



Universidade Federal do Pará

Instituto de Ciências da Saúde

Faculdade de Odontologia

INGRID JANETH DIAS DE FREITAS SARMANHO

CARCINOMA MIOEPITELIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Belém

2020

INGRID JANETH DIAS DE FREITAS SARMANHO

Trabalho de Conclusão de Curso à Faculdade
de Odontologia da Universidade Federal do
Pará curso apresentado como parte dos
requisitos obrigatórios para obtenção do título
de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Profa. Dra. Flávia Sirotheau
Corrêa Pontes.

Belém

2020

INGRID JANETH DIAS DE FREITAS SARMANHO

CARCINOMA MIOEPITELIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos obrigatórios para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

BANCA EXAMINADORA:

PROF^a. DR^a. FLÁVIA SIROTHEAU CORRÊA PONTES
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – EXAMINADORA

PROF. DR. NICOLAU CONTE NETO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – EXAMINADOR

PROF^a. DR^a. ANDREA MAIA CORREA JOAQUIM
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – EXAMINADORA

PROF^a. DR^a LILIANE SILVA DO NASCIMENTO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – SUPLENTE

Belém

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo seu amor e misericórdia durante todos os dias da minha vida, sem Ele não estaria vivendo um dos meus maiores sonhos. A Ele dedico minha vida, meu coração, meus pensamentos e agora essa profissão.

Agradeço a minha mãe Edinete Dias e ao meu padrasto Evandro Nunes, por me incentivarem, ajudarem e apoiarem a cada dia da graduação, foi por vocês que não desisti e que lutei para chegar até aqui. Agradeço aos meus avós Fé Dias e Cizino Monteiro por toda ajuda, força e sacrifício fazendo o inimaginável para que eu concluísse o curso. Agradeço aos meus irmãos Jamile Freitas, Flavia Gonçalves e Felipe Gonçalves e ao meu cunhado Jorge Luis Moreira por todo incentivo e ajuda desde sempre. Eu não teria chegado até aqui sem essas pessoas, que muitas vezes contribuíram até financeiramente para que eu concluísse o curso e conquistasse essa tão sonhada profissão.

Ao meu esposo Jhonatan Sarmanho, minha gratidão, por cada dia que me incentivou a continuar e nunca desistir, mesmo nos momentos mais difíceis, esteve ao meu lado. Dedico esse momento a minha amada filha Zoé, que chegou para alegrar meus dias e me inspirar a ser a cada dia mais uma profissional com excelência. Agradeço aos meus sogros Eliane Negrão e João Sarmanho e meus cunhados Jamile Sarmanho e João Paulo Sarmanho que nunca deixaram de acreditar na minha capacidade.

Não existem palavras para agradecer a orientadora Prof.^a Flávia por todo aprendizado, incentivo, força e torcida no decorrer desse tempo. Muito obrigada por toda dedicação, sua vida profissional é uma inspiração para mim.

Ao meu caro amigo Lucas Lacerda, o meu mais sincero carinho e gratidão, por me ajudar no momento em que mais precisei, onde cheguei a pensar em desistir. Obrigada por sua atenção, paciência e dedicação, és inspiração na minha vida.

Ao meu querido amigo Sr. Jorge Moreira, que partiu antes que esse momento tão esperado chegasse. Partiu deixando uma saudade imensa e um vazio sufocante, que alegria maior eu sentiria se você estivesse aqui. Obrigado pela ajuda e por me incentivar a lutar pelos meus sonhos através de sua vida. Você faz parte dessa conquista!

Aos amigos que fiz ao longo da graduação Saymon Oliveira, Dalielton Pereira, Flávia Viana, Jéssica Reis e Patrick Figueiredo, agradeço pelos momentos de diversão, de ensinamentos compartilhados e mais sincera amizade.

Agradeço imensamente aos amigos que fiz durante toda a minha vida, dentre eles minha irmã de coração Lanna Freitas que sempre me apoiou e incentivou a acreditar nos meus sonhos. As amizades que fiz com as funcionárias da faculdade Manuela e Rizoneide, vocês fizeram essa jornada se tornar mais agradável.

Agradeço ao Departamento de Patologia Bucal do Hospital Universitário João de Barros Barreto por me proporcionarem crescimento profissional e conhecimentos compartilhados. Não poderia deixar de citar meus preceptores deste estágio extracurricular não obrigatório Prof. Dr. Helder Pontes e Prof.^a Flávia Pontes e a Coordenadora dos estagiários Hidenilza Azevedo, obrigada por todas as oportunidades.

Aos professores da Faculdade de Odontologia da UFPA, que difundiram seus conhecimentos e contribuíram para o desenvolvimento da minha vida acadêmica. A toda equipe da Faculdade de Odontologia, que contribuem para que nossa graduação seja a mais completa possível, muito obrigada. Vocês ajudam a construir todos os anos de história dessa faculdade.

CARCINOMA MIOEPITELIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autores:

Flavia Sirotheau Correa Pontes¹

Ingrid Janeth Dias de Freitas Sarmanho¹

Andréa Maia Correa Joaquim¹

Nicolau Conte Neto¹

Liliane Silva do Nascimento¹

Larissa Victoria Barbosa Freitas¹

Lucas Lacerda de Souza^{1,2}

Hélder Antônio Rebelo Pontes^{1,2*}

¹ Departamento de Cirurgia Oral e Patologia, Hospital Universitário João de Barros Barreto / Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil.

² Mestrando, Departamento de Diagnóstico Bucal, Semiologia e Patologia Oral, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade de Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brasil.

* **Autor correspondente:** Hélder Antônio Rebelo Pontes, Hospital Universitário João de Barros Barreto, Departamento de Cirurgia e Patologia Bucal, Rua dos mundurucus, nº 4487, CEP 66073-000, Belém, Pará, Brasil. Telefone +55 91 32016786; e-mail: harp@ufpa.br

Título em execução: Carcinoma mioepitelial das glândulas salivares: Fatores que influenciam na sobrevida e recidiva.

Palavras-chave: Glândula salivar; carcinoma mioepitelial; sobrevida; prognóstico; recidiva.

RESUMO

Contexto Inicial. O carcinoma mioepitelial (CM) de glândula salivar é uma neoplasia maligna de glândula salivar. O objetivo do presente estudo foi integrar os dados disponíveis publicados sobre o CM de glândula salivar.

Métodos. Uma busca eletrônica foi realizada em agosto de 2018. Os critérios de inclusão das publicações eram estudos que continham informações clínicas e histológicas para confirmar o diagnóstico.

Resultados. 59 publicações e 197 pacientes foram selecionados. A lesão foi mais prevalente no sexo feminino e na quinta década de vida e apresentam-se como um rápido crescimento doloroso envolvendo principalmente a glândula parótida, e média tumoral de 4,53 cm. A análise de sobrevida revelou que lesões em parótida (p-valor: $< 0,0001$), com tamanho maior que $> 4,53$ cm (p-valor: 0,0209), com presença de necrose (p-valor: 0,0396), o tratados com tratamento conservador (p-valor: $< 0,0001$), que apresentaram recidiva (p-valor: 0,0217) e metástase a distância (p-valor: 0,0176) apresentaram pior prognóstico. Além disso, lesões com índice de proliferação maior que 50% (p-valor: 0,0143), com metástase linfonodal (p-valor: 0,0004) e que apresentaram recidiva tinham relação estatisticamente significativa com a metástase a distância (p-valor: $< 0,0001$).

Conclusão: Pode-se inferir que pacientes com lesões em parótida, tamanhos maiores do que a média tumoral, presença de necrose, tratados com cirurgia conservadora, que apresentaram recidiva ou metástase a distância, demonstraram pior prognóstico.

ABSTRACT

Background. Salivary gland myoepithelial carcinoma (MC) is a malignant neoplasm of salivary gland. The aim of the present study was to integrate the available published data on salivary gland MC.

Methods. An electronic search was performed in August 2018. The inclusion criteria for the publications were studies that contained clinical and histological information to confirm the diagnosis.

