



UNIVERSIDADE CHRISTUS

CURSO DE ODONTOLOGIA

MARLON DO NASCIMENTO SILVA

**INFLUÊNCIA DA IMUNOEXPRESSÃO PARA C-JUN, C-FOS E P53 EM
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E NO PROGNÓSTICO DO
CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO DAS GLÂNDULAS SALIVARES**

FORTALEZA

2026

MARLON DO NASCIMENTO SILVA

INFLUÊNCIA DA IMUNOEXPRESSÃO PARA C-JUN, C-FOS E P53 EM
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E NO PROGNÓSTICO DO
CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade Christus, como requisito
parcial para a obtenção do título de bacharel
em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de
Barros Silva

FORTALEZA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S586i Silva, Marlon do Nascimento.
Influência da imunexpressão para c-Jun, c-Fos e p53 em
características clínico-patológicas e no prognóstico do carcinoma
adenóide cístico das glândulas salivares / Marlon do Nascimento
Silva. - 2026.
35 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Christus - Unichristus, Curso de Odontologia,
Fortaleza, 2026.
Orientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.

1. Carcinoma adenóide cístico. 2. c-Jun. 3. c-Fos. 4. p53. I.
Titulo.

CDD 617.6

MARLON DO NASCIMENTO SILVA

INFLUÊNCIA DA IMUNOEXPRESSION PARA C-JUN, C-FOS E P53 EM
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E NO PROGNÓSTICO DO
CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade Christus, como requisito
parcial para a obtenção do título de bacharel
em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de
Barros Silva

Aprovado em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva (Orientador)
Universidade Christus.

Profa. Dra. Dayrine Silveira de Paula (Examinadora)
Universidade Christus.

Profa. Ma. Gabriella Alves Julião Costa (Examinadora)
Universidade Christus.

RESUMO

Introdução: O carcinoma adenoide cístico (CAC) é a segunda neoplasia maligna mais frequente das glândulas salivares, apresentando baixa sobrevida quando comparado a outras neoplasias salivares e patogênese ainda não completamente elucidada. Dentre os mecanismos moleculares potencialmente envolvidos em sua tumorigênese a Proteína Ativadora 1 (AP-1) é um heterodímero formado por duas proteínas, c-Jun e c-Fos, que atuam como fatores de transcrição e proliferação celular, estando associada a inúmeros cânceres que também não são fortemente associados a agentes exógenos. **Objetivo:** Avaliar a influência da imunexpressão para c-Jun e c-Fos nos subtipos histológicos, perfil clínico-patológico e prognóstico de pacientes com CAC de glândulas salivares. **Metodologia:** Foram avaliados 24 CAC diagnosticados e tratados no Instituto do Câncer do Ceará sendo coletados dados clínico-patológicos e blocos parafinados de biópsias excisionais para análise imuno-histoquímica. As amostras foram submetidas a reação de imuno-histoquímica para c-Jun, c-Fos e p53, dez campos de cada padrão histológico (cribriforme, tubular e sólido) foram fotografados para contagem percentual de células marcadas e as médias dos 30 campos foram considerados para avaliação com demais variáveis clínico-patológicas. Teste de Kruskal-Wallis e Friedman/Dunn, qui-quadrado e exato de Fisher, Log-Rank Mantel-Cox e regressão de Cox foram utilizados (SPSS v20.0, $p < 0.05$). **Resultados:** Foram avaliados 24 casos de CAC de glândulas salivares, o padrão histológico predominante foi o cribriforme (58,3%), associado a melhor prognóstico. A análise imuno-histoquímica demonstrou elevada expressão de c-Jun, c-Fos e p53, sem diferença entre os padrões histológicos, porém com maior expressão de c-Fos em relação ao c-Jun ($p < 0,05$). Houve correlação positiva significativa entre c-Jun e p53, especialmente no padrão sólido ($r=0,975$; $p=0,005$). A sobrevida global em 12 anos foi de 54,2%, sendo associada favoravelmente ao padrão cribriforme, à presença de cápsula tumoral e à maior expressão de c-Jun ($>40\%$). Na análise multivariada, apenas o padrão cribriforme permaneceu como fator prognóstico independente ($p=0,022$). **Conclusão:** O CAC das glândulas salivares apresenta uma alta expressão de c-Jun e c-Fos, há um desbalanceio na expressão dessas proteínas, com maior presença de C-Fos, e a correlação entre c-Jun e p53 no padrão sólido, o mais agressivo, c-Jun se mostra como potencial marcador para sobrevida global, mas o padrão cribriforme ainda é o preditor de prognóstico mais importante.

Palavras-chaves: Carcinoma adenoide cístico; c-Jun; c-Fos; P53.

ABSTRACT

Introduction: Adenoid cystic carcinoma (ACC) is the second most frequent malignant neoplasm of the salivary glands, characterized by lower survival rates compared to other tumors and an uncertain pathogenesis. Activator Protein-1 (AP-1) is a heterodimer composed of c-Jun and c-Fos proteins, which act as transcription factors involved in cell proliferation and are associated with several cancers not strongly linked to exogenous agents. **Objective:** To evaluate the influence of c-Jun and c-Fos immunoreexpression on histological subtypes, clinicopathological profile, and prognosis of patients with salivary gland ACC. **Methodology:** A total of 24 ACC cases diagnosed and treated at Instituto do Câncer do Ceará were included. Clinicopathological data and paraffin blocks from excisional biopsies were retrieved. Samples were submitted to immunohistochemical analysis for c-Jun, c-Fos, p53, and Ki-67. Ten fields from each histological pattern (cribriform, tubular, and solid) were photographed for quantitative analysis, and the mean of 30 fields was used for correlation with clinicopathological variables. Statistical analyses included Kruskal–Wallis and Friedman/Dunn tests, chi-square and Fisher’s exact tests, Log-Rank (Mantel–Cox), and Cox regression (SPSS v20.0, $p < 0.05$). **Results:** Twenty-four cases of ACC of the salivary glands were analyzed, the cribriform pattern was the most frequent histological subtype (58.3%) and was associated with better prognosis. Immunohistochemical analysis revealed high expression of c-Jun, c-Fos, and p53, with no significant differences among histological patterns; c-Fos expression was significantly higher than c-Jun ($p < 0.05$). A significant positive correlation between c-Jun and p53 was observed, particularly in the solid pattern ($r = 0.975$; $p = 0.005$). The 12-year OS was 54.2%, and was positively associated with the cribriform pattern, presence of tumor capsule, and higher c-Jun expression ($> 40\%$). In multivariate analysis, the cribriform pattern remained an independent prognostic factor ($p = 0.022$). **Conclusion:** ACC of the salivary glands shows high expression of c-Jun and c-Fos, with an imbalance characterized by the predominance of c-Fos. The correlation between c-Jun and p53 in the solid pattern, the most aggressive subtype, suggests dysregulation of this pathway. Additionally, c-Jun appears as a potential marker for overall survival, although the cribriform pattern remains the most important prognostic predictor.

