



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM – FFOE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

PEDRO HENRIQUE CARVALHO DOS SANTOS

**MARCADORES BIOLÓGICOS EM AMELOBLASTOMA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

FORTALEZA

2019

PEDRO HENRIQUE CARVALHO DOS SANTOS

MARCADORES BIOLÓGICOS EM AMELOBLASTOMA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S237b Santos, Pedro Henrique Carvalho dos.

Biomarcadores em ameloblastoma: uma revisão de literatura / Pedro Henrique Carvalho dos Santos. – 2019.

32 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará,
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira.

1. Ameloblastoma. 2. Biomarcadores. 3. Patogênese. I. Título.

CDD 617.6

PEDRO HENRIQUE CARVALHO DOS SANTOS

MARCADORES BIOLÓGICOS EM AMELOBLASTOMA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Filipe Nobre Chave
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Me. Thaís Torres Barros Dutra
Doutoranda da Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua misericórdia e seu amor infinitos em minha vida, e por ter permitido que eu chegasse até aqui. A Ele o meu louvor e a minha gratidão para sempre.

A Nossa Senhora, por sua maternidade e sua intercessão constantes em cada passo e em cada desafio.

Aos meus pais, Eliete e Juacélio, pelo grande amor com que me amam e pelo apoio incondicional em cada decisão nesta trajetória. A eles dedico esta conquista.

A cada um dos meus familiares, especialmente os meus tios Jocélio e Paula, pela sua colaboração direta na minha formação, desde o ensino médio até o nível superior.

À minha orientadora, professora Karuza Alves, por toda a atenção, disponibilidade, confiança e gentileza na elaboração deste trabalho.

À Thaís Torres, por gentilmente ter me ajudado em cada etapa do trabalho.

À minha dupla, Bianca Costa, pelo companheirismo e pela cumplicidade em cada disciplina.

A todos os meus amigos de turma, de forma especial: Monalisa, Argeu, Fernanda, Eula, Márcio, Paulo e João Pedro, pela companhia e pelo apoio durante todos esses anos de graduação.

À dona Sônia, por ter me cedido os materiais de seu filho Anderson (*in memoriam*): mais do que um valor material, a memória de uma pessoa maravilhosa e que deixou um rastro luminoso nesta terra.

Aos professores Airton Rocha, Virgínia Girão e Paula Goes, por todas as oportunidades dadas a mim durante a iniciação científica.

A todos os amigos do Laboratório de Investigação em Osteopatias, particularmente Carolina Dinelly, Rodolfo e Dayane, pela agradável companhia e por todo o conhecimento científico compartilhado nesses anos.

Aos meus professores do curso de odontologia, pela valiosa contribuição em minha formação profissional e humana.

À Universidade Federal do Ceará, pela qual tenho profundo respeito, e a todos os seus servidores, que contribuem para uma formação de excelência.

RESUMO

O ameloblastoma (AM) é um neoplasma benigno do epitélio odontogênico que se desenvolve a partir dos remanescentes da lâmina dentária e do órgão do esmalte. São lesões que acometem preferencialmente a região posterior da mandíbula, sendo localmente invasivas, com padrão de crescimento lento e infiltrativo, apresentando alta taxa de recorrência. Por ter uma patogênese ainda não totalmente elucidada, o AM é alvo de várias pesquisas, no intuito de melhor compreender seu comportamento. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura dos principais biomarcadores envolvidos na patogênese e no desenvolvimento do AM e associá-los a fatores diagnósticos e prognósticos. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos nas bases de dados PubMed (*Pubmed Central*®), utilizando os seguintes descritores na língua inglesa: “Ameloblastoma”, “Pathogenesis” e “Biomarkers”. Os critérios de inclusão utilizados na busca foram: estudos laboratoriais (imuno-histoquímicos e moleculares) e publicados no idioma inglês no período de 2008 a 2018, enquanto os critérios de exclusão utilizados foram: revisões de literatura, relatos de casos clínicos, estudos em animais e estudos não relacionados ao tema. Seguidos os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 44 artigos. Os estudos totalizaram 1.725 casos de AM, sendo 1149 localizados na mandíbula, 139 na maxila e 10 em outras localizações, de acordo com os artigos que forneceram dados clínicos. Os principais biomarcadores encontrados foram: BRAF, Ki67, MCMs, FGFs e MMPs. Mutações no gene *BRAF* (*BRAFV600E*) foram associadas a quadros mais agressivos do tumor. *Ki67* e *MCMs* foram marcadores bastante utilizados para AM, sendo associados à proliferação celular e ao crescimento tumoral. Elevadas expressões de *FGFs* foram observados em quadros de recorrências, e *MMPs* estão associadas à invasividade do tumor. Desse modo, o estudo desses marcadores em lesões agressivas é necessário para compreender melhor a patogênese do AM, bem como para direcionar o desenvolvimento de terapias mais adequadas e um melhor prognóstico ao paciente.

Palavras-chave: Ameloblastoma, Patogênese, Biomarcadores.

ABSTRACT

Ameloblastoma (AM) is a benign neoplasm of the odontogenic epithelium that develops from the remnants of the dental blade and the enamel organ. They are lesions that preferentially affect the posterior region of the mandible, being locally invasive, with a slow and infiltrative growth pattern, presenting a high rate of recurrence. Because of a pathogenesis that has not yet been fully elucidated, AM is the subject of several researches in order to better understand the behavior of this lesion. Thus, the objective of this work is to perform a literature review of the main biomarkers involved in the pathogenesis and development of AM and to associate them with diagnostic and prognostic factors. For this, a bibliographic survey of the last 10 years was carried out in the PubMed (PubMed Central®) databases, using the following English descriptors: "Ameloblastoma", "Pathogenesis" and "Biomarkers". The inclusion criteria used in the search were: laboratory studies (immunohistochemical and molecular) and English-language studies from 2008 to 2018, while the exclusion criteria used were: literature reviews, clinical case reports, animal studies and studies not related to the theme. Following the inclusion and exclusion criteria, 44 articles were selected. The studies totaled 1.725 AM cases, of which 1.149 were in the mandible, 139 in the maxilla and 10 in other locations, according to the articles that provided clinical data. The main biomarkers found were: BRAF, KI67, MCMs, FGFs and MMPs. Mutations in the *BRAF* gene (BRAFV600E) were associated with more aggressive tumor pictures. *Ki67* and *MCMs* were well-used markers for AM, being associated with cell proliferation and tumor growth. High *FGFs* were observed in recurrence frames, and *MMPs* are associated with tumor invasiveness. Thus, the study of these markers in aggressive lesions is necessary to better understand the pathogenesis of AM, as well as to direct the development of more adequate therapies and a better prognosis to the patient.

