

UNIVERSIDADE TIRADENTES

JEAN RAPHAEL HORA SALGADO

TAINAH SANTOS OLIVEIRA

OSTEOSSARCOMA CONDROBLÁSTICO DE
MANDÍBULA

Aracaju

2022

JEAN RAPHAEL HORA SALGADO
TAINAH SANTOS OLIVEIRA

OSTEOSSARCOMA CONDROBLÁSTICO DE
MANDÍBULA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Odontologia da
Universidade Tiradentes como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

ORIENTADOR: PROF. DRº RICARDO LUIZ
CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE JÚNIOR

Aracaju

2022

JEAN RAPHAEL HORA SALGADO
TAINAH SANTOS OLIVEIRA

OSTEOSSARCOMA CONDROBLÁSTICO DE
MANDÍBULA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Odontologia da
Universidade Tiradentes como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Aprovado ____/____/____

Banca examinadora

PROF.º DR.º. RICARDO LUIZ CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE JÚNIOR

1º Examinador: _____

2º Examinador: _____

Eu, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior orientador dos discentes Jean Raphael Hora Salgado e Tainah Santos Oliveira atesto que o trabalho intitulado: “**Osteossarcoma Condrolástico de Mandíbula**” está em condições de ser entregue à Supervisão de Estágio e TCC, tendo sido realizado conforme as atribuições designadas por mim e de acordo com os preceitos estabelecidos no Manual para a Realização do Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia.

Atesto e subscrevo,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior', is written over a faint, light-colored oval stamp. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke extending to the right.

PROF.º DR.º. RICARDO LUIZ CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE JÚNIOR

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA USO DE IMAGEM

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, portador do C.I
nº _____, faço uso deste bastante
documento a fim de garantir o uso de minhas imagens em publicações ou em
apresentações de carácter científico, de maneira a contribuir com o desenvolvimento
técnico- científico.

Sem mais subscrevo,

Agradecimentos

- A Deus, que iluminou nosso caminho durante todo o processo
- Ao nosso orientador Dr^o Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque-Júnior, por nos dar apoio e acreditar na nossa capacidade de chegar até o final, sempre se esforçando pra evoluir a capacidade intelectual e profissional, tornando capaz de enfrentar barreiras que um dia acreditamos que não seríamos capazes de enfrentar. Além de agradecer pelo carinho, paciência e determinação em sempre nos ajudar.
- A todos os professores que incentivaram para o nosso crescimento nas fases principalmente a Sara Juliana, Jamile, Domingos, Paulo Almeida, Saione Cruz, Sandra, Anderson, Edvaldo Dória, Bruno Torres, Guadalupe, Eleonora, Maria Luísa, Ana Paula e Margarite Delmondes
- A nossos pais e a toda nossa família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que chegássemos nessa etapa, nos dando apoio incondicional.
- A todos que fizeram parte, direta ou indiretamente, da nossa formação acadêmica.

Osteossarcoma Condrolástico de Mandíbula: Relato de Caso

Jean Raphael Hora Salgado¹, Tainah Santos Oliveira¹, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior², Sara Juliana de Abreu de Vasconcellos³

⁽¹⁾ Graduandos em Odontologia, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE; ⁽²⁾ Doutor em Patologia Oral, Disciplina de Patologia Oral e Maxilofacial, Curso de Odontologia, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE; ⁽³⁾ Doutora em Odontologia, Disciplina de Estomatologia, Curso de Odontologia, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE.

RESUMO

Introdução: O osteossarcoma é uma neoplasia maligna agressiva de origem osteoblástica incomum nos ossos craniofaciais, representando 5 a 8% dos casos. A variante condrolástica é que mais ocorre nos ossos maxilares. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é relatar um caso de osteossarcoma condrolástico (OC) em mandíbula com curso clínico agressivo, e discutir os critérios de diagnóstico, tratamento e prognóstico da lesão. **Relato do Caso:** Paciente do sexo feminino, 41 anos, apresenta aumento de volume lado esquerdo do corpo de mandíbula, com sintomatologia dolorosa evolução rápida. Exames imaginológicos revelaram lesão mista, de limites imprecisos, promovendo expansão, adelgaçamento e perfuração das corticais mandibulares. Foi realizada biópsia incisiva cujo laudo histopatológico foi inconclusivo e inconsistente com o quadro clínico apresentado pela paciente. Foi solicitada revisão do caso por serviço especializado de patologia oral e maxilofacial, que emitiu o diagnóstico de osteossarcoma condrolástico. A paciente foi encaminhada para um serviço de cirurgia de cabeça e pescoço, onde foi realizada ressecção do tumor com margem de segurança. Antes de iniciar a quimioterapia, dois meses depois da cirurgia, a paciente apresentou recidiva da neoplasia. A paciente foi submetida a outro procedimento de ressecção marginal do tumor e se encontra em recuperação e aguardando liberação para início da quimioterapia. **Conclusão:** A correlação entre achados clinicopatológicos é fundamental para o correto diagnóstico do osteossarcoma dos ossos maxilares. A experiência e formação especializada do patologista oral é de grande importância para o diagnóstico precoce dessas entidades, garantindo celeridade na instituição do tratamento apropriado da lesão.

PALAVRAS-CHAVE

Osteossarcoma. Diagnóstico diferencial. Neoplasias maxilares. Patologia bucal

Chondroblastic osteosarcoma of the mandible: report of a case

Abstract

Background: Osteosarcoma is an aggressive malignant neoplasm of osteoblastic origin rarely seen in craniofacial bones, corresponding to 5 to 8% of cases. The chondroblastic variant is the most common in the maxillary bones. **Purpose:** The objective of this study is to report a case of chondroblastic osteosarcoma (OC) with aggressive clinical course in the mandible of a woman, and to discuss the criteria for diagnosis, treatment and prognosis of the lesion. **Case Report:** A 41-year-old female patient presented with a painful swelling on the left side of the mandible, with rapid evolution. Imaging exams revealed a mixed lesion, with ill-defined limits, promoting expansion, thinning and perforation of the mandibular cortical. An incisional biopsy was performed and the histopathological report was inconclusive and inconsistent with the clinical features presented by the patient. A review of the case was requested to a specialized service of oral and maxillofacial pathology, which concluded the diagnosis as chondroblastic osteosarcoma. The patient was referred to a head and neck surgery service, where tumor resection with a safety margin was performed. Before starting chemotherapy, two months after surgery, the patient had a recurrence of the neoplasm. The patient underwent another marginal tumor resection procedure and is recovering and awaiting release to start chemotherapy. **Conclusion:** The correlation between clinicopathological findings is essential for the correct diagnosis of osteosarcoma of the maxillary bones. The experience and specialized training of the oral pathologist is of great importance for the early diagnosis of these entities, ensuring celerity in the institution of the appropriate treatment of the lesion.

