



Revisão de literatura

AMELOBLASTOMAS: ASPECTOS IMPORTANTES DO DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Ameloblastomas: diagnosis considerations and therapeutic approaches.

Valdir Cabral Andrade¹, Alessandra Dossi Pinto², Douglas Magno Guimarães³, Danilo Costa Rodrigues⁴, Marco Tullio Brazao-Silva⁵.

1- Doutor em Clínica Odontológica pela UNICAMP-Piracicaba, Professor do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil; E-mail: valdir.andrade@ufjf.edu.br

2- Cirurgiã-Dentista pela Escola Superior São Francisco de Assis, Pós-Graduanda em Ortodontia no Instituto Parmagnani, Vila Velha, Espírito Santo, Brasil; E-mail: alessandra_dossi@hotmail.com

3- Doutor em Estomatologia e Patologia Básica e Aplicada pela USP-SP, Cirurgião-Dentista no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, Pará, Brasil; E-mail: douglasmagnoguimaraes@gmail.com

4- Doutorado em Clínica Odontológica pela UNICAMP-Piracicaba, Professor no Departamento de Odontologia da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES, Montes Claros, MG, Brasil; E-mail: danillocr@yahoo.com.br

5- Doutor em Estomatologia e Patologia Básica e Aplicada pela USP-SP, Professor no Departamento de Odontologia da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES, Montes Claros, MG, Brasil; E-mail: marcotullio@gmail.com

Informação sobre o manuscrito

Recebido em: 28 Jul 2020

Aceito em: 20 Out 2020

Autor para contato:

Marco Tullio Brazao-Silva Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Prédio 6 - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Montes Claros - MG, 39401-089
E-mail: marcotullio@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Demonstrar as considerações atuais no diagnóstico, mudança na classificação e abordagem terapêuticas, para o tratamento dos ameloblastomas. Método: trata-se de revisão narrativa de literatura aliada a demonstração de casos clínicos originais com o propósito de aproximar o conteúdo teórico revisto com exemplares de aplicação prática da atuação do profissional. A consulta pela literatura pautou-se em livros de referência mundial como o da Organização Mundial da Saúde associado a busca eletrônica nas bases de dados Medline, Lilacs e SciELO. Resultados: O ameloblastoma é uma neoplasia odontogênica benigna de evolução lenta, assintomática. Em aspecto de exames de imagem as lesões variam entre o radiolúcido unilocular ao multilocular, podendo provocar alterações em dentes próximos. Em aspecto transcirúrgico e histopatológico há diferenças entre ameloblastoma e ameloblastoma cístico para as lesões intraósseas, e o tratamento será influenciado por esse fator, além de idade do paciente, tamanho da lesão e localização. Há ainda na literatura uma certa preferência para as abordagens radicais. As terapias direcionadas contra o gene BRAF parecem um futuro promissor. Conclusão: O conhecimento de variantes do ameloblastoma é primordial e orienta uma reflexão terapêutica do tipo custo/benefício a ser estabelecida em cada caso individualmente a partir de discussão multidisciplinar e escolha do paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Ameloblastoma; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o ameloblastoma como uma neoplasia benigna intraóssea de crescimento progressivo causando expansão óssea e com tendência de recidiva se não removida adequadamente.¹ O ameloblastoma é o principal tumor odontogênico benigno comumente diagnosticado nos serviços de diagnóstico oral.² Apresentam características de agressividade local, com predominância do padrão microscópico do tipo sólido, além de índice importante de recorrência baseado na modalidade terapêutica empregada.^{3,4} A progressão do tumor para o carcinoma ameloblástico secundário é possível, apesar de ser uma ocorrência rara.^{3,5} Nesse intuito, é tida como a neoplasia odontogênica de maior significado clínico.

Há uma gama de variações quando se fala em ameloblastoma: variam em possibilidades de origem celular, variam em formas clínicas, variam em formas histológicas, e a consequência dessas variações contribui para uma variação de formas terapêuticas. Pensando na importância de um bom diagnóstico e nessa diversidade de informações quando se fala em ameloblastoma, ou melhor, “ameloblastomas”, propôs-se neste trabalho um texto com abordagem clara e didática das informações literárias pertinentes à caracterização da doença, bem como a ilustração das principais formas dessa doença a partir de imagens de casos clínicos originais, com o objetivo final de se ter um conteúdo que proporcione

compreender a doença e seus aspectos relacionados à prática clínica.

METODOLOGIA

O presente estudo tem como base conceitual metodológica uma revisão integrativa da literatura científica, pautada majoritariamente na pesquisa de referenciais teóricos sólidos e visando uma apresentação reflexiva dessa entidade patológica complexa conhecida conjuntamente como ameloblastoma. A revisão foi norteada em compreender aspectos importantes no diagnóstico e abordagens terapêuticas. A coleta de dados ocorreu por meio de busca eletrônica, nas seguintes bases de dados: Medline, Lilacs e SciELO, utilizando os descritores: Ameloblastoma; Diagnóstico; Tratamento com o operador booleano “AND”. Foram incluídas publicações em inglês, português e espanhol cujo foco principal fosse o atendimento de pacientes com essa entidade em ambulatórios, hospitais ou consultórios odontológicos. A análise dos dados ocorreu de modo descritivo e sucessivo, a fim de contemplar o objetivo do estudo. Foram respeitados todos os aspectos éticos em pesquisa com esse caráter bibliográfico, informando todas as fontes de dados utilizadas e obtendo consentimento dos casos clínicos cuja imagens foram utilizadas. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros autorizou esse estudo segundo informado no parecer 36423120.8.0000.5146.

