

**REARRANJOS GÊNICOS EM TUMOR DE PARÓTIDA: PAPEL DAS FUSÕES PLAG1,
HMGA2 E MAML2 NA ESTRATIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.034-018>

Juliana Rodrigues Teixeira

Pós-graduada em Terapia Intensiva
Faculdade de Quixeramobim - UNIQ, Quixeramobim CE
E-mail: julianart912@gmail.com

Nayara Cristina Milane

Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR, Ponta Grossa PR
E-mail: nayaramilanenutri@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7858-4902>

Priscila Terribile Dallagnol

Especialista em Ortodontia
Faculdade Herrero - HERRERO, Curitiba PR
E-mail: cdpdallagnol@gmail.com

Gabrielle de Cruz Santos

Pós-graduada em Gestão em Saúde Pública
Universidade Cândido Mendes - UCAM, Feira de Santana BA
E-mail: enfgabycruz22@gmail.com

Jennifer Nascimento da Silva

Mestra em Biotecnologia Industrial
Universidade Tiradentes - UNIT, Aracaju SE
E-mail: enf.jennifernascimento@outlook.com
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2471301220200705>

Ronaldo Pereira da Silva

Graduado em Enfermagem
Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU, Aracaju SE
E-mail: naldopsm@gmail.com
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2924772288208724>

Maria Jozenilde de Jesus Santos

Graduada em Enfermagem
Universidade Norte do Paraná - UNOPAR, Aracaju SE
E-mail: josenilde@yahoo.com.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/4785147838472134>

Daiane Maria dos Santos da Silva

Graduanda em Enfermagem
Faculdade de Administração, Negócios e Saúde de Sergipe - FANESE, Aracaju SE
E-mail: maria.daiane@yahoo.com.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/4785147838472134>

Dandara Ellen Freitas de Almeida

Graduanda em Biomedicina

Centro Universitário Carioca - UNICARIOCA, Rio de Janeiro RJ

E-mail: dandaraalmeida1021@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8788986986344741>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1716-0236>

Vitória Leite Ferreira

Graduanda em Biomedicina

Centro Universitário Carioca - UNICARIOCA, Rio de Janeiro RJ

E-mail: v.leiteferreira1@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9293096563255378>

RESUMO

Os tumores de parótida apresentam ampla heterogeneidade morfológica e molecular, exigindo abordagens diagnósticas e prognósticas cada vez mais integradas. Este trabalho consistiu em uma revisão sistemática da literatura acerca do impacto dos rearranjos gênicos envolvendo PLAG1, HMGA2 e MAML2 na estratificação prognóstica das neoplasias salivares. A busca foi conduzida em bases de dados internacionais, priorizando estudos publicados entre 2021 e 2025, com critérios de inclusão voltados a investigações moleculares com correlação clínica e histopatológica. Os achados demonstraram que, no adenoma pleomórfico, as fusões envolvendo PLAG1 e HMGA2 atuam predominantemente como eventos iniciadores da tumorigênese, geralmente associados a comportamento benigno. Contudo, variantes específicas e alterações genéticas adicionais podem sinalizar risco de progressão para carcinoma ex-adenoma pleomórfico. No carcinoma mucoepidermoide, o rearranjo envolvendo MAML2 mostrou associação mais consistente com melhor prognóstico, incluindo menor taxa de recorrência e maior sobrevida global. A relevância clínica desses marcadores encontra respaldo na WHO Classification of Tumours, que incorpora critérios moleculares à classificação das neoplasias salivares. Conclui-se que o valor prognóstico das fusões gênicas é dependente do contexto histológico e molecular, devendo ser interpretado de forma integrada aos parâmetros clínicos e morfológicos. A consolidação da medicina de precisão nos tumores de parótida requer estudos prospectivos multicêntricos que validem modelos preditivos baseados em dados moleculares.

Palavras-chave: Adenoma pleomórfico; Carcinoma mucoepidermoide; Fusões gênicas; Medicina de precisão; Prognóstico.

1 INTRODUÇÃO

Os tumores da glândula parótida representam o grupo mais prevalente entre as neoplasias das glândulas salivares e caracterizam-se por expressiva heterogeneidade morfológica, imunofenotípica e genética. Essa diversidade impõe desafios diagnósticos significativos, especialmente em amostras

incipientes, lesões predominantemente císticas ou tumores com extensas áreas de metaplasia, nos quais os critérios histológicos clássicos podem não estar plenamente evidentes. A classificação contemporânea das neoplasias de cabeça e pescoço reconhece que diversas entidades salivares são definidas por alterações moleculares específicas, particularmente translocações cromossômicas e fusões gênicas recorrentes (Who Classification Of Tumours Editorial Board, 2022). Nesse contexto, os rearranjos envolvendo os genes PLAG1, HMGA2 e MAML2 assumem papel central na estratificação diagnóstica e prognóstica dos tumores de parótida.

Do ponto de vista clínico, essas neoplasias frequentemente se apresentam como aumento volumétrico progressivo em região parotídea, podendo ou não estar associado a dor, paresia facial ou sinais inflamatórios. A correlação entre exame físico e métodos de imagem é fundamental para o planejamento diagnóstico, como ilustrado na Figura 1, que demonstra aumento volumétrico em topografia parotídea associado a massa sólida evidenciada à tomografia computadorizada.

Historicamente, o diagnóstico dessas neoplasias baseou-se predominantemente na análise morfológica associada à imunohistoquímica. Entretanto, a sobreposição de padrões arquiteturais entre tumores benignos e malignos, como adenoma pleomórfico, tumores mioepiteliais e carcinomas de baixo grau, pode comprometer a reprodutibilidade diagnóstica (Tooper e Sarioğlu, 2021). A incorporação da patologia molecular permitiu maior refinamento classificatório ao demonstrar que muitos tumores salivares apresentam drivers genéticos específicos que sustentam sua tumorigênese (Stenman et al., 2022). Além disso, a heterogeneidade genética dessas lesões possui implicações diretas no comportamento clínico e na possibilidade de transformação maligna (Yousaf et al., 2022).