Key words: Ameloblastoma, Pathogenesis, Biomarkers

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM	Ameloblastoma
CDs	Grupos de Diferenciação (do inglês: <i>Cluster of Differentiation</i>)
CK	Citoqueratina
CR	Cisto Radicular
DC	Cisto Dentífero (do inglês: <i>dentigerous cyst</i>)
IHC	Imuno-histoquímica
Mand.	Mandíbula
Max.	Maxila
OKC	Ceratocisto Odontogênico
OMS	Organização Mundial da Saúde
TOA	Tumor Odontogênico Adenomatóide

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS:	10
2.1. Geral:	10
2.2. Específicos:	10
3. METODOLOGIA.....	11
3.1 Estratégia de Busca	11
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	11
3.3 Identificação dos estudos e extração dados	11
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO	23
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
7. REFERÊNCIAS.....	28

1. INTRODUÇÃO

O Ameloblastoma (AM) é um neoplasma benigno do epitélio odontogênico, localmente invasivo e possui um comportamento agressivo. Desenvolve-se a partir dos remanescentes da lâmina dental ou do órgão dentário (NAGI; SAHU; RAKESH, 2016; EL-NAGGAR et al., 2017). É o tumor odontogênico clinicamente mais significativo por seu caráter localmente agressivo, representando cerca de 1% do total de tumores orais epiteliais odontogênicos e 11% de todos os tumores odontogênicos (COSTA et al., 2016; FONSECA et al., 2018).

Clinicamente, são lesões que acometem preferencialmente a região posterior da mandíbula e caracterizam-se por serem localmente invasivas, com padrão de crescimento lento - que, com o desenvolvimento do tumor, tende a ser acelerado - e infiltrativo, apresentando recorrências frequentes mesmo após ressecção cirúrgica (JEIROODI et al., 2018; MONTEZUMA et al., 2018; FREGNANI et al., 2017; BROWN et al., 2014; BROWN et al., 2014). Não apresentam predileção de gênero e registram um pico de incidência entre a 3ª e 5ª década de vida.

Na mais recente edição da Organização Mundial de Saúde (OMS), 2017, foram descritas modificações na terminologia e classificação para o AM com a introdução de perspectivas com base em atualizações sobre estudos genéticos atuais (WRIGHT; VERED; EL-NAGGAR et al., 2017). A classificação foi simplificada para AM, sem diferenciação; AM unicístico e tipos extra-ósseos/periféricos (WRIGHT; VERED, 2017). A terminologia "sólido/multicístico" para o AM convencional foi descartada porque parece não existir significância biológica e poderia levar à confusão com o AM unicístico (WRIGHT; VERED, 2017). O AM desmoplásico foi reclassificado como um subtipo histológico e não como uma variante clinicopatológica, pois apesar de suas características clínicas e radiográficas serem diferenciadas, ele se comporta como qualquer AM convencional (WRIGHT; VERED, 2017).

O tratamento do AM varia de conservador, como enucleação e marsupialização, para radical, com ressecção da mandíbula dependendo do tamanho e da localização da lesão. O tratamento conservador é relacionado a um prognóstico ruim, com uma taxa de recorrência que varia de 55% a 90% após esse tipo de tratamento, enquanto o tratamento radical é bastante debilitante ao paciente (AU et al., 2019; ZHENG et al., 2019). Neste sentido, as bases moleculares e genéticas deste tumor são, atualmente, objetos de inúmeros estudos, visto que uma melhor

compreensão desses mecanismos e dos biomarcadores associados poderia direcionar para novas terapias menos invasivas e mais efetivas (MATOS et al., 2012).

Estudos imuno-histoquímicos reportaram a imunoeexpressão em AM de MMP-1, -2, -7, -9 e -26, de inibidores teciduais de metaloproteinase (TIMP)-1 e -2 (MATOS et al., 2012), EGFR, ciclina D1, Ki-67, p-53 e antígeno carcinoembrionário (CEA) no revestimento epitelial (De Vicente et al. 2010). Mutações no gene BRAF V600E foram também associadas a recorrência e a um comportamento mais agressivo do tumor (MONTEZUMA et al., 2018; FREGNANI et al., 2017; KURPPA et al., 2014; PEREIRA et al., 2016).

No entanto, as bases biomoleculares e genéticas do AM não estão elucidadas, sendo alvo de inúmeros estudos com o objetivo de compreender o seu comportamento biológico, estabelecer correlações clínicas e propor possíveis terapias direcionadas. (FREGNANI et al., 2017; BURCIGUE et al., 2015; KANG et al., 2018; BARTELS et al., 2018). Assim, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura acerca dos marcadores biológicos achados em AM, a fim de compreender a patobiologia e as características clínicas desse tumor.

2. OBJETIVOS:

2.1. Geral:

Realizar uma revisão de literatura acerca dos principais biomarcadores envolvidos na patogênese e no desenvolvimento do AM e associá-los a fatores diagnósticos e prognósticos.

2.2. Específicos:

- Detectar os principais biomarcadores estudados em AM;
- Associar a expressão de biomarcadores com os padrões clínicos e histopatológicos e com a avaliação de recidivas.
- Associar os principais marcadores a possíveis terapêuticas em AM.

3. METODOLOGIA

Estudo do tipo revisão sistematizada da literatura envolvendo artigos científicos completos publicados sobre os biomarcadores em AM. O método incluiu estratégia de busca, critérios de inclusão, critérios de exclusão, identificação dos estudos e extração de dados para avaliação. A realização deste trabalho iniciou-se com a determinação da temática e formulação da pergunta norteadora: *“quais os biomarcadores prognósticos no AM e suas repercussões clínicas?”*

3.1 Estratégia de Busca

Foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dado PubMed (*Pubmed Central®*) no período de novembro a dezembro de 2018, utilizando os seguintes descritores na língua inglesa: “Ameloblastoma”, “Pathogenesis” e “Biomarkers”. A fim de localizar artigos que não fossem encontrados na pesquisa inicial, foram consultadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Estudos laboratoriais (imuno-histoquímicos e moleculares), estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados com texto completo publicados no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018, no idioma inglês, além de trabalhos clássicos de importância histórica para a discussão do assunto, foram incluídos nesta revisão. Os artigos que não se relacionavam ao tema proposto ou com a lesão em sítio que não fosse cavidade oral, foram excluídos.

3.3 Identificação dos estudos e extração dados

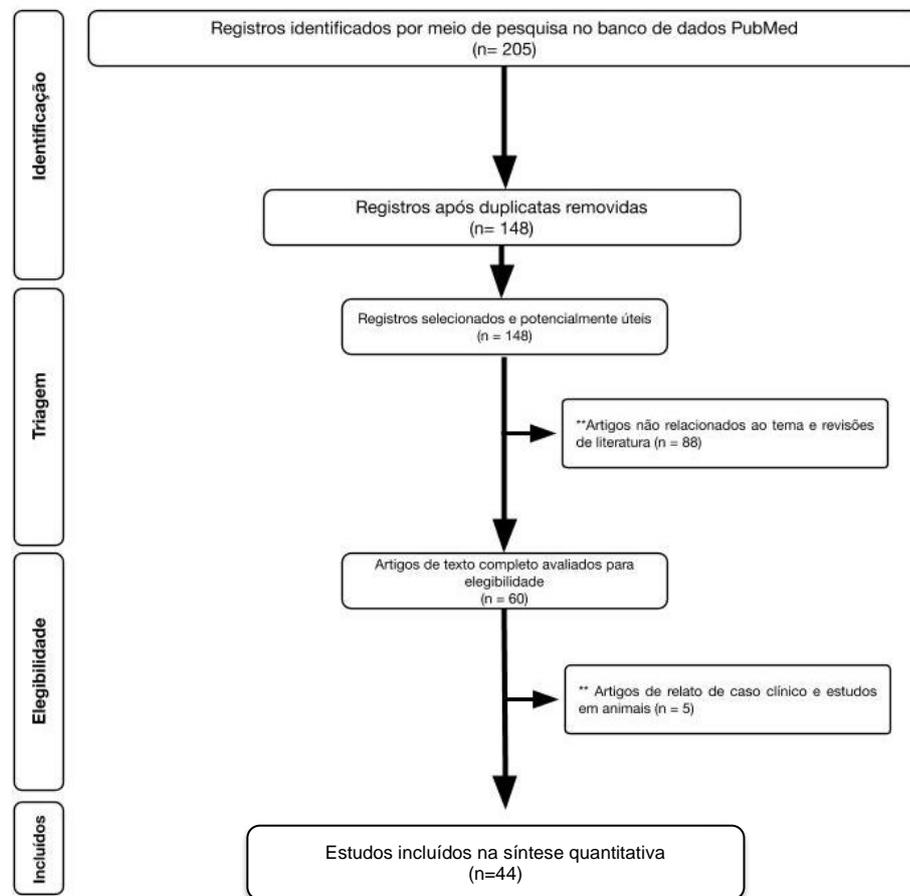
Foi utilizado o método qualitativo e descritivo, no qual foram analisados os trabalhos dos autores que foram referências para a elaboração da pesquisa e foi realizada uma revisão acerca do tema em questão. Inicialmente, todos os artigos selecionados foram avaliados pelo título e resumo, aqueles que atendiam aos critérios de inclusão foram selecionados para leitura na íntegra por um pesquisador. As informações extraídas dos artigos foram: autor(es), ano de publicação, objetivos,

