicos e a expressão do p53 (**Tabela 2**).

Não houve associação estatisticamente significativa entre a positividade para o p53 e cada uma das variáveis histopatológicas: quantidade e tipo de matriz extracelular (**Tabela 3**); alterações teciduais sugestivas de transformação maligna e metaplasia (**Tabela 4**).

Discussão

Presença de áreas focais de necrose, mitoses atípicas, invasão e extensa hialinização sugere a possibilidade de transformação maligna em AP^(6, 9). Segundo Lewis, Olsen

Tabela 2

Associação entre o tipo de arranjo celular e a expressão de p53

Arranjos	p53		Total n (%)	Valor de p*
	Sim n (%)	Não n (%)		
Sólido				0,36
Sim	8 (18,6)	35 (81,4)	43 (100)	
Não	17 (27)	46 (73)	63 (100)	
Ductos				0,148
Sim	23 (26,7)	63 (73,3)	86 (100)	
Não	2 (10)	18 (90)	20 (100)	
Cordões				1
Sim	22 (23,9)	70 (76,1)	92 (100)	
Não	3 (21,4%)	11 (78,6%)	14 (100%)	
Cistos				1
Sim	5 (22,7)	17 (77,3)	22 (100)	
Não	20 (23,8)	64 (76,2)	84 (100)	
Paliçada				0,21
Sim	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100)	
Não	21 (21,6)	76 (78,4)	97 (100)	

*Teste exato de Fisher.

Tabela 3 Associação entre p53, quantidade e tipo de matriz extracelular

Variáveis histopatológicas	p53		Total n (%)	Valor de p*
	Sim n (%)	Não n (%)		
Quantidade de matriz extracelular				0,959
Escassa (até 45)	8 (25)	24 (75)	32 (100)	
Moderada (45 a 70)	8 (21,6)	29 (78,4)	37 (100)	
Abundante (acima de 70%)	9 (24,3)	28 (75,7%)	37 (100)	
Tipo de matriz extracelular				0,098
Mixóide	12 (25,5)	35 (74,5)	47 (100)	
Mixocondroide	10(18,9)	43 (81,1)	53 (100)	
Condroide	1 (25,)	3 (75)	4 (100)	
Fibrótico	2 (100)	0 (0)	2 (100)	

*Teste exato de Fisher.

Tabela 4 Associação entre p53, alterações histopatológicas sugestivas de transformação maligna, tumor primário/recorrência tumoral e localização do tumor

Variáveis anatomopatológicas	p53		Total n (%)	Valor p*
	Sim n (%)	Não n (%)		
Alterações sugestivas de transformação maligna				0,27
Ausente	3 (13,6)	19 (86,4)	22 (100)	
Presente	22(26,2)	62 (73,8)	84 (100)	
Metaplasia				0,339
Sim	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (100)	
Não	20(22)	71 (78)	91 (100)	
Tumor primário				1
Sim	24 (23,5)	78 (76,5)	102 (100)	
Não	1 (25)	3 (75)	4 (100)	
Localização do tumor	Sim	Não	Total	0,864
Parótida	21(23,1)	70 (76,9)	91 (100)	
Submandibular	2 (20)	8 (80)	10 (100)	
Sublingual	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100)	

*Teste exato de Fisher.

e Sebo⁽¹⁵⁾, quando zonas de necrose ou hemorragia estão presentes em AP, a possibilidade de transformação maligna deve ser considerada. Em nossa amostra, apenas 5,6% (seis) dos casos apresentaram características histopatológicas descritas na literatura como indícios de transformação maligna. Dessas alterações, a hialinização extensa foi a mais

encontrada (cinco; 4,7%), necrose focal foi encontrada em apenas um caso (0,9%) e mitoses atípicas não foram observadas, sugerindo que essas características não são frequentes nesses tumores. No que toca à hialinização, esse é um achado comum em vários tumores benignos não-excisados, com longo período de evolução, como nos fibroadenomas

de mama e leiomiomas uterinos. A hialinização, portanto, parece refletir a longa duração da neoplasia, sendo esse, de fato, elemento importante para critério de transformação maligna. Em nosso estudo, 57 (53,7%) casos apresentaram hialinização, sendo discreta em 49 (46,2%), moderada em três (2,8%) e extensa em cinco (4,7%), sendo que, dos cinco casos que apresentaram hialinização extensa, três apresentaram marcação para p53, concordando com os achados de Auclair e Ellis⁽⁴⁾ e de Altemani *et al.*⁽³⁾, que consideram a hialinização extensa um forte indício de transformação maligna em adenoma pleomórfico.

