



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Carcinoma odontogênico esclerosante – revisão de todos os casos publicados: sua classificação como tumor maligno é justificável?☆

Daniel Lim , Chuey Chuan Tan , Wanninayake Mudiyanseelage Tilakaratne 
e Yet Ching Goh *

University of Malaya, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Clinical Sciences, Kuala Lumpur, Malásia

Recebido em 16 de novembro de 2020; aceito em 26 de janeiro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma odontogênico esclerosante;
Revisão;
Malignidade

Resumo

Introdução: O carcinoma odontogênico esclerosante é a nova adição à lista de tumores de cabeça e pescoço da Organização Mundial da Saúde em 2017. Essa lesão é pouco relatada e não há marcadores patognomônicos para o diagnóstico.

Objetivo: Resumir os achados da literatura disponível para fornecer informações atualizadas sobre o carcinoma odontogênico esclerosante e analisar as características clínicas, radiológicas e histopatológicas a favor e contra sua classificação como uma lesão odontogênica maligna.

Método: Uma revisão abrangente da literatura foi feita nos bancos de dados Pubmed, Ebsco e Web of Science, de acordo com as diretrizes do Prisma. Todos os casos relatados em inglês como carcinoma odontogênico esclerosante foram incluídos. Os dados recuperados dos artigos foram sexo, idade, características clínicas, sítio do tumor, histórico médico relevante, achados radiográficos, achados histopatológicos, achados imuno-histoquímico, tratamentos instituídos e prognóstico.

Resultados: A média de idade ao diagnóstico de carcinoma odontogênico esclerosante foi de 54,4 anos, com uma predileção muito leve pelo sexo feminino. Tumores do tipo carcinoma odontogênico esclerosante foram comumente relatados na mandíbula como um edema expansivo, que pode ser assintomático ou associado a dor ou parestesia. Eles têm aparência radiolucida com reabsorção cortical na radiografia. Histologicamente, o carcinoma odontogênico esclerosante é composto por células epitelioides em estroma denso, fibroso ou esclerótico com invasão perineural ambígua. Atipia celular leve e atividade mitótica imperceptível foram observadas. Não há um marcador imuno-histoquímico específico para SOC. AE1/AE3, CK 5/6, CK 14, CK19, p63 e E-caderina foram os marcadores amplamente expressos para carcinoma odontogênico esclerosante. A ressecção foi o principal tratamento feito sem recorrência na maioria dos casos. Nenhum caso de metástase foi relatado.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.01.007>

☆ Como citar este artigo: Lim D, Tan CC, Tilakaratne WM, Goh YC. Sclerosing odontogenic carcinoma – review of all published cases: is it a justifiable addition as a malignancy? Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:118–29.

* Autor para correspondência.

E-mail: gohyetching@um.edu.my (Y.C. Goh).

Conclusão: De acordo com a literatura disponível, é justificável classificar o carcinoma odontogênico esclerosante como um tumor maligno com nenhum ou desconhecido potencial metastático, que pode ser tratado adequadamente com ressecção cirúrgica. Entretanto, não há evidências suficientes para a graduação histológica ou de malignidade desse tumor.

© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O carcinoma odontogênico esclerosante (SOC, do inglês *sclerosing odontogenic carcinoma*) foi um dos novos acréscimos à lista de tumores de cabeça e pescoço da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹ em 2017 e é definido como um carcinoma intraósseo primário da mandíbula, com citologia branda, estroma acentuadamente esclerótico e um padrão infiltrativo agressivo. Embora o primeiro relato de 3 casos tenha sido publicado em 2008 por Koutlas et al.,² essa terminologia foi cunhada pela primeira vez por Landwehr e Allen³ em 1996, quando apresentaram seu caso no 50^o *Annual Meeting of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology*. Koutlas et al.⁴ apresentaram 2 casos de SOC no mesmo encontro, 9 anos depois. Após o primeiro caso relatado, apenas um pequeno número de casos foi relatado até o momento. A escassez de casos pode ser devido ao sub-reconhecimento da lesão ou sua descrição como outras entidades, uma vez que se assemelha a muitos outros tumores, como carcinoma metastático, fibroma odontogênico central rico em epitélio, tumor odontogênico epitelial calcificante, carcinoma intraósseo primário, carcinoma odontogênico de células claras e ameloblastoma desmoplásico.¹ Este artigo tem como objetivo fornecer um resumo de todos os casos relatados de SOC e analisar suas características a favor e contra sua classificação como entidade maligna.

Material e métodos

Esta revisão integrativa foi feita com o intuito de resumir os achados de toda a literatura disponível para fornecer informações atualizadas sobre o SOC e analisar suas características para determinar se é justificável sua classificação como tumor maligno. Os bancos de dados PubMed, Ebsco e Web of Science (WoS) foram usadas para pesquisar artigos relevantes. A busca foi feita com "*sclerosing odontogenic carcinoma*", "*odontogenic sclerotic carcinoma*" e "*sclerotic odontogenic carcinoma*"

como palavras-chave com o operador booleano OU aplicado entre as palavras-chave. Esta revisão incluiu todos os relatos de caso no idioma inglês encontrados nas bases de dados. Nenhum limite foi estabelecido em relação ao ano de publicação. Ambos o título e o resumo foram avaliados para selecionar artigos relevantes. As listas de referências dos artigos selecionados também foram verificadas para rastrear quaisquer artigos adicionais não encontrados nas bases de dados PubMed, Ebsco e WoS. Os artigos de texto completo foram recuperados através dos bancos de dados online

ou pesquisas manuais. Os dados obtidos dos artigos incluíram sexo, idade, características clínicas, sítio do tumor, história médica relevante, achados radiográficos, achados histopatológicos, achados imuno-histoquímico, tratamentos instituídos e prognóstico.