O adenoma pleomórfico, neoplasia benigna mais frequente da parótida, apresenta como eventos moleculares fundadores os rearranjos envolvendo PLAG1 e HMGA2. Translocações cromossômicas levam à superexpressão desses genes por meio da ativação por promotores heterólogos, resultando em estímulo proliferativo sustentado (Stenman et al., 2022). Análises transcriptômicas recentes demonstraram que o panorama de fusões gênicas nesses tumores é amplamente dominado por alterações envolvendo PLAG1, reforçando seu papel central na biologia tumoral salivar (Afshari et al., 2025). A identificação dessas fusões apresenta elevada especificidade diagnóstica e auxilia na distinção entre adenoma pleomórfico e outras neoplasias com morfologia semelhante.

A utilidade diagnóstica desses genes é reforçada por estudos imunohistoquímicos. Observou-se elevada frequência de expressão de HMGA2 em adenomas pleomórficos, evidenciando sua aplicabilidade como marcador auxiliar, sobretudo em casos com morfologia atípica (Owosho et al., 2022). De modo semelhante, a avaliação combinada de PLAG1 e HMGA2 em tumores de glândulas salivares menores contribui para maior segurança diagnóstica em situações desafiadoras (Barca et al., 2021). Em

neoplasias predominantemente císticas da parótida, nas quais o diagnóstico diferencial inclui múltiplas entidades benignas e malignas, os estudos moleculares podem ser decisivos para evitar subdiagnóstico ou classificação incorreta (Ribeiro e Maleki, 2022).

A correlação genótipo-fenótipo tem sido progressivamente esclarecida na literatura. Determinados rearranjos estão associados a padrões morfológicos específicos, sugerindo influência direta na arquitetura tumoral. Reorganizações HMGA2-WIF1 foram descritas em subconjunto distinto de adenomas pleomórficos com morfologia trabecular proeminente, semelhante ao adenoma canalicular (Agaimy *et al.*, 2021). Neoplasias com fusão TGFBR3-PLAG1 demonstraram associação com diferenciação mioepitelial e evidências de transformação de alto grau, indicando possível impacto prognóstico (Rupp *et al.*, 2021). Casos com fusão MALAT1::PLAG1 associados a metaplasia escamosa e mucinosa exuberante evidenciam potenciais armadilhas diagnósticas quando a morfologia foge do padrão clássico (Wang *et al.*, 2025). Esses achados reforçam que a caracterização molecular ultrapassa o valor confirmatório, contribuindo para a compreensão do comportamento biológico tumoral.

A progressão do adenoma pleomórfico para carcinoma ex-adenoma pleomórfico constitui evento clínico de grande relevância, associado a pior prognóstico. Alterações envolvendo PLAG1 e HMGA2 têm sido implicadas na aquisição de fenótipo maligno e na instabilidade genômica observada nesses casos (De Lima-Souza *et al.*, 2024). Assim, a investigação molecular pode auxiliar na identificação precoce de lesões com maior potencial de transformação, orientando conduta clínica mais vigilante.

No espectro das neoplasias malignas da parótida, o carcinoma mucoepidermoide destaca-se pela associação frequente ao rearranjo do gene MAML2, geralmente por meio da fusão CRTC1::MAML2. Esse rearranjo é considerado marcador molecular característico da entidade e apresenta relevância diagnóstica e prognóstica (Bishop *et al.*, 2022). Tumores com rearranjo MAML2 podem exibir variações morfológicas significativas, incluindo ausência de células escamoides evidentes, ampliando o espectro histológico reconhecido (Bishop *et al.*, 2022). Observou-se associação entre a presença do rearranjo, subtipo histológico e localização anatômica, sugerindo papel estratificador adicional (Kim *et al.*, 2025). Variantes envolvendo YAP1::MAML2 ampliam ainda mais a complexidade molecular dessas neoplasias (Mijares *et al.*, 2025).

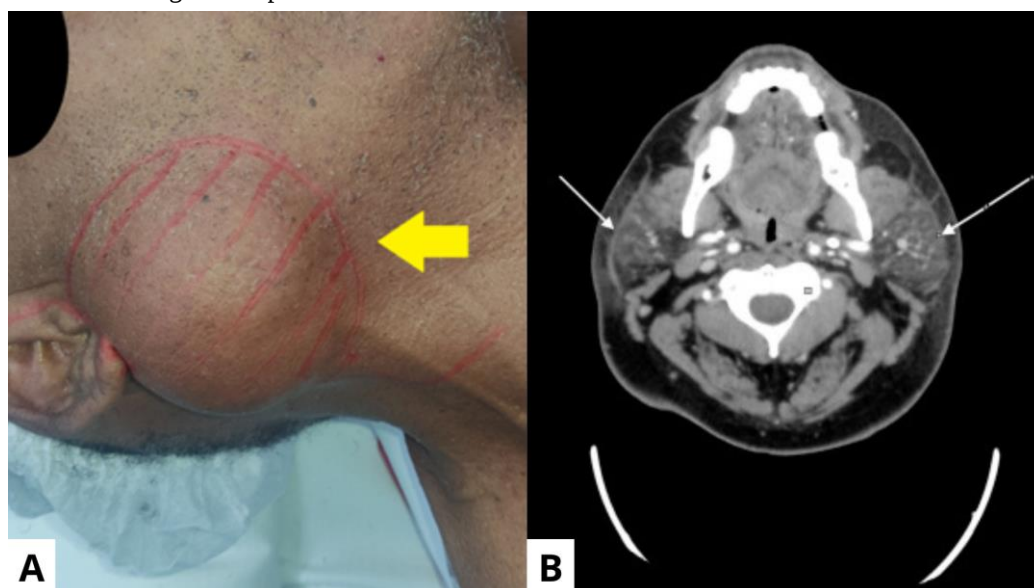
A consolidação das técnicas de sequenciamento direcionado de RNA permitiu a detecção sensível e específica dessas fusões na prática diagnóstica rotineira. Demonstrou-se elevada eficácia do RNA sequencing na identificação de genes de fusão em tumores salivares, inclusive em amostras fixadas e incluídas em parafina (Bubola *et al.*, 2021). Contudo, ressalta-se que a interpretação dos achados moleculares deve ser integrada aos dados clínicos e morfológicos, considerando possíveis variantes raras e armadilhas diagnósticas (Kaur *et al.*, 2022).