A superexpressão da proteína p53 em tumores malignos correlaciona-se com diminuição da diferenciação histológica, comportamento biológico mais agressivo e redução da sobrevida dos pacientes, sendo também considerada indício de transformação maligna em tumores benignos ou *boderlines*^(5, 20, 23).

Rosa *et al.*⁽²¹⁾, Alves *et al.* (2002), Alves *et al.*⁽²⁾, Mantesso *et al.*⁽¹⁷⁾ e Cruz Perez *et al.*⁽⁷⁾ não encontraram marcação positiva em AP para a proteína p53. Outros pesquisadores revelam, mediante seus estudos, uma variação da expressão de p53 entre 11% e 73% nesses tumores^(8, 13, 14, 18, 22, 23). Nosso estudo revelou imunomarcação para p53 em 23,6% (25) dos casos, ocorrendo marcação principalmente em células epiteliais ductais.

Segundo Lazzaro e Cleveland⁽¹⁴⁾, a expressão da oncoproteína p53 em tumores de glândula salivar menor bem diferenciados, malignos ou benignos, é baixa e não deve ser usada como indicador de transformação maligna. Já Ohtake *et al.*⁽¹⁹⁾ afirmaram que a presença de células atípicas com imunomarcação para p53 caracteriza potencial maligno em AP, corroborando Freitas *et al.*⁽¹¹⁾, que são ainda mais enfáticos quando consideram que a imunomarcação para p53 em AP contendo células atípicas é critério objetivo de transformação maligna. O carcinoma ex-AP exhibe intensa marcação para p53, que varia de 41% a 67% dos casos. Esse fato fundamenta a tese de que alterações na proteína p53 estão intimamente relacionadas com a transformação maligna do AP^(8, 15, 17, 24, 25).

No nosso entendimento, se o carcinoma ex-AP expressa intensamente a proteína p53 e se a expressão de p53 associada à presença de atipia celular em AP pode ser considerada um critério objetivo de transformação, a expressão da proteína p53 na ausência de atipia deve ser considerada fator de risco para a transformação maligna. Esse dado se torna ainda mais importante se nos tumores que exibiram a expressão desta oncoproteína estiverem presentes os critérios histológicos de transformação ante-

riormente relatados, como hialinização extensa, necrose, mitoses atípicas e invasão tecidual.

Nosso estudo demonstrou que não houve associação estatisticamente significativa entre a presença de alterações histológicas sugestivas de transformação maligna e a positividade para p53.

O padrão celular de imunomarcação para p53 em nossa amostra foi nuclear e citoplasmático em 21 dos 25 casos considerados positivos, porém em outros 21 casos observamos apenas marcação citoplasmática sem positividade nuclear. Estes casos não foram considerados positivos para efeito dos resultados nesse estudo.

A marcação citoplasmática ocorreu em 42 casos, sendo predominantemente encontrada em células ductais (35; 83,3%). Apesar de não a termos considerado para efeitos de resultados, não podemos descartar a hipótese de esta marcação representar alguma alteração molecular destas células. Tal fato pode estar relacionado com um padrão de marcação para p53 diferenciado em AP e merece estudos posteriores para confirmação desse dado. Podemos considerar, em relação a esta marcação citoplasmática, duas hipóteses: a primeira relacionada com a técnica imuno-histoquímica, uma vez que em casos negativos para o núcleo tal marcação foi também observada; nesses casos, como a marcação citoplasmática foi predominantemente em células ductais, as quais são reconhecidamente ricas em biotina endógena, essa marcação pode ser atribuível à falha no bloqueio desta proteína endógena tecidual. Mas não podemos deixar de questionar por que apenas 42 dos 106 casos exibiram esse padrão de marcação, uma vez que todos os casos foram submetidos à técnica imuno-histoquímica no mesmo laboratório, pelo mesmo pesquisador, sob condições de tempo e temperatura idênticas. É nosso objetivo futuro a realização de outros métodos da técnica imuno-histoquímica para melhor esclarecimento desses achados.

A segunda hipótese diz respeito ao processo de transformação maligna propriamente dito, visto que a expressão citoplasmática do p53 pode também representar um risco maior de transformação. Esse mesmo achado foi relatado por Gomes⁽¹²⁾, em casos de atipia epitelial em mucosa oral. Essa autora relacionou esse dado à marcação citoplasmática da β -catenina, que representa, nesses casos, maior chance de transformação maligna para o carcinoma de células escamosas em boca. A autora justifica a sua hipótese por verificar que a marcação citoplasmática ocorreu paralelamente ao aumento do grau de atipia epitelial, refletindo tanto diminuição da adesão como possibilidade de ativação

de outras vias de sinalização nas lesões com maior grau de atipia. Podemos sugerir que os mecanismos que envolvem o gene Tp53 podem estar alterados a ponto de a proteína ser expressa em membranas de organelas citoplasmáticas, o que justificaria tal marcação; como verificado por Lira⁽¹⁶⁾ nos casos de carcinoma basocelular da região de cabeça e pescoço em relação à expressão da proteína bcl-2.