Resultados

A pesquisa bibliográfica foi feita em 9 de maio de 2020. Foram recuperados 53 títulos das bases de dados (16 artigos do WoS, 9 artigos do Ebsco, 28 artigos do PubMed). Após a remoção das duplicatas, 35 resumos foram selecionados para triagem. No processo de identificação de artigos relevantes, várias citações foram excluídas. Essas citações incluíam artigos não escritos na língua inglesa (n = 1), relatos de casos em animais (n = 2), artigos que não eram relatos de casos (n = 14) e artigos não relevantes (n = 8). Após a exclusão, 10 artigos com texto completo foram avaliados e incluídos na revisão. Dois artigos adicionais foram recuperados pela pesquisa de referências. No total, 12 artigos com 14 casos de SOC foram incluídos para revisão (fig. 1).

De acordo com os dados, foi observada uma ligeira predileção pelo sexo feminino. Oito casos foram relatados em mulheres, enquanto os 6 casos restantes foram relatados em homens. A idade dos pacientes com diagnóstico de SOC variou de 31 a 73 anos, com média de 54,4 anos. A maioria dos casos ocorreu durante a 5^a e a 7^a décadas, com preponderância feminina na 5^a década, enquanto o sexo masculino predominou na 7^a década de vida. A mandíbula parece ser o local preferido em comparação com a maxila, pois 9 casos foram encontrados na mandíbula. Dos 9 casos, 7 foram relatados na mandíbula posterior, enquanto apenas 2 casos ocorreram na mandíbula anterior. Entre os casos maxilares, 3 tumores foram relatados na maxila anterior, enquanto 2 foram relatados na maxila posterior.

Na maioria desses casos, a história médica não era digna de nota, exceto em um paciente que tinha história de carcinoma hepatocelular e outra que havia sido submetida a cirurgia para redução de mamas. Os pacientes geralmente apresentavam edema ou nódulo, com crescimento progressivo e rápido. Nem sempre dor era sintoma desse tumor, pois havia casos assintomáticos. Os tumores que afetam a mandíbula, principalmente a região posterior, podem se apresentar com parestesia, como relatado em 3 casos. Dependendo do grau de destruição óssea, os dentes dentro e ao redor do tumor podem apresentar mobilidade. Um resumo das características clínicas dos casos relatados é mostrado na [tabela 1](#).

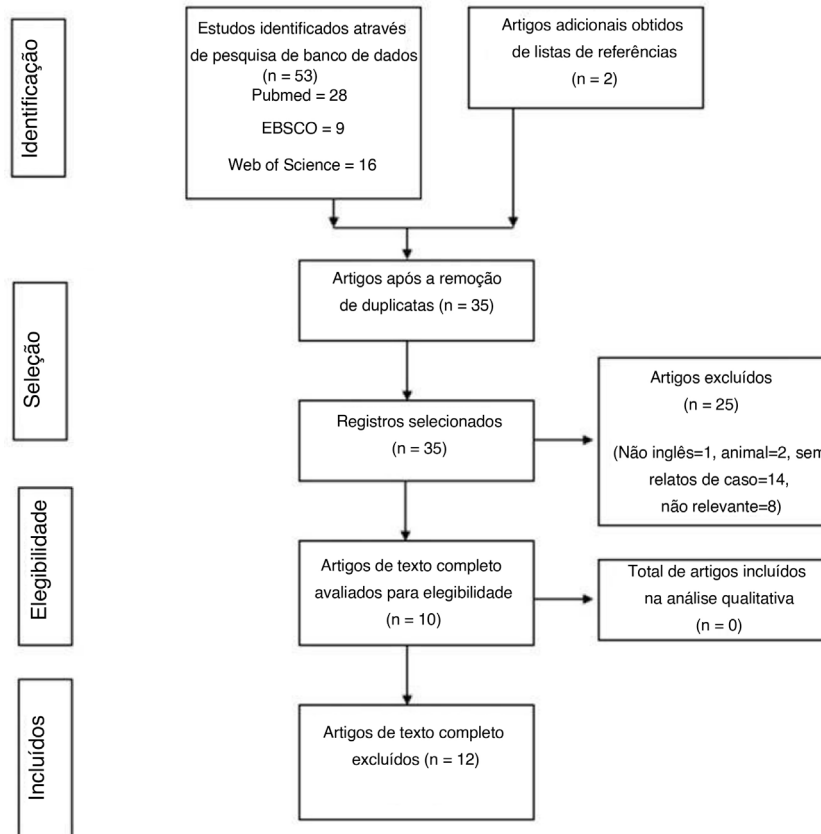


Figura 1 Diagrama de fluxo da pesquisa bibliográfica e identificação de artigos sobre carcinoma odontogênico esclerosante.