Diretrizes internacionais enfatizam a importância da caracterização molecular na abordagem

contemporânea dos carcinomas de glândulas salivares, destacando seu papel na definição terapêutica e no acompanhamento clínico (European Society For Medical Oncology; Euracan, 2024). A integração entre morfologia, imunohistoquímica e genética molecular promove maior precisão classificatória e melhor avaliação prognóstica.

Estudos comparativos também demonstram que rearranjos envolvendo PLAG1 e HMGA2 podem ser identificados em tumores cutâneos mistos e mioepiteliais, sugerindo continuidade biológica entre diferentes sítios anatômicos (Macagno *et al.*, 2024; Mansour *et al.*, 2024). Essa convergência reforça a relevância da assinatura molecular na definição das entidades neoplásicas, muitas vezes superando limitações impostas pela morfologia isolada.

Figura 1 – Representação clínica de paciente com aumento volumétrico em região parotídea associado a imagem tomográfica evidenciando massa sólida na glândula parótida.



Fonte: A) Nódulo em parótida: quando operar? (2020), B) Asistolia por compresión del seno carotídeo: una complicación potencialmente fatal de la parotiditis vírica (2014)

Diante desse panorama, observa-se que os rearranjos gênicos envolvendo PLAG1, HMGA2 e MAML2 configuram marcadores moleculares fundamentais na diferenciação entre adenoma pleomórfico, carcinoma mucoepidermoide e outras neoplasias da parótida, contribuindo para maior acurácia diagnóstica, reconhecimento de variantes morfológicas e identificação de potenciais riscos de transformação maligna. Ademais, tais alterações apresentam implicações prognósticas relevantes, especialmente no contexto de transformação de alto grau e estratificação de risco.

Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar o papel das fusões gênicas PLAG1, HMGA2 e MAML2 na estratificação diagnóstica e prognóstica dos tumores de parótida, discutindo sua correlação com aspectos histopatológicos, imunohistoquímicos e clínicos à luz das evidências científicas recentes.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, conduzida com o objetivo de analisar criticamente o papel dos rearranjos gênicos envolvendo PLAG1, HMGA2 e MAML2 na estratificação diagnóstica e prognóstica dos tumores de parótida. A revisão foi estruturada de acordo com diretrizes internacionais para elaboração de revisões sistemáticas, contemplando definição da pergunta norteadora, estratégia de busca padronizada, critérios explícitos de inclusão e exclusão, processo de seleção em etapas e análise qualitativa dos achados.

A pergunta de pesquisa foi delineada com base na estratégia PICO adaptada para estudos diagnósticos e prognósticos, considerando como população pacientes com tumores de parótida; como exposição, a presença de rearranjos gênicos envolvendo PLAG1, HMGA2 e/ou MAML2; como comparação, tumores classificados apenas por critérios morfológicos ou sem identificação dessas fusões; e como desfechos, impacto na acurácia diagnóstica e implicações prognósticas. A questão norteadora definida foi: qual é o papel das fusões gênicas PLAG1, HMGA2 e MAML2 na estratificação diagnóstica e prognóstica dos tumores de parótida?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO, abrangendo o período de 2021 a 2026, a fim de contemplar evidências atualizadas acerca da classificação molecular dos tumores salivares. Foram utilizados descritores controlados e termos livres nos idiomas inglês e português, combinados por operadores booleanos AND e OR. Entre os principais descritores empregados destacaram-se: “Salivary gland tumors”, “Parotid neoplasms”, “Gene rearrangement”, “Gene fusion”, “PLAG1”, “HMGA2”, “MAML2”, “Mucoepidermoid carcinoma”, “Pleomorphic adenoma”, “Molecular pathology”, “Diagnosis” e “Prognosis”. A estratégia de busca foi adaptada às especificidades de cada base de dados. Além disso, realizou-se busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados, visando identificar estudos adicionais potencialmente relevantes.

Foram incluídos na revisão artigos originais publicados em periódicos científicos revisados por pares que abordassem tumores de parótida ou glândulas salivares maiores com análise específica de PLAG1, HMGA2 e/ou MAML2. Consideraram-se elegíveis estudos que investigassem aspectos diagnósticos, prognósticos ou correlação genótipo-fenótipo, desde que apresentassem metodologia molecular claramente descrita, incluindo técnicas como hibridização in situ por fluorescência (FISH), reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), sequenciamento de RNA ou outras abordagens de sequenciamento de nova geração. Foram aceitos artigos publicados em inglês, português ou espanhol e que envolvessem amostras humanas.

Foram excluídos relatos de caso isolados sem análise molecular aprofundada, editoriais, cartas ao editor e resumos de congresso sem texto completo disponível. Também foram excluídos estudos

experimentais exclusivamente *in vitro* ou em modelos animais, bem como trabalhos que abordassem tumores de outras localizações sem discriminação clara dos casos parotídeos. Artigos que não apresentassem descrição metodológica adequada ou que não informassem desfechos diagnósticos ou prognósticos foram igualmente desconsiderados.

