

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Odontologia**  
**Colegiado de Pós-graduação em Odontologia**

**Raquel Helena Junia de Souza**

**TUMOR CONDROMIXOIDE ECTOMESENQUIMAL: *UMA REVISÃO***  
***SISTEMÁTICA E ANÁLISE MOLECULAR DE UM CASO***  
***EXTRALINGUAL***

**Belo Horizonte**  
**2023**

Raquel Helena Junia de Souza

**TUMOR CONDROMIXOIDE ECTOMESENQUIMAL: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA E ANÁLISE MOLECULAR DE UM CASO  
EXTRALINGUAL**

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia, área de concentração em Patologia Bucal

**Orientadora:** Profa. Dra. Silvia Ferreira de Sousa  
**Coorientador:** Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu

Belo Horizonte  
2023

## Ficha Catalográfica

S729t Souza, Raquel Helena Junia de.  
2023 Tumor condromixoide ectomesenquimal: uma revisão  
T sistemática e análise molecular de um caso extralingual /  
Raquel Helena Junia de Souza. -- 2023.

102 f. : il.

Orientadora: Silvia Ferreira de Sousa.

Coorientador: Lucas Guimarães Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Neoplasias bucais. 2. Revisão sistemática. 3. Fusão gênica. I. Sousa, Silvia Ferreira de. II. Abreu, Lucas Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047

Elaborada por: Miriam Cândida de Jesus - CRB 6/2727.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### TUMOR CONDROMIXOIDE ECTOMESENQUMAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE MOLECULAR DE UM CASO EXTRALINGUAL

**RAQUEL HELENA JUNIA DE SOUZA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA BUCAL.

Aprovada em 29 de setembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Sílvia Ferreira de Sousa - Orientadora  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Felipe Paiva Fonseca

Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. John Lennon Silva Cunha  
UEPB

Belo Horizonte, 29 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Paiva Fonseca, Professor do Magistério Superior**, em 02/10/2023, às 12:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **John Lennon Silva Cunha, Usuário Externo**, em 02/10/2023, às 13:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia Ferreira de Sousa, Professora do Magistério Superior**, em 02/10/2023, às 14:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).





A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2675887** e o código CRC **D6878CA3**.

---

Referência: Processo nº 23072.211324/2023-28

SEI nº 2675887

Dedico este trabalho aos meus pais.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre me abençoar e iluminar meus caminhos.

Agradeço aos meus pais, Wagner e Lucia, pelo apoio, paciência e suporte em todos os aspectos da minha vida. Por me ensinarem a ser forte e não desistir dos meus objetivos. Agradeço ao meu namorado João Paulo Nogueira, pelo companheirismo, ajuda, apoio, paciência e amor demonstrados em todo o meu caminho percorrido. Aos meus irmãos e sobrinhos, por sempre estarem comigo. À minha querida avó Lúcia, por todo amor e carinho. Ao Sr. Aires Neves, por ser um exemplo de vida.

Agradeço à minha orientadora, Professora Silvia Ferreira, e ao meu coorientador Professor Lucas Guimarães, pelos ensinamentos e disposição em sempre ajudar com boa vontade e paciência.

Agradeço a todos os professores do programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia, pelos ensinamentos e por contribuírem de forma significativa para a minha formação.

Agradeço aos meus amigos, por me apoiarem e compreenderem a minha ausência nesses últimos anos. Especialmente ao Guilherme Andrade, Izabela Daylê, Érica Oliveira e Daniel Lucas pela ajuda e conselhos.

Aos meus colegas e amigos do Mestrado, cujo apoio e amizade estiveram presentes em todos os momentos. Muito obrigada, especialmente ao Rubens Signoretti, Natalia Barcelos e Lucas Tadeu

Agradeço à doutoranda Fernanda Aragão e à aluna de iniciação científica Flávia Martins por participarem do trabalho, pela ajuda e orientação durante todo o processo.

Agradeço ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia e a FAPEMIG.

Por fim, agradeço a todos aqueles que se fizeram presentes e me ajudaram de todas as formas durante esse período.

"O próprio Senhor irá à sua frente e estará com você; ele nunca o deixará, nunca o abandonará. Não tenha medo! Não se desanime!"

Deuteronômio 31:8

## RESUMO

O tumor condromixoide ectomesenquimal (TCE) é uma neoplasia benigna rara, que afeta principalmente a língua e que exibe alta frequência da fusão *RREB1-MRTFB*. Microscopicamente, o TCE se assemelha com outras lesões condromixoides, sendo o mioepitelioma um dos principais desafios de diferenciação. Seu diagnóstico requer além da análise microscópica, a imuno-histoquímica. Revisões narrativas sobre o TCE já realizadas não contemplam uma análise sistemática da literatura. A fusão *RREB1-MRTFB* apesar de frequente em língua, foi positiva em um caso intra-ósseo, não tendo sido ainda descrita nos tecidos moles orais extra lingual. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi sistematizar os dados da literatura com ênfase na microscopia do TCE, e relatar um caso extra lingual investigando a fusão *RREB1-MRTFB*. Uma busca eletrônica em 5 bases foi realizada em dezembro de 2021. Um total de 44 artigos com 101 casos de TCE foram incluídos. Microscopicamente, o TCE mostrou-se não encapsulado (95,5%), porém circunscrito (89,2%), de aspecto lobular (70,6%), entremeado por septos fibrosos (98%), sendo uma proliferação sólida em lençol, ilhas ou cordões (98%), em um padrão reticular (98,3%), cujas células eram fusiformes (77,5%), redondas e ovoides (70,6%) ou poligonais (54,9%), com citoplasma eosinofílico (34,3%), imersas em uma matriz mixoide (97,0%), condroide (88,0%) ou mixocondroide (X%). Na imuno-histoquímica as células mostraram maior positividade para vimentina (100%), GFAP (88,9%), S-100 (85,7%), CD56 (76,9%) e CD57 (75%). A fusão *RREB1-MRTFB* ocorreu em n=20/23; 87,0%. O presente caso clínico relatado é de um nódulo em face lingual da mandíbula em jovem de 15 anos, cuja morfologia mostrava as características mais frequentemente identificadas na revisão sistemática. A análise molecular confirmou o diagnóstico de TCE. O estudo contribui para um detalhamento das características morfológicas diagnósticas do TCE, bem como expandiu o conhecimento molecular do tumor em um caso extra lingual de um indivíduo brasileiro.

Palavras-chave: tumor condromixoide ectomesenquimal; neoplasia mesenquimal; cavidade oral; revisão sistemática; fusão gênica.

## ABSTRACT

### **Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a systematic review and molecular analysis of an extra-lingual case.**

The ectomesenchymal chondromyxoid tumor (ECMT) is a rare benign neoplasm that mainly affects the tongue and exhibits a high frequency of the RREB1-MRTFB fusion. Microscopically, ECMT resembles other chondromyxoid lesions, with myoepithelioma being one of the main differentiation challenges. Its diagnosis requires not only microscopic analysis but also immunohistochemistry. Narrative reviews on ECMT conducted so far do not encompass a systematic analysis of the literature. The RREB1-MRTFB fusion, despite being frequent in the tongue, has been tested positive in an intraosseous case, and it has not yet been described in extra-lingual oral soft tissues. Therefore, the aim of this study was to systematize the literature data with an emphasis on ECMT microscopy and report an extra-lingual case investigating the RREB1-MRTFB fusion. An electronic search across 5 databases was conducted in December 2021. A total of 44 articles comprising 101 cases of ECMT were included. Microscopically, ECMT was found to be non-encapsulated (95.5%), yet circumscribed (89.2%), exhibiting a lobular appearance (70.6%), interspersed with fibrous septa (98%), forming a solid proliferation in sheets, strands and cords (98%) in a reticular pattern (98.3%). The cells were spindle-shaped (77.5%), round and ovoid (70.6%), or polygonal (54.9%), with eosinophilic cytoplasm (34.3%), embedded in a myxoid matrix (97.0%), and chondroid (88.0%). Immunohistochemically, there was higher positivity for vimentin (100%), GFAP (88.9%), S-100 (85.7%), CD56 (76.9%), and CD57 (75%). The RREB1-MRTFB fusion occurred in n=20/23; 87,0%. The present clinical case reports a nodule on the lingual aspect of the mandible in a 15-year-old individual, whose morphology exhibited the most frequently identified characteristics in the systematic review. The molecular analysis confirmed the diagnosis of ECMT. The present study not only contributes to a detailed understanding of the morphological diagnostic features of ECMT but also expands the molecular knowledge of the tumor based in an extra-lingual case of a Brazilian individual.

**Keywords:** ectomesenchymal chondromyxoid tumor; mesenchymal neoplasm; oral cavity; systematic review; gene fusion.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma metodológico de seleção de amostras do estudo.....	25
Figura 2 - Aspectos clínicos e imaginológicos do presente caso.....	48
Figura 3 - Imagens microscópicas coradas em hematoxilina-eosina do tumor condromixoide do presente caso.....	49
Figura 4 - Características imuno-histoquímicas do caso relatado .....	50
Figura 5 - Resultado do sequenciamento de Sanger. Fusão dos genes <i>RREB1- MRTFB</i> .....	51
Figura 6 - Imagem de acompanhamento.....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia de busca para cada base de dados eletrônica .....	17
Tabela 2 - Componentes e quantidades da primeira etapa da síntese de cDNA .....	21
Tabela 3 - Componentes e quantidades da segunda etapa da síntese de cDNA .....	22
Tabela 4 - Comparação das variáveis demográficas e clínicas do tumor condromixoide ectomesenquimal na literatura (1995-2021) e o presente caso clínico.....	28
Tabela 5 - Características histopatológicas dos casos da literatura (1995-2021) e do presente caso clínico.....	32
Tabela 6 – Características imuno-histoquímicas dos casos da literatura (1995-2021) e presente caso clínico.....	40
Tabela 7 – Características moleculares dos casos da literatura (1995-2021) e presente caso clínico.....	45
Tabela 8 - Resumo do achados imuno-histoquímicos.....	47



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
Bp	Pares de Base ( <i>Base Pairs</i> )
cDNA	DNA Complementar
Cm	Centímetros
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Et. Al.	E Colaboradores
FAO-UFMG	Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais
FFPE	Fixados em Formalina e Embebidos em Parafina ( <i>formalin-fixed paraffin-embedded</i> )
FISH	Hibridização Fluorescente <i>In Situ</i>
H&E	Hematoxilina e Eosina
IHC	Imuno-Histoquímica
Kb	Kilo Base
ml	Mililitro
Mm	Milímetros
mRNA	RNA Mensageiro
Ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
RNase	Ribonuclease
RT	Transcriptase Reversa
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Tumor Condromixoide Ectomesenquimal
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UV	Ultravioleta
µl	Microlitro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
2.1	Objetivo geral .....	16
2.2	Objetivos específicos .....	16
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
3.1	Protocolo .....	17
3.2	Fontes de informação e estratégias .....	17
3.3	Critérios de elegibilidade .....	18
3.4	Seleção de estudos.....	18
3.5	Extração de dados .....	19
3.6	Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	19
3.7	Análise estatística .....	19
3.8	Submissão ao comitê de ética.....	20
3.9	Local da Pesquisa .....	20
3.10	Amostra.....	20
3.11	Diagnóstico por método molecular através do RT-PCR .....	20
3.11.1	Extração do RNA.....	21
3.11.2	Conversão do RNA para cDNA .....	21
3.11.3	Reação em cadeia da polimerase (PCR) .....	23
3.11.4	Análise da fusão <i>RREB1- MRTFB</i> .....	23
3.12	Análise estatística .....	24
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
4.1	Revisão sistemática da literatura.....	25
4.2	Dados clínicos-patológicos.....	25
4.3	Dados histopatológicos .....	30
4.4	Dados imuno-histoquímicos .....	39

4.5	Achados moleculares .....	45
4.6	Análise da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática .....	46
4.7	Relato de um caso extralingual .....	46
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>99</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O tumor condromixoide ectomesenquimal (TCE) é uma neoplasia mesenquimal benigna rara que afeta predominantemente a língua na porção dorsal.<sup>1</sup> O termo “tumor condromixoide ectomesenquimal”, do inglês *ectomesenchymal chondromyxoid tumor* passou a ser usado para mencionar uma proliferação condromixoide em região anterior da língua, pela primeira vez, em 1995, por Smith e colaboradores,<sup>2</sup> após revisarem casos de tumores mesenquimais em língua com componentes condroide e mixoide proeminentes e que não preenchiam os critérios de diagnóstico de entidades previamente descritas.<sup>2</sup> A partir dos 19 casos identificados por Smith *et al.* (1995), aproximadamente 100 casos de TCE foram descritos na literatura, sendo poucos os de localização extraglossal.<sup>3,4</sup>

O conhecimento acerca do TCE é ainda incipiente. O tumor guarda similaridades microscópicas com vários tumores condromixoides e possui origem ainda enigmática,<sup>5</sup> entretanto, duas teorias são propostas para explicar seu desenvolvimento. A primeira considera uma origem em glândulas salivares menores. Microscopicamente, o tumor guarda de fato similaridades com mioepiteliomas de glândulas salivares e dos tecidos moles. A alta propensão de acometimento dos 2/3 anteriores do dorso da língua e a ausência de glândulas salivares menores nesta região, no entanto, tornam essa teoria menos provável.<sup>6</sup> A segunda teoria propõe que o TCE se origina a partir de células ectomesenquimais indiferenciadas da crista neural.<sup>7</sup> Suportando essa origem, as células mostram imunopositividade para as proteínas neurais.<sup>8</sup>

Histopatologicamente e imuno-histoquimicamente, o TCE é composto por células neoplásicas semelhantes às células mioepiteliais com marcações para S100, GFAP e vimentina entretanto, este perfil imuno-histoquímico mostra-se muitas vezes distinto ao dos tumores mioepiteliais salivares. Molecularmente, o TCE e o mioepitelioma guardam similaridades também citogenéticas, conforme demonstrado por Argirys *et al.* (2016). A Organização Mundial da Saúde (OMS) incorporou o diagnóstico “tumor condromixoide ectomesenquimal”, em 2005, no seu livro de classificação dos tumores de cabeça e pescoço.<sup>9</sup> Entretanto, em 2017, a OMS categorizou o TCE no espectro patológico dos mioepiteliomas dos tecidos moles,<sup>10</sup> utilizando o sinônimo “myoepithelioma”, não adotando mais a nomenclatura “tumor condromixoide

ectomesenquimal”. E na versão mais atualizada, o TCE foi incluído no capítulo intitulado “Tumores de histogênese incerta”.<sup>5</sup>

A semelhança microscópica do TCE com proliferações condroides, mixoides ou mioepiteliais fez com que estudos focassem na diferenciação morfológica e imuno-histoquímica entre essas lesões.<sup>11, 12, 13</sup> Embora o imunofenótipo do TCE mostre-se variável, não havendo um marcador específico, o diagnóstico requer a análise imuno-histoquímica,<sup>14</sup> sendo relatos de lesões diagnosticadas somente com base nos achados histológicos<sup>15</sup> questionadas por alguns autores.<sup>3,16</sup>

Recentemente, achados sobre a patogênese molecular do TCE contribuem para que sua classificação seja como uma entidade patológica distinta.<sup>17</sup> Na maior série de casos já reportada, 19/21 TCE de localização exclusiva em língua mostraram uma alteração cromossômica, do tipo fusão, entre os genes *RREB1-MRTFB* (anteriormente conhecido como *MKL2*), 1/21 apresentou rearranjo envolvendo os genes *EWSR1-CREM* e somente 1 tumor não mostrou alteração.<sup>17</sup> Diante da alta prevalência da fusão *RREB1-MRTFB* encontrada em TCE, esta translocação mostra-se como potencial marcador diagnóstico do tumor. Embora todos os casos investigados para a fusão *RREB1- MRTFB* tenham sido de localização em língua, recentemente, pesquisadores demonstraram esta mesma fusão em uma lesão intraóssea localizada em corpo da mandíbula, cujos achados microscópicos eram de TCE, expandindo assim, a distribuição clínica deste tumor para além dos tecidos moles.<sup>18</sup>

Por se tratar de um tumor raro e de descrição recente, verifica-se que o conhecimento acerca do TCE vem sendo constantemente atualizado, sem que haja até o momento, uma integração dos dados publicados em relação às características clinicopatológicas deste tumor. Além disso, entre os casos de TCE relatados em indivíduos brasileiros,<sup>14, 19</sup> todos foram em língua, sem que as alterações moleculares do tipo fusão tenham sido investigadas no TCE desse grupo, nesta ou em outras localizações. Assim, este estudo tem como objetivo integrar os dados da literatura disponíveis sobre as características clinicopatológicas e moleculares do TCE, bem como descrever um caso de um indivíduo brasileiro contemplando a análise molecular da fusão *RREB1- MRTFB*. Este estudo pode contribuir para um maior conhecimento das características biológicas em casos já publicados, bem como expandir o conhecimento molecular do tumor.

## 1 OBJETIVOS

### 1.1 Objetivo geral

Integrar, sistematicamente, os dados publicados na literatura sobre as características clinicopatológicas e moleculares do TCE, bem como descrever os achados moleculares em um caso extra lingual de um indivíduo brasileiro.

### 1.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática dos dados clinicopatológicos e moleculares publicados sobre o TCE.
- Descrever um novo caso extralingual de TCE e investigar a ocorrência da fusão *RREB1-MRTFB* em um indivíduo brasileiro.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo foi dividido em duas etapas: a primeira foi uma revisão sistemática da literatura de relatos de casos ou séries de casos publicados sobre o tumor condromixoide ectomesenquimal; a segunda etapa consistiu em um estudo tipo relato de caso do tumor condromixoide ectomesenquimal em um indivíduo brasileiro.

**Etapa 1:** Revisão sistemática da literatura de relatos de casos ou séries de casos de tumor condromixoide ectomesenquimal.

### 2.1 Protocolo

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as Diretrizes de Itens Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA).<sup>20</sup>

### 2.2 Fontes de informação e estratégias

As buscas eletrônicas foram realizadas em dezembro de 2021 sem restrições de data da publicação nas seguintes bases de dados: PubMed (National Library of Medicine), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), Ovid (Wolters Kluwer) e Embase (Elsevier). A seguinte estratégia foi utilizada na busca: (ectomesenchymal chondromyxoid tumour) OR (ectomesenchymal chondromyxoid tumor). A avaliação foi limitada às primeiras 300 referências.<sup>21</sup> Também foram realizadas buscas na lista de referências dos artigos incluídos. As referências recuperadas foram exportadas para o software EndNote (Clarivate Analytics, Londres, Reino Unido), e as duplicatas identificadas foram removidas após a identificação.