Keywords: Adenoid cystic carcinoma; c-Jun; c-Fos; P53.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	OBJETIVOS	09
2.1	Objetivo Geral	09
2.2	Objetivos Específicos	09
3	REFERENCIAL TEÓRICO	10
4	METODOLOGIA	14
4.1	Desenho do Estudo	14
4.2	Delineamento amostral	14
4.3	CrITÉrios de inclusão e exclusão e coleta de dados	14
4.4	Coleta de dados sociodemográficos e clínicos	15
4.5	Processamento Imuno-histoquímico	15
4.6	Análise imuno-histoquímica	16
4.7	Análise estatística	16
5	RESULTADOS	17
5.1	Perfil clínico de pacientes com CAC de glândulas salivares	17
5.2	Perfil de imunoexpressão para c-Jun, c-Fos e P53 em pacientes com CAC de glândula salivares	18
5.3	Correlao entre a imunoexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 em CAC de glândulas salivares	20
5.4	Influência de características clínico-patológicas na imunoexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 em CAC de glândulas salivares	21
5.5	Influência de perfil clínico-patológicas e da imunoexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 na sobrevida global de pacientes com CAC de glândulas salivares ...	23
6	DISCUSSÃO	26
7	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30
	ANEXOS	34

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que se caracteriza por um crescimento anormal e desordenado de células ocasionadas pela intensa proliferação celular alterações genéticas que afetam o ciclo celular, levando a mitoses atípicas e à perda dos mecanismos reguladores que normalmente garantem a normalidade podendo ter causas multifatoriais, dentre elas fatores genéticos, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, exposição exacerbada ao sol, e interação com agentes químicos, radiação ionizante (SCULLY, 2005).

Vale ressaltar que dentre os fatores externos, o tabagismo é o principal fator de risco por ser um iniciador e potencializador está fortemente associado a vários tipos de canceres como o de pulmão, orofaringe e boca pois o tabaco com suas substâncias químicas induzem a metaplasia o que conseqüentemente realiza mutações nas fitas de DNA proporcionando assim uma maior susceptibilidade a mutações tornando assim o ciclo celular propício a variações não programadas (ANDRADE *et al.*, 2019).

Além disso o cigarro está diretamente associado a redução da expressão de proteínas responsáveis por melhorar o prognóstico de carcinomas de modo geral, como é o caso das proteínas P16 e p53 (PACE *et al.*, 2012). Além de estimular o aumento da proteína KI-67, um indicador de proliferação tumoral (ALHARBI, ROUABHIA., 2016). O álcool por sua vez age como um agente potencializador, tendo em vista o aumento de radicais livres de oxigênio (MAIA, SANTOS, REIS., 2014). No entanto, uma série de tumores de cabeça e pescoço estão pobremente relacionados a esses fatores exógenos, como os tumores das glândulas salivares.

Os tumores de glândulas salivares apresentam significativa diversidade morfológica, com comportamento genômico variado e sobreposição entre entidades. Sua incidência varia de 0.4 a 13.5 por 100.000 habitantes ao ano para neoplasias benignas e 0.1 a 2.6 por 100.000 para malignas, representando apenas de 2 – 6% dos tumores de cabeça e pescoço sendo o carcinoma adenoide cístico (CAC) um tumor raro e de comportamento biológico sóbrio (FERRAROTTO *et al.*, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a influência da imunexpressão para c-Jun, c-Fos e p53 em características clínico-patológicas e no prognóstico do Carcinoma Adenóide Cístico das glândulas salivares.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil clínico-patológico de pacientes com CAC de glândulas salivares;
- Comparar o perfil de imunomarcção para c-Jun, c-Fos e p53 nos diferentes subtipos histológicos do CAC de glândulas salivares;
- Avaliar a influência da imunexpressão para c-Jun, c-Fos e p53 em características clínico-patológicas em CAC de glândulas salivares;
- Avaliar a influência da imunexpressão para c-Jun, c-Fos e p53 na sobrevida global de CAC de glândulas salivares.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O carcinoma adenoide cístico (CAC) é a principal neoplasia maligna de glândulas salivares tendo uma incidência maior em glândulas salivares maiores (43-80%) do que em menores (20-49%), sendo a localização mais frequente nas glândulas salivares maiores é a parótida, enquanto nas glândulas menores, as regiões mais comuns são o palato duro e mole, seguidas pelas mucosas jugal e o assoalho da boca (SUÁREZ *et al.*, 2016) sendo uma das características mais prevalentes a sua capacidade de invadir estruturas nervosas, conhecido como invasão perineural. Essa invasão ocorre quando as células tumorais crescem ao longo dos nervos, o que pode levar a sintomas como dor intensa, parestesia ou, em alguns casos, comprometimento funcional levando assim a um pior prognóstico, possibilitando a disseminação do tumor para outras áreas do corpo (DA SILVA *et al.*, 2023).

O Carcinoma Adenoide Cístico (CAC) corresponde à aproximadamente 10% dos tumores de glândulas salivares e apenas 1% de todos os tumores de cabeça e pescoço (SINGARAJU, Medhini *et al.* 2022), apresentando uma maior prevalência em adultos de meia idade e do sexo feminino (TASOULAS *et al.*, 2021; DANTAS *et al.*, 2015; SAHARA, *et al.*, 2021). O primeiro caso relatado de CAC de glândulas salivares, também denominado Cilindroma, devido seu padrão histológico, foi descrito em 1856 por Billroth, um importante cirurgião germânico (COCA-PELAZ *et al.*, 2015)

A etiologia do CAC não está bem definida na literatura, entretanto, (CANTÙ, 2021) ressaltou como principais fatores associados ao desenvolvimento desse tumor os seguintes tópicos: exposição à radiação ionizante, baixa ingestão de vitamina C e mulheres previamente tratadas para câncer de mama.

Apesar de ser mais comum em glândulas salivares, também pode ter sua origem em outras glândulas secretoras como em esôfago, mama, próstata e colo uterino (SUTON, Petar; LUKSIC, I. 2021 e COCA-PELAZ *et al.*, 2015).

Seus sinais e sintomas são variáveis visto que dependem do sítio anatômico de envolvimento, podendo ter duração variando entre meses e anos. Frente a essa ausência de aspectos clínicos patognomônicos, seu diagnóstico geralmente é estabelecido de maneira tardia e o paciente apresenta um estágio avançado da doença quando busca tratamento (SUTON, Petar; LUKSIC, I. 2021 e SAHARA, Sosuke; HERZOG, Alexandra E.; NÖR, Jacques E. 2021).

Histologicamente, o carcinoma adenoide cístico é uma neoplasia composta por uma mistura de células mioepiteliais e ductais, apresentando três padrões

histopatológicos principais: tubular, cribriforme e sólido. Normalmente, observa-se uma combinação desses padrões, e a classificação é baseada no padrão predominante. Padrão tubular, caracterizado por células neoplásicas organizadas em pequenos ductos ou túbulos, imersos em um estroma hialinizado. O lúmen pode ser delimitado por uma ou várias camadas de células, incluindo tanto células ductais quanto mioepiteliais.

O padrão cribriforme, embora infiltrativo ainda é menos agressivo que o padrão sólido e o mais comum entre os subtipos do CAC caracterizado por ilhas de células epiteliais basaloides que contêm múltiplos espaços cilíndricos, semelhantes a cistos, com uma aparência reminiscentes a “queijo suíço”, os espaços costumam conter material mucoide levemente basofílico ou hialinizado, as células neoplásicas são pequenas, cuboides, com núcleo basofílico e citoplasma escasso, e a atividade mitótica é rara. Padrão sólido, dentre os três padrões é o mais agressivo e associado a um prognóstico desfavorável. Composto por grandes ilhas ou lençóis celulares que mostram pouca tendência à formação de ductos ou cistos. Este padrão é caracterizado por pleomorfismo celular, maior atividade mitótica e focos centrais de necrose nas ilhas neoplásicas (NEVILLE *et al.*, 2016; COCA-PELAZ *et al.* 2015).

O tipo histológico do tumor tem sido considerado um importante preditor do comportamento biológico da condição, influenciando no seu prognóstico e, conseqüentemente, no manejo clínico. Os padrões cribriforme e tubular são frequentemente associados a tumores menos agressivos, enquanto o padrão sólido está associado ao mais agressivo, com presença de maior pleomorfismo celular, mitoses e focos necróticos (DA CRUZ PEREZ, Danyel Elias *et al.*, 2006).