desenho do estudo, faixa etária, sexo, localização da lesão, tamanho da amostra, biomarcador investigado, prognóstico e/ou conduta terapêutica.

4. RESULTADOS

A fase 1 da pesquisa consistiu em duas etapas. Em um primeiro momento, utilizou-se os descritores “Ameloblastoma” e “Biomarkers”, totalizando 61 artigos. Em seguida, utilizou-se os descritores “Ameloblastoma” e “Pathogenesis”, resultando em um total de 144 artigos. As buscas resultaram, portanto, em um total de 205 referências bibliográficas na base de dados. No entanto, 57 artigos estavam duplicados após essas duas buscas. Após a remoção destes, 148 artigos permaneceram para análise do revisor. A revisão de texto completo foi conduzida e 44 artigos foram selecionados por preencherem os critérios de inclusão. Um fluxograma detalhando o processo de identificação, inclusão e exclusão de estudos é mostrado na **Figura 1**.

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos critérios de busca e seleção de literatura adaptados do PRISMA.



Fonte: Dados da pesquisa.

Um resumo das características descritivas dos estudos incluídos é apresentado na **Tabela 1**. Todos os estudos desta revisão foram publicados na língua inglesa, entre 2009 e 2018 e foram conduzidos em 17 países diferentes, sendo a maioria das publicações ocorrendo no Brasil (n = 10). Os estudos totalizaram 1.725 casos de AM, sendo 1.149 na mandíbula, 139 na maxila e 10 em outras localizações. No entanto, 14 (31,8%) artigos (ANDISHEH-TADBIR et al., 2016; MOGHADAM et al., 2013; BARTELS et al., 2018; ETEMAD-MOGHADAM et al., 2016; PEREIRA et al., 2015; GONZÁLES-GONZÁLES et al., 2015; JEIROODI et al., 2018; NASCIMENTO et al., 2016; OZCAN et al., 2015; PHULL et al., 2017; SOLTANI et al., 2017; SWEENEY et al., 2014; TAKEBE et al., 2017; ZHANG et al., 2009) informaram o número de amostras mas não a localização das lesões.

A idade dos pacientes nos estudos variou de 3 a 84 anos. Quanto ao sexo, 641 casos foram diagnosticados em mulheres, e 761 em homens. No entanto, 15 (33,3%) dos artigos não informaram a idade dos pacientes (ANDISHEH-TADBIR et al., 2016; BROWN et al., 2014; ETEMAD-MOGHADAM et al., 2017; GONZÁLES-GONZÁLES et al., 2015; JAAFARI-ASHKAVANDI et al., 2018; JEIROODI et al., 2018; MOGHADAM et al., 2013; NAKAO et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2016; OZCAN et al., 2015; PEREIRA et al., 2015; PEREIRA et al., 2016; PHULL et al., 2017; SWEENEY et al., 2014; ZHANG et al., 2018), e 11 (24,4%) (ANDISHEH-TADBIR et al., 2016; BROWN et al., 2014; DA SILVA et al., 2016; ETEMAD-MOGHADAM et al., 2017; GONZÁLES-GONZÁLES et al., 2015; MOGHADAM et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2016; OZCAN et al., 2015; PEREIRA et al., 2015; PHULL et al., 2017; SWEENEY et al., 2014) não informaram o sexo.

A técnica de imuno-histoquímica isoladamente (54,3%) ou associada a outras técnicas (26,1%) foi a metodologia mais adotada nos trabalhos, sendo que, em 54,3% outras lesões, como ceratocisto odontogênico (OKC), cisto radicular (CR) e cisto dentífero (DC), foram investigadas e em 34,8% foram avaliadas recidivas das lesões (**Tabela 2**). O BRAF e Ki67 foram os biomarcadores mais investigados (**Gráfico 1**).

Tabela 1 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n = 44), com ênfase em ameloblastoma (continua).

Autor (ano), País	Lesão investigada	Localização da lesão	Nº casos	Idade (Média)	Sexo	Biomarcadores	Método	Resultados
AHLEN et al. (2015), Tunísia.	AM	34 na mand. e 3 na max.	37	39 anos	F: M 16:21	Ki 67 e CD10	IHC	Correlação significativa demonstrada entre os casos de recorrências e a expressão de Ki67 e CD10.
ANDISHEH-TADBIR et al. (2016), Irã.	AM; OKC e DC	Não informado.	32	Não informado	Não informado	CD166	IHC	Superexpressão de CD166 maior em AM e OKC que nos cistos dentígeros, mas sem diferença estatística entre AM e OKC.
BARTELS et al. (2018), Alemanha.	AM e craniofariogom a.	Não informado	17	Varição de 3 a 81 anos	F:M 37:45	BRAF e FGFR	Sequenciamento de última geração	Mutações encontradas em <i>FGFR2</i> e BRAF nos AMs.
BOLOGNA-MOLIN et al. (2016), Japão.	AM	156 na mand., e 12 na max.	168	39, 2 anos	F:M 85:84	WT1	IHC, PCR, Western blot e cultivo celular.	Superexpressão de WT1 em 54, 7% das lesões.
BROWN et al. (2014), Estados Unidos.	AM e outras 10 lesões.	68 na mand. e 16 na max.	84	Não informado	Não informado	Via MAPK (BRAF, KRAS, NRAS, HRAS) e gene <i>FGFR2</i>	IHC, PCR e cultivo celular.	Mutações de <i>RAS-BRAF</i> e <i>FGFR2</i> em 88% dos casos. BRAF V600E foi a mutação mais comum, encontrada em 62% dos AMs.
BRUNNER et al. (2015), Suíça.	AM e outras 8 lesões.	17 casos na mand e 2 na max.	19	39, 2 anos.	F:M 7:12	BRAF	Sequenciamento de Sanger e PCR.	A mutação BRAFV600E foi detectada em 14 de 19 ameloblastomas.
CARREÓN-BURCIAGA et al. (2015), México e uruguai	AM	107 na mand. e 3 na max.	110	26 anos	F:M 51:60	MCM2; MCM3 e Ki-67.	IHC	Elevados índices de MCM2 e MCM3 em todas as variantes de AM.
COSTA et al., (2017), Brasil.	AM	Todos na mandíbula.	10	Varição de 20 a 51 anos.	F:M 7:3	Genes relacionados a apoptose (padrão de metilação do DNA).	qPCR, RT-PCR e metilação.	Dois genes (<i>TNFRSF25</i> e <i>BCL2L11</i>) apresentaram <i>status</i> de metilação discrepantes. Níveis mais altos de expressão <i>BCL2L11</i> foram encontrados em AM em comparação com os folículos dentários usados como controle. Não houve diferença com relação ao <i>TNFRSF25</i> .
DA SILVA et al., (2016), Brasil.	AM e carcinoma ameloblastico	19 casos na mand. e 6 na max.	25	33,8 anos.	Não informado	MMP-2 e MMP-9	IHC	Imunoexpressão elevada em todos as lesões, com imunoexpressão similar entre os grupos e maior imunomarcagem de MMP9 em AM sólidos que unicísticos.
DINIZ et al. (2017), Brasil.	AM	Mand.	13	Varição de 10 a 50 anos.	F:M 8:5	BRAF V600E	IHC e qPCR	A mutação foi encontrada em 11/13 amostras de AM.
ETEMAD-MOGHADAM et al. (2017), Irã.	AM; OKC; TOA; fibroma ameloblástico e mixoma odontogênico.	Não informado	10	Não informado	Não informado	Sindecina-1	IHC	Imunoexpressão de CD138 em todas as amostras, exceto em mixoma odontogênico, com imunoexpressão alta em 40% das amostras de AM.