Tabela 1 - Estratégia de busca para cada base de dados eletrônica

Base de Dados	Palavras-chave
Pubmed	ectomesenchymal chondromyxoid tumour OR ectomesenchymal chondromyxoid tumor

Web of Science	ectomesenchymal chondromyxoid tumour	OR
	ectomesenchymal chondromyxoid tumor	
Scopus	“ectomesenchymal chondromyxoid tumour”	OR
	“ectomesenchymal chondromyxoid tumor”	
EMBASE	“ectomesenchymal chondromyxoid tumour”	OR
	“ectomesenchymal chondromyxoid tumor”	
OVID	ectomesenchymal chondromyxoid tumour	OR
	ectomesenchymal chondromyxoid tumor	

Fonte: Produção pelo próprio autor, 2021.

### 2.3 Critérios de elegibilidade

Artigos na língua inglesa descrevendo relatos de casos ou séries de casos de tumor condromixoide ectomesenquima com informações demográficas (sexo, idade, etnia, continente), clínicas (localização, cor, consistência, tamanho, sintomatologia, aspectos macroscópicos e imagiológicos, tipo de tratamento e ocorrência de recidiva), histológicas (padrão de apresentação, morfologia das células, estroma, pleomorfismo, uso de colorações histoquímicas), imuno-histoquímicas (marcadores investigados e distribuição da marcação) e moleculares (rearranjos investigados) suficientes para confirmação do diagnóstico foram incluídos. Os critérios de exclusão foram cartas ao editor que não descrevessem o caso clínico, editoriais comentando outros artigos publicados e resumos/anais publicados de congressos.

### 2.4 Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na fase 1, os títulos/resumos de todas as referências recuperadas através das buscas eletrônicas foram lidos independentemente por dois revisores (RHJS e SFS). As referências cujos títulos/resumos atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídas. Quando o título/resumo não estava disponível ou não fornecia informações suficientes para a decisão de inclusão ou exclusão, o texto completo foi lido e avaliado na fase 2,



aplicando-se os mesmos critérios de elegibilidade descritos acima. Os artigos que atenderam aos critérios na fase 2 também foram incluídos. Desacordos entre RHJS e SFS foram resolvidos por meio da discussão com outro autor FAF.

## 2.5 Extração de dados

Quando disponíveis, os seguintes dados foram extraídos de cada artigo incluído e registrados em um formulário padronizado: nome dos autores; ano de publicação, continente e país onde os casos foram relatados, número de casos relatados, idade e sexo dos indivíduos, tamanho e tempo de duração da lesão, local de ocorrência, apresentação clínica, recorrência (sim ou não), hipóteses diagnósticas, tratamento realizado, achados microscópicos, imuno-histoquímicos e moleculares.

## 2.6 Avaliação crítica dos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada por meio da ferramenta do Instituto Joanna Briggs da Universidade de Adelaide. Para os casos reportados, oito itens foram avaliados: descrição clara das características demográficas do indivíduo com TCE, características microscópicas da lesão, descrição clara da história do indivíduo, descrição clara da condição clínica atual, descrição clara do método de diagnóstico, descrição da intervenção empregada, condição clínica do indivíduo pós-intervenção, descrição clínica de efeitos adversos e se o caso clínico fornecia alguma lição (*takeaway lesson*). Para cada parâmetro, o artigo incluído foi classificado como tendo boa qualidade metodológica (“sim”) e má qualidade metodológica (“não”).<sup>22</sup>

## 2.7 Análise estatística

Todos os dados extraídos foram tabulados no Microsoft Office Excel 2019 (software Microsoft®, Redmond, WA, EUA) e analisados descritivamente usando o GraphPad Prisma versão 8.0 para Windows (software GraphPad, San Diego, CA, EUA).

**Etapa 2:** Estudo molecular de um caso de tumor condromixoide ectomesenquimal, de localização extralingual em um indivíduo brasileiro.

## 2.8 Submissão ao comitê de ética

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais por meio da Plataforma Brasil (CAAE: 58780422.0.0000.5149, Parecer: 5626549) (ANEXO 1).

## 2.9 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO-UFMG).

## 2.10 Amostra

Foi incluída no estudo uma amostra de um caso de arquivo de TCE fixados em formalina e embebidos em parafina (FFPE, *formalin fixed paraffin embedded*). Tal amostra foi obtida do arquivo do Laboratório de Patologia Bucal da instituição FAO/UFMG. O caso incluído teve o diagnóstico revisado por um patologista bucal, por meio de análises das lâminas arquivadas. Os dados demográficos, idade e sexo do indivíduo, tamanho e tempo de duração da lesão, local de ocorrência, apresentação clínica, recorrência (sim ou não), tempo de acompanhamento para avaliação da recorrência, hipóteses diagnósticas, tratamento realizado, achados microscópicos e imuno-histoquímicos foram extraídos da ficha clínica armazenada.

## 2.11 Diagnóstico por método molecular através do RT-PCR

Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) é uma técnica considerada de baixo custo, alta sensibilidade, curto tempo de resposta e ensaios facilmente personalizáveis.<sup>23</sup> É uma modificação da PCR clássica, e é utilizada para detectar o mRNA.<sup>24</sup>

### 2.11.1 Extração do RNA

A extração do RNA foi realizada através de um bloco de FFPE do caso de TCE. Três lâminas de tecido foram cortadas com espessura de 10 µm, o RNA total foi isolado utilizando um kit RecoverAll Total Nucleic Acid (Ambion Inc., Austin, TX, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. As amostras foram desparafinadas usando um método de xilol modificado. Para esse método são necessárias duas lavagens em 1 mL de xilol e uma lavagem em 1 mL de etanol absoluto. Para secar a amostra, a tampa do tubo foi mantida aberta. Posteriormente as amostras desparafinadas foram digeridas com proteinase K, incubadas a 55°C por 1 hora e, em seguida, a 90°C por 1 hora. O RNA foi isolado de acordo com as instruções do fabricante. Ao final do processo, a integridade e qualidade do mRNA da amostra foi avaliada por meio do espectrofotômetro UV NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, USA). Foi realizado a conversão do mRNA para DNA complementar (cDNA) por meio de um sistema de transcriptase reversa (RT).

### 2.11.2 Conversão do RNA para cDNA

Foi realizada a conversão do RNA total para o cDNA utilizando o kit de transcrição reversa (SuperScript® III). O SuperScript® III é uma ferramenta da biologia molecular que é capaz de sintetizar cDNA da primeira cadeia a partir de RNA poli(A)+ purificado ou RNA total. O SuperScript® III pode detectar alvos de RNA com tamanhos que variam de 100 pares de bases (bp) a mais de 12 kilo pares de bases (kb). Essa ampla faixa de alvos o torna adequado para uma variedade de aplicações. A síntese de cDNA foi realizada usando o RNA total e o Primer. O Primer é um oligo (dT), iniciadores aleatórios ou um iniciador específico do gene. Foram utilizadas amostras de até 5000 ng de RNA total, sendo a concentração de RNA total da amostra investigada = 779ng/µl, tendo sido, portanto, utilizados 6,4 µl desta amostra. Na primeira etapa, foram utilizados os seguintes componentes:

Tabela 2 - Componentes e quantidades da primeira etapa da síntese de cDNA

Componente	Quantidade
Primer	1 µl

dNTP	1 µl
RNA total	6,4 µl
H2O tratada com DEPC	1,6 µl
Total	10 µl

Fonte: SuperScript® III First-Strand Synthesis System for RT-PCR

Todos os componentes foram agitados e centrifugados brevemente antes de inseridos e homogeneizados no microtubo *ependorf* de 0,5 ml. Em seguida, o microtubo foi aquecido em um termociclador a 65°C por 5 minutos seguido de resfriamento no gelo por 1 minuto.

Após o resfriamento, a síntese do cDNA é preparada seguindo a ordem indicada, adicionando cada componente conforme o que está descrito abaixo:

Tabela 3 - Componentes e quantidades da segunda etapa da síntese de cDNA

Componente	Volume por amostra
10X RT buffer	2 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	4 µl
0.1 M DTT	2 µl
RNaseOUT™ (40 U/µL)	1 µl
SuperScript® III RT (200 U/µL)	1 µl

Fonte: SuperScript® III First-Strand Synthesis System for RT-PCR

Os componentes foram misturados em um tubo *ependorf* de 0,5 ml. Foi adicionado 10 µL da Mistura de Síntese de cDNA a cada mistura de RNA/primer, o tubo foi aquecido em termociclador conforme as seguintes condições:

- Iniciador com oligo(dT)<sub>20</sub>: 50 minutos a 50°C;
- Iniciador com hexâmeros aleatórios: 10 minutos a 25°C, seguidos de 50 minutos a 50°C;

Após incubação, a temperatura foi elevada para 85°C por 5 minutos, e logo em seguida o tubo foi resfriado no gelo.

Foi adicionado 1µL de RNase H a cada tubo das amostras e incubado por 20 minutos a 37°C. A reação de síntese de cDNA foi armazenada no freezer a -30°C a -10°C. A amplificação do cDNA foi realizada através da PCR convencional.

### 2.11.3 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Foi realizada a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a amplificação da região de interesse correspondente aos genes *RREB1* e *MRTFB*. Os iniciadores Forward (F) e Reverse (R) para a região de interesse foram desenhados, os primers posicionados no exon 8 de *RREB1* (NCBI RefSeq NM\_001003699.3) 5'-TATGGACTGGAGACCCACATGGA-3' e exon 11 de *MRTFB* (NCBI RefSeq NM\_001308142.1) 5'-TGAACAATGCCACACCTAACACA-3', e o tamanho do produto foi previsto em 110 pares de bases (pb).<sup>25</sup> A reação em cadeia da polimerase foi realizada com o kit DNA Platinum Taq (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA).

Para a reação da PCR foram utilizados um volume final de 25µl, contendo 10 µM de cada iniciador, 100ng de cDNA e 1x de MyTaq HD Red Mix (Bioline Reagents Ltd, UK). Todas as reações foram realizadas na Mastercycler Gradient thermocycler (Eppendorf, Hamburg, Germany) e as condições para os ciclos de PCR para o alvo *RREB1* e *MRTFB* foram ajustadas para permitirem uma melhor amplificação do cDNA de amostras FFPE. Os padrões de temperatura foram utilizados de acordo com o recomendado pela MyTaq HS Red Mix, 1x (Bioline Reagents Ltd, UK). A primeira etapa foi de desnaturação inicial que ocorreu a 95°C por 3 minutos. As etapas seguintes se repetiram por 45 ciclos: desnaturação a 95°C por 15 segundos, anelamento à temperatura de 55°C por 15 segundos e extensão a 72°C por 30 segundos. Por fim, foi realizada a etapa de extensão final a 72°C por 10 minutos seguido de resfriamento a 4°C.

### 2.11.4 Análise da fusão *RREB1*- *MRTFB*

A fim de verificar o resultado da amplificação, os produtos da PCR foram, então, submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1,5% marcado por fluorescência (SYBR™ Safe DNA gel stain; Introgen by Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, USA), e visualizados em um transiluminador sob luz UV. O produto de PCR amplificado foi sequenciado em um sequenciador automático (Applied Biosystems 3730 DNA Analyzer).

A fusão identificada foi confirmada pelo Sequenciamento de Sanger à nível do cDNA. As sequências foram inspecionadas manualmente usando as sequências

de referência dos genes para comparação (*RREB1*: NM\_001003699.3; *MRTFB*: NM\_001308142.1).

## 2.12 Análise estatística

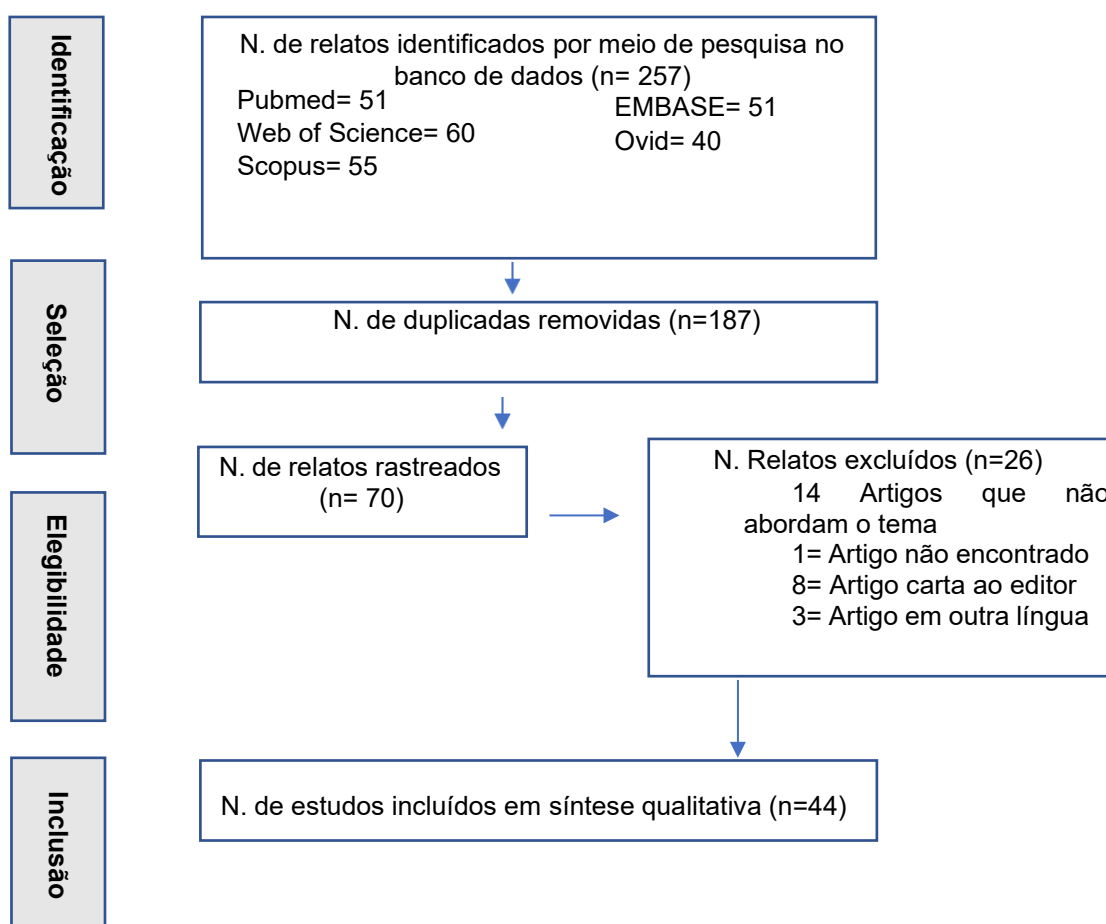
Todos os dados extraídos foram tabulados no Microsoft Office Excel 2019 (software Microsoft®, Redmond, WA, EUA) e analisados descritivamente usando o GraphPad Prism versão 8.0 para Windows (software GraphPad, San Diego, CA, EUA).

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Revisão sistemática da literatura

As buscas eletrônicas renderam 257 referências. Após a remoção de 187 duplicatas, critérios de inclusão e exclusão foram aplicados a 70 referências. Destes, 26 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Um total de 44 estudos relatando 101 casos de TCE foram incluídos nesta revisão sistemática. O fluxograma que ilustra o processo de busca e seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática está esquematizado no fluxograma abaixo.

Figura 1 - Fluxograma ilustrando a seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Produção pelo próprio autor, 2022.

#### 3.2 Dados clínicos-patológicos

Na Tabela 4 observa-se a descrição dos dados clínicopatológicos dos 101 casos de TCE obtidos entre os anos de 1995 e 2021, além do presente caso, totalizando 102 casos. O continente com o maior número de casos relatados foi a América (70,6%), seguido da Ásia (19,6%). Os países com maiores números de casos foram os Estados Unidos da América (56,9%), seguido do Brasil (7,8%).

A raça/ etnia foi relatada em 24 casos sendo a maior prevalência em pacientes caucasianos (66,6%). A média de idade no momento do diagnóstico foi de  $38,9 \pm 17,6$  anos (variando de 2 a 78 anos) e não houve predileção por sexo (proporção 1:1).

O TCE apresentou-se clinicamente como nódulo ou tumor 66 (64,7%), submucoso (n=25/26; 96,2%), séssil (n=16/19; 84,2%), recoberto por mucosa com a cor semelhante à da mucosa normal (n=26/32; 81,3%), não ulcerado (n=33/38; 86,8%), de consistência firme (n=31/42; 73,8%), assintomático (n=45/51; 88,2%), e de crescimento lento (n=24/27; 88,9%). O tamanho médio de do tumor foi de 15,0 mm  $\pm 10,1$  (variação de 3-57 mm). O tempo da primeira queixa do paciente variou em um intervalo de 0,3 a 240 meses (média  $36,4 \pm 55,3$  meses). A localização mais comum foi a língua (n=95/102; 93,0%), principalmente no dorso lingual (n=71/95; 74,7%), seguido pelo palato (n=3/102; 3,0%). As outras regiões foram descritas na Tabela 4.

A ressonância magnética (RM) foi o exame de imagem mais utilizado (n=9/16; 56,3%) e as lesões se apresentavam, principalmente, como uma massa expansiva (n=3/9; 33,3%) e heterogênea (n=3/9; 33,3%).

O diagnóstico clínico mais representativo foi o grupo de lesões e tumores benignos de partes moles (n=68/74; 91,9%), sendo tumor de células granulares (n=12/74; 16,2%) a lesão mais citada, seguido do fibroma (n=8/74; 10,8%), o schwannoma (n=5/74; 6,8%) e o neurofibroma (n=4/74; 5,4%). O grupo das lesões das glândulas salivares representou 6,7% do total, sendo as lesões mencionadas a mucocele (n=1/74; 1,4%), a rânula (n=1/74; 1,4%) e o carcinoma mucoepidermóide (n=1/74; 1,4%). Uma neoplasia maligna, o condrossarcoma mixoide extraesquelético, também foi citada como diagnóstico clínico (n=1/74; 1,4%).

Na maioria dos casos, o tratamento de escolha foi a biópsia excisional (n=76/102; 74,5%). Em poucos casos, optou-se por realizar uma biópsia incisional no primeiro momento (n=7/102; 6,9%). A duração média do tumor variou de 0,20 a 240 meses, com média de  $38,1 \pm 49,8$  meses. Alguns casos descreveram a recidiva da



lesão (n=5/54, 9,3%) e o tempo livre da doença variou de 3 meses a 60 meses após o tratamento, com uma média de  $25,8 \pm 21,7$  meses.

Macroscopicamente, o tumor apresentou-se, principalmente, como uma massa sólida (n=5/20; 25,0%), com superfície lisa (n=5/20; 25,0%) e bem circunscrita (n=8/20; 40,0%). Em 2 casos (n=2/20; 10,0%) também foi observado aspecto cístico.