KEY-WORDS

Osteosarcoma. Differential diagnosis. Maxillary neoplasms. Oral pathology.

INTRODUÇÃO

Osteossarcoma refere-se a uma neoplasia maligna produtora de osteóide de origem mesenquimal (Lindsey *et al.*, 2017), representando mais da metade de todos os tumores ósseos primários e a aproximadamente 20% de todos os cânceres ósseos (Bertin *et al.*,2020). Essa neoplasia ocorre mais frequentemente durante a segunda década de vida, mas há um pico menor de incidência após os 50 anos. Os sítios anatômicos de maior ocorrência são a metáfise distal do fêmur, tíbia proximal e metáfise umeral (Bennett *et al.*, 2000).

Os tumores craniofaciais representam apenas 7% de todos os casos de osteossarcoma (Bertin H, Gomez-Brouchet A, Rédini Fet, *et al.* 2020), correspondendo a 8% das neoplasias malignas diagnosticadas nos ossos gnáticos (Malik F, Gleysteen JP, Agarwal S. *et al.*,2020). Os osteossarcomas dos maxilares geralmente afetam pacientes entre 10 e 20 anos de idade, os tumores de maxila mostrando predileção por regiões posteriores do processo alveolar e do seio maxilar, enquanto os de mandíbula frequentemente envolvem o corpo mandibular, seguido pelo ângulo, sínfise e ramo ascendente (Bertin H, Gomez-Brouchet A, Rédini Fet, *et al.* 2020). Estes últimos são mais frequentes, correspondendo a aproximadamente 6% de todos os osteossarcomas (Mardinger O, Givol N, Talmi YP, Taicher S. *et al.*, 2001).

A imagiologia desempenha um papel importante para o diagnóstico inicial do tumor. Radiograficamente estes tumores podem se apresentar como áreas eminentemente osteolíticas, como lesões difusamente radiopacas ou como lesões mistas, usualmente de margens mal definidas, que invadem a medula e se estendem tecidos moles adjacentes. Reação periosteal sob a forma de espículas radiais frequentemente denominadas de “raios de sol” são observadas em 30% dos casos (Nakayama *et al.*,2005). Eventualmente ocorre deslocamento do periósteo com deposição reativa entre este e a superfície do osso formando um triângulo isósceles de ângulo agudo, conhecido como triângulo de Codman (Nakayama *et al.*,2005; Neves *et al.*,2009).

O osteossarcoma apresenta considerável variabilidade histopatológica, o critério microscópico essencial é a produção direta de osteóide por células mesenquimais malignas (Simpson, Brown, 2018). O componente parenquimatoso pode variar desde células arredondadas ou fusiformes, relativamente uniformes, até células altamente pleomórficas além da atipia e mitoses (Ricotta *et al.*, 2021). O subtipo condroblástico, no qual as células tumorais produzem material condroide e tecido conjuntivo fibroso em adição a deposição de matriz osteóide, é o mais comum nos ossos maxilares, e,

comparação com a variante osteoblástica, rica em trabéculas ósseas irregulares e imaturas de aspecto tumoral, mais frequente em ossos longos (Thariat *et al.*, 2012; van den Berg e Merks, 2013; Lee *et al.*, 2015).

A principal modalidade de tratamento para o osteossarcoma é a ressecção cirúrgica com grandes margens ósseas e de tecidos moles. Embora a quimioterapia prévia à cirurgia seja o tratamento de escolha para os osteossarcomas de ossos longos, esta opção de tratamento é controversa para os osteossarcomas dos maxilares (Ricotta *et al.*, 2021). Por ser radiorresistente, contudo, a radioterapia só deve ser considerada para prevenir a recorrência local nos casos de margens tumorais positivas após ressecção cirúrgica (ElKordy *et al.*, 2018).

De modo geral, os osteossarcomas dos maxilares, em relação aos osteossarcomas dos ossos longos, têm melhor prognóstico. Contudo, o diagnóstico precoce representa a melhor estratégia de garantir melhores resultados terapêuticos (Fortuna-Costa *et al.*, 2020). Diante do exposto, o presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de osteossarcoma em mandíbula em paciente adulto. Desta forma, pretende-se discutir as principais características clinicopatológicas e os critérios de diagnóstico desta entidade afetando os ossos maxilares.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 41 anos, compareceu ao hospital universitário da universidade Federal de Sergipe (UFS) relatando “caroço na boca”. O exame extraoral revelou paciente normocorada, eupneica e exibindo assimetria facial devido a aumento de volume em corpo e ângulo de mandíbula. No exame clínico intraoral foi observado aumento de volume em região posterior de mandíbula do lado esquerdo, projetando-se especialmente por vestibular, com superfície recoberta por mucosa rosa pálida, sem sinais de ulceração, estendendo-se da distal do 34 até a distal do 38, com evolução de dois meses. A lesão exibia quadro de sintomatologia dolorosa não pulsátil, mas os dentes associados estavam clinicamente hígidos e respondendo positivamente aos testes de vitalidade pulpar (Figura 1).

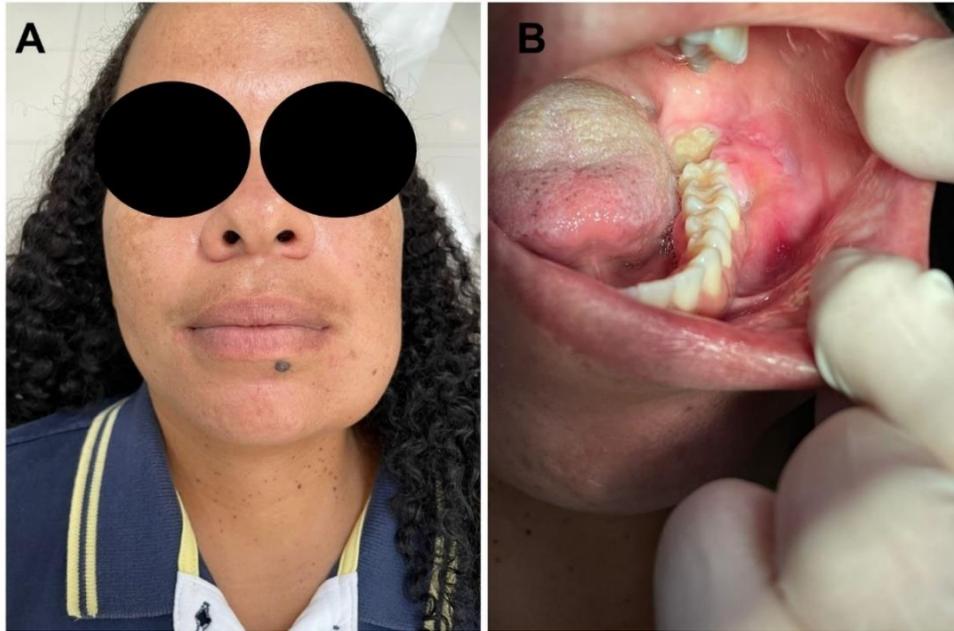


Figura 1. (A) Aspecto extraoral destacando assimetria facial devido a aumento de volume em corpo e ângulo de mandíbula, sem sinais inflamatórios. (B) Aspectos intraorais mostrando aumento de volume em região posterior de mandíbula estendendo-se da distal do 34 até a distal do 38, projetando-se por vestibular, sem sinais de ulceração.

