

A importância do diagnóstico diferencial entre o Osteossarcoma de baixo grau e a Displasia Fibrosa – revisão de literatura

The importance of differential diagnosis between Low-Grade Osteosarcoma and Fibrous Dysplasia – a literature review

Bruno Ramos Chrcanovic¹
Leandro Napier de Souza²

¹ **Cirurgião-Dentista pela PUC - Minas**
brunochrcanovic@hotmail.com

² **Cirurgião-Dentista pela UFMG, Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial pela ABO-MG, Mestre e Doutor em Estomatologia pela UFMG**
napier@lifecenter.com.br

RESUMO

O osteossarcoma intra-ósseo de baixo grau de malignidade é uma lesão rara que pode se manifestar com aspectos semelhantes aos das lesões fibro-ósseas benignas, como a displasia fibrosa. Devido à possibilidade desta semelhança clínica no início de alguns casos de Osteossarcoma intra-ósseo de baixo grau, torna-se importante ressaltar o diagnóstico diferencial entre estas duas lesões patológicas, com base em uma revisão da literatura sobre este assunto. A necessidade de acompanhamento clínico e radiográfico dos pacientes com diagnóstico inicial de displasia fibrosa é essencial, uma vez que o Osteossarcoma de baixo grau pode, inicialmente, simular o aspecto da displasia fibrosa.

Descritores: Osteossarcoma, Displasia Fibrosa Óssea; Diagnóstico Diferencial.

ABSTRACT

The intraosseous osteosarcoma of low grade of malignancy is a rare lesion that may manifest with features similar to those of benign fibro-osseous lesions such as fibrous dysplasia. Because of the possibility of early clinical similarity of some cases of intraosseous osteosarcoma of low grade, it is important to emphasize the differential diagnosis between these two pathological lesions, based on a review of the literature on this subject. The need for clinical and radiographic follow-up of patients initially diagnosed with fibrous dysplasia is essential, since the low-grade osteosarcoma may initially simulate the appearance of fibrous dysplasia.

Key Words: Osteosarcoma; Fibrous Dysplasia of Bone; Differential Diagnosis.

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O osteossarcoma intra-ósseo de baixo grau (OBG) é considerado uma lesão rara, e é muitas vezes mal diagnosticada como um dos tipos de neoplasias ósseas benignas.¹ Este tipo de lesão foi encontrado em apenas 1% de todos os osteossarcomas registrados nos arquivos do Instituto Rizzoli² e em 1,9% nos arquivos da Clínica Mayo.³ Esta lesão pode ser difícil de reconhecer como sendo maligna de baixo grau. Histologicamente, o OBG pode lembrar um osteossarcoma periférico, displasia fibrosa, ou um fibroma desmoplásico. O OBG possui um prognóstico melhor que o osteossarcoma usual, sendo recomendado a diferenciação das variedades mais malignas dos osteossarcomas intra-ósseos, bem como de outras lesões intra-ósseas benignas, com as quais pode ser confundida facilmente.⁴⁻¹¹ A displasia fibrosa é lesão mais difícil de ser histologicamente distinguida do OBG.^{5,6,12}

Atualmente, o osteossarcoma não é considerado uma única alteração patológica sendo classificada em variedades diferentes, de acordo com as características clínicas, radiográficas e histológicas.⁶

O termo osteossarcoma intra-ósseo de baixo grau refere-se a um osteossarcoma citologicamente bem diferenciado (Border Grade 1 e 2 – gradação de diferenciação de bordas de lesões tumorais), em que as características arquitetônicas assemelham-se à displasia fibrosa, ao fibroma desmoplásico, ou ao osteossarcoma periférico, que se desenvolve fora do osso. O osteossarcoma convencional, entretanto, é de alto grau de malignidade.⁶ Mirra *et al.*² (1989) definiram os OBGs como aquelas variantes do osteossarcoma que demonstram uma anaplasia histológica de baixo grau, bem como um comportamento biológico de baixo grau, com a taxa metastática em torno de 10%. Os OBGs são de origem endóstea e ocorrem principalmente na metáfise de fêmur e tíbia.⁵

Quatro principais subtipos histológicos de OBG intra-medular foram definidos por Mirra *et al.*² (1989): as variantes semelhantes ao (a) osteossarcoma periférico ou displasia fibrosa, ao (b) fibroma não

ossificante, ao (c) osteoblastoma, e ao (d) fibroma condromixóide. Estas designações referem-se às partes histológicas benignas a que estes OBG assemelham-se histologicamente. Dentre estes subtipos, a variante semelhante à displasia fibrosa é a mais comum, com cerca de 50% dos casos.²

Mesmo que a maioria dos osteossarcomas seja de alto grau, torna-se importante o reconhecimento dos osteossarcomas de baixo grau, nas suas formas central (ou intra-ósseo) e superficial (ou justacortical). Este último é denominado de osteossarcoma periférico, tendo um bom prognóstico e sendo diferente do osteossarcoma convencional de alto grau.^{2,4} O osteossarcoma central de baixo grau, mais raro, pode ter características histológicas semelhantes às do periférico, sendo distinguidos pelas diferentes localizações em relação à profundidade no osso.⁶ Apesar da raridade dos OBGs, Kurt *et al.*⁵ (1990) encontraram 80 casos desta lesão relatados na literatura.