Tabela 4 - Descrição das variáveis demográficas e clínicas do tumor condromixoide ectomesenquimal na literatura (1995-2021) e o presente caso clínico.

Características demográficas e clínicas	n (%)
<b>Continente (n=102)</b>	
América	72 (70,6%)
América do Norte 63 (61,8%)	
América do Sul 8 (7,8%)	
Ásia	20 (19,6%)
Europa	9 (8,8%)
África	1 (1%)
<b>Raça/etnia (n=24)</b>	
Caucasiano	16 (66,6%)
Demais	8 (33,4%)
<b>Idade-Anos</b>	
<i>Média ±SD</i>	38,9±17,6
Intervalo	2-78
<b>Década (n=97)</b>	
1 (0-9)	7 (7,2%)
2 (10-19)	9 (9,3%)
3 (20-29)	14 (14,4%)
4 (30-39)	18 (18,6%)
5 (40-49)	15 (15,5%)
6 (50-59)	26 (26,8%)
7 (60-69)	5 (5,2%)
8 (70-79)	3 (3,0%)
<b>Sexo (n=102)</b>	
Feminino	51 (50 %)
Masculino	51 (50%)
Proporção	1:1
<b>Localização(n=102)</b>	
Língua	95 (93,0%)

Dorso lingual 71(74,7%)	
Palato	3 (3,0%)
Mucosa Bucal	1 (1%)
Tonsila	1 (1%)
Mandíbula	1 (1%)
Assoalho bucal	1 (1%)
<b>Apresentação clínica (n=102)</b>	
Nódulo ou tumor	66 (64,7%)
NI	36 (35,3%)
<b>Séssil ou pediculado (n=19)</b>	
Séssil	16 (84,2%)
Pediculado	3 (15,8%)
<b>Coloração (n=32)</b>	
Semelhante à mucosa normal	26 (81,3%)
Outras colorações	6 (18,7%)
<b>Mobilidade (n=12)</b>	
Sim	6 (50,0%)
Não	6 (50,0%)
<b>Superfície (n=38)</b>	
Não ulcerada	33 (86,8%)
Ulcerada	5 (13,2%)
<b>Consistência (n=42)</b>	
Firme	31 (73,8%)
Macia	10 (23,8%)
Borrachoide	1 (2,4%)
<b>Crescimento (n=27)</b>	
Lento	24 (88,9%)
Rápido	1 (3,7%)
Lento/rápido	2 (7,4%)
<b>Tamanho - mm (n=71)</b>	
<i>média ±SD</i>	15,0 ±10,1
Intervalo	3 – 57
<b>Duração -meses (n=48)</b>	

<i>Média ±SD</i>	36,4 ±55,3
Intervalo	0,3 - 240
<b>Sintomatologia (n=51)</b>	
Não	45 (88,2%)
Sim	6 (11,8%)
<b>Tratamento (n=102)</b>	
Biopsia excisional	76 (74,5%)
NI	26 (25,5%)
<b>Aspecto macroscópico (n=20)</b>	
Bem circunscrito	8 (40,0%)
Sólido	5 (25,0%)
Superfície lisa	5 (25,0%)
Cístico	2 (10,0%)
<b>Consistência da macroscopia (n=19)</b>	
Gelatinosa/mixoide	8 (42,1%)
Firme	6 (31,6%)
Macia	6 (31,6%)
Borrachoide	2 (10,5%)
<b>Acompanhamento (meses) (n=54)</b>	
<i>Média ±SD</i>	38,1 ±49,8
Intervalo	0,20 – 240
<b>Recidiva (n=54)</b>	
Sim	5 (9,3%)
Não	49 (90,7%)
<b>Tempo livre da doença (meses)</b>	
<i>Média ±SD</i>	25,8 ±21,7
Intervalo	3,00 – 60,00

n= número de casos relatados. SD (desvio padrão).

Fonte: Produção pelo próprio autor, 2022.

### 3.3 Dados histopatológicos

As características microscópicas estão resumidas na Tabela 5. Microscopicamente, os tumores eram, majoritariamente, bem circunscritos (n=91/102;

89,2%), não encapsulados (n=42/45; 93,3%), compostos por lóbulos (n=72/102; 70,6%) e separados por septos fibrosos n=49/50 (98,0%). O padrão de crescimento arquitetural reticular (n=58/59; 98,3%) e o arranjo em cordões, lençóis e ilhas de células (n=48/49; 98,0%) foram os mais prevalentes.

Os tumores eram compostos, em sua maioria, por células fusiformes (n=79/102; 77,5%), células redondas e ovoides (n=72/102; 70,6%) e células poligonais (n=56/102; 54,9%). Outras células como células estreladas (n=8/102; 7,8%) e células epitelioides (n=5/102; 4,9%) também foram observadas ocasionalmente.

As células apresentavam-se com um núcleo lobulado (n=17/102; 16,7%) e com inclusões pseudonucleares (n=46/47; 97,9%). O citoplasma eosinofílico (n=35/102; 34,3%) foi bem frequente e, em alguns casos, também foram observados vacúolos citoplasmáticos (n=9/102; 8,8%). Em muitos casos, foram descritos pleomorfismo nuclear (n=64/76; 84,2%) e hiperchromatismo nuclear (n=64/76; 84,2%), além de serem observadas mitoses em alguns casos (n=14/56; 25,00%).

Grande parte das lesões apresentava um estroma mixoide (96/100; 97,0%), condroide (n=66/75; 88,0%) e foram reportadas áreas de hialinização (n=30/32; 93,8%). A extensão para os tecidos adjacentes foi descrita em alguns casos para o tecido muscular (n=38/57; 66,7%), para os tecidos adiposos (n=3/17; 17,6%) e extensão para os tecidos neurais (n=3/102; 2,9%). Áreas de hemorragia (n=23/27; 85,2%), células gigantes multinucleadas (n=13/16; 81,3%) e presença de degeneração cística (n=19/20; 95,00%) também foram reportados em alguns casos.

No diagnóstico diferencial histopatológico foram mencionadas as lesões das glândulas salivares (n=6/23; 26,1%), como o adenoma pleomórfico (n=3/23; 13,0%) e o mioepitelioma (n=3/23; 13,0%). Entre as lesões benignas, o neurofibroma (n=2/23; 8,7%) foi o mais mencionado. O rabdomiossarcoma (n=1/23; 4,23%) e o condrossarcoma mixoide extraequeletico (n=2/23; 8,7%) foram as neoplasias malignas citadas no diagnóstico histopatológico.

Tabela 5 - Características histopatológicas dos casos da literatura (1995–2021) e do presente caso clínico.

Características histopatológicas	n (%)	Referências
<b>Bem circunscrito (n=102)</b>		
Sim	91 (89,2%)	2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 16 (2), 17,18, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, PC
NI	11 (10,8%)	1, 16 (1), 38, 34
<b>Encapsulado (n=45)</b>		
Sim	3 (6,7%)	19, 39, PC
Não	42 (93,3%)	1, 4, 6, 8, 13, 14, 15, 16 (1), 26, 27, 31, 32 (2), 33 (1), 34, 36 (1), 37, 41, 42, 45, 51, 52, 54, 57
<b>Nodular/lobular (n=102)</b>		
Sim	72 (70,6%)	1, 2, 4, 7, 8 (3 e 6), 12, 13, 15, 17, 19, 26, 29, 32 (1 e 2), 33, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,45, 50, 51, 52, 53 (1), 54, 55, 57, 60 PC
NI	30 (29,4%)	1, 6, 8 (1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11), 14, 18, 27, 31, 34, 35, 36, 28, 16, 32 (3), 53 (2), 59, 56, 58
<b>Septos fibrosos (n=50)</b>		
Sim	49 (98,0%)	2, 4, 8 (5 e 6), 13, 17, 19, 29, 32 (1), 33, 34, 38, 39, 42, 43, 44, 52, 53 (1), PC
Não	1 (2,0%)	18
<b>Áreas reticulares (n=59)</b>		
Sim	58 (98,3%)	1, 2, 6, 13, 16, 17, 31, 32 (2), 35, 39, 40, 42, 43, 52, 54, 57, 58, 60
Não	1 (1,7%)	18

**Padrão em Cordões, lençóis e ilhas****(n=49)**

Sim	48 (98,0%)	2, 13, 17, 32 (2), 36, 41, 42, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58
Não	1 (2,0%)	18

**Padrão fascicular (n=102)**

Sim	4 (3,9%)	17 (1), 18, 31, 34
NI	97 (96,1%)	1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, PC

**Padrão papilar (n=2)**

Sim	1 (50,00%)	17 (1)
Não	1 (50,00%)	18

**Estroma mixoide (n=100)**

Sim	96 (97,0%)	1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 26, 27, 28, 29, 31, 32 (1 e 2), 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, PC
Não	3 (3,0%)	8 (3, 5 e 10)

**Estroma condroide (n=75)**

Sim	66 (88,0%)	1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 15, 16 (2), 17 (1), 19, 26, 27, 29, 32 (1 e 2), 33, 35, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 53 (1), 55, 56, 57, 58, 58, 59, 60, PC
-----	------------	--

**Estroma condromixoide (n=102)**

Sim	38 (37,3%)	1, 2, 3, 4, 6, 8 (1, 2, 4, 7, 8, 9, 11), 12, 15, 16 (2), 17 (1), 26, 29, 32 (1, 2), 33, 35, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 50, 51, 53 (1), 55, 56, 59
-----	------------	--

Não	9 (12,0%)	1, 8 (10), 31, 16 (1), 36 (1), 39
<b>Áreas de mucina (n=102)</b>		
Sim	2 (2,0%)	31, 42
NI	100 (98,0%)	1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, PC
<b>Áreas de hialinização (n=32)</b>		
Sim	30 (93,8%)	2, 3, 14, 17 (1), 18, 32 (2), 41, 50, 51, 55
Não	2 (6,2%)	31, 39
<b>Degeneração cística (n=20)</b>		
Sim	19 (95,00%)	1, 2 (6), 3, 8 (8), 14, 17 (2), 33, 38, 40, 59,
Não	1 (5,00%)	18
<b>Células fusiformes (n=102)</b>		
Sim	79 (77,5%)	1, 2, 4, 6, 7, 8 (2, 3, 7, e 11), 12, 16 (1), 17, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32 (1 e 2), 33, 34, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 51, 53, 54, 55, 57, 59, 60, PC
NI	23 (22,5%)	8 (1, 4, 5, 6, 8, 9, 10), 13, 14, 15, 16 (2), 32 (3), 35, 39, 41, 45, 50, 52, 56, 58
<b>Células redondas/ovoides (n=102)</b>		
Sim	72 (70,6%)	2, 4, 8, 12, 14, 15, 16, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 60, PC
NI	30 (29,4%)	1, 6, 7, 8 (10), 13, 17, 18, 33, 34, 41, 50, 53, 54, 59
<b>Células poligonais (n=102)</b>		
Sim	56 (54,9%)	1, 2, 15, 16, 17, 26, 27, 33, 34, 38, 39, 41, 42, 53, 56



NI	46 (45,1%)	4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 18, 19, 28, 29, 31, 32, 35, 36, 37, 40, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 59, 60, PC
<b>Células estreladas (n=102)</b>		
Sim	8 (7,8%)	4, 14, 15, 18, 44, 59
NI	94 (92,2%)	1, 2, 6, 7, 8, 12, 13, 16, 17, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, PC
<b>Células epitelioides (n=102)</b>		
Sim	5 (4,9%)	8 (6, 7, 9, 10), 59
NI	97 (95,1%)	1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, PC
<b>Células gigantes multinucleadas (n=16)</b>		
Sim	13 (81,3%)	1, 13, 26, 32 (3), 39, 51, 52, 53, PC
Não	3 (18,8%)	15, 33 (1 e 2)
<b>Núcleo multilobulado/lobulado (n=102)</b>		
Sim	17 (16,7%)	17, 32, 51
NI	84 (83,3%)	1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, PC
<b>Pseudoinclusões nucleares (n=47)</b>		
Sim	46 (97,9%)	2, 4, 16, 17, 32 (1), 33, 35, 38, 51, 53

Não	1 (2,1%)	44
<b>Vacúolos intracitoplasmáticos (n=102)</b>		
Sim	9 (8,8%)	8 (6), 7, 18, 29, 31, 33, 38, 39,
NI	93 (91,2%)	1, 2, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 26, 27, 28, 32, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, PC
<b>Citoplasma eosinofílico (n=102)</b>		
Sim	35 (34,3%)	4, 7, 8 (6), 16 (2), 17, 18, 19, 29, 32 (1 e 2), 33, 38, 39, 41, 42, 45, 51, 53, 54,
NI	66 (65,7%)	1, 2, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 26, 27, 28, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 40, 43, 44, 50, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 60, PC
<b>Pleomorfismo nuclear (n=76)</b>		
Sim	64 (84,2%)	1, 2 (1 e 2), 4, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 28, 32 (3), 33 (1), 35, 37, 38, 39, 42, 43, 45, 50, 52, 53, 54, 55, 57, PC
Não	12 (15,8%)	8 (7 e 10), 15, 27, 31, 40, 41, 44, 51, 56, 58
<b>Mitoses (n=56)</b>		
Sim	14 (25,00%)	8 (5 e 6), 14, 17 (20 e 21), 31, 33 (1), 36 (1), 45, 50, 51, 54
Não	42 (75,00%)	1, 2 (2), 4, 8, 13, 17, 26, 27, 28, 37, 39, 40, 41, 44, 53 (1), 57
<b>Extensão para o tecido muscular (n=57)</b>		
Sim	38 (66,7%)	1, 2 (1), 8 (2, 5, 7, 8, 10), 13, 17, 19, 29, 32 (1 e 2) 35, 36 (2), 37, 41, 45, 51, 52, 54,
Não	19 (33,3%)	1, 4, 8 (1, 3, 4, 6, 9, 11), 12, 14, 26, 28, 33, 39, 43, 58

**Extensão para o tecido neural****(n=102)**

Sim	3 (2,9%)	2 (2), 18, 41
NI	98 (97,1%)	1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, PC

**Extensão para o tecido adiposo****(n=17)**

Sim	3 (17,6%)	2 (1), 8 (3 e 8)
Não	14 (82,4%)	4, 8, 12, 26, 39, 43

**Componente Adiposo(n=4)**

Sim	3 (75,0%)	17 (4), 33
Não	1 (25,0%)	39

**Metaplasia óssea (n=102)**

Sim	1 (1,0%)	27
NI	101 (99,00%)	

**Calcificação (n=102)**

Sim	6 (5,9%)	1, 17 (1), 50
Não	5 (4,9%)	15, 33, 39, 44

**Necrose (n=102)**

Sim	1 (1,0%)	17 (1)
Não	13 (12,7%)	4, 13, 14, 15, 26, 37, 39, 40, 44, 55, 57

**Hemorragia intersticial (n=27)**

Sim	23 (85,2%)	2, 17 (1 e 2), 32 (2), 33,
-----	------------	----------------------------

Não	4 (14,8%)	15, 39, 44, 55
-----	-----------	----------------

**Estrutura Ductal (n=22)**

Sim	2 (9,1%)	2 (1), 59
-----	----------	-----------

Não	20 (20,9%)	4, 7, 13, 14, 26, 28, 32 (1 e 2), 35, 39, 44, 51, 53, 56, 58, 60
-----	------------	--

---

n= número de casos relatados; ( )= número de casos reportados na referência; NI= Não informado; PC= Presente caso.Fonte:  
Produção pelo próprio autor, 2022.

### 3.4 Dados imuno-histoquímicos

Os achados imuno-histoquímicos (IHQ) estão resumidos na Tabela 6. As marcações positivas mais representativas foram: GFAP (n=80/90; 88,9%), S-100 (n=72/84; 85,7%), CD57 ou Leu7 (n=24/32; 75,0%), Vimentina (n=29/29; 100%), SMA (n=39/68; 57,4%), CD56 (n=10/13; 76,9%). Os marcadores mais frequentemente negativos foram: AE1/AE3 (n=37/58; 63,8%), Desmina (n=26/43; 60,5%), EMA (n=19/21; 89,5%), Miogenina (n=16/18; 88,9%), p63 (n=19/23; 82,6%) e SOX10 (n=10/11; 90,9%). A marcação pelo Ki67 foi relatada em 14,7% dos casos, sendo o índice de marcação em até 10% relatado em 73,3% dos casos, acima de 10% em 6,7% dos tumores. Em 20,0% dos casos não foi relatada o percentual de marcação.