Foi solicitada tomografia computadorizada de feixe cônico, que, em cortes axiais, revelou lesão de densidade mista, de limites imprecisos, promovendo expansão e adelgaçamento das corticais mandibulares. Secções sagitais mostraram perfuração das corticais vestibular e lingual, além de discreta reação osteofítica periosteal vestibular. Cortes coronais mostraram ausência de sinais imaginológicos de reabsorção radicular externa (Figura 2). As hipóteses de diagnóstico clínico estabelecidas foram *osteossarcoma x neoplasia maligna a esclarecer*, tendo sido realizada biópsia incisional. O material removido constava de múltiplos fragmentos de tecido medindo em conjunto aproximadamente 1,0 x 1,0 cm em seus maiores diâmetros, sendo remetido para análise histopatológica.

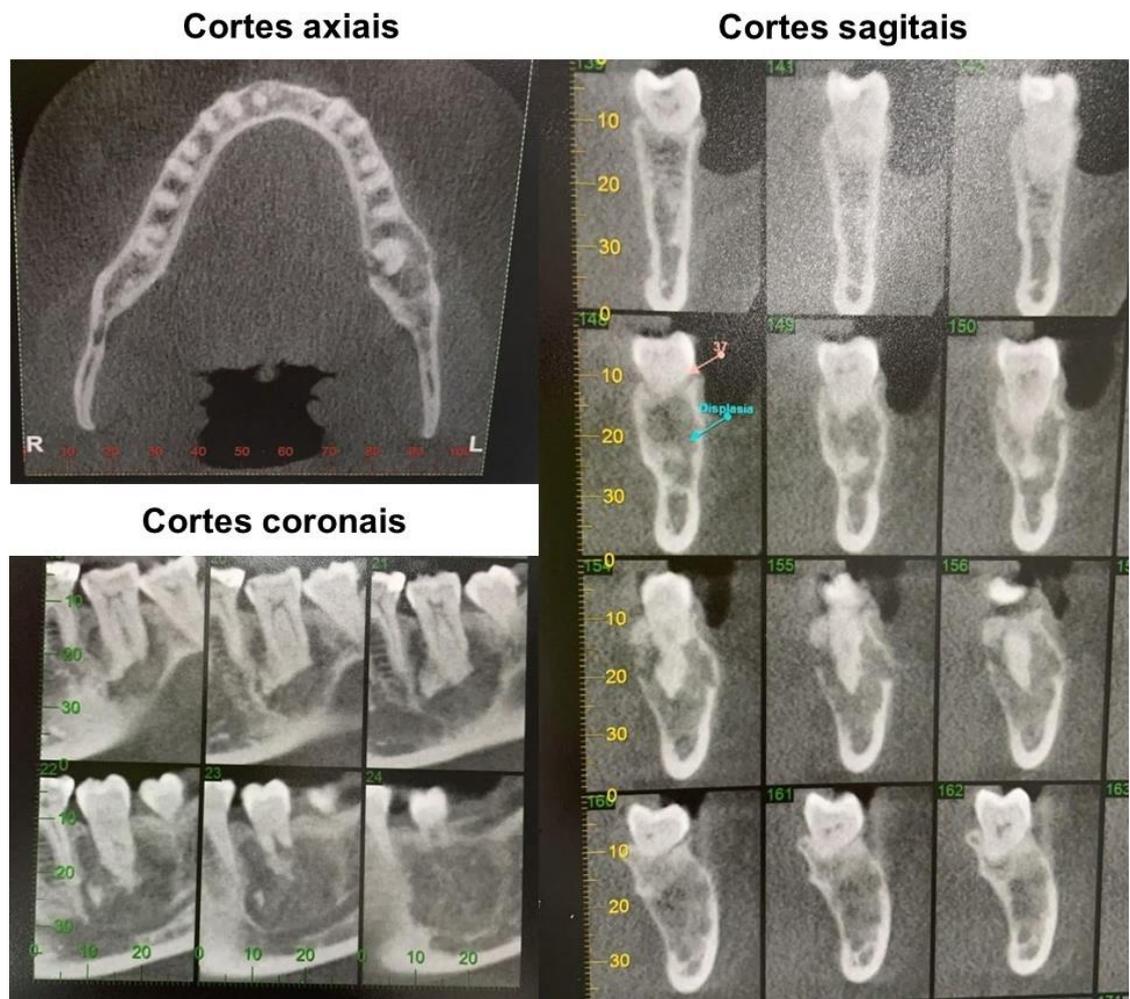


Figura 2. Tomografia computadorizada de feixe cônico. Cortes axiais mostrando lesão de densidade mista, de limites imprecisos, exibindo expansão e adelgaçamento de corticais. Cortes sagitais mostrando perfuração de ambas as corticais vestibular e lingual e reação osteofítica periosteal vestibular. Corte coronais mostrando ausência de reabsorção radicular externa.

O laudo anatomopatológico emitido inicialmente referia fragmentos de tecido conjuntivo exibindo áreas de formação de matriz óssea, representadas por trabéculas sem forma definida, em sua maioria sem pavimentação osteoblástica, com áreas de maior celularidade, áreas do tecido conjuntivo fibroso e outras com estroma mixoide, além de ausência de figuras de mitose e de aspectos morfológicos de malignidade no material analisado. Em nota, sugeria-se associar os aspectos morfológicos descritos com características clinicopatológicas para melhor esclarecimento do diagnóstico.

Diante da incompatibilidade entre os elementos descritos no laudo e os achados clínicos e imaginológicos, o cirurgião bucomaxilofacial responsável pelo caso solicitou revisão do material por um serviço especializado de Patologia Oral e Maxilofacial, a fim de obter uma segunda opinião sobre o diagnóstico.

No laudo revisional emitido, o exame microscópico das secções histológicas coradas em HE (Figura 3) relatava fragmento de tecido conjuntivo predominantemente fibromixoide exibindo áreas hiper celularizadas constituídas de células alongadas e angulares, de citoplasma bem marcado e núcleos hiper cromáticos, interpretadas como osteoblastos ativos exibindo atipia leve. Em algumas áreas, essas células assumiam morfologia notadamente epitelióide. As áreas menos celularizadas estão representadas por tecido conjuntivo fibroso mixoide, bem vascularizado. Observava-se, ainda, extensa deposição de matriz homogênea proteinácea ora eosinofílica e hialina, interpretada como osteóide, ora fracamente basofílica, interpretada como matriz condroide, com formação de trabeculado ósseo irregular em seu interior (ossificação endocondral). Em meio a ambas as matrizes era comum a formação de trabéculas ósseas de morfologia irregular, e presença abundante de osteóide trabecular celular. A atividade mitótica era baixa, mas evidente, e não foram observados êmbolos vasculares de células neoplásicas. O diagnóstico final foi de **osteossarcoma condroblástico**.