Tabela 1 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n = 44), com ênfase em ameloblastoma (continuação).

FONSECA et al. (2018), Brasil.	AM	52 na mand. e 6 na max.	58	34,9 anos.	F:M 28:30	<i>FGF2</i> e <i>FGFR1</i> .	IHC	Imunoexpressão de <i>FGF2</i> em 75,9% dos casos e <i>FGF1</i> em 79,3%, e 74,1% apresentaram positividade para ambos marcadores.
FREGNANI et al. (2017), Brasil.	AM	63 na mand., e 10 na max.	73	34,7 anos.	F:M 38:35	<i>BRAF-V600E</i> , <i>CK8</i> , <i>CK6</i> , <i>p53</i> , <i>KI-67</i> , <i>Sindecan-1</i> .	IHC	A imunoexpressão do <i>BRAF-V600E</i> foi associada com a expressão de <i>CK8</i> , <i>CK16</i> , <i>PTHrP</i> e <i>p53</i> . Além disso, uma associação significativa foi observada entre a imunoexpressão de <i>BRAF</i> com a presença de recidivas, aparência radiográfica multilocular e ruptura da cortical óssea basal.
GONZÁLES-GONZÁLES et al. (2015), México e Cuba	AM	Não informado	110	Não informado	Não informado	<i>Survivina</i> , <i>Bcl-2</i> , <i>Bax</i> e <i>KI-67</i>	IHC	Imunoexpressão de <i>Survivina</i> e <i>Bcl-2</i> maior em AM convencional que unicístico. Ao passo que o índice de <i>KI-67</i> foi <i>Bax</i> , <i>KI-67</i> foi mais elevado em AM unicísticos.
GULTEKIN et al. (2018), Alemanha.	AM	55 na mand. e 21 na max.	76	44,8 anos.	F:M 28:48	<i>BRAF</i> e <i>SMO</i>	Sequenciamento de última geração.	Mutações em <i>BRAF</i> quase exclusivamente em região mandibular, e mutações em <i>SMO</i> predominantemente em região maxilar.
JAAFARI-ASHKAVANDI et al. (2018), Irã	AM; OKC; DC	13 na mand. e 2 na max.	40.	Não informado	F:M 7:8	<i>MCM3</i> e <i>KI67</i>	IHC	Maior expressão de <i>MCM3</i> e <i>KI-67</i> em AM e OKC que em cisto dentífero.
JAWAD et al. (2016), Iraque.	AM e carcinoma basocelular	33 na mand. e 4 na max.	37	35,16 anos	F:M 25:12	<i>KI-67</i> , <i>Bcl-2</i> , <i>MMP-2</i> , <i>MMP-9</i> , <i>CD31</i> , e <i>D240</i> .	IHC	A imunoexpressão de <i>MMP-2</i> foi maior nas regiões epiteliais e estromais de AM, enquanto que a imunopositividade de <i>KI-67</i> e <i>MMP-9</i> foram maiores no carcinoma.
JEIROODI et al. (2018), Irã	AM; OKC; DC	Não informado	22	Não informado	F:M 8:14	<i>Midkine</i>	IHC	A expressão maior que 50% do marcador foi observada em 52,9% dos AMs unicísticos e em 100% dos AMs convencionais.
JUURI et al., (2013), Finlândia.	AM	Mandíbula	5	42 anos.	F:M 1:4	<i>SOX2</i>	IHC	Elevada imunoexpressão de <i>SOX2</i> .

Tabela 1 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n = 44), com ênfase em ameloblastoma (continuação).

KANG et al., (2018), China	AM	71 na mand., 17 na max. e 2 na região extraóssea.	90	Variação de 26 a 69 anos.	F:M 42:48	Periostina	IHC, cultivo de células, qPCR e western blotting.	Elevada imunoposição de Periostina.
KURIOKA et al. (2017), Japão.	AM	Todos na mandíbula.	37	39,2 anos	F:M 17:20	Slug, Snail, Twist, TGF- β , e E-caderina.	IHC e Western blotting.	Imunoposição de Slug, Snail, Twist e TGF- β em todos os casos, sendo dupla marcação Slug, Snail, Twist e TGF- β elevada onde houve baixa imunoposição de E-caderina.
KURPPA et al. (2014), Finlândia.	AM	Todos na mandíbula	24	Variação de 14 a 84 anos.	F:M 9:15	Receptores ERBB	IHC, cultivo celular, western blotting e qPCR	Elevada imunoposição de EGFR e ERBB4.
LAPTHANASU PKUL et al. (2018), Tailândia.	AM e OKC	Todos na mandíbula	20	30 anos	F:M 7:13	PcG (Bmi-1; Anel 1b; Mel-18; Ezh2; Suz12).	IHC	Em AM, quase todas as proteínas PcG apresentaram um padrão de expressão similar de moderado a forte nas células periféricas e nas células escamosas metaplásicas.
LI et al. (2017,) China e Japão.	AM, OKC e CD.	32 na mand. e 2 na max.	34	Variação de 11 a 83 anos	F:M 9:24	Glicosaminoglicanos, principalmente Sulfato de condrotina A (CS-A).	IHC	Maior expressão de CS-A em AM que em OKC e CD.
MARTÍNEZ et al. (2017), México.	AM e Carcinoma Ameloblástico	9 na mand., e 6 na max.	15	Variação de 11 a 58 anos.	F:M 6:9	CK 5,7,8,14 e 19; Ki-67; p53; p63; CD138 (Syndecan-1) e E-caderina e β -catenina.	IHC	Todos os casos foram positivos para CKs 5, 14 e 19, mas negativos para CKs 7 e 8. Imunopositividade de Ki-67 e p53 foi maior no carcinoma. CD138 foi principalmente expresso em células periféricas de AM, com uma fraca imunoposição nas áreas centrais, enquanto que era positivo na maioria das áreas do carcinoma. E-caderina e β -catenina foram fracamente positivos em AM e no carcinoma.
MOGHADAM et al. (2013), Irã.	AM; OKC e DC	Não informado	6	Não informado	Não informado	P63	IHC	Imunoposição vista em todas as lesões. Em AM, a marcação foi intensamente positiva nas células periféricas.
MONTEZUMA et al. (2018), Brasil.	AM	56 na mand. e 6 na max.	63	31 anos.	F:M 32:31	COX 2, CD34 e BRAF-V600E	IHC	A imunoposição de COX 2 foi significativamente associada a um maior número de recorrências e à positividade de BRAF V600E.