Tabela 6 – Características imuno-histoquímicas dos casos da literatura (1995-2021) e presente caso clínico

Resultado da IHQ por marcador	n (%)	Referências
<b>IHQ realizada (n=102)</b>		
Sim	84 (82,4%)	2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60, PC
Não	18 (17,6%)	1, 2 (3, 4), 8 (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), 15, 58
<b>GFAP (n=90)</b>		
Positivo	80 (88,9%)	1, 2, 4, 6, 8 (1, 2, 3, 4), 12, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 28, 29, 31, 32 (3), 33, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, PC
Negativo	10 (11,1%)	1, 2 (10), 7, 13, 17 (1 e 2), 27, 36, 39,
<b>S-100 (n=84)</b>		
Positivo	72 (85,7%)	1, 2 (2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 16, 19), 4, 6, 7, 8 (1, 2), 12, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 53, 55, 57, 58, 59, 60, PC
Negativo	12 (14,3%)	2 (7, 10, 11, 15, 17, 18), 13, 17 (2), 27, 36, 54,
<b>SMA/AML (n=68)</b>		
Positivo	39 (57,4%)	1, 2, 7, 13, 14, 16, 17, 18, 26, 31, 33, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 45, PC

Negativo	29 (42,6%)	1, 2 (2, 6, 9, 14, 15, 16), 4, 14 (3), 17 (2, 7, 21), 19, 27, 28, 29, 35, 36, 41, 51, 53, 54, 55, 57, 58, 60
<b>CD57 ou Leu7 (n=32)</b>		
Positivo	24 (75,00%)	1, 2, 16, 19, 26, 31, 32, 33, 34, 60
Negativo	8 (25,00%)	4, 29, 43,
<b>CD56 (n=13)</b>		
Positivo	10 (76,9%)	12, 18, 19, 27, 33, 35, 36, 37, PC
Negativo	3 (23,1%)	35 (2), 36 (2), 38
<b>Vimentina (n= 29)</b>		
Positivo	29 (100%)	4, 13, 14, 16, 19, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 44, 45, 52, 54, 58, 60
Negativo	0 (0%)	
<b>NSE (n=8)</b>		
Positivo	7 (87,5%)	16, 33, 38, 39, 40
Negativo	1 (12,5%)	4
<b>Ciclina D1 (n=5 )</b>		
Positivo	5 (100%)	19, 33, 38, PC
Negativo	0 (0%)	
<b>AE1AE3 (n=58)</b>		

Positivo	21 (36,2%)	1, 6, 8 (2), 14 (1), 16, 17 (3, 4, 6, 11, 19, 20, 21), 29, 31, 37, 40, 42, 59, PC
Negativo	37 (63,8%)	1, 4, 7, 8 (1, 3, 4), 12, 17 (1, 2, 7, 8, 9, 10, 14), 18, 19, 26, 27, 32, 35 (1), 36, 41, 43, 44, 45, 51, 53, 54, 56, 57, 60
<b>EMA (n=21)</b>		
Positivo	2 (9,5%)	28, 36 (2)
Negativo	19 (89,5%)	2 (6, 11, 13, 15, 16), 4, 29, 32 (1,3), 36 (1), 37, 41, 44, 45, 53, 54, 58, PC
<b>HHF35 (n=4)</b>		
Positivo	1 (25,0%)	40
Negativo	3 (75,0%)	32
<b>Desmina (n=43)</b>		
Positivo	17 (39,5%)	1, 8 (2), 14 (1), 17 (1, 3, 6, 11, 14, 19, 20), 18, 26, 31, 32 (2), 35 (1), 40, 43
Negativo	26 (60,5%)	1, 2 (2, 6, 13), 4, 8 (1), 17 (2, 4, 9, 10, 21), 13, 28, 29, 32 (1, 3), 35 (2), 36, 37, 39, 53, 58
<b>Miogenina (n=18)</b>		
Positivo	2 (11,1%)	17 (6, 20)
Negativo	16 (88,9%)	8 (1, 2, 3), 17 (2, 3, 4, 9, 10, 11, 14, 19, 21), 18, 31, 40, 57
<b>p63 (n=23)</b>		



Positivo	4 (17,4%)	1, 45
Negativo	19 (82,6%)	1, 4, 12, 16, 19, 28, 31, 33 (1), 36, 37, 40, 43, 54, 57, PC

**SOX10 (n=11)**

Positivo	1 (9,1%)	33 (1)
Negativo	10 (90,9%)	17, 18, 33, 41

**CK7 (n=6)**

Positivo	0 (0%)	
Negativo	6 (100%)	16, 28, 53, 57

**CK8 (n= 7)**

Positivo	0 (0%)	
Negativo	7 (100%)	16, 31, 35 (1), 40, 53

**CK18 (n= 5)**

Positivo	0 (0%)	
Negativo	5 (100%)	31, 35 (1), 40, 53

**CK20 (n= 4)**

Positivo	0 (0%)	
Negativo	4 (100%)	28, 53, 57

**Ki-67 (%) (n=15)**

Até 10%	11 (73,3%)	7, 12, 16, 19, 31, 37, 39, 41, 43, 45
Acima de 10%	1 (6,7%)	38

---

IHQ= Imuno-histoquímica; n= número de casos relatados; NI= Não informado; ( )=número de casos que reportaram; PC= Presente caso  
Fonte: Produção pelo próprio autor, 2022.

### 3.5 Achados moleculares

A fusão dos genes *RREB1-MRTFB* foi investigada em 23 casos, sendo 20 (87,0%) casos positivos para a fusão. Rearranjos nos genes *EWSR1* e *PLAG1* foram investigados em 11 casos, dos quais 3 (27,3%) casos foram positivos para *EWSR1* e 7 (63,6%) negativos para *PLAG1*. A fusão dos genes *EWSR1-CREM* foi investigada em 15 casos, sendo que apenas 1 (6,67%) caso mostrou essa fusão. Os achados moleculares estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 – Características moleculares dos casos da literatura (1995-2021) e o presente caso clínico

Variável	n (%)	Referências (número do caso)
<b>Fusão <i>RREB1-MRTFB</i></b>		
<b>(n=23)</b>		
Positiva	20 (87,0%)	8 (1, 2, 3, 4), 17 (1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 19, 20, 21) 18, 40, PC
Negativa	3 (13,0%)	8 (5,), 17 (2, 4)
<b>Fusão (<i>EWSR1-CREM</i>)</b>		
<b>(n=15)</b>		
Positiva	1 (6,7%)	17 (2)
Negativa	14 (93,3%)	17 (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 19, 20, 21)
<b>Rearranjo em <i>EWSR1</i> ou <i>PLAG1</i></b>		
<b>(n=13)</b>		
<i>EWSR1</i> positivo	3 (27,3%)	8 (3, 6, 11)
<i>EWSR1</i> negativo	8 (72,7%)	8 (4, 5, 7, 8, 9, 10), 33
<i>PLAG1</i> negativo	7 (63,6%)	8 (1, 2, 3, 6, 8, 10, 11)
<i>PLAG1 failed</i>	4 (36,4%)	8 (4, 5, 7, 9)
<b>Método de investigação</b>		
<b>(n=31)</b>		
FISH	18 (58,1%)	8, 17 (10, 14, 19, 20, 21), 33, 40
RNA-Seq	12 (38,7%)	17 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), 18
RT-PCR	1 (3,2%)	PC

n= número de casos relatados; NI= Não informado; ( ) = número do caso reportado; PC= Presente caso

Fonte: Produção pelo próprio autor, 2022.

### 3.6 Análise da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática

Todos os 44 artigos incluídos (100%) forneceram uma descrição clara das características demográficas dos pacientes e do estado clínico atual. Em 42 (95,5%) dos estudos, o histórico do paciente como uma linha do tempo bem descrita foi fornecido. A maioria dos artigos 41/44 (93,2%) forneceu uma descrição clara da condição clínica atual do paciente na apresentação do caso. Testes diagnósticos, métodos de avaliação e resultados foram relatados em todos os estudos (100%). A maioria dos artigos 42 (95,2%) forneceu dados de intervenção e tratamento dos indivíduos afetados. O quadro clínico pós-intervenção foi claramente descrito em 35 (79,5%) casos. Eventos adversos (danos) ou imprevistos foram identificados e descritos em apenas 4 (9,1%) estudos. Todos os artigos (100%) forneceram um aprendizado sobre o TCE (APÊNDICE I).

### 3.7 Relato de um caso extralingual

Paciente do sexo masculino, brasileiro, estudante, leucoderma, com a idade de 15 anos, compareceu em abril de 2021 na FAO/UFGM, na clínica de Estomatologia/Patologia, com a queixa de um nódulo único, assintomático, de manifestação primitiva, localizado na região anterior do assoalho bucal que estava presente há 6 meses. O paciente era fisicamente e mentalmente saudável. Negava etilismo, tabagismo e não referia evento traumático prévio no local da lesão. O exame físico não revelou assimetria facial ou linfadenopatia. O exame intraoral demonstrou tumefação nodular assintomática, que estendia desde a mesial do dente 33 a mesial do dente 35, medindo aproximadamente 15mm, na face lingual da mandíbula do lado esquerdo. A lesão era recoberta por mucosa íntegra e coloração normal, superfície lisa e fibrosa à palpação (FIGURA 2A). Uma tomografia computadorizada (TC) nos cortes sagital e axial revelou uma área isodensa circular com bordas definidas no lado esquerdo da mandíbula (FIGURA 2B e C). As hipóteses diagnósticas iniciais foram

ameloblastoma periférico e fibroma ossificante periférico. Diante da aparência benigna, foi realizada uma biópsia excisional (FIGURA 2D).

Na macroscopia foi observado fragmento de tecido mole, cor branca, superfície irregular, e consistência fibrosa. Na análise histopatológica, foi encontrada proliferação celular bem demarcada, parcialmente encapsulada, entremeada por áreas mais e menos colagenizadas (FIGURA 3A). A lesão era organizada em lóbulos, concêntricos, interpostos por septos de tecido conjuntivo denso em algumas regiões (FIGURA 3 B-C). As células tumorais consistiam em ovais, redondas e fusiformes, arranjadas em uma matriz ora mixoide, ora condroide (FIGURA 3 D-E). Focalmente, também foram observadas células binucleadas e hiper Cromáticas (FIGURA 3F). Na análise imuno-histoquímica, as células foram focalmente positivas para GFAPe AML, positivas para GLUT-1, S-100, CD56, CICLINA, AE1/AE3, negativas para EMA, CLAUDIN-1, p63 e ENOLASE e o índice de marcação para o Ki-67 foi baixo (FIGURA 4). A Tabela 9 sumariza os resultados das análises imuno-histoquímicas. De acordo com essas características, o diagnóstico de TCE foi considerado, e o caso foi submetido a teste molecular confirmatório.

Para investigar a presença de translocação característica do TCE, sequenciamos o cDNA da amostra fixada em formalina e embebida em parafina para *RREB1* (exon) e *MRTFB* (exon 11).

As sequências foram inspecionadas manualmente usando as sequências de referência dos genes para comparação (*RREB1*: NM\_001003699.3; *MRTFB*: NM\_001308142.1). O resultado mostrou a fusão *RREB1-MRTFB*. Na Figura 5 é possível identificar a captura de tela obtida do software Snap Gene® Viewer 5.0.7.

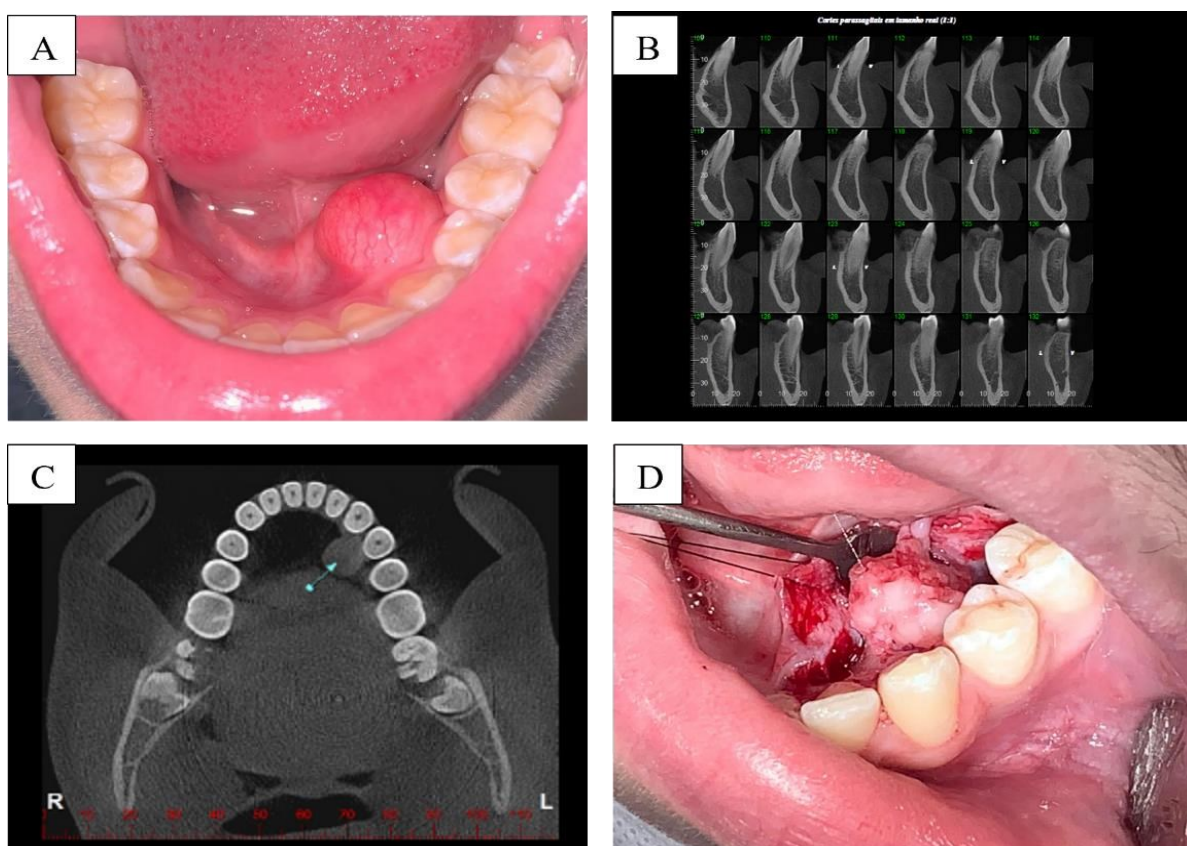
Tabela 8 - Resumo do achados imuno-histoquímicos

Anticorpo	Resultado
AML	POSITIVO (focal)
GFAP	POSITIVO (focal)
GLUT-1	POSITIVO
S100	POSITIVO
EMA	NEGATIVO
CLAUDIN-1	NEGATIVO
CD56	POSITIVO

Ki67	BAIXO
CICLINA	POSITIVO
AE1/AE3	POSITIVO
p63	NEGATIVO
ENOLASE	NEGATIVO

Fonte: Arquivos do laboratório de patologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia UFMG, 2021.

Figura 2 - Aspectos clínicos e imaginológicos do presente caso

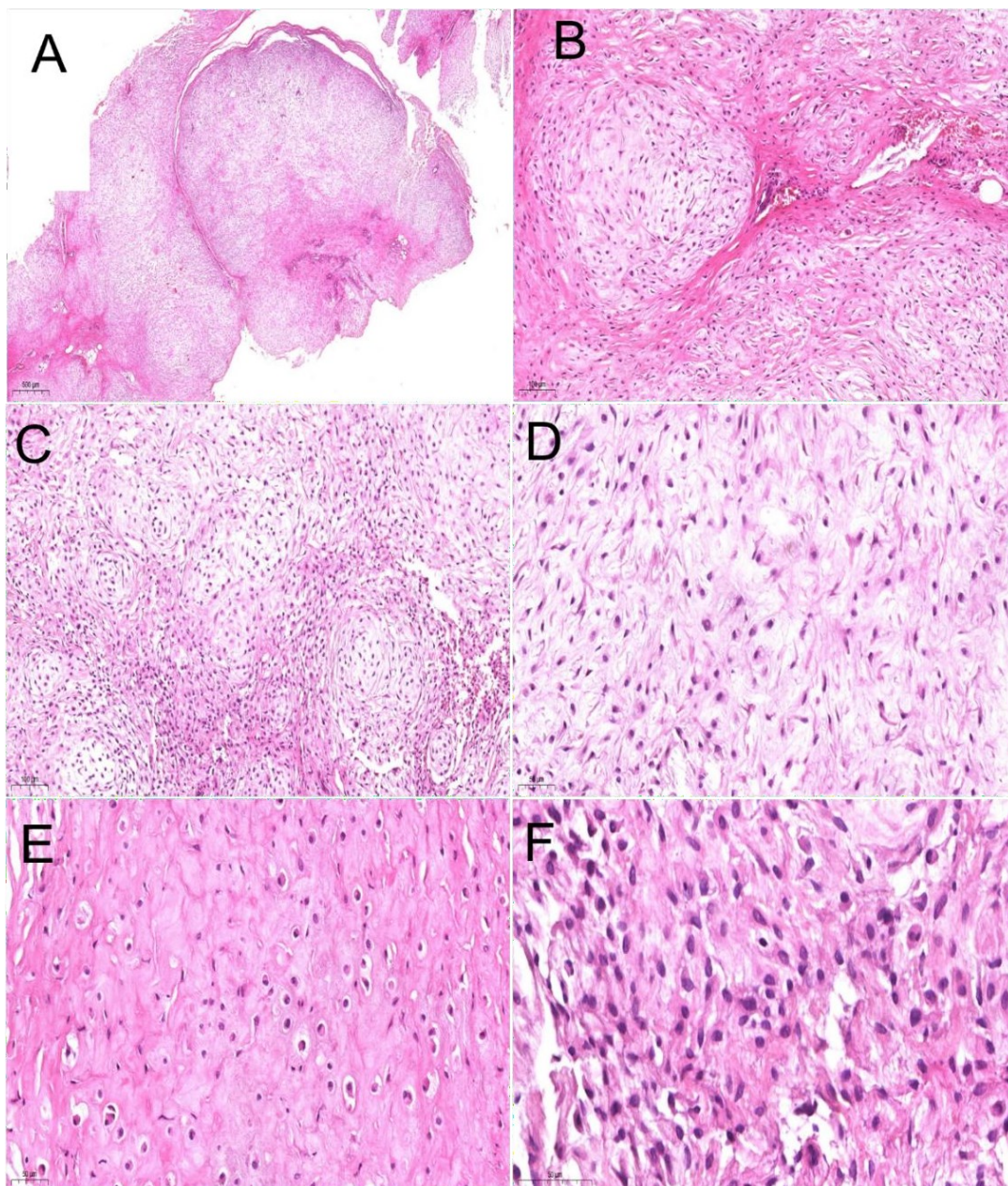


(A) Nódulo bem delimitado, superfície lisa, medindo aproximadamente 15 mm em face lingual da mandíbula lado direito. (B) Corte parassagital de tomografia computadorizada em feixe cônico da região mostrando ausência de envolvimento ósseo. (C) Corte coronal de tomografia computadorizada em feixe cônico mostrando área hipodensa circular com bordas definidas no lado esquerdo da mandíbula. (D) Aspecto trans cirúrgico do tumor condromixoide ectomesenquimal do presente caso.

Fonte: Arquivos do laboratório de patologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia UFMG, 2021.