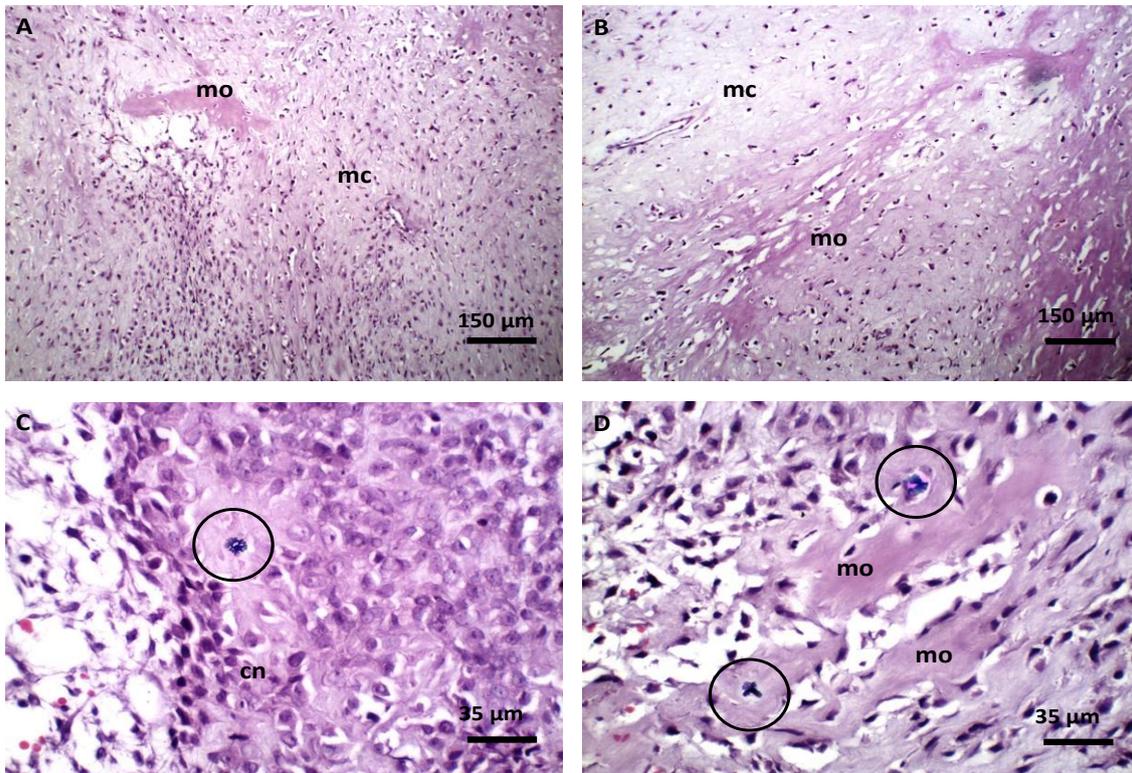


Figura 3. Secções histológicas coradas em HE. (A/B, 100 x) Proliferação difusa de células neoplásicas (cn) de morfologia alongada e angular, com núcleos levemente hiper cromáticos, interpretadas como osteoblastos, permeadas por depósitos irregulares de matriz osteóide eosinofílica (mo) e matriz condroide basofílica (mc). (C/D, 400 x) Maior detalhe das células neoplásicas proliferativas (cn) produzindo matriz osteóide (mo), destacando figuras de mitose atípicas (círculos).

A paciente foi encaminhada para serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Oncologia do Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE), onde foi submetida à ressecção cirúrgica com ampla margem de segurança, e direcionada para agendamento do início da quimioterapia. Porém, dois meses depois a paciente retornou ao ambulatório de estomatologia com sinais clínicos de recidiva (Figura 4), tendo, em razão disso, sido submetida a novo procedimento de ressecção cirúrgica marginal. A análise histopatológica confirmou a recidiva do osteossarcoma (variante condroblástica). Atualmente a paciente se encontra em recuperação da cirurgia, com início da quimioterapia prevista para meados do mês de maio.



Figura 4. (A) Pós-operatório imediato do procedimento de ressecção cirúrgica com margem de segurança para tratamento da neoplasia. (B) Aumento de volume irregular em região de corpo e ângulo de mandíbula, de aspecto irregular e coloração eritematosa consistente clinicamente com recidiva da neoplasia dois meses após o procedimento cirúrgico inicial..

DISCUSSÃO

O osteossarcoma dos maxilares é uma variante do osteossarcoma convencional (de tronco e ossos longos) menos propensas a causar metástases à distância, afetam pacientes mais jovens (10 a 20 anos) e está associada a uma melhor taxa de sobrevivência em cinco anos (Charmelo-Silva *et al.*, 2022), cuja etiologia ainda permanece pouco conhecida (Corre *et al.*, 2020). Apesar de os processos biológicos genômicos iniciais comuns que conduzem à osteossarcomagênese ainda não terem sido identificados, tem sido relatado que um pequeno conjunto de genes sofre mutações recorrentes nessa neoplasia (TP53, RB, MDM2, ATRX e DLG2) (Chen *et al.*, 2014). Adicionalmente, um

subconjunto de OSs foi descrito com alterações genômicas em genes das vias de reparo do DNA, reminiscentes de tumores deficientes em BRCA1/2 (Fulda *et al.*, 2015).

A histogênese precisa da célula tumoral no osteossarcoma ainda permanece desconhecida. No entanto, evidências apoiam uma possível origem em células-tronco/estromais mesenquimais e/ou em precursores osteoblásticos mais típicos (Gaebler *et al.*, 2017). Diferentes estudos apontam que o microambiente tumoral exerce diferentes efeitos sobre células tronco estromais, de forma que algumas citocinas como SDF-1, MIF e TGF- β recrutam essas células para o sítio tumoral; uma vez *in loco*, elas sofrem uma série de transformações funcionais em resposta a uma rede de estimulação parácrina induzida por fatores de crescimento, como INF- γ , TNF- α e IL-1 α , que determinam a proliferação neoplásica e até mesmo elevam o potencial metastático tumoral (de Azevedo *et al.*, 2020). Além disso, tem sido demonstrada expressão altamente elevada do gene Runx2 em células de osteossarcoma; o aumento dos níveis celulares de Runx2 parece atuar inibindo a função da proteína p53, responsável pela ativação da apoptose de células tumorais, e, ao mesmo tempo, elevar a transcrição de gene c-MYC, associado a proliferação celular (Komori *et al* 2018).