Em relação a terapêutica, o tratamento cirúrgico seguido da radioterapia durante o pós-operatório tem se mostrado promissor na contenção de recidivas. A terapia combinada, de cirurgia/radioterapia ou da radioterapia/quimioterapia, tem sido mais empregada do que apenas a escolha de um tratamento individual, que não afasta as chances de recidiva e de metástase, principalmente em linfonodos cervicais, ossos, cérebro e nos pulmões (DANTAS, Afonso Nóbrega *et al.*, 2015 e SAHARA, Sosuke; HERZOG, Alexandra E.; NÖR, Jacques E. 2021).

Entretanto, esta neoplasia é caracterizada pela sua progressão lenta e indolente, com invasão local e perineural, recidiva local e ocorrência de metástases a distância tardias, principalmente nos pulmões, ossos e fígado (TASOULAS, Jason *et al.* 2021). Nesse contexto, sua ressecção cirúrgica completa se torna um desafio, aspecto que contribui para um pior prognóstico a longo prazo, no qual se observa uma sobrevida em 15 anos inferior a 50% (UEDA, Kaori *et al.*, 2020).

A família de ativadores transcricionais da proteína ativadora-1 (AP-1) consiste em combinações diméricas de proteínas Jun e Fos que regulam uma variedade de programas transcricionais em resposta a vários estímulos. (KARIN, Michael; LIU, Zheng-gang; ZANDI, Ebrahim; 1997). C-Jun, por exemplo, pode homodimerizar e heterodimerizar, enquanto c-Fos pode formar apenas heterodímeros. Esses dímeros AP-1 regulam uma ampla variedade de processos celulares, incluindo a resposta imune, proliferação celular, apoptose e tumorigênese (EFERL, Robert; WAGNER, Erwin F; 2003).

A ativação do AP-1, mediada pela fosforilação de c-Jun, promove um aumento na produção de citocinas que são cruciais em processos inflamatórios e na resposta imune. A CDK4, modula a expressão de citocinas por meio da ativação da via AP-1, estabelecendo uma conexão entre a regulação do ciclo celular e a resposta imune. Ciclinas, CDKs e seus inibidores (CKIs) têm papel crucial na regulação da proliferação celular, de modo que anormalidades na sua síntese ou degradação são encontradas em muitos tumores. Ciclinas e CDKs estão associadas a produtos de oncogenes e de genes supressores de tumor. Expressão aumentada de genes de ciclinas é encontrada em cânceres de mama, fígado e alguns linfomas; amplificação do gene de CDK4 é vista em melanomas, glioblastoma e alguns sarcomas. Mutações ou perda de CKIs ocorre em algumas neoplasias humanas. Mutações ou deleção de CDKN2A (p16) existem em cânceres do pâncreas e do esôfago, glioblastoma, leucemias e carcinoma de células pequenas do pulmão. (FILHO, 2021)

A proteína p53, codificada pelo gene *TP53*, atua como um fator de transcrição central na regulação do ciclo celular e na manutenção da integridade genômica frente a estímulos estressores, como danos ao DNA e hipóxia, sendo classicamente denominada "guardião do genoma" (OZAKI; NAKAGAWARA, 2011). Sob condições de injúria celular, a p53 é ativada para promover a interrupção dos pontos de checagem do ciclo mitótico visando o reparo genético ou, em cenários de danos irreparáveis, desencadear a morte celular programada por apoptose (OZAKI; NAKAGAWARA, 2011). Contudo, mutações nesse gene anulam suas propriedades supressoras fisiológicas e frequentemente conferem ganho de função oncogênica, impulsionando a proliferação autônoma, a evasão da apoptose e o aumento da agressividade de neoplasias malignas humanas (OZAKI; NAKAGAWARA, 2011).

No ambiente neoplásico, a via da p53 exibe uma complexa interdependência funcional com os componentes do complexo transcricional AP-1, visto que a atividade regulatória exercida pela proteína c-Jun sobre a proliferação celular necessita da presença

funcional e da homeostase da p53, de modo que alterações concomitantes nesses eixos culminam em fenótipos de maior instabilidade genômica (SCHREIBER *et al.*, 1999). Para fins de análise prognóstica, contudo, a avaliação isolada da imunexpressão de p53 apresenta limitações na literatura, uma vez que a positividade imuno-histoquímica frequentemente reflete o acúmulo de proteínas mutadas estáveis e disfuncionais, enquanto a ausência de marcação pode indicar tanto normalidade tecidual quanto uma deleção gênica total (KARIN; LIU; ZANDI, 1997; SCHREIBER *et al.*, 1999; EFERL; WAGNER, 2003; OZAKI; NAKAGAWARA, 2011). Por conseguinte, torna-se imperativo integrar a expressão desse marcador a outros fatores de transcrição e às características morfológicas para uma predição fidedigna do comportamento tumoral.

4 METODOLOGIA

4.1. Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo quantitativo, de natureza retrospectiva, observacional e corte transversal, sendo coletados dados de pacientes diagnosticados/tratados com CAC de glândulas salivares, no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2021, no Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC), um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Nordeste Brasileiro.

Esse estudo foi construído com base no delineamento proposto pela VON ELM *et al.*, 2007, e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Haroldo Juaçaba com o número de protocolo é 2.251.564 (ANEXO I). Todas as fases do estudo foram realizadas em consonância com a resolução 466/12 da legislação de ética em pesquisa, sendo garantido o sigilo das informações oriundas dos prontuários dos pacientes e guarda das mesmas até o fim do estudo.

4.2. Delineamento amostral

Para seleção da amostra de CAC, foi realizado um cálculo amostral com base no estudo de Birek *et al.* (1993), que evidenciaram que a imunexpressão C-Fos é significativamente maior em tumores malignos das glândulas salivares em comparação a glândulas salivares sem alterações microscópicas (8.7 ± 3.2 versus 5.1 ± 0.9 %), estimou-se necessário avaliar 20 espécimes a fim de obter uma amostra que represente com 90% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa dessa pesquisa (teste t de Student). Tendo em vista a possibilidade de perda amostral acresceu-se 20% sobre esta, totalizando 24 pacientes.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão e coleta de dados

Foram incluídas lâminas histológicas de CAC do Laboratório de Patologia do ICC e um patologista com experiência (>10 anos de patologia oral) selecionou uma lâmina de cada caso que apresentasse área tumoral com pelo menos um dos padrões histológicos desse tumor. Após essa avaliação, os blocos parafinados foram avaliados quanto a quantidade de material disponível para confecção de novas lâminas para imunohistoquímica e foram excluídos os blocos que não apresentaram material suficiente para realização da imunohistoquímica. Os tumores foram então reclassificados por esse

patologista, após avaliação do grau de concordância intraexaminador (coeficiente kappa = 0.892).

4.4. Coleta de dados sociodemográficos e clínicos

Dados sociodemográficos como idade e sexo foram levantados, assim como dados clínico-patológicos como variante histológica do tumor, localização primária, TNM, estadiamento tumoral e tratamento realizado, dados estes fornecidos através dos prontuários eletrônicos TASY dos pacientes.