Results: 59 publications and 197 patients were selected. The lesion was more prevalent in females and in the fifth decade of life and presents as a rapid painful growth involving mainly the parotid gland, and a tumor average of 4.53 cm. Survival analysis revealed that parotid lesions (p-value: <0.0001), larger than > 4.53 cm (p-value: 0.0209), with the presence of necrosis (p-value: 0, 0396), those treated with conservative treatment (p-value: <0.0001), who presented recurrence (p-value: 0.0217) and distant metastasis (p-value: 0.0176) had a worse prognosis. In addition, lesions with a proliferation index greater than 50% (p-value: 0.0143), with lymph node metastasis (p-value: 0.0004) and which presented recurrence had a statistically significant relationship with distant metastasis (p- value: <0.0001).

Conclusion: It can be inferred that patients with parotid lesions, sizes larger than the tumor average, presence of necrosis, treated with conservative surgery, who presented recurrence or distant metastasis, showed a worse prognosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
2.1	<i>ESTRATÉGIAS DE BUSCA</i>	<i>12</i>
2.2	<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</i>	<i>12</i>
2.3	<i>SELEÇÃO DE ESTUDO</i>	<i>13</i>
2.4	<i>EXTRAÇÃO DE DADOS</i>	<i>13</i>
2.5	<i>ANÁLISE DOS DADOS.</i>	<i>13</i>
3	RESULTADOS	14
3.1	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.2	DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS E ANÁLISE	14
4	DISCUSSÃO	23
5	CONCLUSÃO	26
6	CONFLITOS DE INTERESSE.....	26
7	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES	26
	REFERÊNCIAS.....	29
	ANEXOS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou, em 2005, o carcinoma mioepitelial (CM) como uma neoplasia infiltrativa maligna que apresenta predileção pelas glândulas salivares^{1,2}. O CM foi descrito pela primeira vez por Stromayer et al., em 1975, por meio de um caso diagnosticado na região anterior da maxila de um garoto de 14 anos de idade. A lesão se caracterizou por células mioepiteliais e apresentava características de malignidade, mostrando alta diferenciação mioepitelial, indicando ser originária de glândula salivar^{3,4,5}. A lesão costuma apresentar-se em pacientes com idade superior aos 50 anos, e sem predomínio elevado de gênero. Clinicamente, tem sido descrito como um tumor assintomático e identificado, principalmente, na glândula parótida^{3,6,7}.

Estudos epidemiológicos de lesões raras possuem grande importância científica, pois proporcionam precisão diagnóstica e ajudam profissionais com seus planos de tratamento, a fim de melhorar o prognóstico clínico do paciente⁸. O objetivo desse estudo foi integrar os dados obtidos na literatura sobre CM nas glândulas salivares, permitindo uma análise abrangente e detalhada sobre os aspectos clínicos, modalidades de tratamento, sobrevida e fatores de recorrência.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo segue as diretrizes do modelo PRISMA de revisões sistemáticas⁹.

2.1 *Estratégias de Busca*

Uma busca eletrônica sem restrições de tempo foi realizada em agosto de 2018 nas seguintes bases de dados: “Pubmed”, National Library of Medicine, the National Institute of Health, “Science Direct” e “Web of Science”. O termo utilizado nas buscas eletrônicas foi: “(myoepithelial carcinoma) AND (salivary gland OR parotid OR submandibular OR sublingual OR minor salivary gland OR major salivary gland)”.

A lista de referência dos estudos e as revisões sistemáticas mais relevantes sobre esse assunto foram digitalizadas para possíveis estudos adicionais. Publicações com lesões identificadas por outros autores como CM, apesar de não apresentarem o termo “myoepithelial carcinoma” no título do artigo, também foram cuidadosamente avaliados pelos autores desse estudo.

2.2 *Crítérios de Inclusão e Exclusão*

Os critérios de elegibilidade incluíram publicações relatando casos de CM. Os estudos precisavam conter informações clínicas, radiológicas e/ou histológicas suficientes para confirmar o diagnóstico. As definições e critérios da classificação da Organização Mundial de Saúde de Cabeça e Pescoço¹⁰ foram usadas para diagnosticar as lesões.

Ensaio clínicos randomizados e controlados, estudos de coorte, estudos caso-controle, transversais estudos não foram utilizados. Séries de casos e relatos de caso foram incluídos. Os critérios de exclusão foram estudos imuno-histoquímicas, estudos radiológicos, estudos genéticos, estudos de expressão, estudos histopatológicos, estudos citológicos, estudos in vitro e artigos de revisão, a menos que qualquer uma dessas categorias estivesse acompanhada de relato de caso com informações clínicas, exame por imagem e/ou amostra histológica suficientes para serem incluídos.

2.3 Seleção de Estudo

Os títulos e resumos de todos os relatórios identificados através das buscas eletrônicas foram lidos; a lista de todos os artigos foi comparada em espaços de tempo após repetidas seleções. O relatório completo foi obtido; desacordos foram resolvidos por discussão entre os autores desse estudo. Os aspectos clínicos, histológicos e radiológicos descritos nas lesões relatadas pelas publicações, foram avaliadas, a fim de confirmar o diagnóstico de CM.

2.4 Extração de Dados

Os seguintes dados foram extraídos em um formulário padrão, quando disponível: autor e ano de publicação, número de pacientes, sexo, idade, localização da lesão, sintomas clínicos (massa, dor, ulceração, tumor sem dor), tempo de evolução (meses), tamanho (maior diâmetro - centímetros), tipo de exame por imagem (ultrassonografia, raio-x, tomografia computadorizada, ressonância magnética), aspecto radiográfico, aspectos histológicos, tipo de diagnóstico (bioquímico, histopatológico, imuno-histoquímica, histológico, citomorfológico), Ki-67, mitoses, tratamento, recorrência (meses), metástase linfonodal, metástase a distância (meses) e acompanhamento do paciente (meses).

2.5 Análise dos dados.

As médias e percentagens são apresentadas como estatística descritiva. As taxas de sobrevivência global foram estimadas por Kaplan-Meier análise e comparação usando um teste log-rank. Um p-valor $<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os fatores que foram significativamente associadas ao prognóstico do carcinoma ex-adenoma em análise univariada foram introduzidas gradualmente em um modelo de risco proporcional de Cox para identificar os preditores independentes de sobrevivência. A recorrência e a metástase a distância foram relacionadas aos fatores clinicopatológicos utilizando os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, dependendo da contagem esperada de eventos em uma tabela de contingência 2×2 . Os dados foram analisados usando o software Statistical Package for the Social Sciences for Windows, versão 23.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

3 RESULTADOS

3.1 REVISÃO DE LITERATURA

O processo de seleção do estudo está resumido na Figura 1. A estratégia de busca identificou 4.725 artigos. Todos os artigos foram criteriosamente avaliados em busca dos requisitos para serem incluídos na pesquisa. Dos 4.725 artigos, 3.679 foram excluídos por não estarem relacionados à temática. Dos 1.046 artigos que correspondiam aos critérios de seleção, logo foram identificados 17 duplicados. Os 970 artigos que foram excluídos eram publicações parcialmente ligadas ao CM ou não apresentavam informações clínicas e histológicas que pudessem confirmar o diagnóstico. Assim, um total de 197 casos, inserido em 59 artigos, foram tabulados neste estudo.

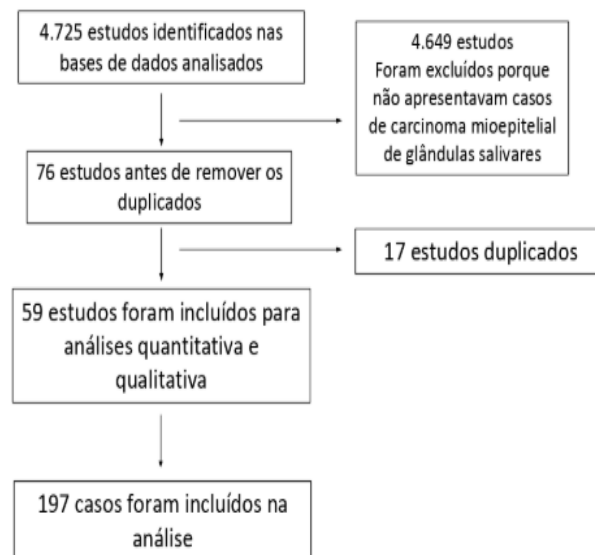


Figura 1. Processo de seleção dos estudos.