RESULTADOS

Aspectos gerais e origem celular

Desde os primeiros relatos até os dias de hoje, o ameloblastoma passou por diversas denominações como: epitelioma adamantino, tumor de células basais, adamantinoma, odontoma epitelial, adamantinoblastoma, cistoadenoma adamantino, adamantinoma epitelial e carcinoma de resíduos de germe dental.^{6,7} Atualmente a nomenclatura mais aceita é a de ameloblastoma, segundo a OMS.¹

É universalmente aceita na comunidade científica a origem em epitélio odontogênico dos ameloblastomas. É um tumor que acomete os ossos maxilares composto por epitélio odontogênico, sem a participação de ectomesênquima.^{8,9} A origem do epitélio neoplásico que constitui o parênquima das diferentes formas de ameloblastomas é relacionada à indução proliferativa de uma ou mais das seguintes estruturas: restos epiteliais de Serres (ou restos da lâmina dentária, presentes no tecido conjuntivo gengival), remanescentes do epitélio reduzido do órgão do esmalte (ficam no folículo pericoronário de dentes inclusos), restos epiteliais de Malassez (ficam mergulhados no ligamento periodontal de todos os dentes no adulto), do revestimento epitelial de cistos odontogênicos (por exemplo de um cisto dentífero), ou até mesmo da camada basal do epitélio da mucosa oral.^{1,8,10} Talvez por isso o aspecto histopatológico, como descrito mais adiante, apresenta figuras morfológicas que lembram elementos da odontogênese.

Características clínicas gerais

O ameloblastoma é descrito como tumor odontogênico de maior significado clínico e sua frequência é relativamente igual à somatória de todos os outros tumores odontogênicos, excluindo os odontomas.¹¹ Dados epidemiológicos demonstram que esse tumor corresponde aproximadamente, 10% a 30% de todos os tumores de natureza odontogênica.^{1,7}

A evolução clínica dos ameloblastomas é geralmente caracterizada por um crescimento lento e assintomático, o que dificulta até mesmo dificulta um diagnóstico e tratamento precoce.¹³ Algumas características complementares são variavelmente observadas, tais como mobilidade nos dentes, aumento de volume da gengiva, perda espontânea de dentes, abaulamento de cortical óssea da mandíbula, alterações na oclusão dentária. Na grande maioria dos casos, quando o profissional ou o paciente percebem o tumor, ele já apresenta um tamanho considerável, o que pode levar a uma assimetria facial.^{1,4,6} No entanto, ocasionalmente os ameloblastomas podem ser diagnosticados em exames radiográficos de rotina. A parestesia e dor são raramente relatadas.

Na literatura, é controverso sobre a ocorrência do ameloblastoma entre homens e mulheres. Alguns pesquisadores não apontam diferenças em ambos os sexos na incidência dessa neoplasia.¹² Entretanto, outros autores relatam o predomínio do sexo feminino em relação ao masculino na proporção de 1.5/1.¹⁴

Quanto à localização anatômica, é consenso na literatura que a mandíbula é sede de 80% dos ameloblastomas

predominando sobre a maxila e a região anatômica de maior ocorrência é a região dos terceiros molares inferiores e ramo ascendente, geralmente na segunda ou terceira décadas de vida.^{3,8} Apesar dessa literatura demonstrar que a maioria dos ameloblastomas ocorre na mandíbula, predominantemente na região dos molares, em pessoas de cor negra, parece ocorrer mais comumente na região anterior (BATAINEH, 2000). Quando acomete a maxila, a região de molares é a mais acometida (ALLEGRA; GERMARI, 2000).

Classificação clínica

Até 2016, a OMS dividiu o ameloblastoma em três tipos clínicos: sólido ou multicístico (86% dos casos), unicístico (13% dos casos) e periférico (1% dos casos), que são reconhecidos e diferenciados devido ao tratamento e prognóstico distintos.⁸

O ameloblastoma (ameloblastoma sólido) ocorre com mais frequência na terceira e na sétima década de vida e é tido clinicamente como a variante mais agressiva, pela sua capacidade infiltrativa, nas trabéculas ósseas (Figura 1).



Figura 1. Ameloblastoma. A) Jovem de 22 anos, com lesão em região anterior de mandíbula provocando apagamento de fundo de vestibulo, assintomático. B) Biopsia incisional da lesão mostrou lesão folicular com aspecto ameloblastico nas margens da proliferação epitelial e aspecto de reticulo estrelado ao centro, fechando diagnóstico de ameloblastoma. C) Radiografia panorâmica inicial mostrando lesão multilocular em aspecto de bolhas de sabão aparentemente entre limites dos dentes 34 ao 44. D) Resseção cirúrgica em bloco e suporte com placa de titânio.

Essa característica leva à maior possibilidade de recidiva quando a lesão não é removida eficientemente. Pode apresentar-se clinicamente como uma lesão de crescimento lento e persistente, consistente quanto à palpação, geralmente

levando a um abaulamento da cortical óssea.^{1,12,13}

O ameloblastoma unicístico pode variar em prevalência dentre os ameloblastomas enquanto grupo, perfazendo 5-22% dentre as amostras, de

forma que a grande maioria dos casos são encontrados em regiões posteriores de maxila e mandíbula (Figura 2).¹⁵ Quando o mesmo possui cápsula fibrosa que o envolve sem penetração de células epiteliais tumorais é um sinal de comportamento com baixo índice de recidiva. No entanto, se durante o exame anatomopatológico macro ou microscópico for identificada penetração de células adentrando a cápsula, esse comportamento pode mudar para algo semelhante ao que se espera para o ameloblastoma sólido.¹⁵

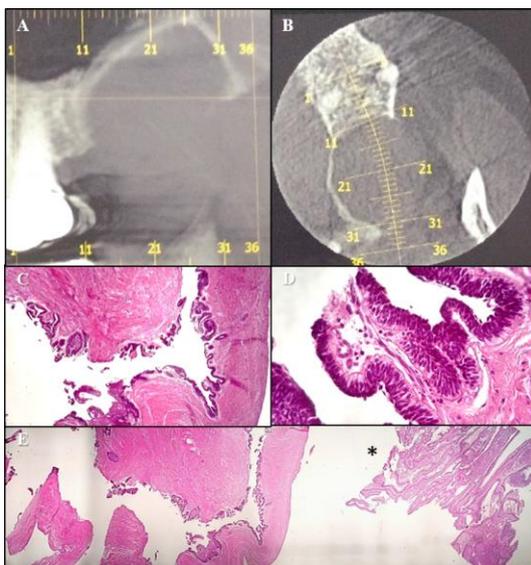


Figura 2. Ameloblastoma unicístico. A) Homem de 60 anos, com lesão em maxila posterior direita, provocando aumento de volume assintomático, visto em tomografia computadorizada como lesão unilocular bem definida. B) Corte axial de tomografia computadorizada mostrando o rompimento da cortical óssea vestibular. C) Biopsia excisional da lesão mostrou lesão cística com revestimento e cápsula livre de infiltração. D) imagem em 400x mostrando o aspecto ameloblástico do epitélio cístico tumoral, fechando diagnóstico de ameloblastoma unicístico. E) Interpretação do material mostrando fragmento deslocado, solto, que continha proliferação plexiforme (*) do tumor, sendo assim o caso interpretado como ameloblastoma unicístico intraluminal.