Em geral, esse tumor se apresenta como uma lesão radiolúcida na radiografia. Entretanto, foi relatado que um dos casos apresentava aspecto em vidro fosco. As margens podem aparecer como bem definidas, mal definidas ou uma combinação de ambas. Notou-se que dois casos na maxila envolviam estruturas adjacentes, como cavidade nasal, seio maxilar, zigoma e placas pterigoides. A reabsorção de pelo menos um dos córtices bucal /labial ou palatino/lingual foi relatada em todos os casos. A reabsorção das raízes dentárias e perda da lâmina dura foram relatadas em 3 casos, embora não tal reabsorção não tenha sido observada em dois outros casos. Os demais casos não mencionaram os efeitos nas raízes dentárias. As características radiográficas dos casos relatados são apresentadas na [tabela 2](#). Entre os casos relatados, apenas dois casos foram diagnosticados como SOC desde o início. A maioria dos casos recebeu outros diagnósticos provisórios, como osteomielite de Garré, lesão fibro-óssea benigna, tumor odontogênico epitelial benigno, carcinoma espinocelular, adenocarcinoma, tumor metastático, carcinoma odontogênico de células claras e carcinoma intraósseo primário.

Histopatologicamente, as células neoplásicas eram compostas por cordões finos em fila única, filamentos e ilhas de células epitelioides. Houve apenas um caso documentado com cápsula fibrosa que envolvia o tumor. Os outros casos foram relatados com um padrão de crescimento tumoral infiltrativo e ausência de encapsulamento. Em geral, um grau leve de atipia celular foi observado em 10 casos. Um componente estromal denso, fibroso, colagenoso ou

esclerótico foi a característica marcante observada em 12 casos. Invasão perineural ou intraneural foi relatada em 8 casos, enquanto 2 casos não relataram evidência de invasão perineural. Invasão linfovascular foi observada em 2 casos. A atividade mitótica relatada foi imperceptível ou baixa na maioria dos casos. A necrose foi evidente em um dos 14 casos relatados. Diferenciação de células claras foi observada em 5 casos e testes posteriores demonstraram a ausência de mucina nessas células. A diferenciação glandular foi relatada em 3 casos. Tecido calcificado que consistia em componentes ósseos, cementoides ou dentinoides foi documentado em 7 casos. Um resumo das características histopatológicas dos casos relatados é mostrado na [tabela 3](#).

A coloração especial com vermelho Congo foi feita em 2 casos e produziu resultados negativos. Imuno-histoquimicamente, AE1/AE3 ou pan-CK, CK5/6, CK14, CK19, p63 e E-caderina foram os marcadores amplamente expressos. CK8/18 e CK7 foram expressos de forma variável nos casos relatados. A coloração com Ki-67 mostrou baixo índice proliferativo em 6 casos. A imunocoloração para p16, p40, p53, EMA e PR foi relatada como positiva em um único caso cada. A imunocoloração para CEA, ER, PAX8, SMA, CD34, desmina, proteína S-100, calretinina, vimentina, amelogenina e CD1a produziu resultados negativos. Os estudos moleculares para o rearranjo EWSR1 foram negativos em 5 casos. A [tabela 4](#) resume os achados imuno-histoquímicos dos casos relatados.

A cirurgia radical foi a modalidade de tratamento preferida. Essas cirurgias incluíram ressecção,

Tabela 1 Características clínicas dos casos relatados de carcinoma odontogênico esclerosante

Autores, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Apresentação Clínica	História Médica	Local	Diagnóstico inicial	Conduta	Seguimento
Seyiti et al., 2020 ⁵	1	54, Feminino	Edema firme e progressivo, parestesia lábio inferior, dor	N/A	Mandíbula posterior esquerda	Osteomielite de Garrè	Ressecção e retalho de fíbula	N/A
O' Connor et al., 2019 ⁶	1	43, Feminino	Fenda entre 12 e 13, assintomática	N/A	Maxila anterior	SOC	Tratamento inicial - Enucleação, seguida de ressecção (maxilectomia) Sem quimio/radioterapia	Sem recorrência; 12 meses
Todorovic et al., 2019 ⁷	1	62, Masculino	Edema progressivo, afrouxamento dos dentes, infecção recorrente dos seios da face	Carcinoma Hepatocelular	Maxila esquerda	Lesão fibro-óssea benigna	Maxilectomia esquerda + remoção da fossa infratemporal e base do crânio	Recorrência 5 meses após ressecção.
Kataoka et al., 2018 ⁸	1	68, Feminino	Edema rápido da mandíbula anterior, sem parestesia,	N/A	Mandíbula anterior	Tumor odontogênico epitelial benigno	Ressecção	Sem recorrência; 5 anos
Hanisch et al., 2017 ⁹	1	60, Masculino	Edema na região pré-molar / molar da mandíbula esquerda, sem parestesia,	N/A	Mandíbula esquerda	CEC de baixo grau	Hemi-mandibulectomia esquerda, esvaziamento cervical radical ipsilateral	Sem recorrência; 9 meses
Wood et al., 2016 ¹⁰	1	43, Feminino	Nódulo firme assintomático	Redução da mama direita	Palato duro anterior direito	Adenocarcinoma sem outra especificação - NOS - (<i>not otherwise specified</i>)	Maxilectomia	Sem recorrência; 17 meses
Tan et al., 2014 ¹¹	1	31, Feminino	Nódulo assintomático	N/A	Mandíbula anterior	Não mencionado	Enucleação	Sem recorrência; 1 ano
Saxena et al., 2013 ¹²	1	42, Masculino	Edema firme a duro, semelhante a osso, na área parassinfisária esquerda, sem parestesia	N/A	Mandíbula esquerda	Variante rica em epitélio de fibroma odontogênico central	Hemi-mandibulectomia, esvaziamento cervical radical, radioterapia	Sem recorrência; 10 meses