A localização do tumor primário foi re-classificada conforme recomendado pela OMS pela classificação internacional das doenças CID-0 em: glândulas salivares maiores: glândula parótida, glândula submandibular, glândula sublingual e outras glândulas salivares maiores, glândulas salivares menores, lábio, língua, palato, assoalho de boca e outras partes e partes não identificadas na boca. O pTNM do tumor foi definido conforme as novas diretrizes propostas pelo *American Joint Committee on x' Cancer* (AJCC), que determina TNM sendo T referente ao tamanho do tumor, N ao acometimento linfonodal e M relacionado a metástases a distância (LYDIATT *et al*, 2017). Adicionalmente, foi calculada a sobrevida global por meio de diferença entre a data da remoção cirúrgica do tumor (dia, mês e ano) e a data do óbito (dia, mês e ano) ou do último final do *follow up*.

4.5. Processamento Imuno-histoquímico

Foram feitos 4 cortes para reação de imuno-histoquímica e um para coloração por hematoxilina-eosina, e a reação de imuno-histoquímica foi realizada através da técnica da estreptavidina-biotina-peroxidase. Foi realizada recuperação antigênica com solução de 0,1M de tris-EDTA pH 9,0 em banho maria a 97°C durante 30 minutos. Em seguida, bloqueio da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio 3% diluído em PBS, e incubação por uma hora com seguintes anticorpos primários prontos-para-uso: c-Jun (1:200, Abcam®), c-Fos (1:100, Abcam®) e p53 (ES05, Dako®).

Após incubação com o anticorpo primário por tempo determinado pelo fabricante, as lâminas foram lavadas (PBS) e incubadas com anticorpo biotilado por 30 minutos e, após lavagem, incubadas com conjugado de peroxidase avidina-biotina ou sistema Envision® por 30 minutos. A revelação foi realizada por meio de incubação com 3,3'-Diamino-benzidina (DAB) (Abcam®) e a contracoloração com hematoxilina de

Harris 7% por 10 segundos. Após coloração e contracoloração, as lâminas foram lavadas em água corrente, desidratadas, diafanizadas e montadas com Entellam®.

4.6. Análise imuno-histoquímica

A análise da imunocoloração foi realizada de maneira quantitativa, tendo como parâmetro a presença da coloração marrom acastanhado no núcleo da célula tumoral. Para avaliação microscópica, dez campos (*hot spots*) foram fotografados por corte histológico de cada padrão tumoral (cribiforme, sólido e tubular) em um aumento de 400x, utilizando um microscópio com câmera acoplada (Leica DM 2000®). As imagens foram exportadas para o *software* Image J® no qual as células positivas e negativas foram contadas para avaliação do percentual de imunomarcação. A média dos 30 campos por paciente foi utilizada como unidade amostral.

4.7. Análise estatística

Os dados clínicos foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e os dados de imunoexpressão dos marcadores foram expressos em forma de média e desvio-padrão, comparados entre padrões por meio dos testes de Wilcoxon e Friedman/Dunn e com as demais variáveis clínico-patológicas por meio dos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis/Dunn. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global foram associadas com todas as características clínico-patológicas e imuno-histoquímicas por meio do teste de Log-Rank Mantel-Cox e modelo de regressão de Cox (análise multivariada).

5 RESULTADOS

5.1. Perfil clínico de pacientes com CAC de glândulas salivares

Foram avaliados 24 pacientes diagnosticados com Carcinoma Adenoide Cístico de glândulas salivares. A idade média dos pacientes foi $56,2 \pm 15,2$ anos, variando de 15 a 82 anos, com uma maior frequência de indivíduos com até 60 anos (58,3%; n=14). Quanto ao sexo, foi verificado um predomínio feminino, correspondendo a 62,5% (n=15) dos casos, enquanto apenas 37,5% (n=9) ocorreram em pacientes do sexo masculino.

Quanto a localização, a glândula parótida foi o sítio mais frequentemente acometido (45,8%; n=11), seguida pelas glândulas salivares menores (37,5%; n=9) e pela glândula submandibular (16,7%; n=4). Em relação a análise histopatológica das amostras, o padrão que demonstrou predominância foi o cribriforme (58,3%; n=14), seguido pelo padrão sólido (25,0%; n=6) e pelo padrão tubular (16,7%; n=4). Quando considerada a presença dos diferentes padrões arquiteturais nos tumores, observou-se que a maioria das lesões apresentou arquitetura histológica mista.

Entre as características histológicas adicionais, a presença de cápsula tumoral foi observada em 54,2% (n=13) dos casos. A invasão perineural (IPN) foi identificada em 75,0% (n=18) dos tumores, enquanto a invasão linfovascular (ILV) esteve presente em 54,2% (n=13) dos casos. Com relação ao estadiamento patológico, a predominância foi do estágio pT2 (47,1%; n=8), e a maioria dos pacientes apresentou ausência de metástase linfonodal (88,2%; n=15). Todos os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica (100%; n=24). O esvaziamento cervical foi realizado em 12,5% (n=3) dos casos. A radioterapia adjuvante foi administrada a 70,8% (n=17) dos pacientes, enquanto 20,8% (n=5) receberam quimioterapia adjuvante. (Tabela 1)

Tabela 1: Perfil clínico-patológico de pacientes com CAC de glândulas salivares

	n	%
Idade (56,2±15,2; 15-82)		
Até 60	14	58,3
>60	10	41,7
Sexo		
Feminino	15	62,5
Masculino	9	37,5
Localização		

Parótida	11	45,8
Submandibular	4	16,7
Gl. sal. menores	9	37,5
Padrão predominante		
Cribiforme	14	58,3
Tubular	4	16,7
Sólido	6	25,0
Presença de padrão		
Padrão cribiforme	23	95,8
Padrão tubular	21	87,5
Padrão sólido	23	95,8
Características histológicas		
Cápsula	13	54,2
IPN	18	75,0
ILV	13	54,2
pT		
1	1	5,9
2	8	47,1
3	2	11,8
4	6	35,3
pN		
0	15	88,2
1	0	0,0
2	2	11,8
Ressecção cirúrgica	24	100,0
Esvaziamento cervical	3	12,5
RT adjuvante	17	70,8
QT adjuvante	5	20,8

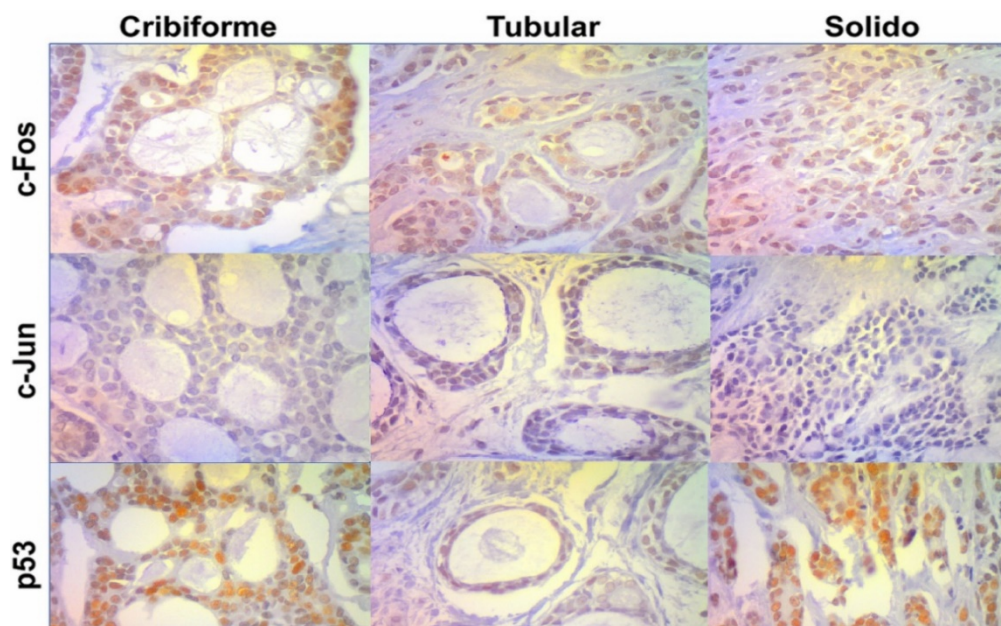
Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

5.2. Perfil de imunoexpressão para c-Jun, c-Fos e P53 em pacientes com CAC de glândulas salivares

A análise da imunoexpressão dos marcadores relacionados ao complexo AP-1, composto principalmente pelos fatores c-Jun e c-Fos, demonstrou que a

imunexpressão c-Fos foi significativamente maior que c-Jun ($p=0,013$). O aumento na expressão de c-Fos foi observado tanto no padrão cribiforme ($p=0,007$), como no padrão tubular ($p=0,012$) e no padrão sólido ($p=0,005$). Não houve diferença na imunexpressão de c-Jun ($p=0,306$) ou c-Fos ($p=0,698$) entre os três padrões histológicos (Tabela 2).