Em todo o mundo, a incidência de osteossarcoma é de cerca de um a três casos anualmente por milhão de indivíduos, afetando principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, mas apresenta um segundo pico de incidência em idosos (Sadykova *et al.*, 2020). Os osteossarcomas craniofaciais são incomuns e perfazem entre 2 a 10% dos casos, sem predileção por maxila ou mandíbula. Destaca-se que os tumores mandibulares exibem maior predileção pela região de pré-molares e molares (Ricotta *et al.*, 2021). De especial interesse é o fato de que apesar de serem mais frequentemente representados por aumentos de volume assintomáticos, a sintomatologia dolorosa não é incomum em osteossarcomas gnáticos (Bertin *et al.*, 2020). Depreende-se, pois, que os achados clínicos e demográficos observados no presente caso estão em concordância com aqueles relatados no perfil epidemiológico clássico do osteossarcoma dos maxilares.

A apresentação radiográfica dos osteossarcomas gnáticos inclui lesões osteolíticas, lesões osteogênicas ou lesões mistas líticas e escleróticas, de limites geralmente indistintos e mal definidos, tornando difícil determinar radiograficamente a extensão do tumor (Paparella *et al*, 2013). Dessa forma, considerando as características imaginológicas do presente caso, é possível classifica-lo como uma variante osteolítica do osteossarcoma. Por sua vez, a destruição das corticais ósseas, com consequente extensão tumoral para os tecidos moles, que está presente em mais de 85% dos casos

(Wang *et al.*, 2012), também foi evidenciada nesse relato. De especial interesse foi a formação de reação osteofítica sob a forma de espículas ósseas perpendiculares a cortical do osso afetado em padrão de “raios de sol”, um achado imaginológico que tem sido frequentemente descrito nos osteossarcomas gnáticos (Charmelo-Silva *et al.*, 2022), ocorrendo em mais de 60% dos casos (Wang *et al.*, 2012). Depreende-se disso que a caracterização não apenas clínica, mas também imaginológica do presente caso, deu amplo suporte ao estabelecimento diagnóstico presuntivo de osteossarcoma.

Apesar de ser uma característica radiográfica comumente relatada nos osteossarcomas dos maxilares, o sinal de Garrington, representado pelo alargamento simétrico do ligamento periodontal (LPD) devido à infiltração de células tumorais (Charmelo-Silva *et al.*, 2022), não foi observado no presente relato. Isso se justifica pelo fato de esse achado imaginológico ser tipicamente descrito nas fases mais iniciais ou precoces do osteossarcoma, quando ainda não há destruição do osso alveolar (Mahajan *et al.*, 2017). Além disso, ainda que não tenha sido observada no presente trabalho, pode ocorrer reabsorção das raízes dos dentes envolvidos pelo tumor, resultando em seu estreitamento pontiagudo, fenômeno conhecido como reabsorção radicular tipo *spiking* (Tseng *et al.*, 2022).

O diagnóstico histopatológico do osteossarcoma é baseado na presença de osteoblastos tumorais de aparência variável, podendo assumir configurações epitelióides, plasmocitóides, fusiformes, ovóides, angulares e pequenas células redondas. Contudo, a característica mais crítica para o diagnóstico de qualquer variante de osteossarcoma é a presença de osteóide (Green, Mills, 2014). Esse parâmetro pode parecer simples identificação, mas em termos práticos a distinção inequívoca entre osteóide e outros materiais estromais densamente eosinofílicos, como colágeno hialinizado, pode ser bastante laboriosa, especialmente porque não existem marcadores histoquímicos ou imunohistológicos que possam separar definitivamente o osteóide de outros materiais matriciais. O osteóide tende a exibir padrões curvilíneos e ramificados, eventualmente com formação primitiva de lacunas, e por vezes apresenta características refringentes, em contraste com o padrão frequentemente linear e fibrilar do colágeno hialinizado ou fibrina (White, Kandel, 2000). O padrão trabecular (em “andaime”) juntamente com os focos centrais de mineralização irregular evidenciado no presente caso, portanto, configuram o material depositado como osteóide.

O osteossarcoma também é capaz de sofrer diferenciação citomorfológica divergente, e apresentar áreas condroides e fibrosas, eventualmente com vascularização

abundante, além da deposição patognomônica de osteóide por células tumorais malignas. Além disso, as células tumorais podem exibir fenótipos também diferentes, como epitelióide ou de pequenas células redondas. Quando essa diferenciação excede 50% da área tumoral, o tumor passar a ser designado como um subtipo específico de acordo com o componente celular ou estromal produzido, a saber: osteoblástico (rico em trabéculas ósseas tumorais), condroblástico (rico em matriz condroide), fibroblástico (rico em áreas fibrosas), telangiectásico (rico em vasos sanguíneos), epitelióide e de pequenas células (Wadhwa, *et al.*, 2014). Contudo, a variante condroblástica é a que mais comumente ocorre nos ossos maxilares (Peddana *et al.*, 2017), o que foi corroborado no presente caso pela extensa deposição de matriz basofílica amorfa compatível com tecido condroide, contendo condroblastos atípicos.

Resultados imprecisos de biópsia incisionais de casos de osteossarcoma gnáticos não são incomuns. (ElKordy *et al.* 2018) afirma que a discordância entre laudo anatomopatológico inicial (da biópsia incisional) e final (da peça de ressecção cirúrgica) de osteossarcoma dos maxilares ocorre em aproximadamente 19% dos casos, mas estudos anteriores clássicos indicam que essa discrepância pode variar entre 17 a 25% (Altuwairgi *et al.*, 1998).

O principal equívoco de diagnóstico tem sido causado pela dificuldade em diferenciar, apenas com base em achados morfológicos, o osteossarcoma condroblástico do condrossarcoma (ElKordy *et al.*, 2018). O critério morfológico essencial para o diagnóstico diferencial entre osteossarcoma condroblástico e condrossarcoma está representado pela produção de osteóide por células tumorais, achado exclusivo do osteossarcoma; de fato, os condrossarcomas podem apresentar trabéculas ósseas em seu interior, mas este tecido ósseo estará sempre envolvido por material condroide, indicando que se trata de ossificação endocondral da cartilagem e não de produto de secreção das células neoplásicas (Coca-Pelaz *et al.*, 2014). Quando da dificuldade da identificação inequívoca de deposição de osteóide diretamente por células tumorais, tem sido proposta a análise da marcação imunohistoquímica da lectina Galectina 1 (GAL1), fortemente expressa em osteossarcomas, mas não em condrossarcomas (Gomez-Brouchet *et al.*, 2010). No entanto, não foi necessária a utilização dessa ferramenta diagnóstica no presente caso uma vez que os achados histopatológicos, expresso pela deposição de matriz osteoide por células tumorais, e sua correlação com os aspectos clínicos e imaginológicos do tumor foram suficientes para o estabelecimento seguro do diagnóstico.