Tabela 1 (Continua)

Autores, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Apresentação Clínica	História Médica	Local	Diagnóstico inicial	Conduta	Seguimento
Hussain et al., 2013 ¹³	1	54, Masculino	Edema expansível firme	N/A	Maxila anterior	Carcinoma espinocelular, provavelmente de origem metastática	Ressecção	Sem recorrência; 19 meses
Irié et al., 2010 ¹⁴	1	67, Masculino	Parestesia no lábio inferior esquerdo e pele da região mental	N/A	Mandíbula esquerda	Lesão fibro-óssea benigna	Primeira cirurgia - curetagem	Recorrência; 8 meses após curetagem.
Ide et al., 2009 ¹⁵	1	47, Feminino	Massa de 2 cm na gengiva lingual inferior esquerda	N/A	Mandíbula esquerda	Carcinoma odontogênico intraósseo primário com dentinóide	Ressecção, dissecação de linfonodos cervicais	Sem recorrência; 6 anos
Koutlas et al., 2008 ²	3	72, Masculino	Massa mandibular esquerda aumentada e parestesia do nervo mental	N/A	Mandíbula esquerda	SOC	Ressecção e esvaziamento cervical	Sem recorrência; 5 anos
		46, Feminino	Lesão mandibular direita dolorosa	N/A	Mandíbula direita	SOC	Ressecção	Sem recorrência; 12 anos
		73, Feminino	Aumento da maxila	N/A	Maxila direita	CEC Tipo 3 pouco diferenciado	Ressecção e radioterapia	Sem recorrência; 3,5 anos

Tabela 2 Achados radiográficos de casos relatados de carcinoma odontogênico esclerosante

Autores, Ano	Achados radiográficos				
	Radiopacidade	Bordas	Córtex	Internos	Dentes adjacentes
Seyiti et al., 2020 ⁵	Radiolucente	Irregulares	Reabsorção bucal e lingual, osteogênese do periosteio	Calcificações irregulares	Perda do ligamento periodontal e lâmina dura
O' Connor et al., 2019 ⁶	Radiolucente	Bem demarcadas, estendendo-se até o assoalho do nariz e seio maxilar	Reabsorção bucal e palatina	NENHUMA	Erosão das raízes
Todorovic et al., 2019 ⁷	Aparência em vidro fosco	Irregulares, envolvendo o zigoma, o pterigoide, assoalho da órbita, cavidade nasal, seio maxilar	Reabsorção bucal e palatina	Perda de trabeculação	NENHUMA
Kataoka et al., 2018 ⁸	Radiolucente	Bem definidas	Córtex lingual intacto, reabsorção do córtex labial	Massa circular heterogênea (RM)	Sem reabsorção
Hanisch et al., 2017 ⁹	Radiolucente	Mal definidas	Expansão, erosão e perfuração	NENHUMA	NENHUMA
Wood et al., 2016 ¹⁰	Massa de tecidos moles	NENHUMA	Sem destruição óssea	NENHUMA	NENHUMA
Tan et al., 2014 ¹¹	Radiolucente	Bem definidas	NENHUMA	Manchas de radiopacidade	NENHUMA
Saxena et al., 2013 ¹²	Radiolucente	Bem definidas	Erosão e perfuração bucal e lingual	NENHUMA	NENHUMA
Hussain et al., 2013 ¹³	Radiolucente	Bem definidas	NENHUMA	NENHUMA	Perda da lâmina dura e reabsorção da raiz
Irié et al., 2010 ¹⁴	Radiolucente	Bem e mal definidas	Reabsorção do córtex bucal	Radiopacidades e radiolucência mistas	Sem reabsorção
Ide et al., 2009 ¹⁵	Radiolucente	Borda inferior esclerótica	NENHUMA	NENHUMA	NENHUMA
Koutlas et al., 2008 ²	NENHUMA	NENHUMA	NENHUMA	NENHUMA	NENHUMA
	Radiolucente	Mal definidas	Perfuração do córtex bucal, afinamento do córtex lingual	NENHUMA	NENHUMA
	NENHUMA	NENHUMA	Nenhuma	NENHUMA	NENHUMA