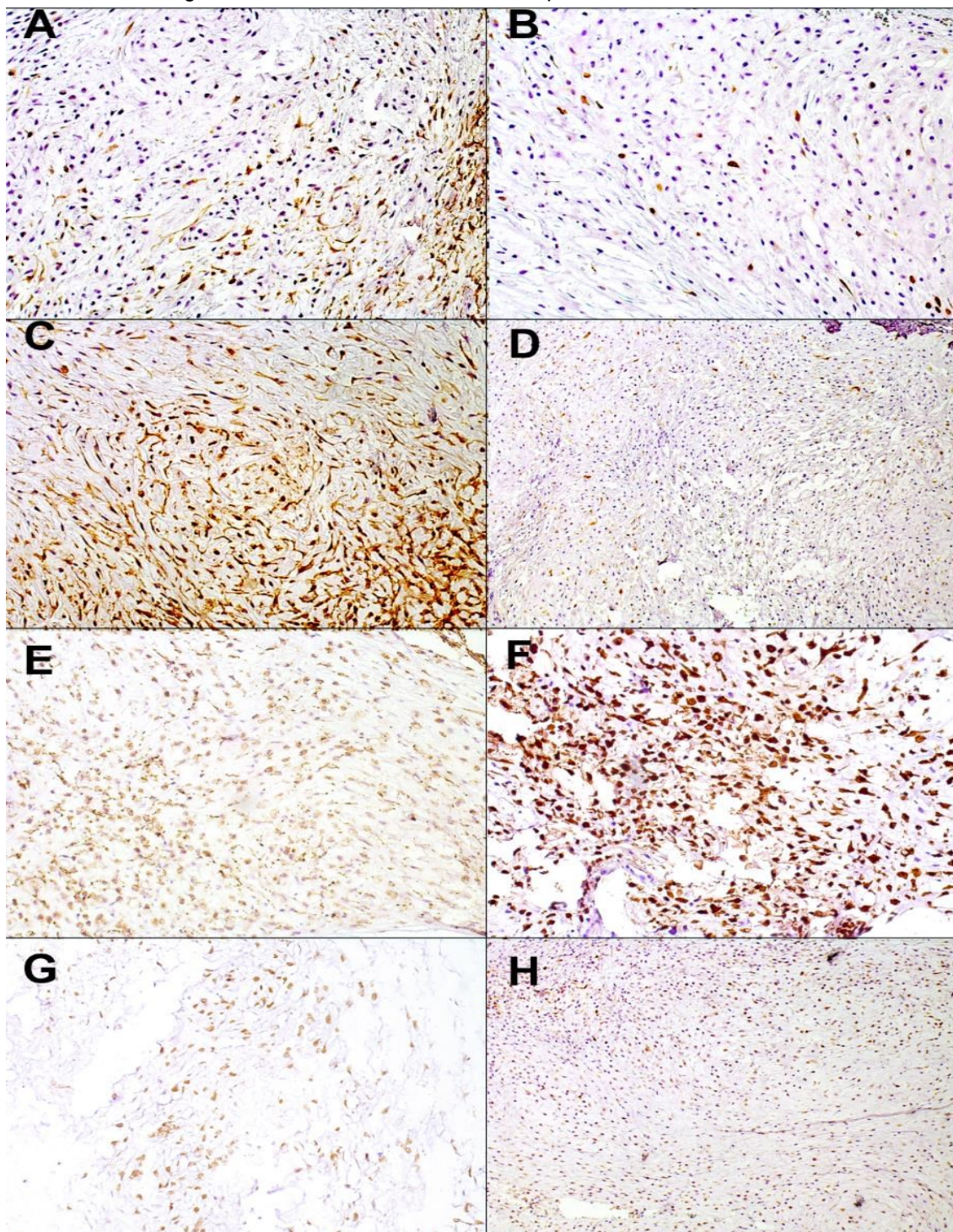
Figura 3 - Imagens microscópicas coradas em hematoxilina-eosina do tumor condromixoide do presente caso



(A) Proliferação demarcada e organizada em lóbulos. B) Septos fibrosos são observados. C e D) Células arredondadas e fusiformes, dispostas em uma matriz mixoide. E) Região com uma matriz mais condroide. F) Discreto pleomorfismo com células hiper Cromáticas e binucleadas.  
Fonte: Arquivos do laboratório de patologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia UFMG, 2021.



Figura 4 - Características imuno-histoquímicas do caso relatado

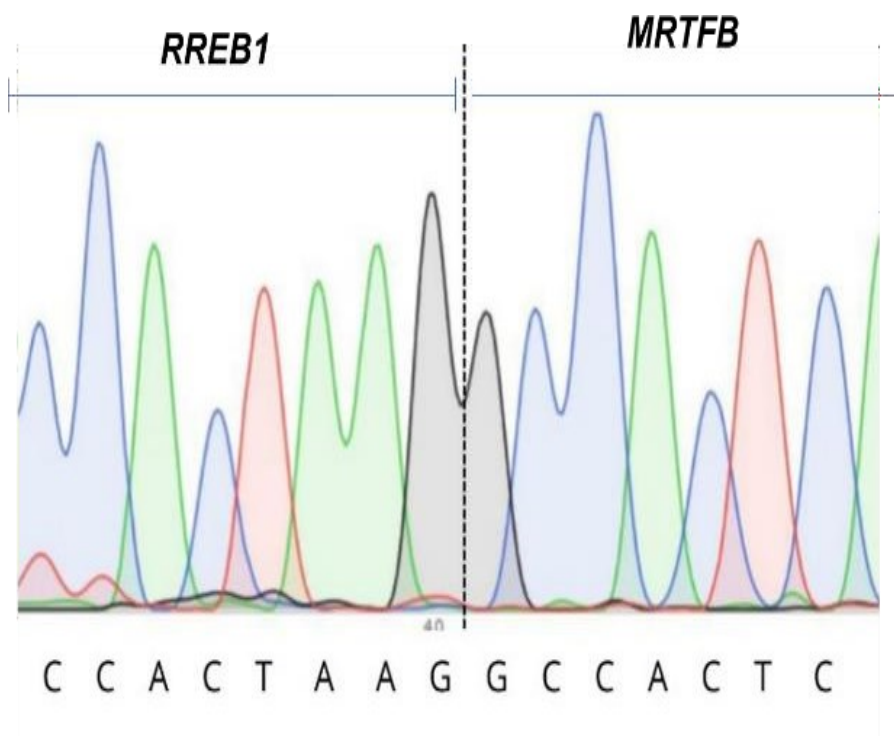


(A) AML positivo focal (X200). B) GFAP positivo focal (X200). C) GLUT-1 positivo (X200). D) S-100 positivo (X100). E) CD56 positivo (X200). F) Ciclina positiva (X200). G) AE1/AE3 positivo (X200). H) Ki-67 (X100).

Fonte: Arquivos do laboratório de patologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia UFMG, 2021.



Figura 5 - Resultado do sequenciamento de Sanger. Fusão dos genes *RREB1*-*MRTFB*



Cromatogramas gerados pelo sequenciamento de Sanger do cDNA mostrando a fusão na região do exon 8 do gene *RREB1* e exon 11 do gene *MRTFB* no presente caso.

Fonte: Produção pelo próprio autor, 2022.

Figura 6 - Imagem de acompanhamento.



Ausência de sinais de recidiva após 20 meses de remoção do tumor.

Fonte: Arquivos do laboratório de patologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia UFMG, 2022.

## 4 DISCUSSÃO

O TCE é um tumor mesenquimal benigno dos tecidos moles que afeta predominantemente a língua. Relatos de casos seguidos de revisões narrativas sobre o tumor são frequentes; entretanto, neste estudo, buscou-se compilar, sistematicamente, os dados da literatura, desde a primeira descrição do tumor em 1995 por Smith *et al.* (1995). Com base nos critérios adotados, foram encontrados 44 artigos, contemplando 101 casos. Além disso, é relatado um caso novo em região extra lingual, ocorrido no nosso serviço de Patologia, totalizando, portanto, 102 casos.

Os aspectos demográficos deste estudo demonstraram que a maioria dos casos relatados está concentrada na América, representando 70,6% dos casos, sendo que os Estados Unidos relataram 56,86% dos casos. A raça/ etnia mais relatada foi a caucasiana (66,6%). No entanto, nenhuma associação entre etnia e prevalência da lesão parece existir.

Os dados coletados apontam que o TCE se apresenta, principalmente, como lesão nodular única, bem delimitada, de consistência firme, não ulcerada, com a coloração semelhante à mucosa normal, assintomática e de crescimento lento atingindo uma ampla faixa etária e sem predileção por sexo. Apesar da idade de acometimento variar bastante, o trabalho mostra que, a maioria afetou adultos da 6ª década, sendo a média de idade 38 anos. Outros autores como Smith *et al.* (1995) e Dickson *et al.* (2018) que reportaram muitos casos num mesmo artigo, também já relataram médias semelhantes.<sup>2, 14, 17</sup> Apesar de lesões de poucos milímetros poderem ocorrer, o tamanho médio deste tumor mostrou-se próximo de 1,5 cm, apontando a tendência deste tumor em se apresentar com dimensões maiores. Isso pode estar associado à ausência de sintomatologia na ampla maioria dos casos e a natureza neoplásica do tumor. Outra característica que reforça a característica neoplásica, é a associação com traumas ou hábitos recorrentes não ter sido identificada em 100 casos. Corroborando com as características de uma lesão benigna, o padrão de crescimento lento é o que predominou em 88,9% dos casos incluídos; entretanto, dois autores, Smith *et al.* (1995, caso 4) e Gouvêa *et al.* (2012) relataram um aumento significativo do tamanho em um curto período de tempo, sem que os autores tenham podido correlacionar esse crescimento abrupto com algum outro dado. Se determinadas características clínicas ou se diferentes localizações do TCE

podem influenciar no seu comportamento biológico, é ainda um campo a ser explorado, considerando que somente 101 casos já foram publicados na literatura.

No TCE, a língua é o sítio mais frequentemente afetado, e o presente estudo corrobora com a prevalência do dorso em 74,7%, sendo 49,0% destes afetando a região anterior. Se incluirmos o presente caso, aos TCE extra linguais já publicados na literatura,<sup>4, 7, 15, 18, 26, 27</sup> totalizam-se 7 casos, com a região do palato sendo a de maior ocorrência até a finalização deste estudo. Alguns autores sugerem que a ampla predileção pelo dorso, se justifique pela similaridade da possível histogênese das células do tumor com as células que dão origem a formação dos 2/3 anteriores da língua: células ectomesenquimais pluripotentes derivadas da crista neural<sup>7</sup>, cuja migração para região de cabeça pescoço forma o primeiro par de arcos faríngeos.<sup>1, 7, 28</sup>

Os aspectos imuno-histoquímicos levantados neste estudo, demonstram a variabilidade de marcadores empregados no diagnóstico do TCE e corroboram com a classificação atual adotada pela OMS ao se referir ao TCE como um tumor de histogênese incerta.<sup>5</sup> A vimentina foi positiva em 100% dos casos realizados (29 casos), sendo compatível com a origem mesenquimal do TCE.<sup>29</sup> Os marcadores GFAP e S-100 demonstraram imunopositividade em quase 90% dos casos em que foram analisados, o que favorece a teoria de uma possível origem advinda de células da crista neural.<sup>30</sup> Além disso, outros três marcadores neurais, que demonstraram marcações que superam 75% dos TCE analisados, foram o CD57, CD56 e enolase neurônio-específica (NSE). Por outro lado, o marcador SOX10, que também favoreceria uma origem no neuroectoderma, foi negativo em mais de 90% dos casos investigados corroborando com a intrigante histogênese deste tumor. Acrescenta-se ainda que, se por um lado parte das células parecem ser de origem neural, marcações positivas ao anticorpo actina músculo liso (AML) em mais de 50% dos tumores investigados reforça a semelhança com células mioepiteliais. Diferenciação muscular esquelética parece menos provável, considerando, que 89% dos tumores em que houve essa investigação, mostraram-se negativos. Marcadores que endossariam um caráter epitelial das células neoplásicas tais como AE1/AE3, EMA e diferentes subclasses de Citoqueratinas, ou mesmo uma diferenciação mioepitelial, através do p63, foram negativos em uma parte considerável dos tumores investigados, podendo contribuir para a diferenciação com diagnósticos diferenciais como o mioepitelioma e o adenoma pleomórfico e refutando nestes casos, a hipótese do TCE ser um espectro

dessas neoplasias de glândula salivar. Outro marcador empregado, a ciclina-D1, mostrou-se 100% positiva o que pode sugerir amplificação do gene *CCND1* ou a translocação t(11;14) (q13;q32)*CCND1-IGH*, como previamente investigada e não confirmada por Laco *et al.* (2016) em dois casos de TCE. O significado da consistente expressão de *CCND1* permanece desconhecida. Além disso, como o número de casos em que este marcador foi investigado é bem reduzido (n=5), não é possível afirmar que a alta positividade deste marcador seja um achado característico. Também investigados no presente caso, porém nunca antes avaliados, estão GLUT-1 e Claudina-1, os quais mostraram positividade intensa e negatividade, respectivamente. A GLUT-1 é uma proteína facilitadora do transporte de glicose expressa no perineuro, no endotélio vascular e em neoplasias mesenquimais.<sup>46</sup> O significado da sua intensa expressão no TCE relatado deve ser investigada em um maior número de casos, para que se verifique sua consolidação como um marcador, bem como o significado da sua expressão. A ausência de expressão de Claudina-1, uma proteína de junção celular, parece ser compatível com o perfil mais mesenquimal das células do TCE evidenciado por outras marcações. Os resultados demonstram uma heterogeneidade de padrões de marcação no TCE, de maneira que, embora a imunofenotipagem seja primordial para o diagnóstico, a interpretação dos resultados da imuno-histoquímica requer bastante cuidado.

Microscopicamente, a lesão é bem circunscrita, não encapsulada, com um padrão multilobular separado por septos fibrosos em um estroma mixoide, condroide ou condromixoide. Em alguns casos, também podem estar presentes áreas de hialinização. No entanto, 10 casos desta revisão sistemática não apresentaram o componente condroide, o que levou Guzman *et al.* (2012) propor uma classificação de variantes “clássicas” e “livres de condroides”. As células tumorais são fusiformes, redondas, poligonais e ovoides, e estão dispostas em forma de ilhas e cordões e geralmente apresentam um padrão de crescimento arquitetural reticular, às vezes intercalados por espaços císticos.<sup>30</sup> Também pode ser observado um padrão fascicular e um padrão de crescimento papilar, embora esses dois padrões tenham sido observados em poucos casos. As células podem apresentar núcleos multilobulados, e pseudoinclusões nucleares, com sulcos intranucleares resultantes da irregularidade nuclear (Nuclear Grooving). Apresentam citoplasma eosinofílico e, ocasionalmente, vacúolos citoplasmáticos foram reportados. O pleomorfismo celular é um achado comum, e em alguns casos, foram observadas escassas figuras de

mitoses, o que pode ser confundido com lesões malignas. No entanto, a ausência de outros critérios de malignidade suporta a natureza benigna da lesão.<sup>1</sup> A extensão do tumor para os tecidos adjacentes, como o tecido muscular, adiposo e neural, foi observada em alguns casos, embora não seja claro se está relacionada ao tamanho, duração ou comportamento do tumor. As características microscópicas deste caso apresentado mostraram-se semelhantes aos achados de outros casos relatados de TCE incluídos nessa revisão sistemática.

Se as características histopatológicas e imuno-histoquímicas mostram-se bastante variáveis, molecularmente, o TCE parece apresentar um padrão mais característico e contributivo para o fechamento do diagnóstico. A principal e mais frequente alteração já detectada no TCE é a fusão gênica *RREB1-MRTFB* identificada em 87,0% dos casos dos artigos incluídos neste estudo, por meio das técnicas de RNA-Seq ou FISH. No caso relatado, a fusão *RREB1-MRTFB* também foi positiva, reforçando a alta frequência desta fusão no TCE. O emprego da técnica de RT-PCR na análise da fusão é de sensibilidade superior ao FISH<sup>47</sup> e por se tratar de uma técnica que requer um aparato laboratorial mais econômico que o RNA-seq ou FISH, seu uso como ferramenta diagnóstica no TCE pode ser uma alternativa para o diagnóstico molecular do TCE em serviços de patologia.

Apesar da alta frequência da fusão *RREB1-MRTFB* em TCE, algumas variabilidades genéticas também já foram reportadas. Argyris *et al.* (2016) demonstrou rearranjo no gene *EWSR1* em 3 dos 11 casos analisados. O rearranjo no gene *EWSR1* é característico de neoplasias mioepiteliais de tecido mole, levando Argyris *et al.* (2016) sugerir que esse rearranjo fosse uma evidência de que parte do TCE estaria relacionada às neoplasias mioepiteliais de tecidos moles e glândulas salivares<sup>40</sup>. Entretanto, sabe-se que translocações no gene *EWSR1* ocorrem também em diversos tumores mesenquimais, neuroectodérmicos e mioepiteliais.<sup>48</sup> Dickson *et al.* (2018) também detectou a fusão gênica *EWSR1-CREM* em 1 de 21 casos avaliados. Rearranjos envolvendo o gene *EWSR1* com a família de genes *CREB* (*CREB1*, *ATF1* e *CREM*) ocorrem em tumores mesenquimais que exibem diferentes comportamentos biológicos.

Translocações cromossômicas recorrentes em tumores benignos e malignos dos tecidos moles frequentemente resultam na formação de genes de fusão que codificam proteínas com atividades oncogênicas.<sup>47</sup> A fusão *RREB1-MRTFB* não é específica para o TCE<sup>25, 49</sup> e resultou na superexpressão de *MRTFB* e na

subexpressão de RREB1 em um sarcoma orofaríngeo.<sup>25</sup> O impacto dessas fusões no comportamento do TCE e se estão associadas às características microscópicas, imuno-histoquímicas ou algum achado clínico do TCE necessita ainda de ser explorado.

## 5 CONCLUSÃO

- O estudo contribuiu para uma compilação dos achados clínicos, microscópicos e moleculares mais frequentes nos casos de TCE, possibilitando maior conhecimento dos critérios diagnósticos para esse tumor oral incomum.
- Apresentamos um caso de TCE em uma localização pouco usual, cujos achados microscópicos e imuno-histoquímicos sugeriam o TCE e pôde ter o diagnóstico conclusivo por apresentar a fusão dos genes *RREB1-MRTFB*.
- Este é o primeiro caso de investigação e confirmação da fusão *RREB1-MRTFB* em um indivíduo brasileiro. O aumento da casuística de casos publicados do TCE poderá contribuir para um maior conhecimento da histogênese e genética desse tumor.

## 7. Considerações Finais

Parte dos resultados deste estudo foram submetidos ao *periódico Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Radiology* (QUALIS A1), com o título: *Morphological features and fusion background in ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a systematic review* (APÊNDICE III)



## REFERÊNCIAS

- 1- ALDOJAIN, A. et al. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor: A Series of Seven Cases and Review of the Literature. **Head and Neck Pathology**, v. 9, n. 3, p. 315-322, sept. 2015.
- 2- SMITH, B.C *et al.* Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue - 19 cases of a new clinicopathological entity. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 19, n. 5, p. 519-530, may 1995.
- 3- IDE, F.; NISHIMURA, M.; KIKUCHI, K. Ectomesenchymal chondromyxoid tumour on the lateral border of the tongue: some historical and clinical considerations. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 50, n. 10, p. 1400-1401, oct. 2021.
- 4- GOUVÊA, A. F. et al. Nodular lesion in the anterior hard palate. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, v.114, n. 2, p. 154-159, aug. 2012.
- 5- MULLER S, TILAKARATNE WM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. **Head Neck Pathol.** 2022;16(1):54-62.
- 6- NAIDOO, S. et al. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor: A Rare Association With an Asymmetrical Soft Palate Cleft. **The Cleft Palate- Craniofacial Journal**, p. 1-6, aug. 2021.
- 7- TRUSCHNEGG, A. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a comprehensive updated review of the literature and case report. **International Journal of Oral Science**, Austria, v.10, n. 14, p. 1-7, feb. 2018.
- 8- ARGIRYS, P. P. et al. A subset of ectomesenchymal chondromyxoid tumours of the tongue show EWSR1 rearrangements and are genetically linked to soft tissue myoepithelial neoplasms: a study of 11 cases. **Histopathology**, v. 69, n. 4, p. 607-613, oct. 2016.
- 9- BARNES, L. et al. **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**. 3 ed. World Health Organization, 2005. 435p.
- 10- EL-NAGGAR, A. K. et al. (Eds.). **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**. 4ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017. 347p.
- 11- ALLEN, C.M. The ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a review. **Oral Diseases**, v. 14, n. 5, p. 390-395, june 2008.
- 12- KATO, M. G. et al. Clinical features of ectomesenchymal chondromyxoid tumors: A systematic review of the literature. **Oral Oncology**, v. 67, p. 192-197, apr. 2017.