Acreditamos que estudos posteriores, com amostras maiores, devem ser realizados com o objetivo de avaliar a relação existente entre a imunomarcação para p53 e os critérios histopatológicos sugestivos de transformação maligna em AP.

Conclusão

Alterações relacionadas com a transformação maligna foram pouco comuns na amostra estudada, sendo a hialinização extensa a mais frequente. Poucos casos que exibiram expressão para p53 apresentaram algum tipo de alteração morfológica sugestiva de malignidade, e a correlação entre a imunoexpressão da proteína p53 e a presença de alteração sugestiva de transformação maligna não foi estatisticamente significativa, sugerindo que a expressão dessa proteína, nesses tumores, independe dessas características.

Agradecimentos

Ao Dr. Adonis de Carvalho, chefe do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), e aos funcionários do Laboratório de Patologia do HCP, pela oportunidade de trabalharmos com o material cedido dos arquivos deste serviço.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Pernambuco (FACEPE) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

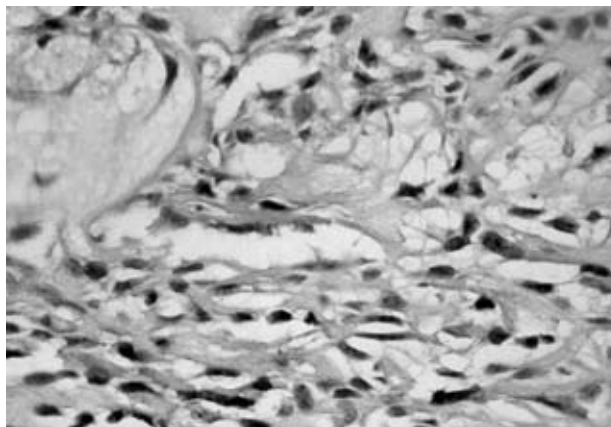


Figura 1 – Imunomarcação para p53 em células estreladas (400x)

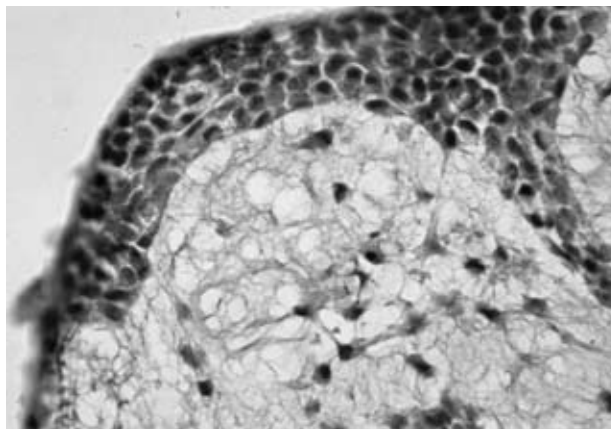


Figura 2 – Imunomarcação para p53 em células cúbicas (400x)

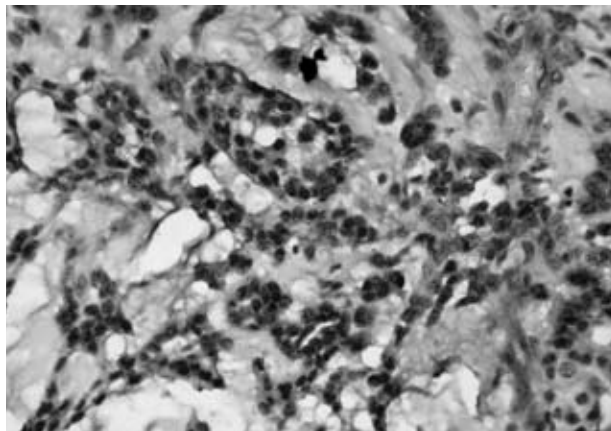


Figura 3 – Imunomarcação para p53 em células poligonais (400x)