hemimandibulectomia e maxilectomia. Esvaziamentos cervicais concomitantes foram feitos em 4 casos. A radioterapia adjuvante foi usada em 2 casos, enquanto a recorrência foi relatada em 2 casos. A recorrência ocorreu relativamente cedo após a primeira cirurgia. Um caso apresentou recidiva após 5 meses, enquanto em outro a recidiva ocorreu no 8º mês do pós-operatório. O primeiro caso apresentava um tumor extenso no qual foram feitas maxilectomia esquerda

e remoção da fossa infratemporal e da base do crânio. Após a recorrência, foi administrada radioterapia (66 Gy em 33 frações). Nenhuma recorrência foi observada após 9 meses de seguimento. Em outro caso, o tumor foi inicialmente tratado com curetagem. Hemimandibulectomia segmentar como segunda cirurgia e quimioterapia foram feitas; o paciente permaneceu livre de tumor por 15 meses após a segunda cirurgia. Nenhuma recorrência foi observada nos

Tabela 3 Achados histológicos de casos relatados de carcinoma odontogênico esclerosante

Autor, Ano	Encapsulamento	Atipia celular	Estroma	Invasão perineural	Invasão linfovascular	Atividade mitótica	Necrose	Diferenciação de células claras	Diferenciação glandular	Materiais calcificados
Seyiti et al., 2020 ⁵	NR	NR	Fibroso	Presente	NR	NR	NR	NR	NR	Trabéculas ósseas
O' Connor et al., 2019 ⁶	NR	Leve	Colagenoso e esclerosado	Presente	NR	Não	NR	Presente (mucina negativa)	NR	NR
Todorovic et al., 2019 ⁷	Ausente	Leve-moderada	Denso fibroblástico	Ausente	Ausente	Baixa	Ausente	NR	NR	Trabéculas irregulares de osso fibroso
Kataoka et al., 2018 ⁸	Presente	Leve	Esclerosante fibroso	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NR	NR	NR
Hanisch et al., 2017 ⁹	NR	NR	NR	Presente	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Wood et al., 2016 ¹⁰	NR	Leve	Feixes de colágeno esclerosado	Presente	Ausente	Baixa	NR	Células com aspecto de anel de sinete (mucina negativa)	NR	NR
Tan et al., 2014 ¹¹	Ausente	Leve	Estroma esclerótico	NR	NR	Baixa	Ausente	NR	Ausente	Osso reativo
Saxena et al., 2013 ¹²	NR	Displásica	Densamente colagenizado	Presente	Presente	Baixa	Presente	NR	Presente	Calcificações arredondadas a ovoides pequenas
Hussain et al., 2013 ¹³	Ausente	Leve	Denso e esclerótico	Presente	Presente	Imperceptível	NR	Presente	NR	NR
Irié et al., 2010 ¹⁴	NR	Imperceptível	Fibroso	Presente	NR	Imperceptível	NR	NR	Presente	Ossículos semelhantes a cimento e tecidos ósseos trabeculares com ou sem borda de osteoblasto
Ide et al., 2009 ¹⁵	NR	Leve	NR	NR	NR	Baixa	NR	Presente (mucina negativa)	Presente	Dentinóide
Koutlas et al., 2008 ²	NR	Presente	Esclerose difusa	Presente	NR	Rara	NR	Presente (mucina negativa)	NR	Calcificações acelulares pequenas arredondadas a ovoides

NR, não relatado.

Tabela 4 Achados imuno-histoquímicos de casos relatados de carcinoma odontogênico esclerosante

Autores, Ano	Seyiti et al., 2020 ⁵	O' Connor, 2019 ⁶	Todorovic et al., 2019 ⁷	Kataoka et al., 2018 ⁸	Hanisch et al., 2017 ⁹	Wood et al., 2016 ¹⁰	Tan et al., 2014 ¹¹	Saxena et al., 2013 ¹²	Hussain et al., 2013 ¹³	Irié et al., 2010 ¹⁴	Ide et al., 2009 ¹⁵	Koutlas et al., 2008 ²
<i>Coloração especial</i>												
Vermelho Congo	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR	-	NR	NR	NR
<i>IHC</i>												
CK	NR		NR	+	+	+	NR	NR	+	+	NR	NR
		+				(fraca)						
CK5/6	+	+	+	-	+	NR	+	+	+	+	NR	+
CK7	NR	-	-	-	NR	NR	+	NR	NR	+	NR	+
CK8/18	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR
CK14	NR	+	+	NR	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR
CK19	NR	+	-	+	NR	+	+	NR	+	+	NR	+
CK20	NR	NR	-	NR	NR	NR	-	NR	NR	-	NR	-
P16	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR
							(fraca)					
P40	NR	NR	NR	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P53	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR
P63	+	NR	+	+	+	+	+	+	NR	+	NR	+
							(fraca)					
CEA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR	NR	-	NR	-
E-caderina	NR	NR	NR	NR	NR	+	+	NR	NR	NR	NR	+
EMA	NR	NR	NR	+	NR	NR	-	NR	NR	NR	NR	NR
Ki-67	10%	<1%	10%	2%	NR	NR	<2%	NR	NR	<3%	NR	NR
ER	NR	NR	-	NR	NR	NR	-	NR	NR	NR	NR	NR
PR/PgR	NR	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	NR	NR	NR
							(fraca)					
PAX8	NR	NR	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
SMA	-	NR	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	-	NR	-
CD34	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR	NR	-	NR	NR
Desmin	-	NR	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	NR	-
S-100	-	NR	NR	NR	NR	-	-	-	NR	-	NR	-
Calretinina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR	NR	-	NR	NR
Vimentina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR	NR	-	NR	NR
Amelogenina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR	NR
CD1a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR	NR	NR	NR	NR
<i>ISH</i>												
EBER	NR	NR	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<i>FISH</i>												
EWSR 1	-	-	-	NR	NR	-	-	NR	NR	NR	NR	NR