3.2 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS E ANÁLISE

Cinquenta e nove publicações relatando 197 CMs foram incluídas na presente revisão. A tabela 1 apresenta características demográficas, clínicas e de sobrevida dos CMs.

Variáveis	N = 197	AU P-valor	AM P-valor
Idade, no (%) (idade média: 52,3 anos)			
≤ 52,3 anos	95	0,2283	0,8321
> 52,3 anos	101		
NR	1		
Sexo, no (%)			
Homens	96	0,3952	0,9524
Mulheres	101		
NR	0		
Localização primária, no (%)			
Mucosa bucal	8	< 0,0001	0,0301
Mucosa jugal	4		
Assoalho bucal	5		
Gengiva	1		
Palato duro	36		
Glândula parótida	89		
Lábio	3		
Mandíbula	6		
Maxila	4		
Palato mole	3		
Glândula sublingual	2		
Glândula submandibular	28		
Língua	6		
NR	2		
Tamanho tumoral, no (%) (média: 4,53 cm)			

≤ 4,53 cm	110	0,0209	0,0019
> 4,53 cm	54		
NR	33		
Grau histológico, no (%)			
Baixo grau	21	0,8084	0,9321
Alto grau	15		
NR	161		
Mitose por quadrante, no (%) (média: 8)			
≤ 8	32	0,1573	0,6876
> 8	18		
NR	147		
Necrose, no (%)			
Sim	28	0,0396	0,0112
Não	21		
NR	148		
Índice de proliferação (Ki-67), no (%)			
≤ 10	4	0,3094	0,7241
>10- ≤50	4		
> 50	2		
NR	187		
Metástase linfonodal, no (%)			
Sim	17	0,6019	0,9327
Não	147		
NR	33		
Tratamento, no (%)			

Cirurgia conservadora (CC)	39	< 0,0001	0,0019
Cirurgia radical (CR)	72		
CC + Radioterapia (RT)	8		
CC + Quimioterapia (QT)	2		
CC + RT + QT	3		
CR + RT	32		
CR + QT	2		
CR + RT + QT	2		
NR	37		
Recidiva, no (%)			
Sim	38	0,0217	0,0017
Não	57		
NR	102		
Metástase a distância, no (%)			
Sim	29	0,0176	0,0038
Não	77		
NR	91		

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e de sobrevida. Abreviações: AU – Análise univariada; AM – Análise multivariada.

A distribuição epidemiológica está evidenciada na Figura 2, em que se observou que a Índia era o país com mais casos relatados na literatura (49 casos), seguida por China (48 casos), República checa (22 casos), Finlândia (19 casos) e Estados Unidos (14 casos).

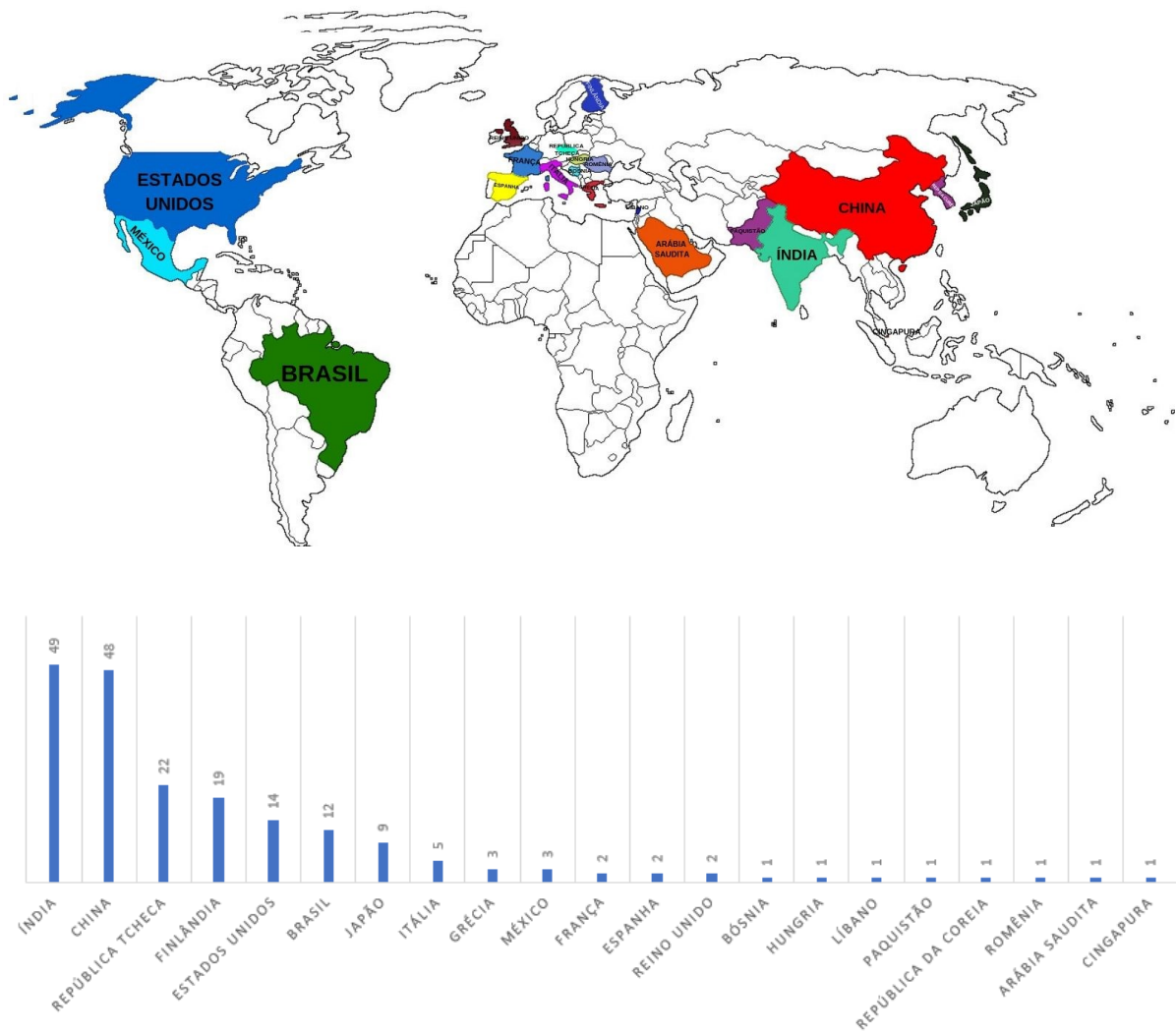


Figura 2: Mapa do mundo mostrando a ocorrência geográfica do carcinoma mioepitelial.

As lesões foram mais prevalentes no gênero feminino, com relação homem:mulher de 1:1,5. A média de idade dos pacientes foi de 52,3 (variação de 4-92 anos); os homens eram mais velhos (idade média de 53,21 variando de 7-92 anos) do que as mulheres (idade média de 51,51 variando de 4-87 anos). A figura 3 mostra a distribuição das lesões de acordo com a idade e sexo, com a maiores prevalências entre a quinta e sétimas décadas de vida.