- 13- LEEKY, M. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: Review of literature and a report of a rare case. **Journal Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 15, n. 1, p. 74-79, jan. 2011.
- 14- PIRES, F. R. et al. Clinical, histological and immunohistochemical features of ectomesenchymal chondromyxoid tumor. **Oral Sugery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 108, n. 6, p. 914-919, dec. 2009.
- 15- NIGAM, S. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the hard palate – a case report. **Journal Oral Pathology Medicine**, India, v. 35, p. 126-128, aug. 2006.
- 16- GUZMÁN, J.M.P. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: histopathologic and immunohistochemical study of two cases without a chondroid component. **Journal Cutaneous Pathology**, v. 39, n. 8, p. 781-786, aug. 2012.
- 17- DICKSON, B. C. et al. "Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor: A Neoplasm Characterized by Recurrent RREB1-MKL2 Fusions." **The American journal of surgical pathology**, v. 42, n.10, p. 1297-1305, oct. 2018.
- 18- BUBOLA, J. et al. Expanding Awareness of the Distribution and Biologic Potential of Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor. **Head and Neck Pathology**, v. 15, n. 1, p. 319-322, mar. 2021.
- 19- ALMEIDA, L.Y. et al. Immune cell infiltration in Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: An immunohistochemical study. **Oral Oncoly**, v. 81, p. 112- 115, june 2018.
- 20- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 134, p. 178-189, June 2021.
- 21- HADDAWAY, N. R. et al. The Role of Google Scholar in Evidence Reviews and Its Applicability to Grey Literature Searching. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. 1-17, sept. 2015.
- 22- AROMATARIS, E; MUNN, Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <<https://synthesismanual.jbi.global>>
- 23- MA, J. et al. "Microdroplet-based one-step RT-PCR for ultrahigh throughput single-cell multiplex gene expression analysis and rare cell detection". **Scientific reports**, v.11, n.6777, p. 1-18, mar. 2021.
- 24- SERGEANT, G. et al. Quantitative RT-PCR Detection of Colorectal Tumor Cells in Peripheral Blood-A Systematic Review. **Journal of Surgical Research**, v. 150, n. 1, p. 144-152, 2008.
- 25- SIEGFRIED, A et al. RREB1-MKL2 fusion in biphenotypic "oropharyngeal" sarcoma: New entity or part of the spectrum of biphenotypic sinonasal sarcomas? **Genes Chromosomes Cancer**, v. 57, n. 4, p. 203-210, apr 2018.

- 26- MARASCHIN, B. J. et al. Nodular lesion in the buccal mucosa. **The Journal of the American Dental Association**, v. 146, n. 3, p. 196-199, mar. 2015.
- 27- STECCO, A. et al. An unusual case of ectomesenchymal chondromyxoid tumour of the left tonsillar bed: imaging and histopathologic features. **BJR case reports**, v. 2, p. 1-3, feb. 2016.
- 28- GOVEAS, N. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue: Unlikely to originate from myoepithelial cells. **Oral Oncology**, v. 42, p. 1026-1028, 2006.
- 29- ANGIERO, F. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor of the Tongue. A Review of Histological and Immunohistochemical Features. **Anticancer Research**, n. 30, p. 4685-4690, 2010.
- 30- SMITH, M. H.; MOYNIHAN, J. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the oral cavity: a report of 5 new cases with comprehensive review of the literature and clinicohistopathologic features. **Oral Sugery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 135, n. 3, p. 410-426, mar. 2023.
- 31- CARDIN, M.J. et al. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor of the Posterior Tongue. **Head and Neck Pathol**, n. 8, p. 329-333, 2014.
- 32- KANNAN, R. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue: A report of three cases. **Oral Sugery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 82, n. 4, p. 417-422, oct. 1996.
- 33- LACO, J. et al. Cyclin D1 Expression in Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor of the Anterior Tongue. **International Journal of Surgical Pathology**, p. 1-6, may 2016.
- 34- PORTNOF, J. E. et al. Oral ectomesenchymal chondromyxoid tumor: case report and literature review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 108, n. 4, p. e20-e24, 2009.
- 35- DE VISSCHER, J. G. A. M.; KIBBELAAR, R. E.; VANDER WAAL, I. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue. Report of two cases. **Oral oncology**, v. 39, p. 83-86, 2003.
- 36- SEO, S. H. et al. Reticulated myxoid Tumor of the Tongue: 2 Cases Supporting an Expanded Clinical and Immunophenotypic Spectrum of Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor of the Tongue. **American Journal of Dermatopathology**, v. 32, n. 7, p. 660-664, oct. 2010.
- 37- TAJIMA, S.; KODA, K. A case of a CD56-expressing ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue: potential diagnostic usefulness of commonly available CD56 over CD57. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 3, p. 3328-3333, mar. 2015.

- 38- ADORNO-FARIAS, D. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor with a significant proliferative index: A case report. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v.60, n. 2, p. 79-84, June 2019.
- 39- ALZAMEL, H. A.; ALBADER, A.; BHA, I. N. Ectomesenchymal chondromyxoid neoplasm. Na unusual presentation. A case report. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 41, p. 162-164, 2017.
- 40- SCHEP, L. A.; BULLOCK, M. J.; TAYLOR, S.M. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumour of the Dorsal Tongue Presenting with Impaired Speech. **Case Reports in Otolaryngology**, v. 2016, p. 1-4, Apr. 2016.
- 41- SAKURAI, K. et al. An ectomesenchymal chondromyxoid tumor on the lateral border of the tongue. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 49, p. 1290-1293, May 2020.
- 42- CLOSMANN, J. J.; ELIOT, C. A.; FOSS, R. D. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor: Report of a Case With Description of Histologic and Immunohistochemical Findings. **Journal Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 71, p. 545-549, 2013.
- 43- JUNG, J.; SHIN, J.; OHE, JY. A large pedunculated nodule in the tongue in a 52-year-old male. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, v. 132, n. 1, p. 4-9, July 2021.
- 44- SENGUL, D. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue: A rare case. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 27, p. 203-205, Mar. 2011.
- 45- YOSHIOKA, Y. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue: insights on histogenesis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 115, n. 2, p. 233-240, Feb. 2013.
- 46- AHRENS, W. et al. GLUT-1 expression in mesenchymal tumors: an immunohistochemical study of 247 soft tissue and bone neoplasms. **Human Pathology**, v. 39, n. 10, p. 1519-1526, Oct. 2008.
- 47- GOMES, I. S *et al.* Fusion genes aiding the diagnosis of tissue tumours of the oral cavity: From bench to bedside. **Journal of Oral Pathology e Medicine**, p. 1-8, Mar. 2023.
- 48- FLUCKE, U. et al. *EWSR1*-The Most Common Rearranged Gene in Soft Tissue Lesions, Which Also Occurs in Different Bone Lesions: An Updated Review. **Diagnostics**, v. 11, n. 6, p. 1-43, June 2021.
- 49- MECHTERSHEIMER, G. et al. RREB1-MKL2 fusion in a spindle cell sinonasal sarcoma: biphenotypic sinonasal sarcoma or ectomesenchymal chondromyxoid tumor in an unusual site? **Genes Chromosomes Cancer**, v. 60, p. 565-570, Mar. 2021.

- 50- ROMÁN, C.; AGUIRRE, J. M.; PINEDA, V. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue. **Medicina oral**, v. 4, n.1, p. 361-365, 1999.
- 51- CHOPRA, R. et al. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor of the Tongue Masquerading as Pleomorphic Adenoma on Fine Needle Aspiration Cytology Smears: A case Report. **The International academy of Cytology**, v.54, n. 1, jan. 2010.
- 52- KALE, H. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor: A rare case report. **Contemporary Clinical Dentistry**, v. 5, n. 4, p. 558-560, dec. 2014.
- 53- KAPLAN, I.; ANAVI, Y.; CALDERON, S. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 33, p. 404-407, 2004.
- 54- PAK, M. G. et al. Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumor in the Anterior Tongue: Case Report of a Unique Tumor. **The Korean Journal of Pathology**, v. 46, n. 2, p. 192-196, 2012.
- 55- RIJU, J. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: an uncommon characteristic tumour of the anterior tongue. **BMJ Case Reports**, v. 12, p. e231278, sept. 2019.
- 56- SECKIN, D.; DEMIRKESEN, C.; GURBUZ, O. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior aspect of the tongue. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, p. S23-4, 2008.
- 57- TSAI, SY. et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of tongue. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 55, n. 4, p. 529, dec. 2012.
- 58- VAN DER WAL, J. E.; VAN DER WAAL, I. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of anterior tongue. Report of a case. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 25, p. 456-458, apr. 1996.
- 59- SATO, M. et al. A case of ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology**, v. 30, p. 134-137, 2018.
- 60- IDE, F.; MISHIMA, K.; SAITO, I. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue with myxoglobulosislike change. **VIRCHOWS ARCHIV**, v. 442, n. 3, p. 302-303, mar. 2003.

## APÊNDICES

### APÊNDICE I- Análise crítica dos estudos incluídos

<b>Autor</b>	<b>As características demográficas do paciente foram claramente descritas?</b>	<b>A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?</b>	<b>A condição clínica atual do paciente no momento da apresentação foi claramente descrita?</b>	<b>Os testes diagnósticos ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos?</b>	<b>A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritos?</b>	<b>A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?</b>	<b>Os eventos adversos (prejuízos) ou eventos não previstos foram identificados e descritos?</b>	<b>O relato de caso oferece informações importantes?</b>
Adorno-Farias et al., (2019)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Aldojain et al., (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
Almeida et al., (2018)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Alzamel, AlBader and Bhat (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Angiero (2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Argyris et al., (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
Bubola et al., (2021)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Cardin et al., (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim







Van Der Wal and Van Der Waal (1996)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Yoshioka et al., (2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

## APÊNDICE II

Link de acesso à planilha no Google Drive em que é possível acessar as características coletadas individualmente dos 101 casos + o presente caso.

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1KcUXkRKScRws5t8-YSLQVqYSkvTxggtv/edit?usp=sharing&ouid=115916725120794778895&rtpof=true&sd=true>

## APÊNDICE III

### Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology

#### Morphological features and fusion background in ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a systematic review

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Review Article
Keywords:	ectomesenchymal chondromyxoid tumor; oral neoplasm; RREB1-MRTFB; EWSR1; chromosomal alteration; fusion gene; rearrangement; immunohistochemistry; microscopy.
Corresponding Author:	SILVIA F de SOUSA, PhD Federal University of Minas Gerais BRAZIL
First Author:	Raquel Helena Junia de Souza, Msc
Order of Authors:	Raquel Helena Junia de Souza, Msc Fernanda Aragão Felix, Msc Flávia Martins Vasconcellos Filiú, DDS Felipe Paiva Fonseca, PhD Ricardo Santiago Gomez, PhD Lucas Guimarães Abreu, PhD Sílvia Ferreira de Sousa, PhD
Abstract:	<p>Objective</p> <p>To perform a systematic review focusing on the morphological findings of ectomesenchymal chondromyxoid tumor (EMCMT), and to evaluate the possible association between microscopic features with the genetic background.</p> <p>Study Design</p> <p>We searched PubMed, Web of Science, Scopus, Ovid, and Embase in August 2023. Clinicopathological, immunohistochemical and molecular data were retrieved.</p> <p>Results</p> <p>Overall, 114 cases from 53 articles of EMCMT were analyzed. Histologically, EMCMT was described as demarcated (84.2%), lobulated (66.7%), reticulated (43.4%), and arranged in sheets, cords and strands (42.9%), with 73.6% lesions with a spindle-shaped cells. Myxoid stroma (88.6%), chondroid areas (59.6%), and fibrous septae (42.9%) were also tumor-outlined features. The most expressed markers were vimentin (100.0%), cyclin D1 (100.0%), GFAP (88.5%), NSE (87.5%), S100 (85.7%), CD56 (76.9%), and CD57 (76.5%). The RREB1-MRTFB fusion was detected in 91.3% of cases investigated, and EWSR1 rearrangement in 14.3% of cases. EMCMT positive for EWSR1 or RREB1-MRTFB were significantly associated with S100 positivity, and the RREB1-MRTFB with myxoid component. None of the genetic alterations were associated with high-risk parameters.</p> <p>Conclusion</p> <p>Our study shows association between some morphological features with the genetic background. The summarised characteristics contribute to a more precise microscopic diagnosis of EMCMT.</p>
Suggested Reviewers:	JEAN NUNES SANTOS Federal University of Bahia jeanpatol@gmail.com

	Associate Professor at the Department of Oral Pathology. Expertise in microscopic diagnosis.
	Manoela Domingues Martins Federal University of Rio Grande do Sul manomartins@gmail.com Associate Professor at the Department of Oral Pathology. Expertise in microscopic diagnosis.
	BRUNO Benevenuto de Andrade augustodelima33@hotmail.com Expertise in microscopic diagnosis.

Letter of Submission



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

18th, September, 2023

***Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology***

**Dr. Mark W Lingen – Chicago IL**

**Editor-in-Chief**

Dear Dr. Lingen,

Please find attached our manuscript entitled "**Morphological features and fusion background in ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a systematic review**", which we are submitting as a *Review Article*, on the section *Oral and Maxillofacial Pathology*. My co-authors have read and approved the final version of the manuscript and we have no conflict of interest. We confirm that this paper has not been published in its current form or a substantially similar form, that it has not been accepted for publication elsewhere, and that it is not under consideration by another journal.

We present a systematic review focusing on the morphological findings of ectomesenchymal chondromyxoid tumor (EMCMT). Our study shows association between some morphological features with the genetic background. The summarized characteristics contribute to a more precise microscopic diagnosis of EMCMT, which shows overlapping features with some tumors. We hope you find this manuscript suitable for publication in *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*.

We would be glad to provide any further information needed and to tailor our submission according to your comments.

Best regards,

Dr. Sílvia F de Sousa

ORCID: 0000-0001-7820-4749

Adjunct Professor, Department of Oral Surgery and Pathology

Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Pampulha, Belo Horizonte - MG, Brazil.

31270-901 Phone: +55 31 34092497 - [silviafsousa@ufmg.br](mailto:silviafsousa@ufmg.br)

List of potential reviewers

**List of Potential Reviewers**

- Professor Jean Nunes Santos, Associate Professor at the Department of Oral Pathology, Universidade Federal da Bahia, Brazil. [jeanpatol@gmail.com](mailto:jeanpatol@gmail.com)
- Professor Ricardo Luiz Cavalcante de Albuquerque Junior, Full Professor at the Department of Pathology, Universidade Federal de Santa Catarina, Brazil. [ricardo.patologia@uol.com.br](mailto:ricardo.patologia@uol.com.br)
- Professor Manoela Domingues Martins, Associate Professor at the Department of Oral Pathology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil. [manomartins@gmail.com](mailto:manomartins@gmail.com)
- Professor Bruno Augusto Benevenuto de Andrade, Adjunct Professor at the Department of Pathology, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil. [augustodelima33@hotmail.com](mailto:augustodelima33@hotmail.com)

Statement of Clinical Relevance (max 40 words)

**Statement of Clinical Relevance**

Ectomesenchymal chondromyxoid tumor (EMCMT) shows association between some morphological features with genetic alterations involving *EWSR1* rearrangements or *RREB1-MRTFB* fusion. The summarised histopathological and immunohistochemical characteristics contribute to a more precise microscopic diagnosis of EMCMT.