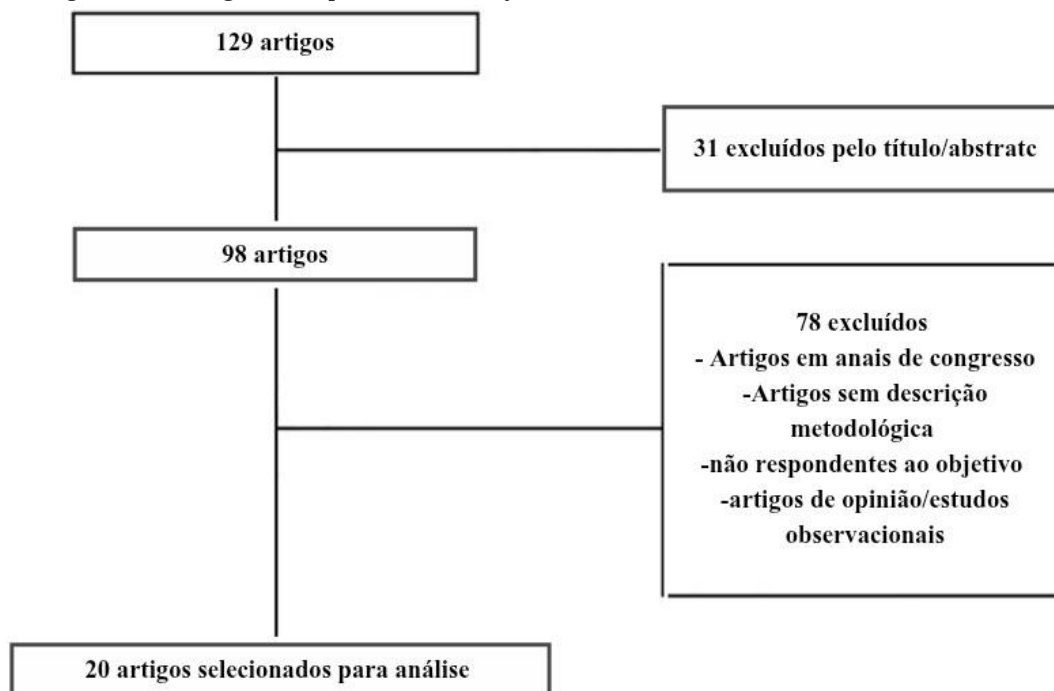
O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, com exclusão daqueles manifestamente irrelevantes ao tema. Em seguida, realizou-se leitura integral dos textos potencialmente elegíveis, aplicando-se rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão. Por fim, os estudos que atenderam integralmente aos critérios estabelecidos foram incluídos na análise final. Eventuais divergências na seleção foram resolvidas por consenso entre os revisores, garantindo maior confiabilidade ao processo.

A extração de dados foi realizada por meio de formulário padronizado contendo informações referentes ao autor e ano de publicação, país de origem, desenho do estudo, número de casos analisados, subtipo histológico tumoral, método molecular empregado, tipo de rearranjo identificado, principais achados diagnósticos, implicações prognósticas e limitações relatadas pelos autores. Os dados foram organizados de forma sistemática para permitir análise comparativa entre os estudos incluídos.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais foi conduzida por meio de instrumento adaptado da escala Newcastle-Ottawa, considerando critérios relacionados à seleção da amostra, comparabilidade entre grupos e avaliação dos desfechos. Nos estudos com foco diagnóstico, avaliou-se adicionalmente a clareza da descrição metodológica, a adequação das técnicas moleculares empregadas e a consistência dos critérios diagnósticos utilizados.

A síntese dos dados foi realizada de forma qualitativa, considerando a heterogeneidade metodológica entre os estudos, especialmente quanto aos métodos de detecção das fusões gênicas e aos desfechos avaliados. Foram analisadas a frequência dos rearranjos PLAG1, HMGA2 e MAML2 nos diferentes subtipos tumorais, a correlação entre fusão gênica e padrão morfológico, a associação com grau histológico e risco de transformação maligna, bem como o impacto dessas alterações na acurácia diagnóstica e na estratificação prognóstica. Em virtude da variabilidade nos desenhos dos estudos e da ausência de uniformidade nos dados quantitativos, não foi realizada metanálise estatística.

Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Autoria própria (2026)

Por tratar-se de estudo baseado exclusivamente em dados secundários provenientes da literatura científica, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa. A metodologia adotada buscou assegurar rigor científico, transparência e reprodutibilidade, permitindo análise crítica consistente das evidências disponíveis acerca do papel das fusões PLAG1, HMGA2 e MAML2 nos tumores de parótida.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A compreensão dos rearranjos gênicos nos tumores de parótida evoluiu significativamente na última década, deslocando-se de uma abordagem estritamente diagnóstica para uma perspectiva integrada que incorpora implicações prognósticas e terapêuticas. No contexto da medicina de precisão, fusões como PLAG1, HMGA2 e MAML2 passaram a ser investigadas não apenas como marcadores definidores de entidade, mas também como potenciais moduladores do comportamento biológico tumoral. Conforme sistematizado pela WHO Classification of Tumours, a incorporação de critérios moleculares à classificação das neoplasias salivares reflete essa transição paradigmática. Assim, os subitens a seguir analisam criticamente o impacto prognóstico dessas fusões específicas, considerando sua correlação com características histopatológicas, risco de transformação maligna e desfechos clínicos, à luz das evidências mais recentes.

3.1 REARRANJOS GÊNICOS COMO FERRAMENTAS DE MEDICINA DE PRECISÃO NOS TUMORES DE PARÓTIDA

A análise dos estudos selecionados, investigaram o panorama molecular dos tumores de glândulas salivares, com ênfase nas neoplasias da parótida e nos rearranjos envolvendo PLAG1, HMGA2 e MAML2. A análise qualitativa dos dados revelou consistência quanto ao papel estruturante dessas fusões gênicas na redefinição diagnóstica, na estratificação prognóstica e na consolidação da medicina de precisão.