Os ameloblastomas periféricos (1% de todos os ameloblastomas), por sua vez, são diagnosticados precocemente por acometerem o tecido mole que circundam a região dentária, apresentando então um

quadro clínico de fácil percepção por paciente e profissional, o que facilita o diagnóstico e rápida intervenção.^{8,16} Dentre os locais aonde podemos encontrar essa lesão temos: as mucosas gengivais e alveolar posterior, podendo muitas vezes, ser confundido com fibromas. Ao contrário dos intra-ósseos, essa lesão tem um comportamento biológico menos agressivo, com um prognóstico muito mais favorável. Pode ser tratado conservadoramente, não existindo provavelmente recidivas, pois dificilmente compromete as estruturas ósseas adjacentes.¹²

Mudanças na classificação de 2005 para 2017

A mais recente classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores de cabeça e pescoço, atualizada em 2017, foi fruto de um consenso de especialistas do mundo todo, com ampla experiência em cistos e tumores odontogênicos, bem como em patologias ósseas. A atual classificação geral dos tumores odontogênicos é pautada nos que são biologicamente benignos e malignos, simplificando a versão anterior.¹⁷ Mesmo com a sua agressividade e com a sua tendência a recorrência, o ameloblastoma permanece como uma entidade benigna, apesar do reconhecimento neste grupo do ameloblastoma metastatizante.

Na reunião da OMS em 2005 a subdivisão se dava da seguinte forma: “ameloblastoma sólido ou multicístico”, “ameloblastoma unicístico”, “ameloblastoma periférico ou extraósseo” e “ameloblastoma desmoplásico”, além do “ameloblastoma maligno ou metastatizante”.¹⁸ Contudo, na

última reunião em 2017, a classificação ficou em “ameloblastoma”, “ameloblastoma unicístico” e “ameloblastoma periférico ou extraósseo”, além do “ameloblastoma metastatizante”. Os termos “sólido/multicístico” foram abolidos de forma que o termo “ameloblastoma” por si só já representa essa lesão. O ameloblastoma desmoplásico foi embutido como um subtipo histológico do ameloblastoma, e não como uma entidade clínica separada, uma vez que se comporta como um ameloblastoma convencional. Por fim, o ameloblastoma metastatizante ficou descrito junto com esse grupo de tumores odontogênicos benignos, aparentemente por falta de uma melhor opção para o momento, já que é impossível dar seu diagnóstico baseado nos aspectos clínicoradiográficos e morfológicos da histopatologia, pois é idêntico a um ameloblastoma convencional. Desta forma, o diagnóstico ameloblastoma metastatizante é somente permitido se o evento metástase for detectado após algum tempo do diagnóstico do ameloblastoma e se for mostrado que o aspecto histopatológico da metástase é idêntico ao de um ameloblastoma convencional.¹

Características imagenológicas

A busca por estabelecer critérios radiográficos para essa neoplasia é contínua e um desafio ainda nos dias atuais. O aspecto radiográfico clássico dos ameloblastomas em sua maioria, é de lesão radiolúcida multilocular, com limites bem definidos e formando padrões que aludem à descrição de aspecto radiográfico em “favos de mel” ou “bolhas de sabão”. O

ameloblastoma convencional, antes chamado ameloblastoma sólido, muitas vezes, é descrito com o aspecto de bolhas de sabão quando as loculações são grandes, e com o de favo de mel, quando pequenas.⁸ Tanto nas imagens radiolúcidas uniloculares como nas multiloculares podem ocorrer deslocamentos e reabsorções dentárias que por vezes deixam um aspecto radicular afilado que alude à descrição do tipo reabsorção em forma de “baioneta”.^{3,19} Também é usual a expansão da cortical vestibular, assim como da lingual.⁸

As lesões unicísticas, apresentam-se em menor número, com imagens radiolúcidas uniloculares bem definidas, na qual, circundam a coroa de um dente incluso e com frequência são confundidas com cistos dentígeros.^{13,15} Os ameloblastomas uniloculares possuem a característica de preservar as corticais da base da mandíbula em 89% dos casos e não apresentam deslocamento dentário em 94,4% deles.²⁰

Apesar dos padrões radiográficos relatados na literatura, podemos observar que as características radiográficas mais freqüentes demonstram o aspecto de lesão multilocular na região de ramo ascendente da mandíbula, com limites expansivos, porém preservando a cortical basilar. As radiografias convencionais, como as intrabucais, extrabucais e panorâmicas, não deveriam ser utilizadas como único meio de diagnóstico pré-operatório. O uso de tomografias computadorizadas e programas de reconstruções odontológicas tridimensionais é imprescindível para verificar a localização, a extensão, os limites e a correlação do tumor com as estruturas

circunvizinhas, como o rompimento das corticais, que só pode ser observado por meio das reconstruções das tomografias computadorizadas. As lesões multiloculares adelgaçam ou rompem as corticais em aproximadamente metade dos casos e possuem maior probabilidade de provocar um deslocamento dentário.⁸⁻¹²

Em uma correlação radiográfica com o histológico a fim de debater sobre o comportamento da lesão, Silveira e Barbachan²¹ compararam o limite radiográfico com o histológico de ameloblastoma. No trabalho eles pretendem verificar as formas de infiltração do tumor nas margens das peças cirúrgicas removidas, mostrando que mesmo em ameloblastomas apresentarem com limites radiográficos nítidos pode haver formações infiltrativas no exame histológico. Essas infiltrações variam de 0,1 centímetro (cm) a 1,4 cm da extremidade radiográfica do neoplasma.²¹ Essa consideração é de extrema importância principalmente no ameloblastoma unicístico que são sempre uniloculares, atenção maior deve ser dada nos que possuem padrão de infiltração mural que clinicamente é mais agressivo e com maior potencial de recidiva.¹⁵ Dessa forma o subtipo mural é considerado tanto pela literatura como pela OMS como a mais agressiva. Nesse sentido, de acordo com cada caso, devendo ser tratado de forma mais ampla, com um cuidado adicional, na espera de eventual recidiva, que será maior que nos outros tipos.