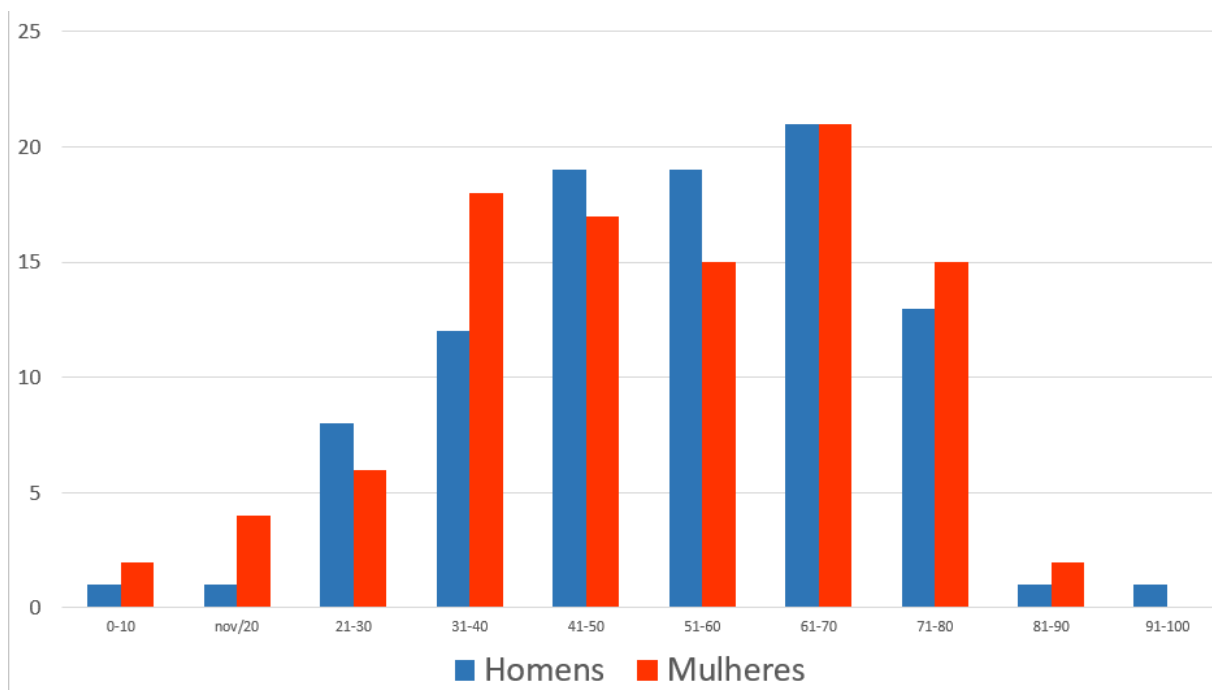


Figura 3. Distribuição dos pacientes de acordo com sexo e idade, evidenciando maior prevalência entre a quinta e sétima décadas de vida.

As lesões foram mais prevalentes na glândula parótida (89 casos), seguida do palato (38 casos), glândula submandibular (28 casos) e glândulas salivares menores (15 casos). O sintoma mais comumente relatado foi a dor, seguida de presença de tumefação e ulceração, com um tempo médio de evolução de 28,7 meses (variação de 1-180 meses). O tamanho médio das lesões de 4,53 cm (min-max = 1-30 cm).

Os exames pré-operatórios de imagem mais utilizados foram as tomografias computadorizadas (34 casos), seguida de raio-x (6 casos), ressonância magnética (4 casos) e ultrassonografia (4 casos). O aspecto de imagem mais registrados foram nódulos hipodensos e radiolucência multilocular.

Histologicamente, o CM possui arquitetura multilobulada com uma gama de tipos celulares. As células tumorais frequentemente são fusiformes, estreladas, epitelióides, plasmocitárias (hialinas) ou, ocasionalmente, vacuoladas, muitas vezes com estroma mixóide ou hialino abundante. Percebeu-se a presença de nódulos neoplásicos com centros necróticos e degeneração cística ou pseudocística, além da presença de pleomorfismo celular. Nos casos observados, percebeu-se a prevalência de marcação positiva para vimentina (61 casos), S100 (43 casos), p63 (42 casos) e calponina (25 casos). A lesão apresentou negatividade para os marcadores SMA (7 casos), S100, Actina músculo liso e CK7 (5 casos cada). Também é

possível descrever que 10 pacientes relataram o índice de Ki-67, sendo que 8 registraram índice de 0-25%, 1 paciente de 51-75% e 1 paciente 76-100%. A média de mitoses por campo encontrada é de 8 (variação de 1-26). Todas as lesões foram diagnosticadas com biópsia.

Em relação à presença de metástase linfonodal, apenas 3 pacientes mostraram metástase linfonodal. O tratamento das lesões era conhecido em 160 casos, e os tratamentos mais comuns foram cirurgia radical com margem cirúrgica (72 casos), cirurgia conservadora (39 casos), cirurgia radical associada radioterapia (32 casos) e cirurgia conservadora associada a radioterapia (8 casos). Os tratamentos menos comuns foram cirurgia conservadora associada à radioterapia e quimioterapia (3 casos), cirurgia conservadora associada à quimioterapia (2 casos), cirurgia radical associada à quimioterapia (2 casos) e cirurgia radical associada a radioterapia e quimioterapia (2 casos).

O tempo de sobrevida foi apresentado em 90 casos (média de 31,78 meses, máx. 178 min 1). Dos pacientes analisados, 35 estavam vivos sem a doença, 9 estavam vivos com a doença, 7 estavam mortos em decorrência da doença e 1 morto devido outra causa. Em adição, 38 pacientes relataram recidiva, em um tempo médio de 5,2 meses (min-máx. 2-10 meses). Registrou-se 29 pacientes apresentando metástase a distância, sendo 10 casos de metástase no pulmão, 1 caso de metástase no pâncreas e 2 casos de metástase na pele. O tempo médio de sobrevivência dos pacientes foi de 31 meses (min-máx. 1-178).

A análise de sobrevida associada aos fatores clínicos revelaram que a localização primária (*p*-valor: < 0,0001), o tamanho tumoral (*p*-valor: 0,0209), a presença de necrose (*p*-valor: 0,0396), o tratamento (*p*-valor: < 0,0001), a recidiva (*p*-valor: 0,0217) e a metástase a distância (*p*-valor: 0,0176) apresentaram valores estatisticamente significantes. A análise multivariada revelou que a localização, o tamanho, a necrose tumoral, o tratamento, a recidiva e a metástase a distância foram fatores independentes associados à sobrevida. A análise de regressão mostrou que pacientes acometidos por lesões em parótida apresentavam sobrevida 7 vezes menor do que aqueles que apresentavam lesões em palato duro (*p*-valor: 0,0301); pacientes com tamanho tumoral > 4,53 cm apresentaram sobrevida 2 vezes menor do que aqueles em que o tamanho tumoral ≤ 4,53 cm foi observado (*p*-valor: 0,0019); pacientes que apresentaram necrose tumoral apresentaram 2 vezes maior possibilidade de morte do que aqueles que não apresentaram necrose tumoral (*p*-valor: 0,0112); pacientes em que o método de tratamento foi a cirurgia conservadora apresentaram 5 vezes maior possibilidade de morte do que o pacientes em que foi realizada a cirurgia radical (*p*-valor: 0,0019); pacientes que apresentaram recidiva

demonstraram uma sobrevida 3 vezes menor do que aqueles que não apresentaram sobrevida (*p*-valor: 0,0017); pacientes que demonstraram metástase a distância apresentaram uma sobrevida 2 vezes menor do que os que não apresentaram metástase a distância (*p*-valor: 0,0038) (Tabela 2).

Variáveis	Recorrência (N = 95)			Metástase a distância (N = 106)		
Idade, no (%) (idade média: 52,3 anos)	Positiva	Negativa	P-valor	Positiva	Negativa	P-valor
≤ 52,3 anos	24	33	0,6081	17	44	0,8908
> 52,3 anos	14	24		12	33	
Sexo, no (%)						
Homens	23	31	0,5539	16	42	0,9539
Mulheres	15	26		13	35	
Localização primária, no (%) (mais comuns)						
Palato duro	4	14	0,1065	3	15	0,2189
Glândula parótida	19	24		15	32	
Tamanho tumoral, no (%) (média: 4,53 cm)						
≤ 4,53 cm	17	30	0,2501	15	43	0,2925
> 4,53 cm	13	13		10	17	
Grau histológico, no (%)						
Baixo grau	6	4	0,4386	8	10	0,4302
Alto grau	4	1		6	4	
Mitose por quadrante, no (%) (média: 8)						
≤ 8	6	1	0,6576	9	8	0,4711
> 8	3	1		3	5	
Necrose, no (%)						

Sim	6	3	0,8576	10	6	0,274
Não	5	3		5	7	
Índice de proliferação (Ki-67), no (%)						
≤50%	0	5	0,0143	0	5	0,0143
> 50%	1	0		1	0	
Metástase linfonodal, no (%)						
Sim	6	2	0,0384	7	2	0,0004
Não	31	52		21	72	
Tratamento, no (%)						
Cirurgia conservadora (CC)	10	17	0,6477	11	24	0,4374
Cirurgia radical (CR)	27	37		16	50	
Recidiva, no (%)						
Sim	-	-	-	16	16	< 0,0001
Não	-	-		6	50	
Metástase a distância, no (%)						
Sim	16	6	< 0,0001	-	-	-
Não	16	50		-	-	

Tabela 2. Correlação dos fatores clinicopatológicos com a recidiva e a metástase a distância.