Outro importante diagnóstico diferencial do osteossarcoma são os osteoblastomas (ElKordy *et al.*, 2018), tumores benignos derivados de osteoblastos ativos cujas eventuais características de agressividade no comportamento biológico e proliferação intensa de osteoblastos volumosos e hipercromáticos tem levado a utilização de denominações igualmente confusas para esta entidade ao longo dos anos, como osteoblastoma agressivo (Harrington *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2020), osteoblastoma epitelióide (Rana *et al.*, 2016; Kashikar *et al.*, 2016) e osteoblastoma pseudomaligno (Fernandes *et al.*, 2018). Os principais critérios de diagnóstico diferencial adotados para distinção entre essas entidades e o osteossarcoma, que vem sendo utilizados desde a década de 90, são a ausência de mitoses, especialmente formas atípicas, e inexistência de padrão permeativo nas margens da lesão (Cheung *et al.*, 1997). Além disso, osteoblastomas não produzem tecido condroide, um achado frequente nos osteossarcomas dos maxilares (Stewart *et al.*, 2014; Shaw *et al.*, 2021). Por outro lado, a β -catenina tem sido considerada um marcador imunohistoquímico valioso para o diagnóstico diferencial de osteoblastoma (imunomarcção nuclear) e osteossarcoma (imunomarcção citoplasmática/membranosa) (Wan *et al.*, 2014; Salmen *et al.*, 2017; Erdogan *et al.*, 2021), quando a análise morfológica não oferecer subsídios suficientes para permitir o estabelecimento de um adequado diagnóstico diferencial entre essas lesões.

No presente caso, apesar de não ser possível estabelecer com segurança um padrão infiltrativo marginal em biópsias incisionais, a identificação de figuras mitóticas abundantes, e algumas delas atípicas, em adição a atipia citomorfológica foram parâmetros histopatológicos que fundamentaram o diagnóstico de lesão maligna. Por esta razão, também não foi considerado necessária a realização de exames imunohistoquímicos complementares para diferenciar entre o osteoblastoma e o osteossarcoma condroblástico observado nesse relato.

Deve ser salientado que as razões determinantes da falha de diagnóstico ocorrida quando da emissão do primeiro laudo diagnóstico do presente caso não parecem se enquadrar em nenhum dos dois casos supracitados, posto que os achados morfológicos essenciais para o estabelecimento do diagnóstico foram observados nas mesmas secções histológicas anteriormente analisadas. Esses dados parecem apontar para a relevância da experiência do patologista e da sua formação específica para o estabelecimento do adequado diagnóstico de lesões do complexo maxilofacial. De fato, um estudo recente com uma amostra de 26 patologistas gerais (Salian, Natarajan, 2021)

identificou que 71% deles constataram que as lesões de cabeça e pescoço demoravam mais para serem diagnosticadas por apresentarem muitas especificidades e que 76% consideraram importante a presença de um patologista oral como parte de sua equipe no diagnóstico de patologias da cabeça e do pescoço. Desta forma, esses dados vêm corroborar aqueles descritos no presente caso, no qual o papel do patologista especializado em lesões do complexo maxilofacial foi fundamental para estabelecimento do correto diagnóstico.

Além disso, a atitude do cirurgião bucomaxilofacial em buscar uma segunda opinião se mostrou acertada e essencial para o manejo adequado do paciente. O encaminhamento para reavaliação por um segundo patologista de biópsias de laudos inconclusivos ou inconsistentes com a clínica minimizam erros de diagnóstico de forma significativa, ajudam a fazer um diagnóstico preciso e melhoram o gerenciamento do paciente. Um estudo conduzido por Razavi *et al* (2018) com 64 patologistas revelou que 70,9% deles eram a favor de buscar uma segunda opinião quando confrontados com desafios diagnósticos e 74,8% sugeriram a segunda opinião como. Além disso, diferenças significativas foram encontradas entre os patologistas orais e gerais em relação às lesões orais e maxilofaciais mais desafiadoras ($p < 0,001$), o que sugere que, assim como ocorrido no presente caso, a segunda opinião, mais especializada, é um expediente útil e produtiva

A terapia multimodal em forma de cirurgia associada a quimioterapia adjuvante é o principal protocolo de tratamento do osteossarcoma. Estudos mostram melhora no controle local e sobrevida em pacientes com osteossarcomas de cabeça e pescoço com o uso deste protocolo (ElKordy *et al.*, 2018), o que justifica sua adoção no presente caso. Destaca-se que apesar de a cirurgia representar a principal forma tratamento de osteossarcomas, as margens de ressecção negativas são os elementos da maior importância para a possibilidade de cura (Granowski-LeCornu *et al.*, 2011). Apesar de osteossarcoma de mandíbula ter um prognóstico melhor do que o osteossarcoma de ossos longos devido à menor incidência de metástase à distância, o índice de recidiva ainda é alto, entre 33% a 39%, o que é atribuído à complexa anatomia associada à região maxilofacial que interfere na obtenção de margens adequadas e/ou preocupações com resultados estéticos e funcionais (Mahajan *et al.*, 2017). Corroborando esses dados, (Seng *et al.*, 2019) afirmam que as taxas de sobrevida livre de recorrência em 5 anos e sobrevida específica da doença são de 73,6% e 66,9%, respectivamente.

No paciente aqui retratado, o tumor apresentou um curso biológico agressivo, uma característica incomum das lesões gnáticas e que pode ter influenciado positivamente para a recidiva, mas a influência das margens da lesão não pode ser adequadamente analisada por falta de acesso ao laudo e material histológico analisado pela equipe de patologia médica que avaliou a peça cirúrgica. Contudo, sabe-se que a ausência de infiltração tumoral na margem de segurança cirúrgica e a recorrência da doença parecem representar os únicos fatores que impactam significativamente na sobrevida do paciente (Seng *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a adequada correlação entre os achados clínicos, imaginológicos e histopatológicos é essencial para o estabelecimento do correto diagnóstico do osteossarcoma dos ossos maxilares. Além disso, a experiência e formação especializada em lesões do complexo maxilofacial por parte do patologista pode ter impacto substancial no diagnóstico dessas entidades. Portanto, clínicos e patologistas devem estar atentos às suas características e principais diagnósticos diferenciais para evitar o reconhecimento tardio. Destaca-se que o diagnóstico precoce e a ressecção completa, seguida de complementos terapêuticos adjuvantes, como a quimioterapia, parecem ser eficazes no prognóstico. Desta forma, o adequado diagnóstico da biópsia incisional, realizado com máxima brevidade possível, é fundamental para garantir a celeridade na instituição do tratamento apropriado e concorrer para o melhor prognóstico da lesão.