Aspecto também relevante para o exame imageológico e às vezes para entender mobilidade dentária no exame clínico, é a constatação frequente de

reabsorções dentárias. Radiograficamente, as reabsorções dentárias têm sido relatadas como um achado relativamente comum dessa lesão, mas não patognomônico. Nesse contexto, Martins e colaboradores,²² procuraram avaliar a presença das reabsorções dentárias no ameloblastoma e seu padrão de aparecimento pela análise retrospectiva e revisão sistemática. Como resultado, a reabsorção dentária foi observada em 95% dos 40 casos analisados e em 64,8% dos casos obtidos pela revisão sistemática. As lesões em sua grande maioria eram grandes no momento do diagnóstico. Foi possível concluir com o estudo que as reabsorções dentárias são uma característica frequente nos ameloblastoma, principalmente reabsorção em forma de “baioneta”, e devem ser consideradas como um sinal importante e diferencial no momento de realização do diagnóstico presuntivo dessa neoplasia.²²

Com o advento da Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC) como recurso auxiliar de diagnóstico, Cardoso e colaboradores²³ procuraram descobrir como o diagnóstico pode ou não ser influenciado por essa nova tecnologia por meio da comparação das hipóteses de diagnóstico obtidas em imagens das radiografias panorâmicas e em TCFC, em casos de ameloblastoma, tumor odontogênico queratocístico e cisto dentífero. Nesse trabalho os autores também definiram as características observadas nas imagens de TCFC que podem auxiliar no diagnóstico diferencial.

A análise das características quantitativas observadas nas imagens de TCFC revelou que o ameloblastoma

mostrou-se maior em tamanho e em expansão comparado ao tumor odontogênico queratocístico e ao cisto dentífero, com diferença estatisticamente significativa. De todas as características qualitativas avaliadas, apenas o número de lóculos da lesão (multilocular ou unilocular) mostrou diferença significativa, o ameloblastoma apresentou uma maior incidência do aspecto multiloculado comparado ao tumor odontogênico queratocístico e ao cisto dentífero.²³

Características histopatológicas

A biópsia incisional ou excisional para posterior análise histopatológica é o exame complementar exigido para o diagnóstico definitivo do ameloblastoma e ameloblastoma cístico. Contudo, consiste em um procedimento cirúrgico que pode ser complexo em determinados sítios maxilomandibulares de difícil acesso, bem como, possui contraindicações sistêmicas em determinados casos. O cirurgião também pode optar pelo tratamento sem a confirmação prévia do diagnóstico, utilizando o recurso de diagnóstico histológico por congelação no transoperatório, para definir o procedimento cirúrgico ideal a ser empregado. A técnica de cell block é uma proposta promissora que pode às vezes contribuir nesse sentido. Reconhecida e vastamente utilizada em patologia médica, consiste na punção de material intralesional para o interior da agulha e seringa, com aspiração na sequência de uma quantidade de formol a 10% em igual volume ou superior ao do líquido aspirado, ou não havendo líquido,

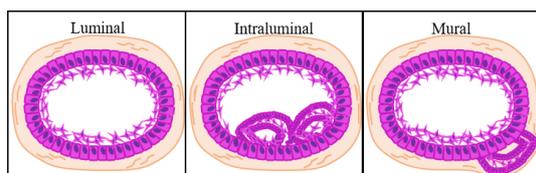
em um volume pequeno para deslocar as células presas na seringa para sua dispersão no formol. O conjunto é então encaminhado para laboratório de patologia.²⁴

Existe uma variação de aspectos histopatológicos no ameloblastoma, porém sempre mostrando nas células proliferativas alguma característica que remonta episódios da odontogênese. Apesar disso, não há uma relação descrita ainda entre a variação histológica e a variação de remanescente odontogênico que origina a doença. O ameloblastoma em sua forma convencional, anteriormente chamado de sólido, é o que possui uma maior possibilidade de variações celulares em seu contexto histopatológico, porém nessas situações, não há evidências de diferenciação em relação ao comportamento clínico.^{3,11,19}

As variantes foliculares e plexiformes são as mais observadas, sendo a folicular a mais comum seguido da plexiforme. Outras variações ocorrem em pequenas proporções e dentro da morfologia folicular ou plexiforme, principalmente às custas de surgimento de tipos de células ou matrizes peculiares, como a variante células granulares, acantomatosa e basaloide. A variação desmoplásica é diferente por possuir um estroma muito denso, ou desmoplásico, pode fazer com que os grupos de células epiteliais do ameloblastoma se tornem achatados, esmagados, com poucas características que morfologicamente lembrem o órgão do esmalte da odontogênese normal. Já nas outras ocasiões, a similaridade com componentes

desse órgão do esmalte é reconhecida na proliferação epitelial tumoral. No caso da variante folicular, as ilhotas tumorais são caracterizadas por apresentarem na interface com o conjuntivo descrito anteriormente um aspecto colunar e em paliçada, o que remonta as características dos ameloblastos secretores da odontogênese. Nas porções mais internas dessas proliferações, as células organizam-se frouxamente e permanecem unidas entre si dando um aspecto similar ao retículo estrelado do órgão do esmalte. Na variante plexiforme, observam-se cordões uniformes, ramificados e anastomosados de células epiteliais invadindo o estroma, de forma que na periferia é possível observar células de aspecto ameloblástico e no grupo de células centrais desses cordões é eventualmente possível encontrar a semelhança com o retículo estrelado do órgão do esmalte. Frequentemente, os tipos folicular e plexiforme são encontrados em cortes de um mesmo tumor, dependendo do número e da incidência dos fragmentos examinados.^{1,8,12,13}

O ameloblastoma unicístico apresenta 3 subtipos macro/mico histológicos: luminal, intraluminal e mural



(Figura 3).