Em relação à análise dos fatores clinicopatológicos associados à recidiva, observou-se que pacientes que apresentaram índice de proliferação tumoral maior que 50% estavam estatisticamente associados à recidiva (*p*-valor: 0,0143); pacientes que apresentaram metástase linfonodal foram estatisticamente relacionados à recidiva (*p*-valor: 0,0384); pacientes que apresentaram metástase a distância tinham relação estatisticamente significativa com a recidiva (*p*-valor: < 0,0001). No que tange à análise dos fatores clinicopatológicos associados à metástase a distância, percebeu-se que pacientes que apresentaram índice de proliferação tumoral maior que 50% estavam estatisticamente associados à metástase a distância (*p*-valor:

0,0143); pacientes que apresentaram metástase linfonodal foram estatisticamente relacionados à metástase a distância (*p*-valor: 0,0004); e pacientes que apresentaram recidiva tinham relação estatisticamente significativa com a metástase a distância (*p*-valor: < 0,0001).

4 DISCUSSÃO

O CM foi incluído no grupo histológico de tumores de glândula salivar, pela Organização Mundial de Saúde em 1991^{11,12}. Após uma década de pesquisa a OMS classificou, em 2005, o CM como uma neoplasia infiltrativa maligna que apresenta predileção para as glândulas salivares^{1,2,13}. Para o melhor do nosso entendimento, essa é a primeira revisão sistemática acerca do carcinoma mioepitelial.

Em nosso estudo, observou-se o que o CM foi mais prevalente no gênero feminino e com maior frequência a entre a quinta e sétima década de vida, no qual ratifica com as informações achadas na literatura¹⁴. Foi observado a média de 52,3 idade, sendo mulheres discretamente mais afetadas que os homens em uma proporção de H:M de 1:1,5. A literatura aponta a glândula parótida como o local de maior prevalência da lesão, assim, em nosso trabalho observou que os locais atingidos pela lesão foram a glândula parótida (89 casos), palato (38 casos), glândula submandibular (28 casos) e glândulas salivares menores (15 casos)^{14,15}. Além disso, em nosso levantamento apresenta-se o relato de dor como o sintoma mais frequente, seguida de presença de tumefação e ulceração¹. O tempo médio de 28,7 meses de evolução e o tamanho médio das lesões de 4,53 cm constam nas bibliografias consultadas e em nossos resultados¹⁶.

O presente estudo observou que o aspecto morfológico da lesão demonstrava uma arquitetura multilobulada com uma gama de tipos celulares variadas; as células mais frequentes são fusiformes, estreladas, epitelióides, plasmocitárias (hialinas) ou, vacuoladas, muitas vezes com estroma mixóide ou hialino abundante, como aponta a literatura¹⁷⁻²⁰. Existe a presença de nódulos neoplásicos com centros necróticos e degeneração cística ou pseudocística, além da presença de pleomorfismo celular que é sustentada pelas informações das bases de dados^{1,21,22}. Nos casos observados, percebeu-se a prevalência de marcação positiva para vimentina, S100, p63 e calponina. Algumas lesões apresentaram negatividade para os marcadores SMA, S100, Actina músculo liso e CK7, corroborando com os marcadores também utilizados na literatura^{23,24}. Também é possível descrever que 10 pacientes relataram o índice de Ki-67, sendo que 8 registraram índice de 0-25%, 1 paciente de 51-75% e 1 paciente 76-100%, a percentagem

levantada foi registrada nas bases de dados²². Todas as lesões foram diagnosticadas com biópsia.

Em nossa análise bibliográfica, notamos que os tratamentos mais comuns foram cirurgia radical com margem cirúrgica, cirurgia conservadora sem margem cirúrgica e cirurgia radical com margem cirúrgica associada radioterapia, enquanto que os tratamentos menos utilizados foram cirurgia conservadora associada à radioterapia e quimioterapia, cirurgia conservadora associada à quimioterapia e cirurgia radical associada à quimioterapia. Dessa forma, enuncia com as informações previamente publicadas na literatura, no qual a conduta para a excisão cirúrgica completa é essencial para o tratamento de CM nos casos que envolvem a glândula parótida, a excisão é geralmente realizada com preservação dos nervos faciais^{25,26}. Em relação à presença de metástase linfonodal, apenas 3 pacientes em nosso estudo mostraram tal característica, corroborando com estudos prévios os quais mostraram que a metástase linfonodal é um evento incomum no CM^{1,26}.

O presente estudo observou o tempo de sobrevida em média de 31,78 meses (90 casos, variação máx. 178 min 1). Além disso, os pacientes que foram analisados, 35 estavam vivos sem a doença, 9 estavam vivos com a doença, 7 estavam mortos em decorrência da doença e 1 morto devido outra causa, os resultados destas informações apontam para taxas de sobrevida descritas neste estudo e na literatura^{13,17}. Em adição, em nossa análise foi encontrado tempo médio de 38 pacientes relataram recidiva, em um tempo médio de 5,2 meses (min-máx. 2-10 meses) no qual apresentou 29 pacientes apresentando metástase a distância, sendo 10 casos de metástase no pulmão, 1 caso de metástase no pâncreas e 2 casos de metástase na pele^{19,27}. O tempo médio de sobrevivência dos pacientes foi de 31 meses (min-máx. 1-178), esta informação corrobora com o tempo médio encontrado na literatura^{21,23}.

O prognóstico para CM é bastante favorável, entretanto, os pacientes devem ser submetidos a exames regulares de acompanhamento para descartar a possibilidade de recorrência²⁸. Em nossa análise de sobrevida está associada aos fatores clínicos, no qual a localização primária, o tamanho tumoral, a presença de necrose, o tratamento, a recidiva e a metástase a distância são independentes associados à sobrevida, informação que consta em nossos estudos e nas bases de dados²⁹. A análise de regressão observou que os pacientes acometidos por lesões em parótida possuem menor sobrevida do que aqueles que apresentavam lesões em palato duro, expondo o fato das lesões em glândulas salivares maiores serem mais infirmativas quando comparadas as lesões de glândulas salivares menores como mostra a literatura^{29,30}. Ademais, a sobrevida dos

pacientes com tamanho tumoral acima de 4,53 cm foi menor do que aqueles em que o tamanho tumoral abaixo de 4,53 cm, além disso, notou-se que pacientes que apresentaram necrose tumoral possuem maior possibilidade de morte do que aqueles que não apresentaram necrose tumoral, fato este que também é descrito na literatura que indica malignidade de alto grau por causa da necrose extensa^{17,27}.

Dessa forma, nosso estudo demonstrou que o tratamento sob cirurgia conservadora, a presença de recidiva e metástase a distância resultam na probabilidade de sobrevida menor, tais informações adquiridas na pesquisa corroboram com a literatura, no qual descreve a necessidade de realizar cirurgia radical de forma a eliminar sítios celulares infiltrativas, a cirurgia conservadora torna-se menos segura e mais propícia a recidiva e consequentemente afeta a sobrevida do paciente, expondo este novamente a possibilidade metastática^{1,25,27}. A recorrência da lesão está correlacionada com margens positivas no período de primeira excisão. A taxa de recorrência sugere que a cirurgia inicial deve ser radical com margens teciduais normais suficientes, como menciona a literatura²⁸.

Em relação à análise dos fatores clinicopatológicos associados à recidiva observados em nosso estudo, os pacientes com índice de proliferação tumoral maior que 50% estavam estatisticamente associados à recidiva, como o afirmado na literatura a respeito da atividade proliferativa relevante²²; pacientes que apresentaram metástase linfonodal foram estatisticamente relacionados à recidiva. Ademais, o alto índice da atividade proliferativa celular indicado por altos casos de mitose ou pelo índice de marcação Ki-67, pode indicar malignidade^{22,30}.