Nos adenomas pleomórficos, observou-se predominância de rearranjos envolvendo PLAG1, reconhecidos como eventos iniciadores da tumorigênese. Conforme Stenman *et al.* (2022), as translocações cromossômicas que promovem superexpressão de PLAG1 constituem mecanismo molecular central da entidade. Afshari *et al.* (2025), ao analisarem o panorama transcriptômico e de fusões gênicas, confirmaram a heterogeneidade molecular dos adenomas pleomórficos, embora com forte convergência para ativação de PLAG1.

A expressão de HMGA2 também foi frequentemente documentada. Owosho *et al.* (2022) identificaram imunopositividade expressiva para HMGA2 associada a rearranjos moleculares, sugerindo valor diagnóstico complementar. Barca *et al.* (2021) demonstraram que PLAG1 e HMGA2 participam de vias moleculares comuns em tumores de glândulas salivares menores, reforçando a relevância dessas alterações em diferentes contextos anatômicos.

Subgrupos morfológicos específicos apresentaram correlação genotípica distinta. Agaimy *et al.* (2021) identificaram rearranjos HMGA2-WIF1 em subconjunto com morfologia trabecular proeminente. Rupp *et al.* (2021) descreveram fusões TGFBR3-PLAG1 associadas à diferenciação mioepitelial e evidências de transformação de alto grau. Ademais, De Lima-Souza *et al.* (2024) destacaram alterações adicionais em PLAG1 e HMGA2 associadas à progressão para carcinoma ex-adenoma pleomórfico, sugerindo implicações prognósticas.

No carcinoma mucoepidermoide, os estudos convergiram para a centralidade do rearranjo MAML2. Bishop *et al.* (2022) ampliaram o espectro histológico da entidade ao demonstrar que tumores MAML2-rearranjados podem carecer de diferenciação escamoide evidente, configurando armadilha diagnóstica. Kim *et al.* (2025) demonstraram associação significativa entre rearranjo MAML2, subtipo histológico e localização anatômica, reforçando sua utilidade na estratificação clínica.

Casos raros também expandem o espectro molecular. Mijares *et al.* (2025) relataram carcinoma com fusão YAP1::MAML2 na parótida, evidenciando que alterações envolvendo MAML2 não se restringem ao carcinoma mucoepidermoide clássico.

No âmbito metodológico, Bubola *et al.* (2021) demonstraram que o sequenciamento direcionado de RNA permite detecção eficiente de múltiplas fusões gênicas na rotina diagnóstica. Entretanto, Kaur *et al.*

(2022) alertaram para potenciais armadilhas interpretativas, ressaltando a necessidade de integração entre morfologia e dados moleculares.

A incorporação formal desses marcadores encontra respaldo na classificação internacional. A WHO Classification of Tumours Editorial Board (2022) reconheceu rearranjos gênicos como critérios diagnósticos definidores em diversas neoplasias salivares. De modo complementar, a European Society for Medical Oncology; EURACAN (2024) recomendou a integração de testes moleculares no manejo clínico, especialmente em casos complexos.

Os principais achados referentes aos adenomas pleomórficos estão sintetizados no quadro a seguir.

Quadro 1 – Rearranjos gênicos em adenoma pleomórfico e implicações clínicas

Rearranjo	Associação morfológica	Implicação diagnóstica	Implicação prognóstica	Autor (ano)
PLAG1 (diversas fusões)	Adenoma pleomórfico clássico	Confirmação diagnóstica	Base molecular da tumorigênese	Stenman <i>et al.</i> (2022); Afshari <i>et al.</i> (2025)
HMGA2	Expressão nuclear frequente	Suporte imunohistoquímico	Possível associação com progressão	Owosho <i>et al.</i> (2022); De Lima-Souza <i>et al.</i> (2024)
HMGA2-WIF1	Morfologia trabecular	Subclassificação morfológica	Caracterização de subgrupo específico	Agaimy <i>et al.</i> (2021)
TGFBR3-PLAG1	Diferenciação mioepitelial	Confirmação molecular	Evidência de alto grau em subset	Rupp <i>et al.</i> (2021)

Fonte: Autoria própria (2026)

Os achados referentes ao carcinoma mucoepidermoide e à aplicação clínica dos rearranjos envolvendo MAML2 estão organizados a seguir.

Quadro 2 – Rearranjos envolvendo MAML2 e impacto na medicina de precisão

Alteração	Implicação diagnóstica	Aplicação clínica	Autor (ano)
MAML2 (clássico)	Define carcinoma mucoepidermoide	Melhor estratificação histológica	Bishop <i>et al.</i> (2022); Kim <i>et al.</i> (2025)
YAP1::MAML2	Expansão do espectro tumoral	Reconhecimento de variantes raras	Mijares <i>et al.</i> (2025)
Sequenciamento de RNA	Detecção simultânea de fusões	Aplicação em rotina diagnóstica	Bubola <i>et al.</i> (2021)
Integração molecular (OMS/ESMO)	Critério formal diagnóstico	Padronização e manejo clínico	WHO (2022); ESMO/EURACAN (2024)

Fonte: Autoria própria (2026)

De forma integrada, a síntese dos estudos demonstra que os rearranjos gênicos constituem ferramentas essenciais na medicina de precisão aplicada aos tumores de parótida. A identificação de fusões específicas aumenta a acurácia diagnóstica, permite subclassificação morfológica mais refinada e fornece subsídios prognósticos relevantes. A convergência entre dados histopatológicos e moleculares consolida um modelo diagnóstico integrado, alinhado às diretrizes internacionais e às demandas contemporâneas da oncologia personalizada.