Referências

- ALVES, F. A. et al. Pleomorphic adenoma of the submandibular gland: clinicopathological and immunohistochemical features of 60 cases in Brazil. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 128, n. 12, p. 1400-3, 2002.
- ALVES, F. A. et al. PCNA, Ki-67 and p53 expressions in submandibular salivary gland tumors. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 33, n. 6, p. 593-7, 2004.
- ALTEMANI, A. et al. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma (CXAP): immunoprofile of the cells involved in carcinomatous progression. *Histopathol*, v. 46, n. 6, p. 635-41, 2005.
- AUCLAIR, P. L.; ELLIS, G. L. Atypical features in salivary gland mixed tumors: their relationship to malignant transformation. *Mod Pathol*, v. 9, p. 652-7, 1996.
- CAVALCANTI, G. B. J. Relevância clínica e biológica das alterações do gene e proteína p53 nas leucemias. *Rev Bras Hemat. Hemoter*, v. 27, n. 1, p.75-6, 2005.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. *Robbins: patologia estrutural e funcional*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 17, p.680-96: Cabeça e pescoço.
- CRUZ PEREZ, D. E. et al. Salivary gland tumors in children and adolescents; a clinicopathologic and immunohistochemical study of fifty-three cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, v. 68, n. 7, p. 895-902, 2004.
- DEGUCHI, H.; HAMANO, H.; HAYASHI, Y. C-myc, ras, p21 and p53 expression in pleomorphic adenoma and its malignant form of the human salivary glands. *Acta Pathol Jpn*, v. 43, n. 7-8, p. 413-22, 1993.
- EROL B. et al. A massive pleomorphic adenoma of the submandibular salivary gland *J Oral Maxillofac*, v. 55, p. 1011-4, 1997.
- EVESON, J. W. et al. Pleomorphic adenoma. In: BARNES, L. et al. *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005. p. 254-8.
- FREITAS, L. L. et al. Biomarker analysis in carcinoma ex pleomorphic adenomas at an early phase of carcinomatous transformation. *Int J Surg Pathol*, v. 13, n. 4, p. 337-42, 2005.
- GOMES, A. P. N. *Expressão imuno-histoquímica de proteínas da membrana basal e b-catenina em lesões bucais potencialmente malignas*. São Paulo, 2001. 74p. Tese (Pós-graduação em odontologia, área de concentração: patologia bucal) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
- KARJA, V. J. et al. Expression and mutations of p53 in salivary gland tumors. *J Oral Pathol Med*, v. 26, n. 5, p. 217-23, 1997.
- LAZZARO, B.; CLEVELAND, D. P53 and Ki-67 antigen expression in small oral biopsy specimens of salivary gland tumors. *Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 89, n. 5, p. 613-7, 2000.
- LEWIS, J. E.; OLSEN, K. D; SEBO, J. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Human Pathology*, v. 32, n. 6, p. 596-604, 2001.
- LIRA, C. C. *Estudo da expressão imuno-histoquímica da proteína bcl-2 em carcinoma basocelular*. João Pessoa, 2001. 74p. Dissertação (Mestrado em odontologia). 83p. Universidade Federal da Paraíba.
- MANTESSO, A. et al. Mdm2 mRNA expression in salivary gland tumor cell lines. *J. Oral Pathol Med*, v. 33, p. 96-101, 2004.
- NORDKVIST, A. et al. Expression and mutation patterns of p53 in benign and malignant salivary gland tumors. *Int J Oncol*, v. 16, n. 3, p. 477-83, 2000.
- OHTAKE, S. et al. Precancerous foci in pleomorphic adenoma of the salivary gland: recognition of focal carcinoma and atypical tumor cells by of p53 immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med*, v. 31, n. 10, p. 590-7, 2002.
- PARISE, O. J. et al. Prognostic impact of p53, c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor on head and neck carcinoma. *São Paulo Med*, v. 122, n. 6, p. 264-8, 2004.
- ROSA, J. C. et al. Immunoexpression of c-erbB-2 and p53 in benign and malignant salivary neoplasms with myoepithelial differentiation. *J Clin Pathol*, v. 50, n. 8, p. 661-3, 1997.
- SOINI, Y. et al. Low p53 protein expression in salivary gland tumors compared with lung carcinomas. *Virchows Arch a Pathol Anat Histopathol*, v. 421, n. 5, p.415-20, 1992.
- SOUZA, K. C. N. et al. Expressão imuno-histoquímica de p53 na discriminação do comportamento biológico dos tumores de glândulas salivares. *J Bras Patol Med Lab*, v. 41, n. 3, p. 55-7, 2005.
- TIAN, Y.; WANG, Z.; ZHONG, M. The expression of proliferating cell nuclear antigen and p53 protein in salivary gland tumours. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, v. 32, n. 3, p. 177-9, 1997.
- XIN, W.; PAULINO, A. F. G. Prognostic factors in malignant mixed tumors of the salivary gland: correlation of immunohistochemical markers with histologic classification. *Ann Diagnostic Pathol*, v. 6, n. 4, p. 205-10, 2002.

Endereço para correspondência

Jerlúcia Cavalcanti das Neves
Rua Miramar, 55/201 – Piedade
CEP: 54310-160 – Jaboatão dos Guararapes-PE