Title page (with author information)

**Morphological features and fusion background in ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a systematic review**

Raquel Helena Junia de **Souza**<sup>1</sup> – [quelmore@gmail.com](mailto:quelmore@gmail.com)

Fernanda Aragão **Felix**<sup>1</sup> - ORCID 0000-0003-3054-4642 – [aragaofelix@gmail.com](mailto:aragaofelix@gmail.com)

Flávia Martins Vasconcellos **Filiú**<sup>1</sup> – [flaviamartins8979@gmail.com](mailto:flaviamartins8979@gmail.com)

Felipe Paiva **Fonseca**<sup>1</sup> - ORCID 0000-0002-6657-4547 – [felipepfonseca@hotmail.com](mailto:felipepfonseca@hotmail.com)

Ricardo Santiago **Gomez**<sup>1,2</sup> - ORCID 0000-0001-8770-8009 – [rsomez@ufmg.br](mailto:rsomez@ufmg.br)

Lucas Guimarães **Abreu**<sup>3</sup> - ORCID 0000-0003-2258-8071 – [lucasgabreu@gmail.com](mailto:lucasgabreu@gmail.com)

Silvia Ferreira de **Sousa**<sup>1\*</sup> - ORCID 0000-0001-7820-4749 – [silviafsousa@ufmg.br](mailto:silviafsousa@ufmg.br)

<sup>1</sup> Department of Oral Surgery and Pathology, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

<sup>2</sup> Medical School, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

**\* Correspondence:**

Dr. Silvia Ferreira de Sousa

Department of Oral Surgery and Pathology,

School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Antonio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

3.1270-901

+ 55 31 3409-2497 [silviafsousa@ufmg.br](mailto:silviafsousa@ufmg.br)

Field Code Changed



**Declarations of interest:** none.

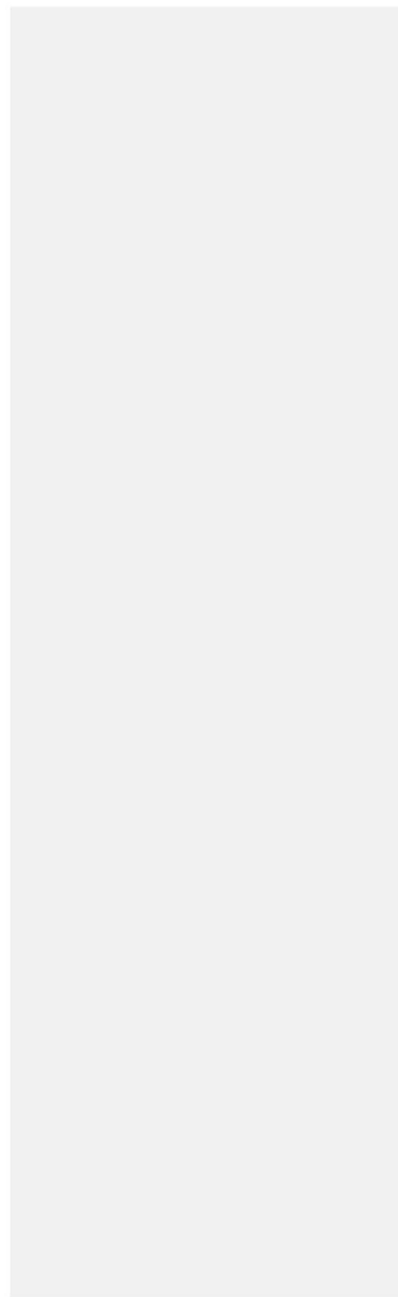
**Abstract word count:** 193;

**Complete manuscript word count:** 2183

**Number of references:** 22;

**Number of tables:** 4;

**Number of supplementary files:** 2 tables



## Abstract

1  
2 **Objective:** To perform a systematic review focusing on the morphological findings of  
3  
4 ectomesenchymal chondromyxoid tumor (EMCMT), and to evaluate the possible  
5  
6 association between microscopic features with the genetic background. **Study Design:**  
7  
8 We searched PubMed, Web of Science, Scopus, Ovid, and Embase in August 2023.  
9  
10 Clinicopathological, immunohistochemical and molecular data were retrieved. **Results:**  
11  
12 Overall, 114 cases from 53 articles of EMCMT were analyzed. Histologically, EMCMT  
13  
14 was described as demarcated (84.2%), lobulated (66.7%), reticulated (43.4%), and  
15  
16 arranged in sheets, cords and strands (42.9%), with 73.6% lesions with a spindle-shaped  
17  
18 cells. Myxoid stroma (88.6%), chondroid areas (59.6%), and fibrous septae (42.9%) were  
19  
20 also tumor-outlined features. The most expressed markers were vimentin (100.0%),  
21  
22 cyclin D1 (100.0%), GFAP (88.5%), NSE (87.5%), S100 (85.7%), CD56 (76.9%), and  
23  
24 CD57 (76.5%). The *RREB1-MRTFB* fusion was detected in 91.3% of cases investigated,  
25  
26 and *EWSR1* rearrangement in 14.3% of cases. EMCMT positive for *EWSR1* or *RREB1-*  
27  
28 *MRTFB* were significantly associated with S100 positivity, and the *RREB1-MRTFB* with  
29  
30 myxoid component. None of the genetic alterations were associated with high-risk  
31  
32 parameters. **Conclusion:** Our study shows association between some morphological  
33  
34 features with the genetic background. The summarised characteristics contribute to a  
35  
36 more precise microscopic diagnosis of EMCMT.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

48 **Key words:** ectomesenchymal chondromyxoid tumor; oral neoplasm; *RREB1-MRTFB*;  
49  
50 *EWSR1*; chromosomal alteration; fusion gene; rearrangement; immunohistochemistry;  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

## Introduction

1  
2 Ectomesenchymal chondromyxoid tumor (EMCMT) is a benign soft tissue  
3  
4 neoplasm affecting oral cavity and it was described for the first time by Smith *et al.* in  
5  
6 1995.<sup>1</sup> Initially, EMCMT was reported within the “pleomorphic adenoma or  
7  
8 myoepithelioma” category, and its definition was strictly based on histopathological  
9  
10 appearance.<sup>1</sup> Even though some advances have been reached, the current World Health  
11  
12 Organization (WHO) classification of head and neck tumors still defines EMCMT as a  
13  
14 tumor of uncertain histogenesis.<sup>2</sup> Genetic alterations, mainly *RREB1-MRTFB*  
15  
16 translocation, have been identified as a hallmark of EMCMT, involving about 90% of  
17  
18 cases.<sup>3</sup>  
19  
20  
21  
22  
23

24 While it has become increasingly clear that EMCMT and myoepithelioma are  
25  
26 distinct biological entities, some overlapping features still affect a precise diagnosis of  
27  
28 these lesions.<sup>4</sup> Furthermore, the rarity and the lack of strictly essential and desirable  
29  
30 diagnostic criteria for EMCMT may contribute to a less distinct diagnosis in daily  
31  
32 practice. Although narrative reviews have described the clinicopathological factors of  
33  
34 EMCMT,<sup>4,5-7</sup> none of them addressed the association between clinicopathological and  
35  
36 genetic translocation in EMCMT of the oral and maxillofacial region. Therefore, the  
37  
38 objective of the present study was to perform a systematic review focusing on the  
39  
40 morphological findings, and to evaluate the possible association between morphological  
41  
42 features with the genetic background of the tumor.  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

## Materials and Methods

50  
51 The reporting of this systematic review complies with the Preferred Reporting  
52  
53 Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).<sup>8</sup>  
54  
55  
56  
57  
58  
59

### *Eligibility criteria*

60  
61  
62  
63  
64  
65

1 Case reports or case series of EMCMT in the oral and maxillofacial region  
2 reported in English and with sufficient clinicopathological information to confirm the  
3 diagnosis were included. Exclusion criteria were articles in which the data could not be  
4 extracted, expert opinions/comments, letters to the editor, unless any of these types of  
5 articles provided sufficient and detailed data on EMCMT. Reports of a tumor with  
6 *RREB1-MRTFB* fusion, but without other histopathological features of EMCMT were  
7 also excluded. The diagnostic criteria were based on the updated WHO classification of  
8 head and neck tumors.<sup>2</sup>  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

#### 21 *Information sources and search strategy*

22 Electronic searches were conducted in the following databases: PubMed (National  
23 Library of Medicine), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), Ovid  
24 (Wolters Kluwer), and Embase (Elsevier) in August 2023. Restriction on date publication  
25 was not imposed. The following search terms were used: (Ectomesenchymal  
26 chondromyxoid tumour) OR (Ectomesenchymal chondromyxoid tumor). Searches in  
27 Open Grey limited to the first 300 hits<sup>9</sup> and hand searches in the reference list of the  
28 included articles were also carried out. The retrieved references were exported to the  
29 EndNote software (Clarivate Analytics, Toronto, Canada) and duplicates were removed  
30 upon identification.  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

#### 48 *Study selection*

49 The selection of the studies was performed in two phases. The titles/abstracts of  
50 all references retrieved during the search were read independently by two review authors  
51 (RHJS and SFS). Articles whose titles/abstracts met the eligibility criteria were included  
52 straight away. When the abstract was unavailable or did not provide sufficient  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 information, the full text was read and retrieved to assist the two authors in the decision  
2 to include or exclude. Possible disagreements between RHJS and SFS were resolved by  
3  
4 means of discussion with a third author (FAF).  
5  
6  
7  
8

#### 9 *Data extraction*

10  
11 The following data were extracted from each included article: first author's last  
12 name, year of publication, continent and country where the case(s) was/were reported,  
13  
14 number of reported cases, patient's age and sex, lesion size, evolution time, location,  
15  
16 clinical aspects, diagnostic hypotheses, microscopic, immunohistochemical and  
17  
18 molecular findings, recurrence (yes or no), and treatment.  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

#### 26 *Critical assessment of the included studies*

27  
28 A critical appraisal of the included articles was carried out by using the Joanna  
29  
30 Briggs Institute, University of Adelaide tool for case reports or case series.<sup>10</sup> The included  
31  
32 articles were evaluated according to the following parameters: clear description of the  
33  
34 demographic and microscopic characteristics of the individual with EMCMT, individual's  
35  
36 history, current clinical condition, diagnostic method, treatment, clinical condition after  
37  
38 intervention, adverse effects, and whether the clinical case provided a takeaway lesson.  
39  
40 For each parameter, the included article was categorized into "yes" (good methodological  
41  
42 quality), "no" (poor methodological quality), "unclear" or "not applicable".  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

#### 51 *Statistical analysis*

52  
53 Comparative analysis was performed through Statistical Package for the Social  
54  
55 Sciences (SPSS) software, version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), using the  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 nonparametric Mann-Whitney test and a p value < 0.05 was considered statistically  
2 significant.  
3  
4  
5

## 6 **Results**

### 7 *Study selection*

8  
9  
10 The electronic searches yielded 546 articles (PubMed: 137, Web of Science: 117,  
11 Embase: 175, Scopus: 61, and Ovid: 56) and 53 studies reporting 114 individuals were  
12 included in this systematic review. The included articles (**Supplementary Table SI**) were  
13 published between 1995 and 2023. Five were case series and 48 were case reports. Studies  
14 were conducted in five continents.  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

### 24 *Critical appraisal of the included studies*

25  
26 All 53 (100%) included articles provided a clear description of the patients'  
27 demographic characteristics and current clinical status. Forty-nine of the 53 (92.5%)  
28 articles provided information on patient history as a timeline. Diagnostic tests or  
29 assessment methods were reported in 100% of studies. Most articles provided  
30 intervention data (n= 51; 96.2%) and information on the clinical condition after  
31 intervention (n=41; 77.4%) of affected individuals. Four (7.5%) reports identified adverse  
32 events. All (n= 53; 100%) provided take-away lessons (**Supplementary Table SII**).  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

### 48 *Demographic data and clinical features*

49  
50 **Table I** summarizes the clinicodemographic data, treatment performed, and  
51 outcomes of affected individuals. The mean age of affected individuals was 38.5 ( $\pm$ 17.4)  
52 years, and most of them were 50 to 59 years old (25.7%). Women (51.8%) were slightly  
53 more affected, with a female-to-male ratio of 1.07:1. Most cases were described in the  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 tongue. Two (2.0%) cases were defined as intraosseous lesions, arising in maxilla and  
2 mandible each. Nodular (n=52; 73.2%), sessile (n=18; 81.8 %), and nonulcerated (n=39;  
3 83.0%) lesions were the most reported clinical aspects. The tumors were slow growing,  
4 measuring a mean of 15.4 mm, and had a mean time of evolution of 33.5 months.  
5  
6

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Eighty-one (71.1%) individuals were treated with excisional biopsy. Local recurrence occurred in 7.9% (5/63) of the cases. No association was found between recurrence and clinicopathological parameters ( $p>0.05$ ). The mean time from diagnosis to recurrence was  $25.8 \pm 24.3$  months. The 41-month disease-free survival rate was 80.0%. The mean time of follow-up was 36.6 months.

#### *Histopathological, immunohistochemical, and molecular features*

Tables II and III show full information regarding the morphological and molecular characterization of EMCMT in the oral and maxillofacial region retrieved in the literature between 1995 and 2023. The histopathological features of EMCMT were described as demarcated (96/114; 84.2%), lobulated/multilobulated (76/114; 66.7%), netlike/reticulated (59/114; 43.4%), and arranged in sheets, cords and strands (49/114; 42.9%). The presence of myxoid stroma (101/114; 88.6%), chondroid areas (68/114; 59.6%), and fibrous septae (49/114; 42.9%) were also tumor-outlined features. Approximately 73.6% of EMCMT lesions had spindle-shaped cells and more than 50.0% had round cells. High incidences of eosinophilic to pale/amphophilic (36/114; 31.5%), nuclear grooving/pseudonuclear inclusions (47/114; 41.2%), nuclear atypia (64/114; 56.1%) as well as muscle infiltration (40/114; 35.1%) were noted. Three cases (2.6%) reported glandular structures in the periphery of the lesion.

Analyzing the results of immunohistochemistry, the following markers were most expressed: vimentin (29/29, 100.0% of overall positivity), cyclin D1 (4/4, 100.0%), GFAP

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

(89/101, 88.1%), NSE (7/8, 87.5%), S100 (78/92, 84.8%), CD56 (10/13, 76.9%), and CD57 (26/34, 76.5%) (**Table III**). The immunohistochemistry features were informed in 91.2% (104/114) of cases.

In terms of the molecular profile of EMCMT, *RREB1-MRTFB* translocation was reported in 20/23 cases (87.0% of overall positivity), being 19 located in the tongue and two were intra-osseous. *EWSR1* rearrangement was detected in four cases (14.3%), being three cases *EWSR1* positive and *PLAG1* negative, and one showing *EWSR1-CREM* fusion. None of the successfully investigated cases showed *PLAG1* (0/7; 0.0%) or *CCND1* (0/2; 0.0%) translocations. No significant associations were found between almost all parameters and genetic alterations. Notably, there were some exceptions, such as S100 positivity ( $p=0.004$ ) with *RREB1-MRTFB* rearrangement and with the presence of myxoid area ( $p=0.009$ ), and S100 ( $p<0.001$ ) with *EWSR1* rearrangement. None of the genetic translocations were significantly associated with the presence of high-risk parameters, such as pleomorphism, mitotic count, and tumor necrosis (**Table IV**).

### Discussion

EMCMT shows overlapping microscopic features with other tumors that may lead challenges in the diagnosis. Few more than 100 cases were published, as demonstrated herein, thus, most pathologists do not have experience to differentiate this tumor. Over the past decade, next generation sequencing has revealed significant fusion genes in oral tumors, especially in mesenchymal soft tissue neoplasms<sup>11</sup> and in salivary gland tumors.<sup>12</sup> Although most fusions have mainly diagnostic purposes, some are associated with clinical behavior and morphological aspects.<sup>12</sup> However, the use of molecular tests as diagnostic workup is not always available in the pathology services, and the diagnosis relies on morphological assessment based on histopathology and immunohistochemistry results.



1 Thus, in this study, we systematically summarized the scientific literature focusing on the  
2 morphological findings, and evaluated whether some features were more frequently  
3 associated with the genetic background.  
4  
5

6  
7 The *RREB1-MRTFB* fusion was detected in 87% of cases investigated; almost  
8 exclusively in the tongue (90.5%) and the remaining two cases (9.5%) were intraosseous  
9 lesions. As EMCMT is extremely rare outside the tongue,<sup>7,13-19</sup> and the recent publication  
10 of additional six tumors in the oral cavity were not molecularly investigated,<sup>4</sup> it is  
11 unknown if this translocation is shared by EMCMT arising in soft tissues of the oral cavity  
12 outside the tongue, and if its frequency differs from glossal tumors. The presence of this  
13 same fusion in EMCMT outside head and neck was previously identified<sup>19,20</sup>  
14 corroborating the suggestion that this fusion occurs in other oral soft tissues, besides the  
15 tongue.  
16  
17

18  
19 In the present study, although *RREB1-MRTFB* was the leading molecular  
20 alteration, alternative rearrangements involving *EWSR1* in EMCMT, were also identified  
21 in four cases (14,3%). *EWSR1* is a gene frequently translocated in several tumors,  
22 including myoepithelioma of soft tissues.<sup>11,12</sup> Considering the low frequency of *EWSR1*  
23 alterations reported in EMCMT, and the coexistence of alterations in this gene in  
24 myoepitheliomas, this molecular feature is not helpful in this differential diagnosis,  
25 reenforcing the necessity to expand the knowledge about microscopic aspects in  
26 EMCMT. Interestingly, Dickson *et al.* (2018) stated that one case that was *EWSR1-CREM*  
27 positive and another case that was negative for *EWSR1* or *RREB1-MRTFB* fusions, lacked  
28 the architectural typical morphology,<sup>3</sup> suggesting that some histopathological  
29 characteristics could be fusion-type specific. In the current study, *EWSR1* tumors were  
30 associated with the classical presence of myxoid stroma. The small number of cases  
31 harboring *EWSR1* fusion make the inference of this fusion's influence in the microscopic  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 findings of EMCMT more difficult. Moreover, *EWSRI-CREM* fusion is not restricted to  
2 EMCMT, and it can also be found in a subset of low-grade salivary-gland tumors rich in  
3 mucinous differentiation, raising doubts about its reliability as a diagnostic marker for  
4 clinicopathological features of EMCMT.<sup>21</sup> Additionally, the conclusion if  
5 myoepitheliomas also share the *RREB1-MRTFB* fusion remains unknown.  
6  
7  
8  
9

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

Considering the presence of high-risk parameters, such as pleomorphism, mitotic count, and tumor necrosis, none of the genetic translocations were significantly associated with these features. This result confirms the indolent course of EMCMT demonstrated in this review, despite some cases with relatively short clinical follow-up. The presence of one fusion is not necessarily indicative of a worse behavior. In salivary carcinomas, for instances, some fusions are more associated with low and intermediate-grade tumors.<sup>12</sup>

The morphological characteristics found in this study that most represented this tumor were (i) EMCMT characteristically occurs in the deep lamina propria without connection to the overlying epithelium, even though pushing borders were reported in some cases; (ii) a lesion demarcated, but not encapsulated, lobulated, netlike/reticulated with sheets, cords, and strands in a myxoid and chondroid stroma; (iii) it comprises variable cytomorphological cells (mostly round and spindle) with eosinophilic to pale/amphophilic cytoplasm that may contain nuclei with lobulation and pseudoinclusions; (iv) since EMCMT looks like salivary gland myoepithelioma, one of the key diagnostic features found in this study was the absence of glandular structures inside the lesion, with only three cases reporting these structures in the periphery of the lesion;<sup>1,22,23</sup> (v) the immunophenotype is quite non-specific, exhibiting expression for vimentin, GFAP, NSE, S100, CD56, and CD57, varying from focal to diffuse, with less consistent positivity for AE1/AE3, EMA, SMA. Although the histogenesis of EMCMT is still uncertain,<sup>2</sup> the results of this study demonstrate neural markers showing the most

1 frequent positivity in EMCMT. Moreover, the current study identified that EMCMT  
2 positive for *EWSR1* or *RREB1-MRTFB* were associated with S100 positivity. Thus, S100  
3  
4 expression was significantly more frequent in tumors with the diagnosis molecularly  
5  
6 validated, representing consistent EMCMT. All together, these results corroborate with a  
7  
8 possible origin of the cells of EMCMT from neural crest cells.  
9

10  
11 The presence of the fusions *RREB1-MRTFB* or chromosome alterations in *EWSR1*  
12  
13 gene were not tightly specific to morphological features. Considering that the cases with  
14  
15 the diagnosis validated molecularly in the literature represents only 17.5% of the total  
16  
17 published ones, more publications containing molecular characterization could expand  
18  
19 the knowledge on the clinicopathological characteristics and genetics of this tumor.  
20  
21 Moreover, the use of high throughput sequencing in more cases of EMCMT could  
22  
23 highlight whether other driver alterations coexist with the fusions already identified.  
24  
25  
26  
27