3.2 IMPACTO PROGNÓSTICO DAS FUSÕES PLAG1, HMGA2 E MAML2

A análise sistemática da literatura demonstrou que as fusões gênicas envolvendo PLAG1, HMGA2 e MAML2 exercem impacto prognóstico variável nos tumores de parótida, particularmente no adenoma pleomórfico e no carcinoma mucoepidermoide. Embora tais rearranjos sejam classicamente reconhecidos como marcadores diagnósticos, evidências recentes indicam que também desempenham papel relevante na estratificação de risco, na avaliação do potencial de transformação maligna e na definição do comportamento clínico.

No adenoma pleomórfico, as fusões envolvendo PLAG1 são consideradas eventos iniciadores da tumorigênese. Conforme enfatizaram Stenman *et al.* (2022), a ativação de PLAG1 por translocações cromossômicas resulta em superexpressão sustentada, sem necessariamente implicar comportamento agressivo. De maneira convergente, Afshari *et al.* (2025) destacaram que tumores portadores de fusões clássicas envolvendo PLAG1 mantêm perfil transcriptômico compatível com curso clínico indolente.

Entretanto, a literatura evidencia que o impacto prognóstico pode variar conforme o parceiro de fusão. Rupp *et al.* (2021) identificaram casos com rearranjo TGFBR3-PLAG1 associados a

diferenciação mioepitelial proeminente e, em subgrupos específicos, características histológicas de maior agressividade. Esses achados sugerem que a simples presença de PLAG1 não deve ser interpretada de forma isolada, sendo necessário considerar o contexto molecular completo.

No que se refere a HMGA2, estudos recentes apontam associação com maior instabilidade genômica e potencial progressão tumoral. Owosho *et al.* (2022) observaram que a superexpressão de HMGA2 pode refletir alterações estruturais subjacentes correlacionadas a maior atividade proliferativa. Complementarmente, De Lima-Souza *et al.* (2024) demonstraram que alterações envolvendo HMGA2, sobretudo quando coexistentes com rearranjos adicionais, estão implicadas na transição para carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

A relevância prognóstica dessas alterações no adenoma pleomórfico encontra-se sintetizada a seguir.

Quadro 3 – Impacto prognóstico das fusões PLAG1 e HMGA2 no adenoma pleomórfico

Fusão	Associação biológica	Impacto prognóstico	Autor (ano)
PLAG1 (clássico)	Evento iniciador estável	Comportamento benigno típico	Stenman <i>et al.</i> (2022); Afshari <i>et al.</i> (2025)
TGFBR3-PLAG1	Diferenciação mioepitelial acentuada	Possível associação com maior agressividade	Rupp <i>et al.</i> (2021)
HMGA2	Superexpressão nuclear	Potencial correlação com progressão	Owosho <i>et al.</i> (2022)
PLAG1/HMGA2 com alterações adicionais	Instabilidade genômica	Associação com carcinoma ex-adenoma pleomórfico	De Lima-Souza <i>et al.</i> (2024)

Fonte: Autoria própria (2026)

No carcinoma mucoepidermoide, o rearranjo envolvendo MAML2 apresenta impacto prognóstico mais consistentemente documentado. Conforme enfatizaram Bishop *et al.* (2022), tumores positivos para fusão MAML2 exibem, em geral, melhor sobrevida global e menor taxa de recorrência quando comparados aos casos negativos. Kim *et al.* (2025) corroboraram esses achados ao demonstrar associação significativa entre positividade para MAML2 e subtipos histológicos de baixo e intermediário grau.

A incorporação dessa evidência em diretrizes internacionais reforça sua relevância clínica. Segundo a WHO Classification of Tumours, o rearranjo MAML2 constitui critério diagnóstico definidor do carcinoma mucoepidermoide, estando frequentemente associado a melhor desfecho clínico. De forma semelhante, a European Society for Medical Oncology e a EURACAN (2024) destacaram que o status

de MAML2 pode auxiliar na definição terapêutica, especialmente em tumores de baixo grau.

Contudo, a revisão também revelou heterogeneidade molecular relevante. Kaur *et al.* (2022) salientaram que a ausência de fusão MAML2 não determina, isoladamente, pior prognóstico, devendo ser interpretada à luz de parâmetros histológicos e clínicos. Ademais, Mijares *et al.* (2025) descreveram variante envolvendo YAP1::MAML2 com características morfológicas distintas, sugerindo que diferentes parceiros de fusão podem modificar o comportamento biológico.

Os principais achados relativos ao impacto prognóstico das fusões envolvendo MAML2 estão apresentados a seguir.

Quadro 4 – Impacto prognóstico das fusões MAML2 no carcinoma mucoepidermoide

Fusão	Associação clínica	Implicação prognóstica	Autor (ano)
MAML2 (clássico)	Baixo/intermediário grau	Melhor sobrevida e menor recorrência	Bishop <i>et al.</i> (2022); Kim <i>et al.</i> (2025)
Ausência de MAML2	Casos heterogêneos	Prognóstico dependente de grau e estágio	Kaur <i>et al.</i> (2022)
YAP1::MAML2	Variante rara	Potencial comportamento distinto	Mijares <i>et al.</i> (2025)
Reconhecimento em diretrizes	Critério diagnóstico formal	Auxílio na estratificação terapêutica	WHO (2022); ESMO/EURACAN (2024)

Fonte: Autoria própria (2026)

De maneira integrada, os achados desta revisão sistemática indicam que o impacto prognóstico das fusões PLAG1, HMGA2 e MAML2 é dependente do contexto histológico, do parceiro de fusão e da presença de alterações genéticas adicionais. Nos adenomas pleomórficos, PLAG1 associa-se predominantemente a comportamento benigno, enquanto rearranjos complexos ou coexistentes podem sinalizar risco de transformação. No carcinoma mucoepidermoide, por sua vez, a positividade para MAML2 correlaciona-se de forma mais consistente com melhor prognóstico.