Figura 1: Perfil histopatológico e imuno-histoquímico para as proteínas c-Jun, c-Fos e p53 em Carcinoma Adenoide Cístico de glândulas salivares (400×).



Fonte: Autor

A imunexpressão de p53 mostrou-se semelhante a de c-Fos e não mostrou diferença entre os três padrões microscópicos ($p=0,352$).

Tabela 2: Perfil de imunexpressão para c-Jun, c-Fos e P53 em pacientes com CAC de glândulas salivares

	Padrão histológico			p-Valor ^a	Média
	Cribiforme	Tubular	Sólido		
AP-1					
c-Jun	46,81±34,89	58,40±38,63	62,87±37,61	0,306	55,87±37,53
c-Fos	83,07±33,77	83,47±27,62	89,35±23,74	0,698	86,47±24,05
p-Valor^b	0,007	0,012	0,005		0,013
p53	84,65±31,94	79,06±32,64	69,06±46,33	0,352	79,94±34,35

* $p<0,05$, ^aTeste de Friedman/Dunn; ^bTeste de Wilcoxon (média±DP).

5.3. Correlação entre a imunexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 em CAC de glândulas salivares

A análise de correlação demonstrou correlação positiva significativa entre c-Jun e p53, sugerindo possível relação funcional entre esses marcadores na biologia tumoral do Carcinoma Adenoide Cístico.

Tabela 3: Correlação entre a imunexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 em CAC de glândulas salivares

	c-Jun	c-Fos	p53
Total			
c-Jun	-	p=0,650 (r=0,128)	p=0,034 (r=0,550)*
c-Fos	-	-	p=0,421 (r=0,234)
p53	-	-	-
Cribiforme			
c-Jun	-	p=0,533 (r=0,224)	p=0,211 (r=0,409)
c-Fos	-	-	p=0,082 (r=0,575)
p53	-	-	-
Tubular			
c-Jun	-	p=0,634 (r=0,134)	p=0,065 (r=0,548)
c-Fos	-	-	p=0,820 (r=0,083)
p53	-	-	-
Sólido			
c-Jun	-	p=0,365 (r=0,344)	p=0,005 (r=0,975)*
c-Fos	-	-	p=0,368 (r=0,632)
p53	-	-	-

*p<0,05, correlação de Spearman.

Na análise pelos padrões histológicos, não foram identificadas correlações significativas nos padrões cribriforme e tubular. Apenas, no padrão sólido, observou-se correlação positiva muito forte entre c-Jun e p53 (r = 0,975; p = 0,005). (Tabela 3).

5.4. Influência de características clínico-patológicas na imunoexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 em CAC de glândulas salivares

Entre as variáveis clínico-patológicas analisadas, apenas a idade apresentou associação significativa com a expressão de p53. Pacientes com até 60 anos apresentaram média de expressão de p53 significativamente maior ($91,78 \pm 19,93$) quando comparados aos pacientes com mais de 60 anos ($51,52 \pm 46,87$) ($p = 0,022$).

As demais variáveis avaliadas, incluindo sexo, localização tumoral, padrão histológico predominante, presença de cápsula, invasão perineural, invasão linfovascular, estadiamento tumoral, metástase linfonodal e modalidades terapêuticas, não demonstraram associação estatisticamente significativa com a expressão de c-Jun, c-Fos ou p53. (Tabela 4)

Tabela 4: Influência de características clínico-patológicas na imunoexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 em CAC de glândulas salivares

	AP-1		
	c-Jun	c-Fos	p53
Idade			
Até 60	59,70±35,95	82,53±28,68	91,78±19,93
>60	48,85±42,79	93,04±13,12	51,52±46,87
<i>p-Valor^a</i>	0,586	0,416	0,022
Sexo			
Feminino	52,32±41,74	90,01±21,42	73,29±39,28
Masculino	64,40±26,75	80,57±29,04	95,89±5,10
<i>p-Valor^a</i>	0,562	0,467	0,227
Localização			
Parótida	48,53±32,35	82,47±27,97	67,08±44,88
Submandibular	64,80±44,30	99,10±1,81	99,44±1,13
Gl. sal. menores	57,07±42,36	81,97±27,95	81,94±28,59
<i>p-Valor^b</i>	0,814	0,511	0,339
Padrão predominante			
Cribiforme	62,18±32,26	84,71±24,09	78,55±38,27
Tubular	88,44±16,07	100,00±0,00	83,76±22,97
Sólido	22,25±39,95	84,10±31,81	81,84±34,85
<i>p-Valor^b</i>	0,071	0,725	0,976

Cápsula			
Não	59,92±34,62	84,66±26,63	72,88±44,09
Sim	53,04±41,03	88,28±22,88	86,22±23,77
<i>p-Valor^a</i>	0,723	0,775	0,442
IPN			
Não	62,38±40,18	81,25±27,41	88,27±28,74
Sim	53,17±37,88	88,84±23,40	75,40±37,55
<i>p-Valor^a</i>	0,660	0,577	0,478
ILV			
Não	44,77±34,18	95,58±10,83	84,61±37,37
Sim	63,65±39,53	81,00±28,47	76,66±33,73
<i>p-Valor^a</i>	0,323	0,254	0,654
T			
pT1-2	60,50±39,67	81,16±23,86	72,72±36,98
pT3-4	50,67±36,91	90,60±24,78	86,36±32,63
<i>p-Valor^a</i>	0,606	0,455	0,432
N			
N0	61,14±37,00	92,01±12,72	72,46±41,45
N+	46,22±39,95	79,35±33,55	88,35±24,10
<i>p-Valor^a</i>	0,451	0,312	0,358
Esvaziamento cervical			
Não	60,50±39,67	81,16±23,86	72,72±36,98
Sim	50,67±36,91	90,60±24,78	86,36±32,63
<i>p-Valor^a</i>	0,606	0,455	0,432
RT			
Não	62,38±40,18	81,25±27,41	85,92±31,49
Sim	53,17±37,88	88,84±23,40	77,45±36,50
<i>p-Valor^a</i>	0,660	0,577	0,658
QT			
Não	47,01±35,80	84,32±26,33	82,78±29,83
Sim	84,69±30,63	95,77±4,57	66,67±57,74
<i>p-Valor^a</i>	0,078	0,477	0,479

*p<0,05, ^aTeste Mann-Whitney; ^bTeste Kruskal-Wallis/Dunn (média±DP)

5.5. Influência de perfil clínico-patológicas e da imunoexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 na sobrevida global de pacientes com CAC de glândulas salivares

A análise de sobrevida global em 12 anos demonstrou taxa de 54,2% de sobrevivência, com tempo médio de sobrevida de $79,63 \pm 14,32$ meses e mediana de 65 meses. Pacientes cujos tumores apresentavam padrão cribriforme apresentaram sobrevida significativamente maior ($p = 0,002$), com média de 82,95 meses, enquanto aqueles sem esse padrão apresentaram média de apenas 7 meses. A presença de cápsula tumoral também se associou a melhor prognóstico ($p = 0,025$). Pacientes com tumores encapsulados apresentaram 84,6% de sobrevida, enquanto aqueles sem cápsula apresentaram 18,2%. Outras variáveis, não demonstraram associação estatisticamente significativa com a sobrevida.