Figura 3. Esquema ilustrativo dos aspectos anatomopatológicos do ameloblastoma cístico. Observar a diferença entre os padrões que se dá pelo epitélio tumoral, que pode não sair dos limites do lume, pode proliferar para o interior do lume ou pode ainda proliferar para o interior da cápsula.

Nesse caso, a definição do subtipo histológico poderá influenciar na conduta e

no prognóstico. No entanto, essas características são possíveis de se reconhecer somente quando se analisa a peça cirúrgica removida por completo, pois a macroscopia será um passo importante para essa definição e a biopsia incisional pode ser insuficiente nessa distinção. A variante do ameloblastoma unicístico luminal é aquela onde o epitélio cístico não se prolifera no sentido do interior da cápsula e nem para o interior da cavidade cística. Já o intraluminal é a variante em que se observa a formação de massa no interior da cavidade cística, microscopicamente evidenciando a proliferação exuberante do epitélio neoplásico para essa área, geralmente em um padrão plexiforme. Por fim, o ameloblastoma unicístico tipo mural é aquele em que se observa a infiltração de epitélio tumoral para o interior da cápsula, saindo dos limites luminais para o sentido da cápsula e tecidos vizinhos. Essa última variante é mais agressiva, semelhante ao ameloblastoma convencional (BATAINEH et al., 2000; ACKERMAN et al., 1988; JUNIOR et al., 2000).

Terapêutica

A literatura mostra claramente que o tratamento do ameloblastoma ainda permanece controverso, mesmo diante de diversos estudos publicados, não existe unanimidade entre os autores quanto à melhor forma de tratamento, sendo assim, para conduzir um caso, vários fatores devem ser considerados no planejamento cirúrgico.²⁵ Através do diagnóstico, o plano de tratamento é elaborado a partir dos achados clínicos e radiográficos, podendo ser auxiliado, também, por tomografia

computadorizada e ressonância magnética.²⁶

A abordagem cirúrgica pode ser classificada em radical (resectiva) ou conservadora. Segundo Nakamura e colaboradores²⁵ estudos recentes vem mostrando que a taxa de recidiva é de 33,3% e 7,1% para aqueles tratados de forma conservadora e radical, respectivamente.

Terapêutica resectiva

A OMS tabula que uma recidiva de 60-80% pode ser observada após tratamento conservador do ameloblastoma e que mais de 50% das recidivas ocorrem nos primeiros 5 anos após tratamento.¹ Assim, de maneira geral os autores concordam que ameloblastomas - ameloblastoma sólidos ou multicísticos - são melhor tratados por excisões cirúrgicas radicais. O tratamento cirúrgico radical implica na remoção total da lesão com margem de segurança que varia entre 1 a 2 cm, podendo ser assim denominada como cirurgia de remoção em bloco, ou as vezes de remoção de segmento de maxila (hemimaxilectomia) ou mandíbula (hemimandibulectomia).

Para a realização de cirurgia radical no ameloblastoma o aspecto imagenológico deve ser considerado no planejamento, de forma que tumores com margem clara visualizada por meio de exame radiográfico e/ou tomográfico podem ser eliminadas com curetagem vigorosa e osteotomia periférica, enquanto que as lesões com margens pouco claras, como aquelas com aparência de bolha de sabão, são submetidas a

ressecção marginal ou segmentar dependendo de seu tamanho e localização. A curetagem vigorosa e osteotomia podem ser realizadas com auxílio de aplicação de corante com um cotonete, como a violeta genciana a 2,5%, aplicado no tecido ósseo correspondente ao leito cirúrgico, de forma que esse tecido tingido seja curetado ou removido com broca esférica, garantindo que não fique superfície sem osteotomia. O procedimento pode ser repetido três ou quatro vezes para que mais de 5 mm em profundidade sejam removidos. Seguindo exatamente esses parâmetros, Dandriyal e colaboradores fizeram ressecção em 10 lesões e curetaram outras 10 (4 convencionais e 6 unicísticos), encontrando recidiva em 10% dos casos operados com cirurgia radical e de 60% para casos curetados. Esses autores falharam em não detalhar se os casos recidivados pós curetagem eram todos ameloblastomas convencionais ou unicísticos.²⁷

Uma revisão sistemática com metanálise mostrou que para o ameloblastoma unicístico, a taxa de recorrência corresponde a 4% para o tratamento radical em 5 anos, como a ressecção em bloco, contra 17% do tratamento conservador, como a curetagem da lesão, enquanto para o multicístico mostrou um índice de recorrências de 8% quando utilizado tratamento radical contra 38% quando tratamentos conservadores são realizados.²⁸ Esses sustentam a percepção atual de que, ainda que residindo necessidade de maior homogeneidade de estudos e dados, seja dada uma ênfase na escolha de tratamento radical quando houver a possibilidade, principalmente

quando se tratar de casos de ameloblastoma convencional.

Segundo Sachs,²⁹ quando o tumor perfura cortical e invade os tecidos moles, a dissecação suprapariosteal deve ser realizada. O autor reforça que os dentes presentes no caminho do acesso cirúrgico devem ser analisados separadamente e com cautela, avaliando fatores como acesso cirúrgico, grau de erosão radicular, tipo histológico e saúde dentária geral têm um importante papel na decisão de se remover ou não dentes presentes no campo cirúrgico. Contudo, todos os dentes diretamente envolvidos com o tumor devem ser removidos.²⁹

Dentre os inconvenientes das técnicas radicais, não há dúvidas de que a principal seja a seqüela cirúrgica. Sendo assim, a cirurgia radical é uma escolha viável e de melhor prognóstico em relação à doença e deve estar aliada a um plano de reabilitação. Nesse contexto os enxertos ósseos são um recurso frequente, sendo a fíbula, a escápula e a crista ilíaca os locais doadores comumente escolhidos para reconstruir defeitos mandibulares ou maxilares.^{27,30} Esse é o fator importante a ser lembrado. Por isso integrado ao planejamento cirúrgico, deve-se pensar na reconstrução do paciente, devolvendo aos nossos pacientes sua capacidade funcional, anatômica e estética equilibrando dessa forma o sistema estomatognático. Por isso, há que se pensar quando possível em uma ressecção “racional radical conservadora”, como realizado na mandíbula do caso ilustrado na figura 1, com preservação da borda inferior da mandíbula para manter a

continuidade da mandíbula e dos contornos faciais.