28  
29 In conclusion, our study shows association between some morphological features  
30  
31 with genetic alterations involving *EWSR1* rearrangements or *RREB1-MRTFB* fusion. The  
32  
33 summarised histopathological and immunohistochemical characteristics contribute to a  
34  
35 more precise microscopic diagnosis of EMCMT.  
36  
37  
38  
39

#### 40 41 **CRedit author statement** 42

43  
44 **Silvia de Sousa:** Conceptualization, Supervision, Writing- Original draft  
45  
46 preparation, Final approval. **Lucas Abreu:** Supervision, Methodology, Writing-  
47  
48 Reviewing and Editing, Final approval. **Ricardo Gomez:** Conceptualization, Writing-  
49  
50 Reviewing and Editing, Final approval. **Felipe Fonseca:** Writing- Reviewing and Editing,  
51  
52 Final approval. **Flávia Filiú:** Data curation, Methodology, Writing- Reviewing and  
53  
54 Editing, Final approval. **Fernanda Felix:** Data curation, Methodology, Writing- Original  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 draft preparation, Final approval. **Raquel Souza**: Data curation, Methodology, Writing-  
2 Original draft preparation, Final approval.  
3  
4  
5  
6

## 7 **References**

- 10 1. Smith BC, Ellis GL, Meis-Kindblom JM, Williams SB. Ectomesenchymal  
11 chondromyxoid tumor of the anterior tongue. Nineteen cases of a new  
12 clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*.1995;19:519-530.  
13  
14 2. Tilakaratne WM, Muller S, Dickson BC, Koutlas IG. Tumours of the Oral Cavity  
15 and Mobile Tongue. In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head  
16 and neck tumours*. [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France):  
17 International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 September 18].  
18 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 9). Available from:  
19 <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/52>.  
20  
21 3. Dickson BC, Antonescu CR, Argyris PP, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid  
22 tumor: a neoplasm characterized by recurrent RREB1-MKL2 fusions. *Am J Surg  
23 Pathol*. 2018;42:1297-1305.  
24  
25 4. Smith MH, Moynihan J. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the oral  
26 cavity: a report of 5 new cases with comprehensive review of the literature and  
27 clinicohistopathologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*.  
28 2023;135(3):410-426.  
29  
30 5. Leeky M, Narayan T, Shenoy S, Jamadar S. Ectomesenchymal chondromyxoid  
31 tumor: Review of literature and a report of a rare case. *J Oral Maxillofac Pathol*.  
32 2011;15(1):74-79.  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

6. Kato MG, Erkul E, Brewer KS, Harruff EE, Nguyen SA, Day TA. Clinical features of Ectomesenchymal chondromyxoid tumors: A systematic review of the literature. *Oral Oncol.* 2017;67:192-197.
7. Truschneegg A, Acham S, Kqiku L, Jakse N, Beham A. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a comprehensive updated review of the literature and case report. *Int J Oral Sci.* 2018;10(1):4.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
9. Haddaway NR, Collins AM, Coughlin D, Kirk S. The Role of Google Scholar in Evidence Reviews and Its Applicability to Grey Literature Searching. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138237.
10. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, *et al.* The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Headache.* 2013;53:1541-1547.
11. Gomes IP, Guimarães LM, Gomez RS, Gomes CC. Fusion genes aiding the diagnosis of soft tissue tumours of the oral cavity: From bench to bedside. *J Oral Pathol Med.* 2023;1□8.
12. Skálová A, Hyrcza MD, Vaneček T, Baněčková M, Leivo I. Fusion-positive salivary gland carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61(5):228-243.
13. Nigam S, Dhingra KK, Gulati A. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the hard palate--a case report. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(2):126-8.
14. Gouvêa AF, Díaz KP, Léon JE, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Nodular lesion in the anterior hard palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(2):154-9.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

15. Maraschin BJ, Pellicoli AC, de Souza LB, Rados PV, Martins MA, Martins MD. Nodular lesion in the buccal mucosa. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(3):196-9. doi: 10.1016/j.adaj.2014.11.020. PMID: 25726348.
16. Stecco A, Quagliozi M, Pino M, *et al.* An unusual case of ectomesenchymal chondromyxoid tumour of the left tonsillar bed: imaging and histopathologic features. *BJR Case Rep.* 2016;2:20150183.
17. Ng KT, Tay HW, Namkabir S, Ong WC, Ferdinand JK. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor on the lower lingual gingiva: a rare case report. *Mal J Oral Maxillofac Surg.* 2019;17:20-23.
18. Bubola J, Hagen K, Blanas N, Weinreb I, Dickson BC, Truong T. Expanding awareness of the distribution and biologic potential of ectomesenchymal chondromyxoid tumor. *Head Neck Pathol.* 2021;15:319-322.
19. Agaimy A, Din NU, Dermawan JK, *et al.* RREB1::MRTFB fusion-positive extra-glossal mesenchymal neoplasms: A series of five cases expanding their anatomic distribution and highlighting significant morphological and phenotypic diversity. *Genes Chromosomes Cancer.* 2023;62(1):5-16.
20. Makise N, Mori T, Kobayashi H, *et al.* Mesenchymal tumours with RREB1-MRTFB fusion involving the mediastinum: extra-glossal ectomesenchymal chondromyxoid tumours? *Histopathology.* 2020;76(7):1023-1031.
21. Chapman E, Skalova A, Ptakova N, *et al.* Molecular profiling of hyalinizing clear cell carcinomas revealed a subset of tumors harboring a novel EWSR1-CREM fusion: report of 3 cases. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:1182-1189.
22. Woo VL, Angiero F, Fantasia JE. Myoepithelioma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(5):581-589.

23. Sato M, Harada H, Nagata C, Suzuki K. A case of ectomesenchymal  
chondromyxoid tumor of the tongue. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.*  
2018;30(2):134–137.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Table I** - Summary of clinicodemographic data and outcomes of cases of ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the oral and maxillofacial region retrieved in the literature between 1995 and 2023

Variable	n (%)
<b>Continent, n=114</b>	
North America	71 (63.2)
South America	11 (9.6)
Asia	21 (18.4)
Europe	10 (8.8)
Africa	1 (1)
<b>Ethnicity, n=28</b>	
White	19 (67.9)
No white	8 (32.1)
<b>Age (Years/ decades of life), n= 109</b>	Mean: 38.5±17.4 Range: 2-78
0-9	7 (6.4)
10-19	8 (7.3)
20-29	22 (20.2)
30-39	19 (17.4)
40-49	16 (14.7)
50-59	28 (25.7)
60-69	5 (4.6)
70-79	4 (3.7)
<b>Sex, n=114</b>	
Female	59 (51.8)
Male	55 (48.2)
Ratio	1.07:1
<b>Anatomical location, n=114</b>	
Tongue	105 (92.0)
Palate	4 (3.0)
Buccal mucosa	1 (1.0)
Gingiva	1 (1.0)
Tonsilla	1 (1.0)
Mandible	1 (1.0)
Maxilla	1 (1.0)
<b>Clinical presentation, n=71</b>	
Nodule	52 (73.2)
Tumor	18 (25.4)
Polype	1 (1.4)
<b>Submucosal mass, n=31</b>	
Yes	30 (96.8)
No	1 (3.2)
<b>Implantation, n=22</b>	
Sessile	18 (81.8)
Pedicated	4 (18.2)
<b>Color of the lesion, n=35</b>	
Normal mucosa	26 (74.3)
Other colors	9 (25.7)
<b>Surface, n=47</b>	



Nonulcerated	39 (83.0)
Ulcerated	8 (17.0)
<b>Consistency, n=42</b>	
Firm	32 (74.4)
Soft	10 (23.3)
Ruberry	1 (2.3)
<b>Growing, n=28</b>	
Slow	25 (89.3)
Fast	1 (3.6)
Slow/Fast	2 (7.1)
<b>Symptomatology, n=59</b>	
No	52 (88.1)
Yes	7 (11.9)
<b>Size of lesion (mm), n=80</b>	
Mean (SD)	15.4 ±10.4
Range	3 - 57
<b>Time of evolution (months), n=54</b>	
mean (SD)	33.5 ±53.2
Range	0 - 240
<b>Treatment, n=81</b>	
Excisional biopsy	81 (100.0)
<b>Recurrence, n=63</b>	
No	58 (92.1)
Yes	5 (7.9)
<b>Follow-up (months), n=58</b>	
mean ±SD	36.6 ±48.4
Range	0 - 240

**Table II.** Histopathological characterization of ectomesenchymal chondromyxoid tumors of the oral and maxillofacial region retrieved from the literature between 1995 and 2023.

Variable	n (%)
<b>Encapsulated, n=49</b>	
Yes	3 (6.1)
No	46 (93.9)
<b>Growth pattern, n=305*</b>	
Circumscribed (demarcated)	96 (31.5)
Lobular/multilobular	76 (24.9)
Netlike /reticular	59 (19.3)
Sheets, cords and strands	49 (16.1)
Storiform/whorled/ fascicular	4 (1.3)
Papillary	1 (0.32)
Slitlike cystic spaces/cystic degeneration/microcystic	20 (6.6)
<b>Stroma, n=251*</b>	
Fibrous septae	49 (19.5)
Myxoid	101 (40.2)
Chondroid	68 (27.1)
Hyalinised	31 (12.4)
Mucinoid	2 (0.8)
<b>Cells morphology, n=262*</b>	
Spindle	84 (32.1)
Round	60 (22.9)
Ovoid/epithelioid	42 (16.0)
Polygonal	56 (21.4)
Stellate	8 (3.1)
Multinucleated/giant	12 (4.5)
<b>Cytoplasm, n=47*</b>	
Eosinophilic to pale/amphophilic	36 (76.6)
Intracytoplasmic vacuoles	11 (23.4)
<b>Nucleus, n=142*</b>	
Lobulated/multilobulated	17 (11.9)
Nuclear Grooving/pseudonuclear inclusions	47 (33.1)
Nuclear atypia	64 (45.1)
Mitosis	14 (9.9)
<b>Extension into adjacent structures, n=76*</b>	
Pushing border	26 (34.2)
Muscle entrapment/infiltration	40 (52.6)
Neural entrapment/infiltration	3 (4.0)
Adipose tissue entrapment/infiltration	7 (9.2)
<b>Other findings, n=32*</b>	
Osseous metaplasia	2 (6.3)
Dystrophic calcifications	6 (18.7)
Interstitial hemorrhage	23 (71.9)
Necrosis	1 (3.1)

\*This variable was not analyzed by the number of individuals, but by the number of features presented.

Table(Editable Version)

[Click here to access/download;Table\(Editable Version\);Table III.docx](#)**Table III.** Immunohistochemistry and molecular characterization of individuals with ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the oral and maxillofacial region retrieved in the literature between 1995 and 2023

Variable	N positive (N analyzed)
<b>Immunohistochemistry markers</b>	
CD10	3 (4)
CD34	0 (12)
CD56	10 (13)
CD57	26 (34)
Ciclin D1	4 (4)
AE1/AE3	23 (64)
Ck7	0 (6)
Ck8	0 (7)
Ck18	0 (5)
Ck20	0 (4)
Calponin	1 (10)
D2-40	2 (4)
Desmin	18 (47)
EMA	3 (23)
GFAP	89 (101)
HHF35	1 (4)
HMB45	0 (4)
Myogenin	2 (19)
NSE	7 (8)
p63	6 (26)
S100	78 (91)
Synaptophysin	10 (15)
SMA	40 (69)
SMM	6 (12)
Sox-10	1 (11)
Viment	29 (29)
<b>Molecular investigation</b>	
<i>RREB1-MRTFB</i>	20 (23)
<i>EWSR1</i>	4 (28)
<i>PLAG1</i>	0 (6)
<i>CCND1</i>	0 (2)

**Table IV:** Association between clinicopathological data and *RREB1-MRTFB* fusion and *EWSR1* rearrangements in ectomesenchymal chondromyxoid tumors of the oral and maxillofacial region retrieved from the literature between 1995 and 2023.

Variable	<i>RREB1-MRTFB</i>		<i>EWSR1</i>	
	N	<i>p</i>	N	<i>p</i>
<b>Age</b>		0.111		0.417
< 38 years	10		2	
≥ 38 years	10		2	
<b>Sex</b>		0.956		0.444
Female	13		3	
Male	7		1	
<b>Size</b>		0.299		0.546
< 15.5mm	8		1	
≥ 15.5mm	5		0	
<b>Recurrence</b>		0.617		0.752
No	7		1	
Yes	1		0	
<b>Encapsulated</b>		1.000		1.000
No	1		3	
Yes	5		0	
<b>Circumscribed</b>		1.000		1.000
No	0		0	
Yes	20		4	
<b>Lobular/Multilobular</b>		1.000		1.000
No	2		0	
Yes	16		3	
<b>Sheets</b>		0.705		1.000
No	1		14	
Yes	13		1	
<b>Reticular</b>		0.715		1.000
No	1		14	
Yes	14		1	
<b>Microcystic</b>		0.480		1.000
No	1		3	
Yes	1		1	
<b>Fibrous septa</b>		0.643		1.000
No	1		0	
Yes	13		2	
<b>Myxoid area</b>		0.691		0.009
No	3		2	
Yes	18		2	
<b>Chondroid area</b>		1.000		0.114
No	2		1	
Yes	7		3	
<b>Pleomorphism</b>		0.691		0.548
No	1		0	
Yes	18		4	
<b>Mitosis</b>		0.296		0.723
No	17		3	
Yes	2		1	
<b>Muscle infiltration</b>		0.507		0.221
No	3		0	
Yes	15		4	
<b>AE1/AE3</b>		0.834		0.192
No	11		2	
Yes	8		0	
<b>Desmin</b>		0.059		0.248
No	4		1	

	Yes	10		0	
<b>GFAP</b>	No	1	0.053	1	0.053
	Yes	17		1	
<b>Myogenin</b>	No	12	0.580	2	0.548
	Yes	2		0	
<b>S100</b>	No	0	0.004	1	0.000
	Yes	17		0	
<b>SMA</b>	No	2	0.345	1	0.068
	Yes	9		0	
<b>Sox10</b>	No	6	1.000	1	0.724
	Yes	0		0	

Mann-Whitney test and a p value < 0.05 was considered statistically significant.

Supplementary Material (for online only availability)



Click here to access/download  
**Supplementary Material (for online only availability)**  
Supplementary Table SI.xlsx



Supplementary Material (for online only availability)



Click here to access/download  
**Supplementary Material (for online only availability)**  
Supplementary Table SII.docx



## **CRedit author statement**

**Silvia de Sousa:** Conceptualization, Supervision, Writing- Original draft preparation, Final approval. **Lucas Abreu:** Supervision, Methodology, Writing- Reviewing and Editing, Final approval. **Ricardo Gomez:** Conceptualization, Writing- Reviewing and Editing, Final approval. **Felipe Fonseca:** Writing- Reviewing and Editing, Final approval. **Flávia Filiú:** Data curation, Methodology, Writing- Reviewing and Editing, Final approval. **Fernanda Felix:** Data curation, Methodology, Writing- Original draft preparation, Final approval. **Raquel Souza:** Data curation, Methodology, Writing- Original draft preparation, Final approval.



## ANEXOS

### ANEXO-A Parecer consubstanciado de aprovação pelo COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Tumor condromixóide ectomesenquimal: uma revisão sistemática e série de casos

**Pesquisador:** SILVIA FERREIRA DE SOUSA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 58780422.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.626.549

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que consistirá em duas etapas:

A primeira será uma revisão sistemática da literatura de relatos de casos ou séries de casos publicados sobre o tumor condromixóide ectomesenquimal a ser realizada de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA); a segunda etapa consistirá em um estudo tipo série de casos de tumor condromixóide ectomesenquimal em indivíduos brasileiros.

##### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a fusão RREB1/MKL2 no tumor condromixóide ectomesenquimal de indivíduos brasileiros.

Objetivo Secundário:

Realizar uma revisão sistemática dos dados clinicopatológicos e moleculares publicados sobre o tumor condromixóide ectomesenquimal.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme relatado pelos responsáveis, este estudo não acarretará riscos adicionais aos participantes visto que as amostras que serão utilizadas consistem em tecidos arquivados no Laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia da UFMG que foram obtidos através do

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar, Sala 2005 4 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.626.549

procedimento cirúrgico necessário para o diagnóstico e tratamento do tumor condromixoide ectomesenquimal. Os dados clínicos e a identidade do paciente serão incondicionalmente preservados. No momento atual não há previsão de benefícios para os pacientes incluídos no estudo. No entanto, o estudo contribui para um conhecimento da biologia da lesão, pois será investigado pela primeira vez, molecularmente, a fusão RREB1/MKL2 nos tumores de indivíduos brasileiros. Por se tratar de uma lesão rara, o estudo permitirá compreender se os TCE em brasileiros compartilham das mesmas alterações moleculares já descritas em indivíduos de outras nacionalidades.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante dentro de sua área de conhecimento a fim de melhor compreender as características clínicas, microscópicas e moleculares do condromixóide ectomesenquimal.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Sobre os Termos de apresentação obrigatória, temos:

Projeto detalhado em conformidade

Carta de Anuência do Laboratório de Biologia Molecular da faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais - local onde serão realizados os experimentos do projeto de pesquisa

Carta de Anuência da Coordenação Do Laboratório de Patologia Buco-maxilo-facial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais - permitindo a realização nos arquivos do Laboratório, o empréstimo de blocos de parafina de tumor condromixoide ectomesenquimal. Os dados clínicos nas fichas de biópsia armazenadas serão também coletados. O empréstimo deverá ser feito mediante a permissão do paciente e/ou responsável através da assinatura do TCLE.

TCLE - em conformidade

TCUD - em conformidade

Folha de rosto assinada

Parecer consubstanciado com aprovação da câmara departamental

**Recomendações:**

Projeto encontra-se com documentação comprobatória em conformidade. Abordar no TCLE sobre a extração do RNA das biópsias armazenadas.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprova-se a pesquisa na condição de se atender a recomendação.

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2, Sala 2005 2 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 5.626.549

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1928005.pdf	17/05/2022 15:20:41		Aceito
Parecer Anterior	ParecerAprovadoTCE.pdf	17/05/2022 15:19:33	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoAssinada.pdf	17/05/2022 15:15:10	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Outros	TCUD.pdf	07/04/2022 23:37:02	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Outros	Autorizacao2.pdf	07/04/2022 23:33:05	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Outros	Autorizacao1.pdf	07/04/2022 23:31:46	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/04/2022 23:30:17	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTumorCondromixoideCOEP.pdf	07/04/2022 23:28:31	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.626.549

BELO HORIZONTE, 05 de Setembro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Críssia Carem Paiva Fontainha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br