Em relação aos marcadores moleculares, observou-se que pacientes com expressão de c-Jun superior a 40% apresentaram melhor sobrevida global ($p = 0,023$), com média de 109,61 meses, enquanto aqueles com expressão inferior ou igual a 40% apresentaram média de 50,91 meses. (Tabela 5)

Tabela 5: Influência de perfil clínico-patológicas e da imunoexpressão de c-Jun, c-Fos e P53 na sobrevida global de pacientes com CAC de glândulas salivares

	Sobrevida em 12 anos (%)	Sobrevida global (meses)		p-Valor
		Média±EPM (IC95%)	Mediana (IC95%)	
Total	13 (54,2%)	79,63±14,32 (51,56-107,71)	65 (45,66-84,34)	-
Idade				
Até 60	9 (64,3%)	92,66±20,99 (51,52-133,80)	NC	0,602
>60	4 (40,0%)	73,35±19,44 (35,25-111,45)	65 (7,98-122,02)	
Sexo				
Feminino	10 (66,7%)	89,60±19,49 (51,41-127,79)	71 (43,54-98,46)	0,269
Masculino	3 (33,3%)	68,00±22,86 (23,19-112,81)	65 (0,00-173,99)	
Localização				
Parótida	3 (27,3%)	53,38±18,44 (17,24-89,52)	27 (0,00-69,85)	0,124
Submandibular	3 (75,0%)	57,00±0,00 (57,00-57,00)	57	
Gl. sal. menores	7 (77,8%)	112,37±23,47 (66,38-158,37)	NC	

Padrão predominante				
Cribiforme	7 (50,0%)	62,94±18,13 (27,41-98,48)	65 (0,00-135,46)	0,184
Tubular	3 (75,0%)	140,00±0,00 (140,00-140,00)	140	
Sólido	3 (50,0%)	44,50±9,36 (26,15-62,85)	57	
Padrão cribiforme				
Não	0 (0,0%)	7,00±0,00 (7,00-7,00)	7	0,002
Sim	13 (56,5%)	82,95±14,59 (54,36-111,54)	65 (45,90-84,10)	
Padrão tubular				
Não	1 (33,3%)	49,67±24,63 (1,38-97,95)	71	0,662
Sim	12 (57,1%)	82,87±15,94 (51,62-114,12)	65 (33,79-96,21)	
Padrão sólido				
Não	0 (0,0%)	71,00±0,00 (71,00-71,00)	71	0,906
Sim	13 (56,5%)	82,48±15,34 (52,41-112,56)	65 (32,87-97,13)	
Cápsula				
Não	2 (18,2%)	52,46±16,24 (20,64-84,29)	42 (0,00-90,25)	0,025
Sim	11 (84,6%)	69,77±5,25 (59,49-80,05)	NC	
IPN				
Não	5 (83,3%)	116,00±30,21 (56,79-175,21)	NC	0,160
Sim	8 (44,4%)	68,71±15,55 (38,23-99,18)	65 (9,99-120,01)	
ILV				
Não	6 (54,5%)	84,63±21,14 (43,20-126,05)	71 (13,14-128,86)	0,595
Sim	7 (53,8%)	49,30±8,58 (32,48-66,12)	65 (6,90-123,10)	
pT				
pT1-2	7 (77,8%)	64,75±8,23 (48,62-80,88)	NC	0,518
pT3-4	4 (50,0%)	75,89±27,44 (22,11-129,67)	71 (4,13-137,87)	
pN				
N0	10 (66,7%)	95,45±18,63 (58,94-131,97)	71 (28,02-113,98)	0,110
N+	1 (50,0%)	8,00±0,71 (6,61-9,39)	7	
Esvaziamento cervical				
Não	10 (47,6%)	NC	NC	0,229
Sim	3 (100,0%)	NC	NC	
RT				

Não	6 (85,7%)	132,00±19,44 (93,89-170,11)	NC	0,094
Sim	7 (41,2%)	63,19±14,90 (33,98-92,40)	57 (27,16-86,84)	
QT				
Não	11 (57,9%)	88,36±16,77 (55,49-121,24)	140 (36,01-243,99)	0,783
Sim	2 (40,0%)	59,80±9,22 (41,73-77,87)	65 (9,76-120,24)	
c-Jun				
Até 40%	4 (33,3%)	50,91±18,05 (15,53-86,28)	27 (0,00-68,67)	0,023
>40%	9 (75,0%)	109,61±19,83 (70,73-148,19)	NC	
c-Fos				
<100%	4 (33,3%)	55,59±16,81 (22,64-88,55)	65 (1,33-128,67)	0,120
100%	7 (70,0%)	97,64±24,25 (50,11-145,18)	NC	
p53				
<100%	6 (40,0%)	61,52±17,12 (27,97-95,08)	65 (0,00-140,00)	0,098
100%	7 (77,8%)	105,20±25,23 (55,74-154,65)	NC	

*p<0,05, teste Log-Rank Mantel-Cox; EPM = erro padrão da média; IC95% = Intervalo de confiança 95%; NC = não computado. Médias e medianas de sobrevida global calculadas com base em curvas de Kaplan-Meier.

A análise multivariada identificou o padrão cribiforme como fator para redução significativa de 0,18x o risco de morte (Tabela 6)

Tabela 6: Análise de variáveis de fatores de risco para sobrevida global de pacientes com CAC de glândulas salivares

	HR ajustada	CI95%
Sobrevida global		
Cápsula	0,063	0,137 (0,017-1,114)
Padrão cribiforme	*0,022	0,018 (0,001-0,563)
c-Jun	0,384	0,501 (0,106-2,375)
c-Fos	0,948	0,949 (0,197-4,575)
p53	0,436	0,479 (0,075-3,047)

*p<0,05, regressão de Cox; HR = hazard risk; CI95% = Intervalo de confiança 95% da HR ajustada.

6 DISCUSSÃO

O CAC das glândulas salivares caracteriza-se por comportamento clínico peculiar, com crescimento lento, alta taxa de invasão perineural e recorrências tardias (COCA-PELAZ *et al.* 2015). Os achados clínico-patológicos observados neste estudo estão em consonância com a literatura, reforçando a validade da amostra e permitindo a interpretação integrada dos dados morfológicos e moleculares.

Do ponto de vista histopatológico, a predominância do padrão cribriforme e sua associação com melhor prognóstico confirmam dados clássicos que apontam esse subtipo como biologicamente menos agressivo em comparação ao padrão sólido. Esse achado é reforçado pela análise de sobrevida, na qual o padrão cribriforme se manteve como fator prognóstico independente, sugerindo que a arquitetura tumoral continua sendo um dos principais determinantes da evolução clínica no CAC (DA CRUZ PEREZ, D. E. *et al.*, 2006)

A análise imuno-histoquímica revelou elevada expressão dos fatores de transcrição c-Jun e c-Fos, componentes do complexo AP-1, além da proteína p53 codificada pelo gene TP53. A expressão desses marcadores de forma relativamente homogênea entre os diferentes padrões histológicos sugere que essas vias moleculares estão envolvidas em mecanismos fundamentais da tumorigênese do CAC, e não restritas a subtipos específicos (ANGEL; KARIN, 1991).