Tabela 1 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n = 44), com ênfase em ameloblastoma (continuação).

PEREIRA et al. (2016), Brasil.	AM; DC e CR.	Todos na mand.	8	Não informado	F:M 4:4	BRAFV600E	IHC, sequenciamento de Sanger e qPCR	A mutação BRAFV600E foi observada em todas as amostras de AM.
PHULL et al. (2017), Índia.	AM; OKC e CR.	Não informado	30	Não informado	Não informado	BCL-2	IHC	Imunoexpressão positiva em todas as lesões, com maior imunomarcação em presença de inflamação no tecido conjuntivo.
SAFADI et al. (2016), Jordânia	AM e Carcinoma Ameloblástico	Todos na mand.	24	Varição de 13 a 60 anos	F:M 15:9	CK6, CK8, CK16, CK17, CK19, maspina, syndecan-1, a-SMA e Ki-67	IHC	Não houve diferença significativa de CK6, CK8, CK16, CK17, CK18, CK19, maspina ou syndecan-1 entre os grupos estudados. Ki-67 foi mais expresso no carcinoma que no AM.
SIAR et al. (2015), Malásia	AM	45 na mand., 3 na max. e 2 extraósseos.	50	36,5 anos	F:M 22:28	Podoplanina, E-caderina, β -catenina e CD44v6	IHC	Imunoexpressão de todos os marcadores nas lesões. Podoplanina, β -catenina e CD44v6 apresentaram regulação positiva nas frentes invasivas do tumor em lesões recorrentes e em lesões primárias.
SILVA et al. (2016), Brasil	AM	Todos na mand.	17	30,36 anos	F:M 5:6 *	CD90 e P75NTR	IHC	Maior imunomarcação de CD90 nas células estromais em AM sólido que Am unicísticos, e imunomarcação nuclear de P75NTR observada em todas as amostras de AMs.
SOLTANI et al., 2017, Irã.	AM	Não relatado	19	Varição de 13 a 60 anos	F:M 7:12	BRAF	Extração de DNA e PCR	Total de 12 dos casos (63%) apresentou mutação do BRAF V600E.
SWEENEY et al. (2014), Estados Unidos e Japão.	AM	Não informado	28	Não informado	Não informado	BRAF e SMO	PCR e técnicas de sequenciamento.	Mutações em SMO em 39% dos casos, e em BRAF em 46% dos casos.
TAKEBE et al. (2017), Japão.	AM	Não relatado	35	42 anos	F:M 14:21	CCN 2, BMP4, TGF- β , Ki-67 e RANKL	IHC	Interações parênquima-estroma em ameloblastoma induziram fibrose estromal por secretar CCN2. Nenhum ou baixos níveis de CCN2 foram expressos em estroma do tipo mixoide. Nesse tipo, prevaleceram TGF- β e BMP4, que estimularam a osteoclastogênese promovendo expressão de RANKL e CD68 em osteoclastos e células precursoras.

Tabela 1 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n = 44), com ênfase em ameloblastoma (conclusão).

ZHANG et al. (2009), China.	AM, OKC e Carcinoma Ameloblástico	Não informado	69	31,6 anos	F:M 24:45	RECK e MMP2	IHC e RT PCR	Reduzida expressão de RECK e elevada expressão de MMP2 nas lesões.
ZHANG et al. (2018), China.	AM	Todos na mand.	48	Não informado	F:M 21:27	TP-53 e IL-1 α	IHC	Elevada imunoexpressão de IL-1 α e TP53 em AM unicísticos, sendo esses associados com a eficácia do tratamento de marsupialização.

AM : Ameloblastoma; OKC: Ceratocisto Odontogênico; IHC: Imuno-histoquímica; DC: Cisto Dentífero; CR: Cisto Radicular; Mand.:Mandíbula; Max.:Maxila; PCR: Proteína C-Reativa; TOA: Tumor Odontogênico Adenomatóide.

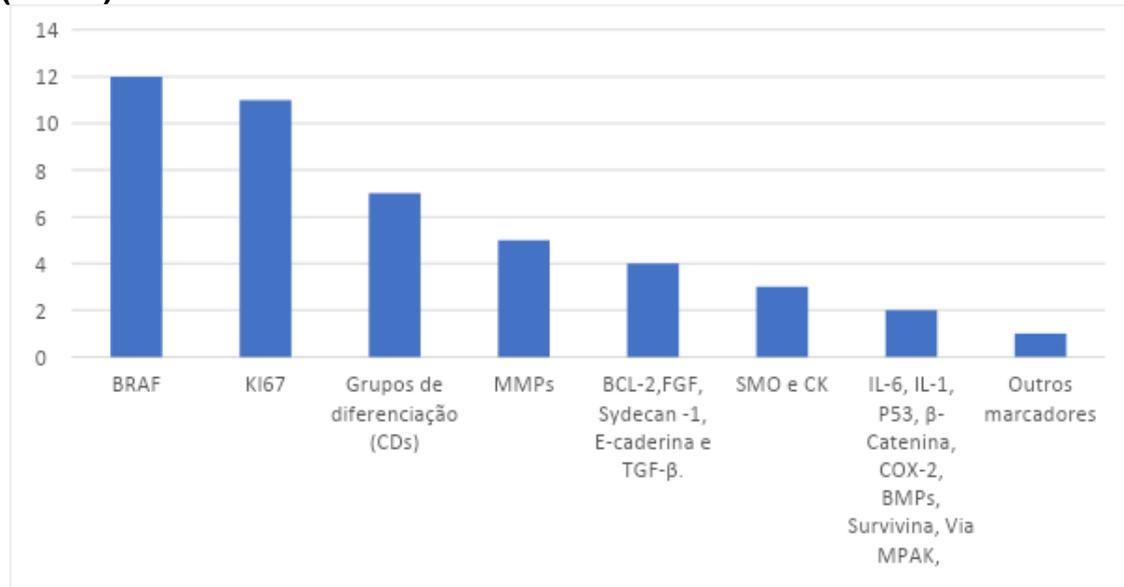
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2 - Análise descritiva dos estudos segundo a metodologia adotada, análise de outras lesões e avaliação de recidivas (n= 44).