NR, não relatado; (+), positivo; (-), negativo.

demais casos, inclusive um caso que foi tratado apenas por enucleação. Os períodos de seguimento variaram de 9 meses a 12 anos. Não foram relatadas metástases.

Discussão

Apesar de ser uma lesão controversa, em 2017, a OMS incluiu o SOC como um novo tumor odontogênico de cabeça e pescoço, embora alguns não estivessem convencidos de que o SOC fosse uma nova entidade.¹⁶ Se o SOC é uma entidade distinta ou simplesmente um padrão histológico diferente permanece uma questão preocupante. Entretanto, a OMS foi de opinião que o SOC merecia reconhecimento como uma entidade individual.¹ Entretanto, a definição de SOC pela OMS é controversa no contexto do carcinoma intraósseo primário, pois esse é uma entidade separada e distinta incluída na categoria de carcinomas odontogênicos. A definição atual levaria os leitores à ideia errônea de que o SOC é uma das variantes do carcinoma intraósseo primário. Ele deve ser identificado como carcinoma odontogênico em vez de carcinoma intraósseo primário, o qual é uma entidade separada definível na classificação. O diagnóstico de SOC é desafiador, pois compartilha algumas características com outros tumores, como fibroma odontogênico, ameloblastoma desmoplásico, tumor odontogênico epitelial calcificado, carcinoma intraósseo primário, carcinoma odontogênico de células claras e tumores metastáticos na mandíbula.^{1,17,18} Os diagnósticos diferenciais de SOC acima sugerem que o tumor pode ter um amplo espectro em termos de graduação de malignidade. As características desses possíveis diagnósticos diferenciais estão resumidas na [tabela 5](#).

As características clínicas relatadas estão no espectro de comportamento indolente a agressivo, que causa dificuldade de decidir se uma malignidade está presente no ambiente clínico de alguns dos casos. Histopatologicamente, o SOC classicamente apresenta-se como células epiteliais citologicamente brandas dentro do estroma esclerótico.¹ Essas duas características são diretrizes para o diagnóstico de um tumor benigno, em vez de uma malignidade. Dos casos relatados, o grau de atipia celular foi leve e a atividade mitótica geralmente estava ausente ou baixa. Permanece controverso se se deve ou não rotular o pleomorfismo celular e nuclear imperceptível e a atividade mitótica duvidosa como indicativo de uma malignidade para SOC. Foi documentado que a invasão perineural é uma característica do SOC.¹ Essa característica, entretanto, foi relatada em 8 casos, enquanto a ausência de invasão perineural foi relatada nos demais. A presença de invasão perineural é um fator prognóstico histopatológico reconhecido no carcinoma espinocelular oral e orofaríngeo.^{19,20} A invasão perineural é um achado histopatológico comum para malignidade de alto grau e resulta em desfechos clínicos ruins, recorrência regional, metástase a distância e mortalidade.¹⁹ Mais casos são necessários para avaliar se a invasão perineural é uma característica histopatológica particular do SOC e para validá-la como uma característica usada para a graduação da malignidade.

Cinco casos relataram uma população de células claras no SOC e outros testes confirmaram a presença de glicogênio intracitoplasmático. Esse achado apoia a origem odontogênica do SOC, uma vez que remanescentes da lâmina dentária

e os restos de *Malassez* dariam origem à aparência de células claras no tecido da lesão.²¹ Curiosamente, um componente de tecido duro foi observado em metade dos casos relatados. A associação entre calcificações semelhantes a lesões fibro-ósseas benignas e a presença de tecido dentário duro ainda não foi investigada. Nossa hipótese é que a formação de tecido dentário duro pode ser atribuída à origem odontogênica do SOC e sua capacidade pluripotente de sintetizar tecido dentário duro.

As células epiteliais neoplásicas em SOC foram coradas positivamente com pan-CK, CK5/6, CK14, CK19 e p63. A citoqueratina (CK) é um marcador específico da linhagem de células epiteliais. As células epiteliais expressam diferentes subtipos de citoqueratina, depende do estágio de desenvolvimento e do estágio na sequência de diferenciação terminal.²² A literatura disponível mostra que o SOC expressou principalmente citoqueratina de alto peso molecular, a saber, CK5/6 e CK14. Esse achado é consistente com os de Crivellini et al.²³ (2003). Eles documentaram que o marcador imuno-histoquímico típico para o epitélio odontogênico é a CK14. A CK19 é uma citoqueratina de baixo peso molecular e frequentemente destaca células epiteliais próximas ao epitélio de superfície ou diferenciação escamosa.²³ Esse marcador, entretanto, foi inesperadamente negativo no caso relatado por Todorovic et al.⁷ Mais esclarecimentos sobre a coloração do subtipo de citoqueratina seriam benéficos para identificar a expressão de citoqueratina relacionada à sua histogênese. Biomarcadores preditivos como o Ki-67, amplamente usados para avaliar o índice proliferativo de um tumor, parecem ser um achado não significativo para SOC. Portanto, o exame histopatológico continua a ser o padrão-ouro no diagnóstico de SOC, uma vez que nenhum marcador específico além da citoqueratina foi identificado até o momento.