Esses resultados reforçam que a interpretação dos rearranjos gênicos deve ocorrer de forma integrada à avaliação morfológica e clínica, consolidando a medicina de precisão como instrumento essencial na estratificação prognóstica dos tumores de parótida.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidenciou que os rearranjos gênicos envolvendo PLAG1, HMGA2 e MAML2 ocupam posição central na compreensão contemporânea da biologia molecular dos tumores de parótida. Inicialmente reconhecidos como marcadores diagnósticos definidores de entidade, esses eventos passaram a ser interpretados também sob a ótica prognóstica, contribuindo para a estratificação de risco e para a consolidação da medicina de precisão em patologia salivar. A incorporação desses marcadores à classificação internacional, conforme estabelecido pela WHO Classification of Tumours, reforça sua relevância clínica e científica.

Nos adenomas pleomórficos, as fusões envolvendo PLAG1 e HMGA2 demonstraram impacto predominantemente associado à tumorigênese inicial, com manutenção de comportamento benigno na maioria dos casos. Contudo, a presença de parceiros específicos de fusão ou de alterações genéticas adicionais pode sinalizar maior instabilidade biológica e risco de progressão para carcinoma ex-adenoma pleomórfico. Assim, o valor prognóstico dessas fusões revela-se dependente do contexto molecular ampliado, exigindo interpretação integrada entre morfologia, perfil genético e dados clínicos.

No carcinoma mucoepidermoide, a fusão envolvendo MAML2 apresentou associação mais consistente com melhor prognóstico, especialmente em tumores de baixo e intermediário grau. Evidências apontam menor taxa de recorrência e melhor sobrevida global nos casos positivos para esse rearranjo, embora a ausência da fusão não determine, isoladamente, comportamento agressivo. Dessa forma, o impacto prognóstico de MAML2 deve ser analisado em conjunto com critérios histológicos tradicionais e estadiamento clínico.

De maneira transversal, os achados reforçam que a interpretação dos rearranjos gênicos não deve ocorrer de forma isolada ou determinística. A heterogeneidade genética dos tumores salivares impõe cautela na extrapolação de dados, sendo fundamental a integração entre achados moleculares, arquitetura histopatológica e evolução clínica. Esse modelo integrativo representa avanço substancial em relação às abordagens exclusivamente morfológicas, permitindo decisões terapêuticas mais individualizadas e potencialmente mais eficazes.

Apesar dos avanços, lacunas persistem na literatura, especialmente quanto à padronização metodológica dos estudos e à escassez de análises prospectivas com seguimento de longo prazo. A maioria das evidências disponíveis deriva de séries retrospectivas e coortes institucionais, limitando a generalização dos resultados. Ademais, a variabilidade nos métodos de detecção molecular pode influenciar a interpretação dos achados e a comparação entre estudos.

Diante desse cenário, sugere-se o desenvolvimento de estudo multicêntrico prospectivo, com análise molecular padronizada por sequenciamento de nova geração, integrando dados genômicos, transcriptômicos e clínicos em seguimento longitudinal. Tal investigação permitiria avaliar de forma mais

robusta o impacto prognóstico independente das fusões PLAG1, HMGA2 e MAML2, além de identificar potenciais interações com outras alterações genéticas emergentes. A consolidação de bancos de dados colaborativos poderá contribuir para a construção de modelos preditivos mais precisos, ampliando a aplicabilidade clínica da medicina de precisão nos tumores de parótida.

REFERÊNCIAS

- AFSHARI, Mahsa; NEVADO, Pablo; FEHR, Andreas; HUANG, Jian; JÄWERT, Fredrik; NILSSON, Johan; STENMAN, Göran; ANDERSSON, Mattias. The transcriptomic and gene fusion landscape of pleomorphic salivary gland adenomas. *Genes, Chromosomes & Cancer*, v. 64, 2025.
- AGAIMY, Abbas; IHRER, Stephan; BANĚČKOVÁ, Michaela; MARTINEAU, Catherine; MANTSOPPOULOS, Konstantinos; HARTMANN, Arndt; IRO, Heinrich; STOEHR, Robert; SKALOVA, Alena. HMGA2-WIF1 rearrangements characterize a distinctive subset of salivary pleomorphic adenomas with prominent trabecular (canalicular adenoma-like) morphology. *The American Journal of Surgical Pathology*, v. 46, p. 190–199, 2021.
- BARCA, Immacolata; MIGNOGNA, Carmela; DONATO, Giuseppina; CRISTOFARO, Maria. Expression of PLAG1, HMGA1 and HMGA2 in minor salivary glands tumours. *Gland Surgery*, v. 10, n. 5, p. 1609–1617, 2021.
- BISHOP, Justin; THOMPSON, Lester; SIEGELE, Benjamin; GAGAN, Joshua; MANSOUR, Mark; CHERNOCK, Rebecca; ROOPER, Laura. Mucoepidermoid carcinoma may be devoid of squamoid cells by immunohistochemistry: expanding the histologic and immunohistochemical spectrum of MAML2-rearranged salivary gland tumours. *Histopathology*, v. 82, 2022.
- BUBOLA, Joseph; MACMILLAN, Christopher; DEMICCO, Edward; CHAMI, Rami; CHUNG, Catherine; LEONG, Ivan; MARRANO, Patricia; ONKAL, Zeynep; SWANSON, Daniel; VEREMIS, Basil; WEINREB, Ilan; ZHANG, Lei; ANTONESCU, Cristina; DICKSON, Brandon. Targeted RNA sequencing in the routine clinical detection of fusion genes in salivary gland tumors. *Genes, Chromosomes & Cancer*, v. 60, p. 695–708, 2021.
- DE LIMA-SOUZA, Rafael; DE SOUZA VIEIRA, Gabriela; DE CARVALHO KIMURA, Thiago; SCARINI, Juliana; LAVAREZE, Letícia; FIGUEIREDO-MACIEL, Tatiana; GONÇALVES, Marcelo; EGAL, Eduardo; ALTEMANI, Alfredo; MARIANO, Flávia. Insights into the molecular alterations of PLAG1 and HMGA2 in the malignant phenotype acquisition in pleomorphic adenoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2024.
- EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY; EURACAN. Clinical practice guidelines: salivary gland cancer. 2024.
- KAUR, Kanwal; MEHTA, Seema; VANIK, Shweta; TRIVEDI, Prakash; BANERJEE, Nandini; DHAR, Hena; DATTA, Sharmila; KARANJAI, Subrata. The evolving role of molecular pathology in the diagnosis of salivary gland tumours with potential pitfalls. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 279, p. 3769–3783, 2022.
- KIM, Young; SONG, Jae; CHOI, Sung; NAM, Sang; CHO, Kyung. Association between the histological