Em nossos achados foram analisados a associação entre os fatores clinicopatológicos e a metástase a distância, no qual foram apontados os resultados dos pacientes que apresentaram índice de proliferação tumoral maior que 50% e assim estavam estatisticamente associados à metástase a distância, na literatura aponta que alta atividade proliferativa celular pode indicar malignidade, logo a metástase²²; pacientes que apresentaram metástase linfonodal foram estatisticamente relacionados à metástase a distância corroborando com as informações apontadas na literatura que afirma o relacionamento discreto porem relevante da metástase linfonodal relacionada a metástase a distância¹¹; e pacientes que apresentaram recidiva tinham relação estatisticamente significativa com a metástase a distância, ambos os fatores corroborando com as informações indicadas na literatura que afirma a influência da multiplicação celular acelerada^{1,14,25}.

A respeito da análise epidemiológica, de acordo com nosso estudo, este é o primeiro estudo, no qual explora os países que apresentaram mais casos na literatura. Descobrimos que a Índia era o país com mais casos relatados na literatura (49 casos), seguida por China (48 casos), República checa (22 casos), Finlândia (19 casos) e Estados Unidos (14 casos). Nenhuma influência racial ou ambiental foi relatada para possuir algum impacto na epidemiologia da lesão segundo a OMS.

5 CONCLUSÃO

O CM é uma neoplasia maligna das glândulas salivares. Pacientes mulheres com mais de 50 anos de idade, com a patologia localizada na glândula parótida, no qual apresenta tamanho tumoral médio de 4,53 cm, necrose tumoral e metástase a distância apontam a menor probabilidade de sobrevida. Ademais, a forma de tratamento pela cirurgia conservadora apresentou alta taxa de recidiva.

6 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não ter conflito de interesses. Essa pesquisa não teve alguma agência financiadora específica, ou financiamento de setores públicos/privados. A pesquisa em sua totalidade teve financiamento próprio.

7 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

FSCP: Conceito e designer, busca de dados, análise estatística, confecção do artigo, revisão crítica do artigo antes da submissão e aprovação da versão final.

IJDFS: Conceito e designer, análise estatística, confecção do artigo, revisão crítica do artigo antes da submissão e aprovação da versão final.

AMCJ: Conceito e designer, análise estatística, confecção do artigo, revisão crítica do artigo antes da submissão e aprovação da versão final.

LSN: Conceito e designer, busca de dados, análise estatística, confecção do artigo e revisão crítica do artigo antes da submissão e aprovação da versão final.

LVBF: Conceito e designer, busca de dados, análise estatística, confecção do artigo, revisão crítica do artigo antes da submissão e aprovação da versão final.

LLS: Conceito e designer, busca de dados, análise estatística, confecção do artigo, revisão crítica do artigo antes da submissão e aprovação da versão final.

HARP: Conceito e designer, interpretação dos dados, e revisão crítica do artigo antes da submissão e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- 1 - Bell D, Di Palma S, Katabi N, et al. Myoepithelial carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. (eds) World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005, pp. 174–175.
- 2 - Pandey R, Biswas R, Ray M, Ramteke PP, Dhamija E, Halder A. Report of a unique case of myoepithelial carcinoma of left parotid gland with metachronous bilateral cavernous sinus metastasis. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Jun;30(2):73-76.
- 3 - Stromeyer FW, Haggitt RC, Nelson JF, Hardman JM. Myoepti-thelioma of minor salivary gland origin. Light and eléctron microscopical study. *Arch Pathol.* 1975;99:242–5.
- 4 - Rabade NR, Goel NA. Clear cell myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014 Jul-Sep;57(3):456-9.
- 5 - Ellis GL and Auclair PL. Myoepithelial carcinoma. In: Ellis GL and Auclair PL (eds) Tumors of the salivary glands, atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2008, pp. 341–349.
- 6 - Savera AT, Sloman A, Huvos AG, Klimstra DS. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:761–74.
- 7 - Dean A, Sierra R, Alamillos FJ, Lopez-Beltran A, Morillo A, Are´valo R, et al. Malignant myoepithelioma of the salivary glands: clinicopathological and immunohistochemical features. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:64–6.
- 8 - De Souza LL, Pontes FSC, Pontes HAR, Neto NC, de Carvalho WRS, Guimarães DM: Central mucoepidermoid carcinoma: an up-to-date analysis of 147 cases and review of prognostic factors. *J Craniomaxillofac Surg* 46(1): 162 167, 2018.
- 9 - Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-269, W264.
- 10 - El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds (2017). World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours, IARC Press: Lyon.

- 11 - Seifert G and Sobin LH: Histological typing of salivary gland tumors. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. 2nd edition. Springer-Verlag, NY, 1991.
- 12 - Eveson JW. Malignant neoplasms of the salivary gland. In: Tompson LD (ed.) Head and Neck Pathology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006: 321–370.
- 13 - McCluggage WG, Primrose WJ. PG toner myoepithelial carcinoma (malignant myoepithelioma) of the parotid gland arising in a pleomorphic adenoma. J Clin Pathol 1998;51:552–6.
- 14 - Gleason BC, Fletcher CD. Myoepithelial carcinoma of soft tissue in children: an aggressive neoplasm analyzed in a series of 29 cases. Am J Surg Pathol. 2007 Dec;31(12):1813-24.
- 15 - Chrysovergis A, Iacovou E, Eleftheriadou A, Lazaris AC, Kandiloros D. Myoepithelial carcinoma of the retromolar area in a young female. A rare case report. Med Oncol. 2010 Sep;27(3):946-9. doi: 10.1007/s12032-009-9314-9.
- 16 - Passador-Santos F, Grönroos M, Irish J, Gilbert R, Gullane P, Perez-Ordóñez B, Mäkitie A, Leivo I. Clinicopathological characteristics and cell cycle proteins as potential prognostic factors in myoepithelial carcinoma of salivary glands. Virchows Arch. 2016 Mar;468(3):305-12.
- 17 - David C, Chhieng MD, Augusto F, Paulino MD. Cytology of myoepithelial carcinoma of the salivary gland. Cancer 2002;96(February (1)):32–6.
- 18 - Acikalin MF, Pasaoglu O, Cakli H, Gürbüz K, Canaz F. Malignant myoepithelioma of the palate: a case report with review of the clinicopathological characteristics. Yonsei Med J 2009; 50:848-51.
- 19 - Lu RH, Tang ZG, Su T, Quan HZ, Zhu WY, Gan PP. Myoepithelial carcinoma of salivary glands: a clinical analysis of 13 cases. Shanghai Kou Qiang Yi Xue 2011; 20:615-8.
- 20 - Gnepp DR. Malignant mixed tumours of the salivary glands: a review. Pathol Annu 1993;28:279–328.

- 21 - Dardick I, Cavell SH, Boivin M, et al. Salivary gland myoepithelioma variants: histological, ultrastructural, and immunocytological features. *Virchows Arch A*. 1989;416:25-42
- 22 - Nagao T, Sugano I, Ishida Y, et al. Salivary gland malignant myoepithelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer*. 1998; 83(7):1292-1299.
- 23 - Savera AT, Zarbo RJ. Defining the role of myoepithelium in salivary gland neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2004;11:69-85.
- 24 - Alós L, Cardesa A, Bombí JA, Mallofré C, Cuchi A, Traserra J. Myoepithelial tumors of salivary glands: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow-cytometric study. *Semin Diagn Pathol*. 1996 May;13(2):138-47.
- 25 - Moriyama M, Etou M, Suko T, Bundou J. Operative procedures of parotid benign tumor. *Med J Oita Prefect Hosp* 2004;33:42–6.
- 26 - Nagura I, Shigematsu H, Shida H, Suzuki S, Kusama K. A case of myoepithelioma of the parotid gland. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 2003;49:662–5.
- 27 - Adnan TMD, Andrew GMT. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. *Am J Surg Pathol* 2000;24(June (6)):761–74.
- 28 - Politi M, Toro C, Zerman N, Mariuzzi L, Robiony M. Myoepithelioma of the parotid gland: case report and review of literature. *Oral Oncol EXTRA* 2005;41:104-8.
- 29 - Laccourreye O, Laccourreye L, Muscatello L, Chariat JP, Carnot F, Brasnu D. Submandibular malignant myoepithelioma. *Am J Otolaryngol* 1997;18:331-4.
- 30 - Horii A, Yoshida J, Sakai M, Okomoto S, Kubo T. Flow cytometric analysis of DNA content and Ki-67-positive fractions in the diagnosis of salivary gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:265-8.