Terapêutica conservadora

O objetivo principal em avançar nas possibilidades de terapias conservadoras se dá pelas amplas complicações de uma cirurgia radical, que dependem da localização do tumor obviamente, mas incluem situações como disfunção de movimentos da mandíbula, comunicação buconasal, e como um todo a função mastigatória prejudicada, além vários graus de deformidade estética, o que no conjunto comprometem a qualidade de vida.

Tem sido observado, que a adição de spray de nitrogênio líquido, através de criocirurgia, vem reduzido a taxa de recidivas. Acredita-se que a crioterapia tem a capacidade de desvitalizar osso numa profundidade tão ampla quanto 2 cm, o que a faz tornar-se importante aliada na redução de necessidades de terapias radicais e por conseguinte na redução de morbidade pós-operatória.³¹ Na prática clínica tem adicionado a crioterapia também como um aliado importante após osteotomia periférica para aumentar mais ainda a margem de segurança e diminuir a recidiva. No entanto, parece haver preferência desse método para lesões pequenas, com base mandibular íntegra, e em pacientes que podem ser acompanhados por longos períodos de tempo. A criocirurgia pode reduzir a recidiva dos ameloblastomas sólidos e a indicação inicial de ressecção.³¹

Há uma tendência de terapias menos agressivas para ameloblastomas unicísticos, podendo haver adição de

técnicas como a crioterapia e a cauterização química com solução de Carnoy.^{8,25} Sachs²⁹ indica a criocirurgia ou cauterização química com solução de Carnoy. Segundo ele, os pacientes preferem, se lhes for dada opção de escolha, serem submetidos a um tratamento conservador com acompanhamento de perto e tratamento de uma possível recidiva, caso aconteça, a serem submetidos a ampla ressecção e reconstrução mandibular. No ameloblastoma unicístico, a taxa de recorrência corresponde a 4% para o tratamento radical, como a ressecção em bloco, contra 17% do tratamento conservador, como a curetagem da lesão, enquanto que no multicístico temos um índice de recorrências de 8% quando utilizado tratamento radical contra 38% quando tratamentos conservadores são realizados.²⁸

Ainda no que se refere as técnicas menos radicais, cabe ressaltar sobre tratamento de ameloblastomas pela técnica da marsupialização nos ameloblastomas unicísticos. É de extrema relevância que se assegure por exames de imagem e no transcirúrgico que se trata de ameloblastoma unicístico. Alguns autores mostraram sucesso com essa abordagem para redução da lesão e então preparando para uma terapêutica ressectiva de menor amplitude, ou menos agressiva.³² O que ainda se tem que assegurar por meio de novos trabalhos é se não há risco de uma invasão contínua ou de ilhotas residuais permanecerem desenvolvendo isoladas após redução da grande massa tumoral por meio da marsupialização. Isso poderia gerar uma complicação posterior, principalmente

em casos onde há uma proliferação mural, como mostrado na figura 3.

A radioterapia também é relatada na literatura, contudo só pode ser utilizada em combinação com a cirurgia nos casos de lesões com grande comprometimento de tecidos moles ou em casos isolados e raros onde houve invasões de estruturas na qual a ressecção seria incompatível com a vida. A possibilidade de osteorradionecrose e a transformação maligna acaba contraindicando o uso corriqueiro da radioterapia (SANTOS et al., 2000; QUEIROZ et al., 2002; SANTOS; LIMA; MORAIS, 2000).

Um novo rumo terapêutico?

Atualmente proteínas têm sido estudadas para compreender o comportamento dos ameloblastomas e os casos que tiveram metástase, podendo oferecer informações úteis para a condução terapêutica e compreensão do prognóstico. Mutações no gene BRAF foram identificadas em ameloblastomas, dos quais a mutação BRAF V600E (valina substituída por ácido glutâmico no aminoácido 600) foi a mais comum e pode estar presente concomitantemente com outras mutações que podem estar envolvidas em seu comportamento. As terapias direcionadas têm sido usadas como alternativa no caso de resistência ou contraindicação aos tratamentos convencionais.³³

Estudos há algum tempo tem se esforçado para compreender a importância dessa mutação BRAF V600E. Fregnani e colaboradores³⁴ investigaram se a expressão do BRAF-V600E determina uma apresentação clínica e molecular agressiva

do ameloblastoma. Na amostra do estudo 93 casos de ameloblastomas sólidos foram analisados. A imunexpressão do BRAF-V600E foi identificada em 73 casos. Parâmetros clínico-patológicos, incluindo sexo, idade, tamanho, duração, localização, tratamento, recorrências, padrão radiográfico, fenestração vestibular/lingual e das corticais basais e dados de acompanhamento, foram obtidos nos prontuários dos pacientes. Os achados da pesquisa sugeriram uma associação do BRAF-V600E com comportamento mais agressivo do ameloblastoma. Esses dados apoiam o uso futuro de inibidores do BRAF na terapia direcionada dessa neoplasia.³⁴