subtypes, anatomical locations, and MAML2 rearrangement of head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Head and Neck Pathology*, v. 19, 2025.

MACAGNO, Nicolas; KERVARREC, Thomas; THANGUTURI, Sandeep; SOHIER, Pauline; PISSALOUX, David; MESCAM, Laurence; JULLIE, Marion; FROUIN, Emilie; OSIO, Antoine; FAISANT, Mathieu; LOARER, Laetitia; CRIBIER, Bertrand; CALONJE, Eduardo; LUNA, Elisa; MASSI, Daniela; GOTO, Kenji; NISHIDA, Hiroshi; PAINDAVOINE, Sophie; HOULIER, Aurore; TANTOT, Julien; BENZERDJEB, Nadia; TIRODE, Franck; DE LA FOUCHARDIÈRE, Anne; BATTISTELLA, Maxime. SOX10-internal tandem duplications and PLAG1 or HMGA2 fusions segregate eccrine-type and apocrine-type cutaneous mixed tumors. *Modern Pathology*, 2024.

MANSOUR, Bassem; DONATI, Marco; PANCSA, Tamas; GROSSMAN, Philip; ŠTEINER, Pavel; VANĚČEK, Tomas; COMOVÁ, Katerina; MICHAL, Michal; MICHAL, Michal. Molecular analysis of apocrine mixed tumors and cutaneous myoepitheliomas: a comparative study confirming a continuous spectrum of one entity with near-ubiquitous PLAG1 and rare mutually exclusive HMGA2 gene rearrangements. *Virchows Archiv*, v. 486, p. 215–223, 2024.

MIJARES, Kevin; WALD, Andrew; SEETHALA, Raja. YAP1::MAML2-rearranged poroid squamous cell carcinoma arising in a non-sebaceous lymphadenoma of the parotid gland. *Head and Neck Pathology*, v. 19, 2025.

OWOSHO, Adeyinka; ADESINA, Olufunke; ODUJOKO, Oluwatobi; AKINYEMI, Hakeem; KOMOLAFE, Akin; TADROS, Sherif; BAUER, Richard; SUMMERSGILL, Kimberley. HMGA2 immunoexpression is frequent in salivary gland pleomorphic adenoma: immunohistochemical and molecular analyses of PLAG1 and HMGA2 in 25 cases. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, v. 15, n. 2, p. 63–71, 2022.

RIBEIRO, Eduardo; MALEKI, Zahra. Cystic salivary gland neoplasms: diagnostic approach with a focus on ancillary studies. *Advances in Anatomic Pathology*, 2022.

RUPP, Nina; HÖLLER, Stefan; BRADA, Markus; VITAL, David; MORAND, Gregory; BROGLIE, Marc; HUELLNER, Matthias; FREIBERGER, Stefan. Expanding the clinicopathological spectrum of TGFBR3-PLAG1 rearranged salivary gland neoplasms with myoepithelial differentiation including evidence of high-grade transformation. *Genes, Chromosomes & Cancer*, v. 61, p. 94–104, 2021.

STENMAN, Göran; FEHR, Andreas; SKALOVA, Alena; POORTEN, Vincent; HELLQUIST, Henrik; MIKKELSEN, Lars; SABA, Nabil; GUNTINAS-LICHIUS, Orlando; CHIESA-ESTOMBA, Carlos; ANDERSSON, Mattias; FERLITO, Alfio. Chromosome translocations, gene fusions, and their molecular consequences in pleomorphic salivary gland adenomas. *Biomedicines*, v. 10, 2022.

TOPER, Mehmet; SARIOĞLU, Selim. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Advances in Anatomic Pathology*, 2021.

WANG, Shuang; ARANETA, Rina; KUWADA, Chihiro; GLOMSKI, Kevin. Potential diagnostic pitfall in pleomorphic adenoma: a case of squamous and mucinous metaplasia with MALAT1::PLAG1 fusion. *Head and Neck Pathology*, v. 19, 2025.

WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD. WHO classification of head and neck tumours. 5. ed. Lyon: IARC Press, 2022.

Juliana Rodrigues Teixeira | Nayara Cristina Milane | Priscila Terribile Dallagnol | Gabrielle de Cruz Santos | Jennifer Nascimento da Silva | Ronaldo Pereira da Silva | Maria Jozenilde de Jesus Santos | Daiane Maria dos Santos da Silva | Dandara Ellen Freitas de Almeida | Vitória Leite Ferreira

YOUSAF, Ahmad; SULONG, Siti; ABDULLAH, Baharudin; LAZIM, Nor. Heterogeneity of genetic landscapes in salivary gland tumors and their critical roles in current management. *Medeniyet Medical Journal*, v. 37, p. 194–202, 2022.