O complexo AP-1 desempenha papel central na regulação da expressão gênica em resposta a estímulos proliferativos e ao estresse celular. A ativação de AP-1 está diretamente associada à transformação celular, regulação do ciclo celular e progressão tumoral (KARIN; SHAULIAN, 2001). De forma complementar, Angel e Karin (1991) demonstraram que a atividade transcricional do AP-1 depende da formação de dímeros entre proteínas da família Jun e Fos, sendo os heterodímeros c-Fos/c-Jun mais potentes na ativação gênica (ANGEL; KARIN, 1991).

No presente estudo, observou-se que c-Fos apresentou níveis de expressão significativamente superiores aos de c-Jun, o que pode refletir uma configuração funcional específica do complexo AP-1 no CAC, favorecendo maior atividade transcricional. Esse achado é biologicamente plausível, uma vez que a presença de c-Fos aumenta a afinidade do complexo AP-1 pelo DNA e sua capacidade de ativação de genes associados à proliferação e sobrevivência celular (ANGEL; KARIN, 1991; KARIN; SHAULIAN, 2001).

Outro achado relevante foi a identificação de correlação positiva significativa entre c-Jun e p53, particularmente no padrão sólido, onde foi observada correlação extremamente forte. A proteína p53 exerce papel central na manutenção da integridade genômica, sendo responsável pela indução de apoptose e bloqueio do ciclo celular em resposta a danos no DNA. Existe interação funcional entre c-Jun e p53, podendo modular diretamente a resposta celular ao estresse oncogênico. Schreiber *et al.* (1999) evidenciaram que o controle do ciclo celular mediado por c-Jun é dependente da atividade de p53, sugerindo interdependência entre essas vias (SCHREIBER *et al.*, 1999).

Adicionalmente, a literatura demonstra que o complexo AP-1 pode tanto estimular quanto inibir apoptose, dependendo do contexto celular, sendo essa regulação frequentemente mediada por interações com p53 e outras vias de sinalização intracelular (EFERL; WAGNER, 2003). Estudos experimentais também indicam que a ativação de c-Jun pode ocorrer por meio da via de sinalização JNK (c-Jun N-terminal kinase), a qual desempenha papel importante na resposta ao estresse celular e na regulação da apoptose (DAVIS, 2000; WESTON; DAVIS, 2007).

Nesse contexto, a forte correlação entre c-Jun e p53 observada no padrão sólido pode refletir um estado de maior instabilidade genômica e ativação simultânea de vias proliferativas e mecanismos de controle celular, característico de tumores mais agressivos. Esse achado sugere que a interação entre AP-1 e p53 pode desempenhar papel importante na modulação do comportamento biológico do CAC.

Apesar da ativação dessas vias moleculares, não foram observadas diferenças significativas na expressão de c-Jun, c-Fos e p53 entre os padrões histológicos, o que reforça a hipótese de que esses marcadores estão envolvidos em mecanismos gerais da carcinogênese. Esse comportamento pode estar relacionado à natureza do CAC, que apresenta baixa taxa proliferativa, mas alta capacidade de invasão local, particularmente ao longo de trajetos nervosos COCA-PELAZ *et al.* 2015).

No que se refere ao impacto prognóstico, observou-se que a maior expressão de c-Jun esteve associada a melhor sobrevida global, sugerindo que esse fator pode exercer papel multifuncional na biologia tumoral. Embora frequentemente associado à proliferação, o c-Jun também pode participar de processos de diferenciação celular e resposta ao estresse, podendo contribuir para um fenótipo tumoral menos agressivo em determinados contextos (EFERL; WAGNER, 2003).

Por outro lado, a expressão de p53 não demonstrou associação significativa com a sobrevida, o que pode ser explicado pela complexidade de suas alterações moleculares, incluindo mutações, estabilização proteica e perda funcional, limitando suas

aplicabilidades como marcador prognóstico isolado (SCHREIBER *et al.*, 1999; EFERL; WAGNER, 2003; KARIN; LIU; ZANDI, 1997).

Os resultados deste estudo indicam que o carcinoma adenoide cístico apresenta ativação consistente do complexo AP-1 e interação funcional com a via p53, sugerindo que esse eixo molecular desempenha papel relevante na tumorigênese e progressão tumoral. Além disso, a associação entre expressão de c-Jun e melhor sobrevida sugere potencial valor prognóstico desse marcador, embora estudos adicionais sejam necessários para validação.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo conclui que o Carcinoma Adenoide Cístico (CAC) de glândulas salivares exibe alta ativação das vias do complexo AP-1 e p53, evidenciando um desbalanceamento funcional marcado pela maior imunexpressão de c-Fos. Além disso, a correlação positiva extremamente forte observada entre c-Jun e p53 no padrão sólido sugere que a interação e desregulação conjunta desses marcadores estão intrinsecamente ligadas à agressividade biológica desse subtipo específico. Do ponto de vista prognóstico, embora a imunomarcção elevada de c-Jun (>40%) demonstre potencial como um indicador favorável de sobrevida global, a arquitetura morfológica se sobrepõe aos achados moleculares isolados: o padrão histológico cribriforme permanece como o preditor independente mais determinante e confiável para um melhor prognóstico clínico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALHARBI, I. A.; ROUABHIA, M. Repeated exposure to whole cigarette smoke promotes primary human gingival epithelial cell growth and modulates keratin expression. **Journal of periodontal research**, v. 51, n. 5, p. 630-638, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26740170/>. Acesso em: 24 mar. 2025.

ANDRADE, G. F.; LOCH, M. R.; SILVA, A. M. R. Mudanças de comportamentos relacionados à saúde como preditores de mudanças na autopercepção de saúde: estudo longitudinal (2011–2015). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 4, e00151418, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066778/>. Acesso em: 24 mar. 2025.

ANGEL, P.; KARIN, M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell proliferation and transformation. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1072, n. 2-3, p. 129–157, 1991. DOI: 10.1016/0304-419X(91)90011-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1751545/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

BIREK, C.; LUI, E.; DARDICK, I. c-Fos oncogene underexpression in salivary gland tumors as measured by in situ hybridization. **The American Journal of Pathology**, v. 142, n. 3, p. 917–922, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8456948/>. Acesso em: 29 dez. 2025.

COCA-PELAZ, A. *et al.* Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: An update. **Oral Oncology**, v. 51, n. 7, p. 652–661, 2015. DOI : 10.1016/j.oraloncology.2015.04.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943783/>. Acesso em: 15 jan. 2026.

DA CRUZ PEREZ, D. E. *et al.* Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. **Oral Oncology**, v. 42, n. 2, p. 139–146, 2006. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837505002009> Acesso em: 13 jan. 2026.

DANTAS, A. N. *et al.* Clinicopathological characteristics and perineural invasion in adenoid cystic carcinoma: A systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 3, p. 329–335, 2015. DOI: 10.1016/j.bjorl.2014.07.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25962319/>. Acesso em: 15 fev. 2026.

DA SILVA, M. A. B. *et al.* Carcinoma adenoide cístico em glândulas salivares: perfil clínico e epidemiológico de 15 anos no Brasil. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 21, n. 3, p. 295–303, 2023. Disponível em:

<https://www.sistemasfacenern.com.br/repositoriopb/admin/uploads/arquivos/cdfa4c42f465a5a66871587c69fcfa34.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2025.

DAVIS, R. J. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. **Cell**, v. 103, n. 2, p. 239–252, 2000. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00116-1. Disponível em: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(00\)00116-1](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(00)00116-1) Acesso em: 26 jan. 2026.