Do Canto e colaboradores³⁵ investigaram a presença da mutação BRAF V600E em 84 casos de ameloblastomas de mandíbula, correlacionando dados clínicos e de imagem nos casos estudados. Essas amostras foram submetidas à análise imuno-histoquímica para detecção da proteína mutada BRAF V600E. Muitos parâmetros clínico-patológicos foram categorizados e analisados de acordo com a detecção BRAF V600E. Dos 84 pacientes, 78,6% (66 casos) demonstraram positividade para o anticorpo anti-BRAF V600E, enquanto 18 foram negativos (21,4%). Não foi observada significância estatística para sexo, idade, aspecto radiográfico, padrão histológico, subtipo histológico e tumor status. A regressão logística multivariada revelou um risco significativo de positividade do BRAF em tumores com localização posterior da mandíbula (OR = 7,23, P = 0,0451) e tamanho maior que 4cm (OR = 7,29, P = 0,0150). Nesse sentido, o significado clínico

foi demonstrar a possibilidade de que tumores maiores e em mandíbula possam ser alvos de uma futura terapia molecular que favoreça uma redução da massa tumoral e conseqüentemente um tratamento cirúrgico conservador como uma abordagem final.³⁵

Em uma revisão sistemática sobre a presença de BRAF V600E e mutações adicionais os ameloblastomas foram classificados de acordo com as diretrizes da OMS. A mutação BRAF V600E foi encontrada em 297 ameloblastomas (57%), 63 ameloblastomas unicísticos (77,7%), 3 carcinomas ameloblásticos (23%), 1 ameloblastoma metastático (50%) e 5 ameloblastomas periféricos (83,3%). Dos tipos histológicos, o folicular predominou com um total de 116 casos (40%), seguido pelo tipo plexiforme com 63 casos (22,1%). Além disso, ambos os tipos apresentaram mutações adicionais, nas quais foram encontradas alterações nos genes JAK3 P132T, SMARCB1, PIK3CA, CTNNB1, SMO e BRAF G606E. Os autores não encontraram série de casos que indiquem as terapias moleculares direcionadas ao BRAF, mas casos pontuais onde essa abordagem foi adicionada no intuito de melhorar o prognóstico ou resultados cosméticos.³³

Segundo Kaye e colaboradores,³⁶ tanto ameloblastoma primário quanto metastático com mutação V600E respondem consideravelmente à terapia inicial com inibidor duplo BRAF / MEK. Embora os casos de ameloblastoma metastático em sejam extremamente raros, os autores também sugerem a possibilidade de terapia direcionada neoadjuvante e / ou

adjuvante em ameloblastoma localizado submetido a cirurgia para melhorar o resultado e minimizar a morbidade funcional e cosmética. Já o trabalho de Faden e Algazi³⁷ demonstrou possibilidade de resposta duradora do ameloblastoma mutante a BRAFV600E à terapica com inibidor BRAFi único, sugerindo que alguns desses tumores podem ser suscetíveis para tratamentos não cirúrgicos.

Tan e colaboradores³⁸ usaram terapia sistêmica direcionada para Ameloblastoma usando Dabrafenibe 150mg a cada 12horas em um paciente com ameloblastoma mandibular recorrente, mutante de BRAF. Como resultado, o ameloblastoma teve uma resposta lenta,

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão realizada, o presente texto mostrou que embora benigno histologicamente, o ameloblastoma possui comportamento infiltrativo local, tendo o folicular e o plexiforme como os tipos histológicos mais observados. Na última reunião em 2017, a classificação de “sólido/multicístico” foram abolidos e o termo “ameloblastoma” já significa essa lesão. As características epidemiológicas variam de acordo com os estudos, mas é unânime que a mandíbula, mais precisamente a região posterior, é a mais acometida e a sua evolução tende a ser expansiva e assintomática. Os exames imageológicos podem ser bastante sugestivos para o diagnóstico, além de orientarem a região de

mas considerável, com mais de 90% de redução no volume do tumor. Subsequentemente, o paciente foi submetido à ressecção composta mandibular esquerda do tumor e avaliação patológica da resposta ao tratamento. Nas áreas internas do tumor havia um quadro de degeneração e diferenciação escamosa e o ameloblastoma intacto estava presente nas áreas externas associadas ao osso. Dessa forma, os autores concluíram que a terapia direcionada para ameloblastoma pode ser útil em certos contextos clínicos de ameloblastoma primário, como tumores em estágio local avançado e em casos de recorrência local quando as opções cirúrgicas são limitadas.³⁸

biopsia e a forma de tratamento devido ao envolvimento das estruturas adjacentes. A avaliação histopatológica é o exame definitivo para o diagnóstico e pode prever o tratamento, já que casos unicísticos possuem maior abertura para tratamentos conservadores. A decisão entre tratamento conservador ou radical também dependerá da extensão da lesão e da experiência do profissional. Estudos têm mostrado uma forte associação do BRAF-V600E com parâmetros de comportamento mais agressivo do ameloblastoma, apoiando o uso futuro de inibidores do BRAF na terapia direcionada dessa neoplasia.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the current considerations in the diagnosis, change in the classification and therapeutic approach, for the treatment of ameloblastomas. Method: it is a narrative review of literature combined with the demonstration of original clinical cases to approximate the revised theoretical content

with examples of the practical application of the professional's performance. The literature search was based on world reference books such as the World Health Organization's associated electronic search in the Medline, Lilacs and SciELO databases. Results: Ameloblastoma is a slow, asymptomatic benign odontogenic neoplasm. In terms of imaging exams, the lesions vary from unilocular to multilocular radiolucent, which can cause changes in nearby teeth. In trans-surgical and histopathological aspects, there are differences between ameloblastoma and cystic ameloblastoma for intraosseous lesions, and the treatment will be influenced by this factor, in addition to the patient's age, lesion size and location. There is still a certain preference in the literature for radical approaches. Therapies targeting the BRAF gene look like a promising future. Conclusion: The knowledge of ameloblastoma variants is paramount and guides a therapeutic reflection of the cost/benefit type to be established in each case individually based on multidisciplinary discussion and patient choice.

KEYWORDS

Ameloblastoma; Diagnosis; Treatment.