ANEXOS

ANEXO A

Este trabalho foi apresentado em formato alternativo – artigo científico – de acordo com as normas estabelecidas pela Resolução de Trabalhos Acadêmicos da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Pará, respeitando as normas da revista *Head & Neck – JOURNAL OF THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK*.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10970347>

7.1.1.1 *Author Guidelines*

NIH Public Access Mandate

For those interested in the Wiley-Blackwell policy on the NIH Public Access Mandate, [please visit our policy statement](#)

For additional tools visit [Author Resources](#) - an enhanced suite of online tools for Wiley InterScience journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts and Customized Research Tools.

- [Standard Release Form](#)
- [Patient Consent for Publication of Identifying Material in Video](#)
- [Online Manuscript Submission](#)
- [Wiley's Journal Styles and EndNote](#)
- [Authorship Disclosure Form](#)
- [The National Institutes of Health Public Access Initiative](#)

7.1.1.2 *Author Guidelines*

7.1.1.2.1.1 *Manuscript Submission*

Manuscripts should be submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/hed> .

Submit all new manuscripts online. Launch your web browser and go to <http://mc.manuscriptcentral.com/hed> . Check for an existing account. If you are submitting for the first time, and you do not have an existing account, create a new account. Follow all instructions.

Submit manuscript and all figures as one file if possible. You do not need to mail any paper copies of your manuscript.

Along with the manuscript file, please upload a Cover Letter (designated "not for review") which includes the contact information of the corresponding author, a statement of financial or other relationships which may lead to a conflict of interest, and which references any published reports that may duplicate material in the submitted manuscript. Signed releases from patient(s) or guardian(s) for use of any recognizable patient photographs may be faxed separately, or scanned and uploaded as part of the online submission.

At the end of a successful submission, a confirmation screen with manuscript number will appear and you will receive an e-mail confirming that the manuscript has been received by the

journal. If this does not happen, please check your submission and/or contact tech support at edsupport@wiley.com.

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

Copyright

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

It is the author's responsibility to obtain written permission to reproduce material that has appeared in another publication.

7.1.1.2.1.2 Ethical Approvals

Human Subjects. Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version 2002) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact

that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included.

Photographs of People. *Head & Neck* follows current HIPAA guidelines for the protection of patient/subject privacy. If an individual pictured in a digital image or photograph can be identified, his or her permission is required to publish the image. The corresponding author must either submit a letter signed by the patient authorizing *Head & Neck* to publish the image/photo, or complete the 'Standard Release Form for photographic consent' available at this [link](#) or by clicking the "Instructions and Forms" link on the ScholarOne Manuscripts submission site. The approval must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication. Otherwise, the image/photo must be altered such that the individual cannot be identified (black bars over eyes, tattoos, scars, etc.). *Head & Neck* will not publish patient photographs that will in any way allow the patient to be identified, unless the patient has given their express consent.

The Editor reserves the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

Animal Study. When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

7.1.1.2.1.3 Style

Sources. *Webster's Third New International Dictionary* (Springfield, MA: Merriam-Webster, Inc) should be used for spelling and hyphenation of nonmedical terms, and *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 27th ed (Philadelphia: WB Saunders) for medical terms. The author is directed to the American Medical Association *Manual of Style*, 8th ed, for general style. Measure (length, height, weight, and volume) should be reported in units or their decimal multiples. Temperature should be given in degrees Celsius, and blood pressure should be given in millimeters of mercury. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in SI (international system) units.

Numbers. Use numerals for all units of measure and time. Spell out the numbers one through nine only for general usage (eg, "We considered only two possibilities.") Spell out numbers beginning a sentence.

Abbreviations. Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first mention in the text. Only standard abbreviations as listed in the AMA *Manual of Style* should be used without definition.

7.1.1.2.1.4 Manuscript Preparation

7.1.1.2.1.5 Guidelines for Cover Submissions

If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, [please follow these general guidelines](#).

Title Page. The title page should include (1) a concise and informative title of the article using terms that can be readily indexed; (2) the authors' full names (first name, middle initial, surname) with highest earned degrees; (3) affiliations for each author (department, section,

institution, city and state or country where the work was done); (4) acknowledgment of grant support and of individuals who were of direct help in the preparation of the study; (5) identification of meetings at which the manuscript was presented, if appropriate; (6) the name, address, telephone number, and email address of the author to whom correspondence and/or reprint requests are to be sent; (7) a brief running title; and (8) five key words for indexing.

Authorship. All persons designated as authors should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content of the manuscript. Authorship credit should be based on substantial contributions to (1) conception and design or analysis and interpretation of data, (2) drafting of the manuscript or revising it for important intellectual content and, (3) final approval of the version to be published. The Editor may require the authors to justify assignment of authorship. In the case of collective authorship, the key persons responsible for the article should be identified and others contributing to the work should be recognized with proper acknowledgment.

Abstract. Page 2 should include a structured abstract of no more than 150 words, divided into the following subheadings: Background, Methods, Results, and Conclusions.

Text. Manuscripts for Original Articles should be organized in the following format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. Other descriptive headings and subheadings may be used if appropriate. The content of the study should be presented as clearly and concisely as possible. In the methods section, the selection process for observational and experimental subjects should be defined clearly. Identify methods, apparatus (manufacturer's name and address), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. References should be given for discussions of previous studies and for all nonstandard methods used. When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the committee on human experimentation of the institution or in accord with the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 1983. For experiments on animals, indicate whether the institution's or the National Research Council's guide for the care and use of laboratory animals was followed. For drugs and chemicals, the generic name should be used at first mention and preferably thereafter. Trade names may appear in parentheses and should be capitalized. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in figures or tables. Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Reference the statistical methodology employed. Specify any general-use computer programs used.

Clinical Review and Basic Science Review articles should not use the Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion format. Rather, for review articles, please include a brief introduction section, and then label subsequent sections by subject matter.

Present your results in logical sequence in text, tables, and figures. Avoid duplication of data in the text and tables, figures, or both. Emphasize or summarize only important observations. In a discussion, emphasize new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Avoid repetition and present recommendations. If case reports are necessary to illustrate a point, they should contain only the pertinent information.

All tables and figures should be numbered consecutively at first mention in the text. All data cited in the text should be checked carefully against data in the tables to be sure they correspond. All names cited in the text should be checked carefully against the references to ensure the spelling is correct.

References.

All references should be cited in consecutive numerical order at first mention in the text. Type references double-spaced and list them consecutively not alphabetically. Identify references in

the text, tables, and legends by Arabic numerals typed as superscripts. References cited only in a table or in a figure legend should be numbered in accordance with a sequence established by the first mention in the text of the particular table or figure. *Head & Neck* follows the Uniform Requirements for reference style:

Journal article (list all authors when six or less; when seven or more, list only first three and et al.)

King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

Book

Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons; 1990. 1223 p.

Book chapter

Gilmor ML, Rouse ST, Heilman CJ, Nash NR, Levey AI. Receptor fusion proteins and analysis. In: Ariano MA, editor. *Receptor localization*. New York: Wiley-Liss; 1998. p 75-90.

Journal names should be abbreviated in *Index Medicus* style. Unprivileged observations and personal communications should not be used as references, although written nonverbal communications may be noted as such in the text. References cited as "in press" must have been accepted and not merely in preparation or submitted. Unpublished observations and personal communications must not appear in the references, but may be cited in parentheses in the text. The author is responsible for the accuracy and completeness of references.