O *EWSR1* é o gene mais comum que pode gerar vários genes de fusão e é evidente em uma variedade de neoplasias. Os tumores que contêm rearranjos do gene *EWSR1* incluem o sarcoma de Ewing, lipossarcoma mixóide, sarcomas de células claras e neoplasias mioepiteliais.²⁴ Para a região da cabeça e pescoço, foi relatado que o carcinoma mucoepidermoide, o carcinoma de células claras e o carcinoma mioepitelial apresentam rearranjo do gene *EWSR1*.¹ Cinco casos relatados de SOC foram submetidos ao estudo molecular FISH para rearranjo do gene *EWSR1* e produziram resultados negativos. Isso poderia levar à postulação de que o SOC não exibe rearranjo do gene *EWSR1*.

Com base na literatura disponível, seria seguro recomendar a ressecção do tumor com uma margem de 5 mm e um seguimento rigoroso após a cirurgia.¹³ O esvaziamento cervical não é obrigatório e a quimiorradioterapia pode não ter um papel curativo, pois a maioria dos pacientes não foi submetida a esses procedimentos, mas permaneceu livre da doença durante todo o período de seguimento. A presença de metástases não foi relatada até agora. Isso pode estar relacionado às características de baixo grau dos componentes epiteliais e estromais, inclusive sua baixa atividade mitótica.⁷ Saxena et al.²⁵ também postularam que o estroma denso ao redor do componente epitelial do tumor pode ter um papel na prevenção de metástases. O papel do tratamento adjuvante não pode ser justificado no momento.

Tabela 5 Características dos diagnósticos diferenciais do carcinoma odontogênico esclerosante

Diagnóstico diferencial	Idade	Sexo	Local	Características Radiográficas	Características Histológicas	Tecidos duros	Manejo	Características distintas
Fibroma odontogênico central (COF) rico em epitélio ¹	Ampla faixa etária do paciente	Feminino > Masculino	Lesão da maxila: anterior ao primeiro molar Lesão mandibular: posterior ao primeiro molar	Radiolucência unilocular bem definida Margens corticadas	Tecido conjuntivo moderadamente celular ou colágeno com ilhas ou filamentos epiteliais odontogênicos de aparência inativa.	Tecido duro pode apresentar (dentinóide ou calcificação semelhante a cimento)	Enucleação e curetagem	Falta de características infiltrativas em comparação com SOC O estroma do SOC é esclerosado, ao passo que o estroma do COF é um tecido fibroso de celularidade variável. CEOT tem massas homogêneas de material hialino eosinofílico que coram positivamente para amiloide
Tumor odontogênico epitelial calcificante (CEOT) ¹	Média de idade = 40	Masculino > Feminino	Mandíbula > Maxila	Lesão mista radiopaca e radiolúcida Bordas bem definidas	Células epiteliais neoplásicas poliédricas em ilhas, cordões ou trabéculas. Núcleos pleomórficos, núcleos gigantes e baixa taxa mitótica.	Anéis de Liesegang	Remoção cirúrgica local	Mutações da via MAPK em ameloblastoma
Ameloblastoma desmoplásico ¹	4ª a 5ª décadas de vida	Masculino = Feminino	Maxila > Mandíbula Região anterior da mandíbula	Aparência radiolúcida e radiopaca mista	Células periféricas cuboidais a planas com células fusiformes centrais e densamente colagenosas	Osso metaplásico	Excisão cirúrgica ampla	Células semelhantes a pré-ameloblastos periféricos em paliçada em ameloblastoma não são observadas no SOC

Tabela 5 (Continua)

Diagnóstico diferencial	Idade	Sexo	Local	Características Radiográficas	Características Histológicas	Tecidos duros	Manejo	Características distintas
Carcinoma intraósseo primário, NOS ¹	Média de idade = 55-60	Masculino > Feminino	Mandíbula > Maxila	Radiolucência mal definida, não-corticada	Ilhas ou pequenos ninhos de epitélio escamoso neoplásico	-	Ressecção Radical	Diagnóstico por exclusão O componente estroma não é esclerosado como SOC
Carcinoma odontogênico de células claras ¹	Média de idade = 53	Feminino > Masculino	Mandíbula > Maxila	Radiolucência mal definida	Células claras e células basalóides periféricas em folhas lobulares, ilhas, trabéculas ou filamentos	Dentinóide está presente em 7% dos casos	Ressecção cirúrgica	Diagnóstico de exclusão Alteração de células claras não é uma característica proeminente no SOC
Metástase na mandíbula ¹⁸	50-60 anos	Masculino > Feminino	Mandíbula > Maxila	Lesões osteolíticas mal definidas	Semelhança histomorfológica com o tumor primário Local mais comum do tumor - Masculino: Pulmão; Feminino: mama Requer estudo imunohistoquímico para confirmar a origem	-	Ressecção cirúrgica	Diagnóstico de exclusão Requer a correlação de achados clínicos, radiológicos e imuno-histoquímico para fazer o diagnóstico