REFERÊNCIAS

1. ALTUWAIRGI O, Papageorge MB, Karp DD. **Maxillary chondroblastic sarcoma: presentation of two cases and a literature review.** J Oral Maxillofac Surg. 1996 Nov;54(11):1357-64. doi: 10.1016/s0278-2391(96)90498-x. PMID: 8941190.
2. BERTIN H, Gomez-Brouchet A, Rédini F. **Osteosarcoma of the jaws: An overview of the pathophysiological mechanisms.** Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Dec; 156:103126. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103126. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33113487.
3. BERTIN H, Gomez-Brouchet A, Rédini F. **Osteosarcoma of the jaws: An overview of the pathophysiological mechanisms.** Critical reviews in oncology/hematology. 2020; 156:103126

4. CHARMELO-SILVA S, Buchanan A, Kalathingal S, Abdelsayed R. **Osteosarcoma of the jaws: Report of 3 cases with emphasis on the early clinical and radiographic signs.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022 Feb;133(2):e57-e62. doi: 10.1016/j.oooo.2021.09.001. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34758943.
5. Chen X, Bahrami A, Pappo A, Easton J, Dalton J, Hedlund E, Ellison D, Shurtleff S, Wu G, Wei L, Parker M, Rusch M, Nagahawatte P, Wu J, Mao S, Boggs K, Mulder H, Yergeau D, Lu C, Ding L, Edmonson M, Qu C, Wang J, Li Y, Navid F, Daw NC, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Zhang J, Dyer MA; St. Jude **Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma.** *Cell Rep.* 2014 Apr 10;7(1):104-12. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.003. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24703847; PMCID: PMC4096827.
6. CHEUNG FM, Wu WC, Lam CK, Fu YK. **Diagnostic criteria for pseudomalignant osteoblastoma. Histopathology.** 1997 Aug;31(2):196-200. doi: 10.1046/j.1365-2559.1997.5870820.x. PMID: 9279574.
7. COCA-PELAZ A, Rodrigo JP, Triantafyllou A, Hunt JL, Fernández-Miranda JC, Strojan P, de Bree R, Rinaldo A, Takes RP, Ferlito A. **Chondrosarcomas of the head and neck.** *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Oct;271(10):2601-9. doi: 10.1007/s00405-013-2807-3. Epub 2013 Nov 10. PMID: 24213203.
8. CORRE I, Verrecchia F, Crenn V, Redini F, Trichet V. **The Osteosarcoma Microenvironment: A Complex But Targetable Ecosystem.** *Cells.* 2020 Apr 15;9(4):976. doi: 10.3390/cells9040976. PMID: 32326444; PMCID: PMC7226971.
9. DE AZEVEDO JWV, de Medeiros Fernandes TAA, Fernandes JV Jr, de Azevedo JCV, Lanza DCF, Bezerra CM, Andrade VS, de Araújo JMG, Fernandes JV. **Biology and pathogenesis of human osteosarcoma.** *Oncol Lett.* 2020 Feb;19(2):1099-1116. doi: 10.3892/ol.2019.11229. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31966039; PMCID: PMC6955653.
10. ELKORDY MA, ElBaradie TS, ElSebai HI, KhairAlla SM, Amin AAE. **Osteosarcoma of the jaw: Challenges in the diagnosis and treatment.** *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Mar;30(1):7-11. doi: 10.1016/j.jnci.2018.02.001. Epub 2018 Feb 26. Erratum in: *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Sep;30(3):123. PMID: 29490886.
11. ELKORDY MA, ElBaradie TS, ElSebai HI, KhairAlla SM, Amin AAE. **Osteosarcoma of the jaw: Challenges in the diagnosis and treatment.** *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Mar;30(1):7-11. doi: 10.1016/j.jnci.2018.02.001. Epub 2018 Feb 26. Erratum in: *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Sep;30(3):123. PMID: 29490886.

12. FERNANDES P, do Brito JS, Costa A, Monteiro J. **Pseudomalignant osteoblastoma of the odontoid process.** Eur Spine J. 2018 Jul;27(Suppl 3):477-482. doi: 10.1007/s00586-018-5500-9. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29380146.
13. FORTUNA-COSTA A, Granato RA, Meohas W, Lopes ACS, Caruso AC, Castro E Silva Pinheiro R, d'Eça PDG, Dias RB, Perini JA, Barbosa APF, Moreira de Sá RA, Guimarães JAM, Murray SS, Duarte MEL. **An association between successful engraftment of osteosarcoma patient-derived xenografts and clinicopathological findings.** Histol Histopathol. 2020 Nov;35(11):1295-1307. doi: 10.14670/HH-18-256. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32964941.
14. FULDA S, Bielack S, Jundt G, Tomlinson I, Korbel JO, Nathrath M, Baumhoer D. **Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency.** Nat Commun. 2015 Dec 3; 6:8940. doi: 10.1038/ncomms9940. PMID: 26632267; PMCID: PMC4686819.
15. GAEBLER M, Silvestri A, Haybaeck J, Reichardt P, Lowery CD, Stancato LF, Zybarth G, Regenbrecht CRA. **Three-Dimensional Patient-Derived In Vitro Sarcoma Models: Promising Tools for Improving Clinical Tumor Management.** Front Oncol. 2017 Sep 11; 7:203. doi: 10.3389/fonc.2017.00203. PMID: 28955656; PMCID: PMC5601986.
16. GOMEZ-BROUCHET A, Mourcin F, Gourraud PA, Bouvier C, De Pinieux G, Le Guelec S, Brousset P, Delisle MB, Schiff C. **Galectin-1 is a powerful marker to distinguish chondroblastic osteosarcoma and conventional chondrosarcoma.** Hum Pathol. 2010 Sep;41(9):1220-30. doi: 10.1016/j.humpath.2009.10.028. Epub 2010 Apr 18. PMID: 20399482.
17. GRANOWSKI-LECORNU M, Chuang SK, Kaban LB, August M. **Osteosarcoma of the jaws: factors influencing prognosis.** J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69 (9): 2368-2375
18. GREEN JT, Mills AM. **Osteogenic tumors of bone. Semin Diagn Pathol.** 2014 Jan;31(1):21-9. doi: 10.1053/j.semmp.2014.01.001. Epub 2014 Jan 5. PMID: 24680179.
19. HARRINGTON C, Accurso BT, Kalmar JR, Iwenofu OH, Agrawal A, Allen CM, Leon ME. **Aggressive osteoblastoma of the maxilla: a case report and review of the literature.** Head Neck Pathol. 2011 Jun;5(2):165-70. doi: 10.1007/s12105-010-0234-y. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21181315; PMCID: PMC3098324.
20. KASHIKAR S, Steinle M, Reich R, Freedman P. **Epithelioid Multinodular Osteoblastoma of the Mandible: A Case Report and Review of Literature.** Head Neck Pathol. 2016 Jun;10(2):182-7. doi: 10.1007/s12105-015-0665-6. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26507845; PMCID: PMC4838953.