DECKER, J. M. *et al.* PMS2: a potential prognostic protein marker in oral squamous cell carcinoma. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 26, n. 4, p. e451–e458, 2021. DOI: 10.4317/medoral.24303. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8254887/> Acesso em: 24 jan. 2026.

EFERL, R.; WAGNER, E. F. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, n. 11, p. 859–868, 2003. DOI: 10.1038/nrc1209. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc1209> Acesso em: 15 dez. 2025.

KARIN, M.; LIU, Z.; ZANDI, E. AP-1 function and regulation. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 9, n. 2, p. 240–246, 1997. DOI: 10.1016/S0955-0674(97)80068-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955067497800683> Acesso em: 15 dez. 2025.

KARIN, Michael; GALLAGHER, Ewen. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. **IUBMB Life**, v. 57, n. 4–5, p. 283–295, 2005. DOI: 10.1080/15216540500097111. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16036612/>. Acesso em: 15 dez. 2025.

MAIA, F. M. M.; SANTOS, E. B.; REIS, G. E. Estresse oxidativo e lipoproteínas plasmáticas em pacientes com câncer. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 4, p. 480–484, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/bMGZWzNy8P7XJHJpsVWCjDP/?lang=pt>. Acesso em: 22 jan. 2026.

MORITA, N. *et al.* Pathological evaluation of tumor grade for salivary adenoid cystic carcinoma: A proposal of an objective grading system. **Cancer Science**, v. 112, n. 3, p. 1184–1195, 2021. DOI : 10.1111/cas.14790. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7935776/>. Acesso em: 15 dez. 2025.

NEVILLE, B. W. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

OZAKI, Toshinori; NAKAGAWARA, Akira. Role of p53 in cell death and human cancers. **Cancers**, v. 3, n. 1, p. 994-1013, 2011. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/3/1/994>. Acesso em: 14 dez. 2025.

PACE, E. *et al.* Beta defensin-2 is reduced in central but not in distal airways of smoker COPD patients. **PLOS ONE**, v. 7, n. 3, e33601, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0033601. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033601>. Acesso em: 27 dez. 2025.

SAHARA, S.; HERZOG, A. E.; NÖR, J. E. Systemic therapies for salivary gland adenoid cystic carcinoma. **American Journal of Cancer Research**, v. 11, n. 9, p. 4092–4110, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8493384/>. Acesso em: 20 dez. 2025.

SCHREIBER, M. *et al.* Control of cell cycle progression by c-Jun is p53 dependent. **Genes & Development**, v. 13, n. 5, p. 607–619, 1999. DOI: 10.1101/gad.13.5.607. Disponível em: <https://genesdev.cshlp.org/content/13/5/607.full.html>. Acesso em: 05 jan. 2026.

SCULLY, C. Oral cancer: evidence for sexual transmission. **British Dental Journal**, v. 199, n. 4, p. 203–207, 2005. DOI: 10.1038/sj.bdj.4812618. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16127395/>. Acesso em: 27 dez. 2025.

SINGARAJU, M. *et al.* Adenoid cystic carcinoma: A case report and review of literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 26, supl. 1, p. S26–S29, 2022. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_458_20. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9017851/>. Acesso em: 25 dez. 2025.

SUÁREZ, C. *et al.* Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of oral cavity and oropharynx: A collective international review. **Auris Nasus Larynx**, v. 43, n. 5, p. 477–484, 2016. DOI: 10.1016/j.anl.2015.12.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0385814616300682?via%3Dihub>. Acesso em: 25 dez. 2025.

SUTON, P.; LUKSIC, I. Analysis of the clinicopathological characteristics and prognosis of adenoid cystic carcinoma of the intraoral minor salivary glands: a retrospective study of 40 cases. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 50, n. 8, p. 1120–1121, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279378/>. Acesso em: 27 dez. 2025.

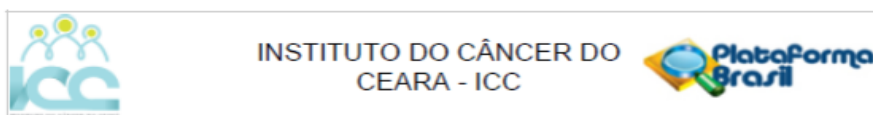
TASOULAS, J. *et al.* Impact of tumor site and adjuvant radiotherapy on survival of patients with adenoid cystic carcinoma: A SEER database analysis. **Cancers**, v. 13, n. 4, p. 589, 2021. DOI: 10.3390/cancers13040589. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/4/589>. Acesso em: 05 jan. 2025.

VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCKOCK, S. J.; GÖTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 10, p. e296, 2007. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040296. Disponível em: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(07\)00436-2/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(07)00436-2/fulltext). Acesso em: 05 jan. 2025.

WESTON, C. R.; DAVIS, R. J. The JNK signal transduction pathway. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 19, n. 2, p. 142–149, 2007. DOI: 10.1016/j.ceb.2007.02.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955067407000154?via%3Dihub>. Acesso em: 05 jan. 2025.

ANEXOS

ANEXO I - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da imunexpressão de proteínas de reparo do DNA no prognóstico e sobrevida de pacientes com câncer de glândulas salivares

Pesquisador: Paulo Goberlânio de Barros Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 72877117.0.0000.5528

Instituição Proponente: Instituto do Cancer do Ceara

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.251.564

Apresentação do Projeto:

Estudo quantitativo, observacional de corte transversal, no qual serão selecionados os dados dos pacientes que se submeteram, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2014, a cirurgia de ressecção de cânceres de glândulas salivares sem tratamentos neoadjuvantes, no Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará, com estimativa de inclusão de 80 pacientes (HHJ/ICC)

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a influência da imunexpressão das proteínas do reparo de DNA no prognóstico e sobrevida de pacientes com cânceres de glândulas salivares por imunohistoquímica (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, PCNA e RFC) e marcadores de proliferação celular (ciclina D1 e Ki-67) e relação com sobrevida e fatores prognósticos

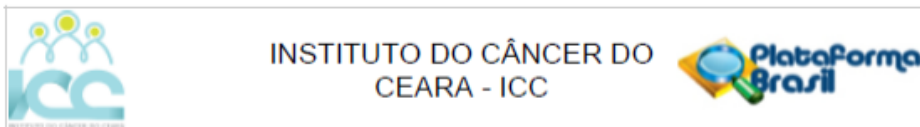
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos relacionados ao manuseio de informações confidenciais do paciente; benefícios através do conhecimento científico agregado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa trará conhecimento científico acerca das neoplasias de glândula salivar em um centro

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222		CEP: 60.430-230
Bairro: RODOLFO TEÓFILO		
UF: CE	Município: FORTALEZA	
Telefone: (85)3288-4653	Fax: (85)3228-4653	E-mail: eco@icc.org.br



Continuação do Parecer: 2.251.564

referência em oncologia no Nordeste Brasileiro

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos presentes e adequados

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado pelo CEP, sem quaisquer pendências, acompanhando o parecer relatado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_973152.pdf	04/08/2017 13:20:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	04/08/2017 13:19:13	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TFD.pdf	04/08/2017 13:18:37	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer.pdf	04/08/2017 13:18:03	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	04/08/2017 13:17:08	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
 Bairro: RODOLFO TEÓFILO CEP: 60.430-230
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3288-4653 Fax: (85)3228-4653 E-mail: eco@icc.org.br



INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



Continuação do Parecer: 2.251.554

FORTALEZA, 31 de Agosto de 2017

Assinado por:
Marcelo Gurgel Carlos da Silva
(Coordenador)

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO CEP: 60.430-230
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 Fax: (85)3228-4653 E-mail: eco@icc.org.br