	Nº DE ARTIGOS	%
MÉTODO ADOTADO NOS ARTIGOS		
IMUNOHISTOQUÍMICA	25	56,8
IMUNOHISTOQUÍMICA + OUTRAS TÉCNICAS	11	25,4
OUTRAS TÉCNICAS	08	17,8
INVESTIGAÇÃO DE OUTRAS LESÕES		
SIM	25	56,8
NAO	19	43,2
AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE RECIDIVAS		
SIM	15	34,0
NAO	02	6,0
NÃO RELATADO	27	60,0
TOTAL	44	100

Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 1. Biomarcadores mais investigados em AM segundo os estudos (n = 44).



Fonte: Dados da pesquisa.

5. DISCUSSÃO

O AM é um tumor benigno, porém localmente agressivo, que acomete principalmente a mandíbula e possui características infiltrativas, sendo comuns recidivas mesmo após tratamento cirúrgico. A base biomolecular e genética desse tumor ainda não está elucidada (FREGNANI et al., 2017). Por isso, o tumor é alvo de inúmeros estudos com o objetivo de compreender o seu comportamento biológico, estabelecer relações clínicas e propor possíveis terapias direcionadas (FREGNANI et al., 2017; BURCIGUE et al., 2015; KANG et al., 2018; BARTELS et al., 2018).

Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura acerca dos marcadores biológicos achados em AM, a fim de compreender a patogênese e as características clínicas do tumor. O primeiro achado de importância desta revisão é atualidade do tema. Com efeito, dos 44 artigos incluídos na revisão, 42 (95,6%) foram publicados nos últimos cinco anos. Esse dado mostra a relevância que o assunto tem adquirido recentemente. Outro achado interessante é que o Brasil foi o país em que houve o maior número de publicações nesta revisão (um total de 10 artigos), significando o avanço das pesquisas sobre esse tema no país.

Do total de 1.725 casos de AM relatados, 1.149 foram localizados na mandíbula. Além disso, nos estudos, a idade variou de 3 a 84 anos, não havendo predileção por sexo - tendo uma distribuição relativamente equivalente entre homens e mulheres. Esses dados estão de acordo com a literatura, segundo a qual o AM não tem preferência por sexo, ocorrem na faixa etária entre 8 e 92 anos, e são de localização mais frequente na mandíbula, numa frequência de aproximadamente 80% de localização mandíbula (EL-NAGGAR et al., 2017; JEIRONDI et al., 2018; FREGNANI et al., 2017; SILVA et al., 2016).

Com relação aos marcadores biológicos, foi evidenciado, na presente revisão, que são vários os marcadores estudados em AM, sendo o BRAF, o marcador de proliferação Ki67, CDs e as MMPs os mais pesquisados.

O *BRAF* é um gene que faz parte da família de proteínas RAF, e que atua na via MPAK, regulando diversos mecanismos celulares, tais como diferenciação celular, apoptose, crescimento e proliferação celular (CANTWELL-DORRIS et al., 2011) sendo o marcador mais investigado (12 artigos). Quando há uma substituição de Valina (V) por ácido glutâmico (E) no códon 600, tem-se o gene mutado *BRAFV600E* (POLLOCK et al., 2003), sendo que sua ativação em AM leva a uma

desregulação do ciclo celular por meio do aumento da expressão de ciclina D1, causando danos ao DNA e gerando, por sua vez, respostas a estes danos. Um descontrole dessa resposta leva a um acúmulo de mutações e, conseqüentemente, ao aumento de crescimento celular e maior chance de invasividade do tumor (DINIZ et al., 2017).

Esta mutação é a mais frequente em AM (BROWN et al., 2014; SOLTANI et al., 2017; PEREIRA et al., 2016) e sua presença foi associada a características mais agressivas do tumor, tais como recidivas, menor taxa de sobrevida livre da doença, aparência radiográfica multilocular e ruptura da base cortical óssea (MONTEZUMA et al. 2018; FREGNANI et al., 2017). Foi visto também que a mutação foi mais presente nos tumores localizados na mandíbula, sugerindo que há vias de sinalização diferentes no desenvolvimento do tumor (GULTEKIN et al., 2018; SOLTANI et al., 2017; BOWN et al., 2014).

Esses achados indicam que terapia direcionada ao gene *BRAFV600E* pode ser uma possibilidade clínica, visto que o tratamento cirúrgico gera grandes deformidades para o paciente e uma terapia conservadora poderia minimizar os danos. Análise *in vitro* com um inibidor de *BRAF* evidenciou que a proliferação e a ativação da via MAPK foram potentemente inibidas (BROWN et al., 2014), sendo as terapias neoadjuvantes com inibidores combinados BRAF / MEK uma potencial forma de tratamento (GULTEKIN et al., 2018). Dada a importância desse biomarcador no AM, fazem-se necessários mais estudos que visem a uma terapia direcionada, de modo que resultados mais conclusivos sejam encontrados.

Outro marcador observado com frequência nos estudos analisados é o Ki67. Este é um dos principais marcadores de proliferação celular, bastante utilizado no estudo de neoplasias, inclusive AM e outros tumores odontogênicos (AHLEM et al., 2015). Por estar presente em todas as fases do ciclo celular e ausente em células quiescentes, sua análise é um método confiável para análise de proliferação celular (CANTO et al., 2016). Nesta revisão, o Ki67 foi alvo de estudo de 11 artigos, sendo também um importante marcador de tumores odontogênicos, especialmente de AM, sendo a maioria positivos para essa proteína (OLIMID et al., 2014; JAAFARI-ASHKAVANDI et al., 2018). Além disso, a proliferação celular avaliada por Ki67 é maior em tumores recorrentes (AHLEM et al., 2015). Em AM unicísticos, a destruição óssea do tumor, bem como seu comportamento agressivo, foram associados a um índice elevado de Ki67 (GONZÁLES-GONZÁLES et al., 2015). Esses dados sugerem

que uma intensa atividade de Ki67 em AM pode estar associada ao maior crescimento do tumor, bem como ao seu grau de agressividade.

Grupos de Diferenciação (CDs, do inglês: *Cluster of Differentiation*) são moléculas – antígenos – que se expressam na superfície de células específicas que as identificam e têm funções diversas. Nesta revisão, CDs foram analisados em AM em 7 artigos e parecem desempenhar diferentes funções no desenvolvimento do tumor. A marcação de CD 90, um importante marcador de células-tronco mesenquimais e que desempenha um importante papel na interação estroma-tumor, foi observada em amostras de AM, sendo que a imunexpressão no estroma foi maior em AM convencional do que em unicísticos (SILVA et al., 2016). O CD44V6E, juntamente com a expressão de outras moléculas, como Podoplanina e β -Catenina, apresentou regulação positiva em casos invasivos de AM recorrente, o que sugere uma função reguladora dessas moléculas no processo de invasividade do tumor (SIAR et al., 2015).

Outro marcador evidenciado foi CD166, do qual a imunomarcação foi vista em 76,5% das amostras de AM convencional, e em 73,5% das amostras de AM unicístico, o que indica uma participação de tal marcador na invasividade do tumor (ANDISHEH-TADBIR, 2016). CD138, uma proteína que participa de diversas atividades celulares, incluindo migração, diferenciação, organização do citoesqueleto e sinalização do fator de crescimento, pode desempenhar um papel na patogênese da maioria dos tumores odontogênicos, inclusive AM (ETEMAD-MOGHADAM et al., 2016). Além disso, parece ser mais proeminente neste que em outras lesões (OZCAN et al., 2015). Esses dados evidenciam a importância desses grupos moleculares no entendimento da patogênese do AM.