REFERÊNCIAS

1. Vered M, Muller S, Heikinheimo K. Ameloblastoma. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (eds) WHO classification of head and neck Tumours, 4th ed. IARC, Lyon, 2017. P. 215–217.
2. Nalabolu GR, Mohiddin A, Hiremath SK, Manyam R, Bharath TS, Raju PR. Epidemiological study of odontogenic tumours: An institutional experience. *J Infect Public Health* 2017;10(3):324-330.
3. Dhanuthai K, Chantarangsu S, Rojanawatsirivej S, Phattararatip E, Darling M, Jackson-Boeters L, et al. Ameloblastoma: a multicentric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(6):782-788.
4. Fregnani ER, Fillipi RZ, Oliveira CR, Vargas PA, Almeida OP. Odontomas and ameloblastomas: variable prevalences around the world?. *Oral Oncol.* 2002;38(8):807-808.
5. Milman T, Ying GS, Pan W, LiVolsi V. Ameloblastoma: 25 Year Experience at a Single Institution. *Head Neck Pathol.* 2016;10(4):513-520.
6. Fonseca ECD, Pinto DDS, Castro ALD, Saba LMB, Sanvitto LC. Ameloblastoma: apresentação de 56 casos. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 1986;40(2): 186-7.
7. Jorge WA, Miracca R, Santos CJGD. Ameloblastoma: breve revisão da literatura e apresentação de caso clínico. *Rev paul odontol.* 1988:34-9.
8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Patologia: Oral & Maxilofacial.* 4ª Ed. Elsevier: St. Louis, 2016.
9. Santos JN, PEREIRA PINTO L, Figueredo CRLVD, Souza LBD. Odontogenic tumors: analysis of 127 cases. *Pesquisa Odontológica Brasileira* 2001;15(4):308-313.
10. Maia Campos G. Ameloblastoma, a behavioral and histologic paradox (a philosophical approach). *Braz Dent J.* 1990;1(1):5-15.
11. Masthan KM, Anitha N, Krupaa J, Manikkam S. Ameloblastoma. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S167-S170.
12. Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S. Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995;31B(2):86-99.
13. Cawson RA, Odell EW. *Essentials of oral pathology and oral medicine.* 6. ed. New York: Churchill Livingstone, 1998.
14. Arotiba JT, Ogunbiyi JO, Obiechina AE. Odontogenic tumours: a 15-year review from Ibadan, Nigeria. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35(5):363-367.
15. Vered M, Muller S, Heikinheimo K. Ameloblastoma, unicystic type. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (eds) WHO classification of head and neck Tumours, 4th ed. IARC, Lyon, 2017. P. 217–218.
16. Vered M, Muller S, Heikinheimo K. Ameloblastoma, extraosseous/peripheral type. In: El-

- Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (eds) WHO classification of head and neck Tumours, 4th ed. IARC, Lyon, 2017. P. 218.
17. Tolentino ES. (2018). Nova classificação da OMS para tumores odontogênicos: o que mudou? *Rev Fac Odont UPF* 2018; 23(1).
 18. Barnes I, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO/IARC Classification of Tumours, 3rd edition; 2005.
 19. McClary AC, West RB, McClary AC, et al. Ameloblastoma: a clinical review and trends in management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(7):1649-1661.
 20. Philipsen HP, Reichart PA. Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. *Oral Oncol.* 1998;34(5):317-325.
 21. Silveira HEDD, Barbachan JJD. Estudo comparativo entre limites radiográfico e histológico em ameloblastomas. *Rev Fac Odontol Porto Alegre.*2000;41(1):49-54.
 22. Martins GG. *Reabsorção dentária nos ameloblastomas: um sinal importante para o diagnóstico diferencial* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).2018
 23. Cardoso LB. *Estudo comparativo entre radiografia panorâmica e tomografia computadorizada por feixe cônico no diagnóstico de ameloblastoma, tumor odontogênico queratocístico e cisto dentígero* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo). 2015
 24. Pallavi S, Riaz A, Chethana P, Vishnudas P. Role of cell block technique as a novel diagnostic approach in odontogenic cysts and ameloblastomas of the jaw region. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):54-58.
 25. Nakamura N, Higuchi Y, Mitsuyasu T, Sandra F, Ohishi M. Comparison of long-term results between different approaches to ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(1):13-20.
 26. Gomes ACA, Dias E., Gomes DO, Paraíso DP, Nascimento GJF, Cabral RAA. Ameloblastoma: tratamento cirúrgico conservador ou radical. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac* 2002;2(2):17-24.
 27. Dandriyal R, Gupta A, Pant S, Baweja H. Surgical management of ameloblastoma: Conservative or radical approach. *Natl J Maxillofac Surg.* 2011 Jan-Jun; 2(1): 22–27.
 28. Antonoglou GN, Sándor GK. Recurrence rates of intraosseous ameloblastomas of the jaws: a systematic review of conservative versus aggressive treatment approaches and meta-analysis of non-randomized studies. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(1):149-157.
 29. Sachs SA. Surgical excision with peripheral ostectomy: A definitive, yet conservative, approach to the surgical management of ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(3):476-483.
 30. Volkweis MR, Wagner JCB, Gerhardt EL. Cistos e tumores odontogênicos: Um guia para o diagnóstico diferencial. *JBC J Bras Clin Odontol Integr* 2002, 36-42.
 31. Curi MM, Dib LL, Pinto DS. Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(4):339-344.
 32. Yang Z, Liang Q, Yang L, et al. Marsupialization of mandibular cystic ameloblastoma: Retrospective study of 7 years. *Head Neck.* 2018;40(10):2172-2180.
 33. González-González R, López-Verdín S, Lavalle-Carrasco J, Molina-Frecherio N, Isiordia-Espinoza M, Carreón-Burciaga RG et al. Current concepts in ameloblastoma-targeted therapies in BRAF proto-oncogene serine/threonine kinase V600E mutation: Systematic review. *World J Clin Oncol.* 2020 Jan 24; 11(1): 31–42.
 34. Fregnani ER, Perez DE, Paes de Almeida O, et al. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma

- aggressiveness. *Histopathology*. 2017;70(3):473-484.
35. do Canto AM, da Silva Marcelino BMR, Schussel JL, et al. Immunohistochemical analysis of BRAF V600E mutation in ameloblastomas. *Clin Oral Investig*. 2019;23(2):779-784.
 36. Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, Mendenhall WM, Allan RW. Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2014;107(1):378.
 37. Faden DL, Algazi A. Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAFi Re: Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109(1):d1w190.
 38. Tan S, Pollack JR, Kaplan MJ, Colevas AD, West RB. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(1):e5-e7.