Tables. Do not submit tables as photographs. Wide tables are difficult to typeset and should be avoided by restructuring or breaking them into smaller tables. Each table must have a title, and every column in the table including the left-hand column should have a concise heading. Define all abbreviations in a footnote to the table and indicate the units of measurement for all values. Use commas for all numbers exceeding 999 and use zeroes before decimals for numbers less than one. Organize the tables so that like data are read vertically, not horizontally.

Do not use internal horizontal or vertical lines to separate sections. Explain all empty spaces or dashes; indicate footnotes to the table using symbols in the order shown: * (asterisk), † (dagger),

‡ (double dagger), § (section mark), ¶ (parallels), ¶ (paragraph mark), # (number sign). Care should be taken to limit the number of footnotes to seven or less. If data from any other source, published, or unpublished, are used, the author must obtain written permission for their use and cite the source in the footnotes.

Figures. Figures should be large enough to remain legible when reduced for publication. Be sure all spelling is correct, letters and lines are unbroken and type is even, and the abbreviations used are consistent with those in the text. For photographs of identifiable persons, written permission from the subject must be supplied or the subject's eyes will be masked.

All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print. Authors are encouraged to submit color illustrations that highlight the text and convey essential scientific information. For best reproduction, bright, clear colors should be used. Dark colors against a dark background do not reproduce well; please place your color images against a white background wherever possible. The cost of printing figures in color is \$700 per figure.

Figure legends. Legends should be typed double-spaced and labeled with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, numbers, or letters are used to identify areas of the figure, each should be clearly explained in the legend. For photomicrographs, the method of staining and original magnification must be given. If the figure has been previously

published, a credit line should be included and permission to reprint from the publisher supplied.

Operative Techniques

Operative Techniques may be submitted as either pictorial essays or video submissions.

Operative Techniques--Pictorial Essay.

Pictorial essays are photo essays that convey the central message primarily through images, within the context of a short descriptive narrative. Pictorial essays consist entirely of the main text (saved in Word) and multiple images (saved as tiff files). No video is submitted with a pictorial essay. The main text varies in length and may range from 4 to 8 typeset (published) pages, including the images and references; for the conversion factor, you may consider that 1 typeset page is equal to approximately 3 manuscript pages (double-spaced, 12-point font). With the pictorial essay, the images are considered to be a major component of the work. If you would like to submit your manuscript as an operative techniques--pictorial essay, then we ask that you provide multiple high-resolution (300 to 600 dpi), high-quality images that are saved in tiff format, and we ask that you structure the text so that it is synergistic with the images.

Operative Techniques--Video.

In the alternative, the operative techniques submission may be submitted as a video submission. If you would like to submit your work as a video submission, then please use the following guidelines:

With the video submission, the following items must be submitted: (1) a video, (2) a Word file that summarizes the video, and (3) two to four high-resolution (300 to 600 dpi) images saved in tiff format (the images will be considered part of the written summary). The video serves as the primary file and, if accepted, is published online. The written summary (with accompanying figures) serves as the supplementary file; it is published in the print journal and is listed in the print table of contents. Published submissions are listed in PubMed.

As with digital images or photographs from which a patient or subject can be identified, if an individual pictured in a video can be identified, then his or her permission to publish the video is required (see "Ethical Approvals" section of Author Guidelines). The corresponding author must either submit a letter signed by the patient authorizing *Head & Neck* to publish the video image, or complete the 'Patient Consent for Publication of Identifying Material in *Head & Neck*,' available at this [link](#) or by clicking the "Instructions and Forms" link on the ScholarOne Manuscripts submission site. The approval must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the video for publication.

The supplemental manuscript (i.e., the written summary) should be 3 to 5 pages long (double-spaced, 12-point font) and should concisely summarize the video. The following statement should be included in brackets across the top of the supplemental manuscript (placed a few lines above the title):

"[This manuscript supplements the Operative Techniques video presentation, which can be viewed electronically.]"

If the operative techniques video is ultimately accepted, the published article/summary will contain this statement, to help guide our readers:

The supplemental manuscript should serve as an informative summary of the procedure shown in the video. Subtitles within the supplemental manuscript are not prescribed by the journal; if the authors want to divide the supplemental manuscript into subsections, then it is recommended that the authors select descriptive subtitles that correspond to the content. Please

do not format the supplemental manuscript as a case report or as an original research article. Because the supplemental manuscript is intended as an informative summary of the procedure shown in the video, the number of references should be limited to maximum 10.

The maximum file space allowed by Head & Neck totals 500 MB per submission. This limit applies to all uploaded files in aggregate, including the video, the written summary, and the high-resolution images that are submitted with the written summary. If we assume that 100 MB of space yields about 3 minutes of audio-visual material, then the maximum video length would be about 12 to 15 minutes. However, authors may submit shorter videos if desired. Also, the videos are expected to have an audio component, with “voice-over” explaining the video. The audio component must be in English.

Video Abstract

A video abstract can be a quick way to make the message of your research accessible to a much larger audience. Wiley and its partner Research Square offer a service of professionally produced video abstracts, available to authors of articles accepted in this journal. You can learn more about it at www.wileyauthors.com/videoabstracts . If you have any questions, please direct them to videoabstracts@wiley.com .

7.1.1.2.1.6 Review Process

All manuscripts are reviewed by the Editor and at least two expert reviewers in the field. The decision of the Editor is final and may require more than one revision of the manuscript. All material accepted for publication is subject to copy editing. The corresponding author will receive page proofs of articles before publication and should answer all queries and carefully check all editorial changes at this stage. Authors are responsible for the scientific content of the article. Forms for purchasing reprints accompany page proofs.

Manuscript Checklist

- Original double-spaced typed manuscript and two copies.
- Copyright transfer.
- Title page with title, authors' names, degrees, and complete affiliations; corresponding author, complete address, and telephone and email address; author for reprint requests and complete address; and acknowledgments.
- Structured abstract (maximum, 150 words).

- References in consecutive numerical order; typed double-spaced.
- Figures and Tables in consecutive numerical order.
- Legends for all Figures, typed double-spaced.
- Consent forms for patient photographs.

Medical Disclaimer. All articles published, including but not limited to original research, clinical notes, editorials, reviews, reports, letters, and book reviews, represent the opinions and views of the author and do not reflect any official policy or medical opinion of the New York Head and Neck Society or the institutions with which the authors are affiliated or of the Publisher unless this is clearly specified. Articles published herein are intended to further general scientific research, understanding, and discussion only and are not intended and should not be relied upon as recommending or promoting a specific method, diagnosis, or treatment by physicians for any particular patient.

While the Editor and Publisher believe that drug selections and dosages and the specifications and usage of equipment and devices as set forth herein are in accord with current recommendations and practice at the time of publication, they accept no legal responsibility for any errors or omissions, and make no warranty, express or implied, with respect to material contained within.

Publication of an advertisement or other discussions of products in the Journal should not be construed as an endorsement of the products or the manufacturers' claims. Readers are encouraged to contact the manufacturers with any questions about the features or limitations of the products mentioned.

Disclosure Statement. All authors must disclose any affiliations that they consider to be relevant and important with any organization that to any author's knowledge has a direct interest, particularly a financial interest, in the subject matter or materials discussed. Such affiliations include, but are not limited to, employment by an industrial concern, ownership of stock, membership on a standing advisory council or committee, a seat on the board of directors, or being publicly associated with a company or its products. Other areas of real or perceived conflict of interest would include receiving honoraria or consulting fees or receiving grants or funds from such corporations or individuals representing such corporations. This requirement will apply to every sort of article submitted to the Journal, including original research, reviews, editorials, letters to the editor, and any others, and should be disclosed at the time of submission. The simplest remedy for conflict of interest is disclosure. In the Journal, disclosure will henceforth be achieved by the inclusion of a short footnote with each published article. This information will be held in confidence while the paper is under review. It will not be shared with peer reviewers, and it will not influence the editorial decision to accept or reject the manuscript. When an article is accepted for publication, the editors will usually discuss with the authors the manner in which such information is to be presented.

For questions concerning manuscript submission, contact:

Ms. Mariann Crapanzano, JD, ELS

Managing Editor

E-mail: mcrapanz@mdanderson.org

Ms. Anita Bell

Editorial Assistant

E-mail: albell@mdanderson.org