As Metaloproteinases de Matriz (MMPs) são enzimas produzidas por várias células e que têm a função de degradar a matriz extracelular. Entre as MMPs, as mais estudadas nos tumores odontogênicos são a MMP-2 e a MMP-9, pois essas enzimas têm sido associadas ao comportamento agressivo de várias lesões, inclusive AM (DA SILVA et al; CANTO et al., 2016). Jawad et al., 2016, compararam amostras de AM e carcinoma basocelular, e viram que houve uma acentuada semelhança comportamental entre os tumores na análise imuno-histoquímica de MMP-2 e MMP-9. Em comparação com OKC, houve uma maior expressão de MMP-2 em AM (ZHANG et al., 2009). Esses dados sugerem a importância das MMPs no comportamento do tumor. Assim, elas podem estar envolvidas no crescimento e no processo de

destruição óssea e invasividade do AM, contribuindo assim para uma maior agressividade deste tumor.

Outros biomarcadores foram estudados, mas com menor proporção na revisão. Entre esses marcadores, BCL-2, FGF, Sydecin -1, E-caderina e TGF- β estiveram presente em quatro estudos cada, seguido de SMO e Citoqueratinas (CK), presente em três artigos cada. IL-6, IL-1, P53, β -Catenina, COX-2, BMPs, Survivina e MCMs estiveram presentes, cada um, em três estudos. Outros marcadores também encontrados foram: CCN2; MIDKINE; P75NTR; RANKL; EGFR; CICLINA D1; contudo, cada um desses marcadores foi estudado em apenas um artigo cada. Tal variação de biomarcadores investigados em AM evidencia a variabilidade do tema e a não elucidação clara da patobiologia desse tumor, sendo alvo de várias pesquisas na atualidade. Desse modo, são importantes estudos mais específicos no tocante aos biomarcadores ainda pouco estudados.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se que os principais marcadores associados ao AM são BRAF, Ki67, CDs e MMPs. BRAF e Ki67 estão associados ao processo de proliferação celular, podendo direcionar o comportamento clínico dessas lesões. Os CDs estão possivelmente envolvidos na proliferação celular, progressão tumoral e recorrência, o que sugere função reguladora dessas moléculas no processo de invasividade do tumor. Já as MMPs participam do processo de invasão e recorrência, estando associadas ao comportamento biológico do AM. Dessa forma, o estudo desses marcadores em lesões agressivas é importante e contribui para um diagnóstico mais acurado e para um melhor prognóstico do paciente, podendo direcionar a terapia de forma mais adequada.

7. REFERÊNCIAS

AHLEN, B.; WIDED, A.; AMANI, L. et al. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases**, v.132, p. 275-279, 2015.

ANDISHEH-TADBIR, A.; GORGIZADEH, A. CD166 expression in dentigerous cyst, keratocystic odontogenic tumor and ameloblastoma. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v.8(3), p. 236-240, 2016.

AU, S.W.; LI, K.Y.; CHOI, W.S.; SU, Y.X. Risk factors for recurrence of ameloblastoma: a long-term follow-up retrospective study, **International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, 2019.

BARTELS, S. B.; ADISA, A.; ALADELUSI, T. et al. Molecular defects in BRAF wild-type ameloblastomas and craniopharyngiomas—differences in mutation profiles in epithelial-derived oropharyngeal neoplasms. **Virchows Arch**, v.472, p. 1055–1059, 2018.

BOLOGNA-MOLINA, R.; TAKEDA, Y.; KUGA, T. et al. Expression of Wilms' tumor 1 (WT1) in ameloblastomas. **Journal of Oral Science**, v. 58, p. 407-413, 2016.

BROWN, N.A.; ROLLAND, D.; McHUGH, J. B. et al. Activating FGFR2–RAS– BRAF Mutations in Ameloblastoma. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 21, p. 5517-5526, 2014.

BRUNNER, P.; BIHL, M.; JUNDT, G. et al. BRAF p.V600E mutations are not unique to ameloblastoma and are shared by other odontogenic tumors with ameloblastic morphology. **Oral Oncology**, v.51, p. 77–78 2015.

CARREÓN-BURCIAGA, R.; GONZÁLES-GONZÁLES, R.; FRECHERO-MOLINA, N. et al. Immunoexpression of Ki-67, MCM2, and MCM3 in Ameloblastoma and Ameloblastic Carcinoma and Their Correlations with Clinical and Histopathological Patterns. **Disease Markers**, 2015.

CANTO, A. M.; ROZATTO, J. R.; SCHUSSEL, J. L. et al. Immunohistochemical biomarkers in ameloblastomas. **Acta odontologica scandinavica**, 2016.

COSTA, S. F. S. et al. DNA methylation pattern of apoptosis-related genes in ameloblastoma. **Oral Diseases**, v. 23, p. 779–783, 2017.

DA SILVA, A. D.; SAUDADES, A. W.; OTERO, M. I. et al. Ameloblastic neoplasia spectrum: a cross-sectional study of MMPS expression and proliferative activity. **Oral and maxillofacial pathology**, v. 121, Abril, 2016.

DE VICENTE, J.C. et al. Immunohistochemical comparative study of the odontogenic

keratocysts and other odontogenic lesions. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal.**, v.15, n.5, p.709-715, 2010.

DINIZ, M. G. et al. DNA damage response activation and cell cycle dysregulation in infiltrative ameloblastomas: A proposed model for ameloblastoma tumor evolution. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 102, p. 391–395, 2017.

EL-NAGGAR, A. K.; CHAN, J. K. C.; GRANDIS, J. R.; TAKATA, T.; SLOOTWEG, P. J. (EDS): Who Classification of Head and Neck Tumours (4th edition). IARC: Lyon, 2017.

ETEMAD-MOGHADAM, S.; ALAEDDINI, M. A comparative study of syndecan-1 expression in different odontogenic tumors. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research** v. 7, p. 23–26, 2017.

FONSECA, F. P.; BENITES, B.M.; SOARES, C. D. et al. Prognostic importance of FGF2 and FGFR1 expression for patients affected by ameloblastoma. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v.47, p. 417–424, 2018.

FREGNANI, E. R.; ALMEIDA, O. P.; FONSECA, F. P. et al. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma aggressiveness. **John Wiley & Sons Ltd, Histopathology**, v. 70, p. 473–484, 2016.

GONZÁLES-GONZÁLES R.; FRECHERO-MOLINA, N.; RODRIGUEZ-SALAZAR, S. et al. Immunohistochemical Expression of Survivin and Its Relationship with Cell Apoptosis and Proliferation in Ameloblastomas. **Disease Markers**, 2015.

GÜLTEKIN, S. E; AZIZ, R.; HEYDT, C. et al. The landscape of genetic alterations in ameloblastomas relates to clinical features. **Virchows Archiv**, v.472. p. 807–814, 2018.

JAAFARI-ASHKAVANDI, Z.; MEHRANMEHR, F.; ROOSTA, E. MCM3 and Ki67 proliferation markers in odontogenic cysts and ameloblastoma. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 9, p. 47-50, 2018.

JAWAD, S. N.; ABDULLAH, B. H. Ameloblastoma vs basal cell carcinoma: an immunohistochemical comparison. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 25, p. 79–84, 2016.