Conclusão

Com base no número limitado de casos, podemos concluir que o SOC é um carcinoma de baixo grau sem potencial metastático que pode ser tratado adequadamente com ressecção local do tumor. No entanto, são necessárias mais informações para determinar o grau definitivo de malignidade. Os autores são de opinião que o SOC deveria ser definido como um carcinoma odontogênico separado, em vez de um carcinoma intraósseo primário.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Odell EW, Koutlas I. Sclerosing odontogenic carcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, Barnes JW, editors. World Health Organization classification of head and neck tumours. WHO/IARC classification of tumours. Fourth edition. Lyon, France: IARC Press; 2017. p. 209–10.
2. Koutlas IG, Allen CM, Warnock GR, Manivel JC. Sclerosing odontogenic carcinoma: a previously unreported variant of a locally aggressive odontogenic neoplasm without apparent metastatic potential. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1613–9.
3. Landwehr D, Allen C. Aggressive odontogenic epithelial neoplasm mimicking metastatic breast carcinoma: sclerosing odontogenic carcinoma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82:206.
4. Koutlas IG, Warnock G, Manivel JC. Intraosseous' sclerosing carcinoma of possible odontogenic origin. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:187.
5. Seyiti P, Feng Y, Gao A, Lin Z, Huang X, Sun G, Zhang L, et al. An extensive sclerosing odontogenic carcinoma in mandible: a case report and literature review. *Dentomaxillofac Radiol*. 2020;49:20190426.
6. O'Connor RC, Khurram SA, Singh T, Jones K. Sclerosing odontogenic carcinoma – what we know so far. *Oral Surg*. 2019;12:133–8.
7. Todorovic E, Berthelet E, O'Connor R, Durham JS, Tran E, Martin M, et al. Sclerosing odontogenic carcinoma with local recurrence: case report and review of literature. *Head Neck Pathol*. 2019;13:371–7.
8. Kataoka T, Fukada K, Okamoto T, Nagashima Y, Ando T. Sclerosing odontogenic carcinoma in the mandible. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2018;30:428–33.
9. Hanisch M, Baumhoer D, Elges S, Fröhlich LF, Kleinheinz J, Jung S. Sclerosing odontogenic carcinoma: current diagnostic and management considerations concerning a most unusual neoplasm. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46:1641–9.
10. Wood A, Young F, Morrison J, Conn BI. Sclerosing odontogenic carcinoma presenting on the hard palate of a 43-year-old female: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122:e204–8.
11. Tan SH, Yeo JF, Kheem Pang BN, Petersson F. An intraosseous sclerosing odontogenic tumor predominantly composed of epithelial cells: relation to (so-called) sclerosing odontogenic carcinoma and epithelial-rich central odontogenic fibroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;118:e119–25.
12. Saxena S, Kumar S, Rawat S, Arun Kumar KV. An indolent swelling of the parasymphiseal area. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116:528–33.
13. Hussain O, Rendon AT, Orr RL, Speight PM. Sclerosing odontogenic carcinoma in the maxilla: a rare primary intraosseous carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116:e283–6.
14. Irié T, Ogawa I, Takata T, Toyosawa S, Saito N, Akiba M, et al. Sclerosing odontogenic carcinoma with benign fibro-osseous lesion of the mandible: an extremely rare case report. *Pathol Int*. 2010;60:694–700.
15. Ide F, Mishima K, Saito I, Kusama K. Diagnostically challenging epithelial odontogenic tumors: a selective review of 7 jawbone lesions. *Head and Neck Pathol*. 2009;3:18–26.
16. Ide F, Kikuchi K, Kusama K. Sclerosing odontogenic carcinoma. *Pathol Int*. 2011;61:259–61.
17. Speight PM, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: odontogenic. *Virchows Arch*. 2018;472:331–9.
18. Barnes L. Metastases to the head and neck: an overview. *Head Neck Pathol*. 2009;3:217–24.
19. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural invasion and perineural tumor spread in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:1109–24.
20. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2006;42:229–39.
21. Premalatha BS, Rao RS, Patil S, Neethi H. Clear cell tumors of the head and neck: an overview. *World J Dent*. 2012;3:344–9.
22. Painter JT, Clayton NP, Herbert RA. Useful immunohistochemical markers of tumor differentiation. *Toxicol Pathol*. 2010;38:131–41.
23. Crivelini MM, de Araújo VC, de Sousa SO, de Araújo NS. Cytokeratins in epithelia of odontogenic neoplasms. *Oral Dis*. 2003;9:1–6.
24. Thway K, Fisher C. Mesenchymal tumors with EWSR1 gene rearrangements. *Surg Pathol Clin*. 2019;12:165–90.
25. Saxena S, Kumar S. Sclerosing odontogenic carcinoma: an enigma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115:840.