21. KOMORI T. Runx2, **an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation.** *Histochem Cell Biol.* 2018 Apr;149(4):313-323. doi: 10.1007/s00418-018-1640-6. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29356961.
22. MAHAJAN A, Vaish R, Desai S, Arya S, Sable N, K D'cruz A. **Gnathic Osteosarcoma: Clinical, Radiologic, and Pathologic Review of Bone Beard Tumor.** *J Glob Oncol.* 2017 Dec;3(6):823-827. doi: 10.1200/JGO.2016.006494. Epub 2016 Oct 28. PMID: 29244987; PMCID: PMC5735964.
23. MAHAJAN A, Vaish R, Desai S, Arya S, Sable N, K D'cruz A. **Gnathic Osteosarcoma: Clinical, Radiologic, and Pathologic Review of Bone Beard Tumor.** *J Glob Oncol.* 2017 Dec;3(6):823-827. doi: 10.1200/JGO.2016.006494. Epub 2016 Oct 28. PMID: 29244987; PMCID: PMC5735964.
24. MALIK F, Gleysteen JP, Agarwal S. **Osteosarcoma of the jaw: report of 3 cases (including the rare epithelioid variant) with review of literature.** *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2020
25. MARDINGER O, Givol N, Talmi YP, Taicher S. **Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics.** 2001;91(4):445-451.
26. PAPARELLA ML, Olvi LG, Brandizzi D, Keszler A, Santini-Araujo E, Cabrini RL. **Osteosarcoma of the jaw: an analysis of a series of 74 cases.** *Histopathology.* 2013 Oct;63(4):551-7. doi: 10.1111/his.12191. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23889216.
27. PEDDANA SK, Ramadas R, Cherian E, Thayalan D. **Chondroblastic and fibroblastic osteosarcoma of the jaws: Report of two cases and review of literature.** *Indian J Dent Res.* 2017 Jan-Feb;28(1):100-104. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_792_14. PMID: 28393823. White LM, Kandel R. Osteoid-producing tumors of bone. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2000;4(1):25-43. doi: 10.1055/s-2000-6853. PMID: 11061690.
28. RANA V, Saxena V, Sahai K, Singh G. **Epithelioid osteoblastoma of maxilla: A rare and aggressive variant of a benign neoplasm at an uncommon site.** *J Oral Maxillofac Pathol.* 2016 May-Aug;20(2):332. doi: 10.4103/0973-029X.185923. PMID: 27601840; PMCID: PMC4989578.
29. RAZAVI SM, Liaghatdar A, Kargahi N. **A Comparative Study of the Perspectives of General and Oral and Maxillofacial Pathologists about the Rate and Value of Second Referral in Assessment of Oral and Maxillofacial Pathologic Lesions.** *J Cancer Educ.* 2018 Oct;33(5):991-995. doi: 10.1007/s13187-017-1185-8. PMID: 28211022.

30. RICOTTA F, Bassi M, Tomasetti N, Campobassi A, Maiolo V, Bertoni F, Bacchini P, Marchetti C, Tarsitano A. **Osteosarcoma of the Jaws: A Literature Review.** *Curr Med Imaging.* 2021;17(2):225-235. doi: 10.2174/1573405616666200806173948. PMID: 32767948.
31. SADYKOVA LR, Ntekim AI, Muyangwa-Semenova M, Rutland CS, Jeyapalan JN, Blatt N, Rizvanov AA. **Epidemiology and Risk Factors of Osteosarcoma.** *Cancer Invest.* 2020 May;38(5):259-269. doi: 10.1080/07357907.2020.1768401. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32400205.
32. SALIAN V, Natarajan S. **Questionnaire-based survey regarding the opinion of general pathologists on the need for oral pathology services.** *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021 Sep-Dec;25(3):485-489. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_441_20. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35281134; PMCID: PMC8859609.
33. SALMEN FS, Oliveira MR, Navarro CM, Dedivitis RA, Pereira Filho VA, Gabrielli MFR. **Aggressive Osteoblastoma in the Maxilla: Unusual Lesion in the Craniofacial Skeleton.** *J Craniofac Surg.* 2017 May;28(3):794-797. doi: 10.1097/SCS.00000000000003641. PMID: 28468168.
34. SHARMA R, Mahajan S, Gupta D. **Aggressive Cranial Osteoblastoma of the Parietotemporo-Occipital Bone: A Case Report and Review of Literature with Special Emphasis on Recurrence/Residue.** *World Neurosurg.* 2020 Oct;142:255-267. doi: 10.1016/j.wneu.2020.06.093. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32569763. Erdogan KE, Pacheco M, Gambarotti M, Magagnoli G, Sbaraglia M, Frisoni T, Righi A, Dei Tos AP. Usefulness of β -catenin expression in the differential diagnosis of osteosarcoma, osteoblastoma, and chondroblastoma. *Virchows Arch.* 2021 Sep;479(3):529-535. doi: 10.1007/s00428-020-03004-2. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33511430.
35. SHAW SE, Chan CH. **Non-Odontogenic Tumors Of The Jaws.** 2021 Dec 22. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 35015466.
36. SIMPSON E, Brown HL. **Understanding osteosarcomas.** *JAAPA.* 2018 Aug;31(8):15-19. doi: 10.1097/01.JAA.0000541477.24116.8d. PMID: 29979330.
37. STEWART BD, Reith JD, Knapik JA, Chi AC. **Bone- and cartilage-forming tumors and ewing sarcoma: an update with a gnathic emphasis.** *Head Neck Pathol.* 2014 Dec;8(4):454-62. doi: 10.1007/s12105-014-0587-8. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25409851; PMCID: PMC4245414.

38. TSENG CH, Wang WC, Chen CY, Hsu HJ, Chen YK. **Retrospective analysis of primary intraosseous malignancies in mandible and maxilla in a population of Taiwanese patients.** J Formos Med Assoc. 2022 Apr;121(4):787-795. doi: 10.1016/j.jfma.2021.08.024. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34531103.
39. WADHWA N. **Osteosarcoma: Diagnostic dilemmas in histopathology and prognostic factors.** Indian J Orthop. 2014 May;48(3):247-54. doi: 10.4103/0019-5413.132497. PMID: 24932029; PMCID: PMC4052022.
40. WAN Y, Zhao W, Jiang Y, Liu D, Meng G, Cai Y. **β -catenin is a valuable marker for differential diagnosis of osteoblastoma and osteosarcoma.** Hum Pathol. 2014 Jul;45(7):1459-65. doi: 10.1016/j.humpath.2014.02.022. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24746516.
41. WANG S, Shi H, Yu Q. **Osteosarcoma of the jaws: demographic and CT imaging features.** Dentomaxillofac Radiol. 2012 Jan;41(1):37-42. doi: 10.1259/dmfr/86834844. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22074870; PMCID: PMC3520269.