JEIROODI, N.; BAGHERPOUR, M.; ZARE, R. et al. Evaluation of Midkine Expression in Dentigerous Cysts, Odontogenic Keratocysts and Different Types of Ameloblastoma. **Turkish Journal of Pathology**, v. 34, n. 2, p. 158-164, 2018.

JUURI, E.; ISAKSSON, S.; JUSSILA, M. et al. Expression of the stem cell marker, SOX2, in ameloblastoma and dental epithelium. **European Journal of Oral Sciences**, v. 121, p. 509–516, 2013.

KANG, Y.; LIU, J.; ZHANG, Y. et al. Upregulation of Periostin expression in the pathogenesis of ameloblastoma. **Pathology - Research and Practice**, 2018.

KURIOKA, K.; WATO, M.; ISEKI, T. et al. Differential expression of the epithelial mesenchymal transition factors Snail, Slug, Twist, TGF- β , and E-cadherin in ameloblastoma. **Medical Molecular Morphology**, v.50, p. 68–75, 2017.

KURPPA, K. J.; CATÓN, J.; MORGAN, P. R. et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. **Journal of Pathology**, v. 232, p. 492–498, 2014.

LAPTHANASUPKUL, P.; JUENG SOMJIT, R.; POOMSAWAT, S. et al. Expression profile of polycomb group proteins in odontogenic keratocyst and ameloblastoma. **Acta Histochemica**, v. 120, p. 215–220, 2018.

LI, X.; KURITA, H.; XIAO, T. et al. Potential involvement of chondroitin sulfate A in the pathogenesis of ameloblastoma. **Acta Histochemica**, v. 119, p. 439–445, 2017.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, M.; MOSQUEDA-TAYLOR, A.; PIRES, F. R. et al. Comparative histological and immunohistochemical study of ameloblastomas and ameloblastic carcinomas. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v.22, n. 3, p. 324-332, maio, 2017.

MATOS, F.R. et al. Expression of MMPs, angiogenic and proliferation cell markers in odontogenic tumors. **J Bras Patol Med Lab**, v. 48, n. 5, p. 375-381, 2012.

MOGHADAM, S. A. et al. Immunohistochemical Analysis of P63 Expression in Odontogenic Lesions. **BioMed Research International**, 2013.

MONTEZUMA, M. A. P.; FONSECA, F. P.; BENITES, B. M. et al. COX-2 as a determinant of lower disease-free survival for patients affected by ameloblastoma. **Pathology - Research and Practice**, v. 214, p. 907–913, 2018.

NAGI, R.; SAHU, S.; RAKESH, N. Molecular and genetic aspects in the etiopathogenesis of ameloblastoma: An update. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 20, n.3, p. 497-504, 2016.

NAKAO, Y.; MITSUAYASU, T.; KAWANO, S. et al. Fibroblast growth factors 7 and 10 are involved in ameloblastoma proliferation via the mitogen-activated protein kinase pathway. **International journal of oncology**, v. 43, p. 1377-1384, 2013.

NASCIMENTO, M. A. B.; NONAKA, C. F. W.; BARBOZA, C. A. G. et al. Immunoexpression of BMP-2 and BMP-4 and their receptors, BMPR-IA and BMPR-II, in ameloblastomas and adenomatoid odontogenic tumors. **Archives of Oral Biology**, v. 73, p. 223–229, 2017.

NEVES-SILVA, R.; FONSECA, F. P.; PONTES, H. A. R. et al. Tissue microarray use for immunohistochemical study of ameloblastoma. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, p. 704–711, 2016.

OLIMID, D. A.; FLORESCU, A. M.; CERNEA, D. et al. The evaluation of p16 and Ki67 immunoexpression in ameloblastomas. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 55, n.2, p. 363–367, 2014.

ÖZCAN, A.; YAVAN, İ.; GÜNHAN, Ö. Immunohistochemical Characteristics of Cystic Odontogenic Lesions: A Comparative Study. **Turkish Journal of Pathology**, v.31, p.104-110, Turquia, 2015.

PATIL, S.; SARODI, G. S.; SARODE, S. C. et al. Focal Adhesion Kinase Expression in Ameloblastoma: A Preliminary Observational Study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n.6, p. 47-50, 2017.

PEREIRA, N. B. et al. Nuclear localization of epidermal growth factor receptor (EGFR) in ameloblastomas. **Oncotarget**, v. 6, p. 9679-9685, 2015.

PEREIRA, N.B.; PEREIRA, K. M. A.; COURA, B. P. et al. BRAFV600E mutation in the diagnosis of unicystic ameloblastoma, **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, p. 780–785, 2016.

PHULL, K.; METGUD, R.; PATEL, S. A study of the distribution of B-cell lymphoma/leukemia-2 in odontogenic cyst and tumors: Histochemical study. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 13, p. 570-575, 2017.

SAFADI, R. A.; QUDA, B. F.; HAMMAD, H. M. Immunohistochemical expression of K6, K8, K16, K17, K19, maspin, syndecan-1 (CD138), α -SMA, and Ki-67 in ameloblastoma and ameloblastic carcinoma: diagnostic and prognostic correlations. **Oral and maxillofacial pathology**, v. 121, n. 4, p. 402-411, 2016.

SCHEPER M.A. et al. Expression and alterations of the PTEN/AKT/mTOR pathway in ameloblastomas. **Oral Diseases**, v.14, 561–568, 2008.

SIAR, C. H.; ISHAK, I.; NG, K. H. Podoplanin, E-cadherin, b-catenin, and CD44v6 in recurrent ameloblastoma: their distribution patterns and relevance. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 44, p. 51-58, 2015.

SILVA, F. P. Y.; DIAS, A.; COELHO, C. A. et al. Expression of CD90 and P75NTR stem cell markers in ameloblastomas: a possible role in their biological behavior. **Brazilian Oral Research**, v. 30, n.1, p.109-116, 2016.

SOLTANI, M.; TABATABAIEFAR, M. A.; MOHSENFAR, Z. et al. Genetic study of the BRAF gene reveals new variants and high frequency of the V600E mutation among Iranian ameloblastoma patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 47, p. 86-90, 2017.

SWEENEY, R. T.; MCCLARY, A. C.; MYERS, B. R. et al. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. **Nature Genetics**, v. 46(7), p.722-725, 2014.

TAKEBE, Y.; TISUJIGIWA, H.; KATASE, N. et al. Parenchyma–stromal interactions induce fibrosis by secreting CCN2 and promote osteoclastogenesis by stimulating RANKL and CD68 through activated TGF- β /BMP4 in ameloblastoma. . **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 46, p. 67-75, 2017.

WRIGHT, J.M; VERED, M. Update from the 4th Edition of the World Health

Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. **Head and Neck Pathology**, v.11, p:68–77, 2017.

ZHANG, B.; ZHANG, J.; XU, Z.Y. et al. Expression of RECK and matrix metalloproteinase-2 in ameloblastoma. **BMC Cancer**, 2009.

ZHANG, X.; LIU, L.; YANG, X. et al. Expression of TP53 and IL-1a in unicystic ameloblastoma predicts the efficacy of marsupialization treatment. **Medicine**, 2018.

ZHENG, C. Y.; CAO, R.; HONG, W. S. et al. Marsupialisation for the treatment of unicystic ameloblastoma of the mandible: a long-term follow up of 116 cases. **British Journal of Oral and Maxillo facial Surgery**, 2019.