O OBG acomete igualmente ambos os sexos, com pico de incidência na terceira década de vida, uma faixa etária mais avançada em relação aos osteossarcomas de alto grau. O OBG possui uma forte predileção por extremidades de ossos longos (cerca de 80%) e diferentemente de lesões convencionais mais agressivas, uma prolongada história pré-mórbida de dor é típica deste tumor.^{1,5,6,8,11}

Aproximadamente 6,5% de todos os osteossarcomas surgem nos maxilares, com idade média de desenvolvimento nos maxilares cerca de uma década a mais que o osteossarcoma de outros ossos. Os sinais e sintomas são basicamente um aumento de volume na região afetada e dor.^{13,14}

As características histológicas do OBG (Figuras 1a e 1b) incluem proliferação de células fusiformes (spindle cells), com produção variada e irregular de osteóide, baixa celularidade, baixa taxa mitótica (menor que quatro mitoses por 10 campos de alta potência), e características citológicas atípicas brandas ou mínimas, identificadas em vários graus.^{6,15} Observa-se, na maioria dos casos, grandes veios de osteóide calcificado irregular

ou veios espalhados de osteóide embebidos em um estroma de colágeno com múltiplos espaços vasculares.⁵ A ausência de uma atipia citológica pronunciada das células e a presença de uma borda tumoral infiltrante são úteis na diferenciação de OBG de lesões ósseas benignas similares de células fusiformes, tais como a displasia fibrosa, cisto ósseo aneurismático com um componente ósseo predominante, fibroma desmoplásico, fibroma,⁶ e osteoblastoma, em casos de presença de osteóide abundante com bordas osteoblásticas.¹⁵

As características radiográficas do OBG são variáveis, sendo que o osso trabeculado pode envolver parte ou todo o tumor. A esclerose é vista na maioria dos casos, envolvendo a borda do tumor com espessura variada. A formação de novo osso periosteal e a extensão para tecido mole geralmente estão ausentes, embora um comportamento mais agressivo seja caracterizado pela perfuração da cortical e reação periosteal com novo osso orientado paralelamente à cortical ou em um padrão radial. Ocasionalmente podem ser observadas áreas de densa mineralização e lobulação.⁸ Andresen *et al.*¹⁶ (2004) identificaram quatro padrões radiográficos para o OBG: (a) lítico com quantidade variada de trabeculação espessa; (b) predominantemente lítico com poucas trabéculas finas e incompletas; (c) densamente esclerótico; e (d) lítico e esclerótico. A diferenciação radiográfica de lesões ósseas benignas líticas é baseado principalmente nas características de agressividade, tais como invasão cortical e formação periosteal de novo osso.¹¹ Cintilogramas ósseos sempre demonstram regiões positivas correspondentes ao tumor ósseo. O osteossarcoma central é sempre fortemente evidenciado por gadolínio em imagem por ressonância magnética.¹¹

Duas lesões ósseas malignas de baixo grau podem simular os achados histológicos do OBG: o osteossarcoma periférico de baixo grau e o fibrossarcoma de baixo grau. Exames radiográficos irão diferenciar o OBG do osteossarcoma periférico devido à diferença de profundidade no osso. O fibrossarcoma de baixo grau, mesmo que seja similar na proliferação de células fusiformes, não possui

a produção óssea e de osteóide característica do osteossarcoma.⁶

Bauer *et al.*¹⁷ (1988) sugeriram a utilização de diagnósticos suplementares, já que uma interpretação subjetiva da histomorfologia do OBG possui suas limitações. A citofotometria quantitativa poderia ser usada para a distinção entre tumores com um conteúdo de DNA normal (diplóide) e aumentado (hiperplóide). Em geral, as lesões benignas são diplóides, ao passo que as lesões malignas podem incluir variantes diplóide e hiperplóide.¹⁸ A análise quantitativa de DNA pode ser usada para diferenciar os osteossarcomas de tumores ósseos benignos em casos de dificuldade de se diferenciar o diagnóstico.¹⁸ O estudo de Bauer *et al.*¹⁷ (1988) demonstrou que a maioria dos osteossarcomas de alto grau eram hiperplóides, enquanto que os tumores ósseos benignos que histologicamente poderiam ser confundidos com osteossarcomas eram diplóides. Entretanto, um conteúdo de DNA diplóide também parece ser característico para osteossarcomas de baixo grau. Portanto, deve ser enfatizado que a determinação ploidíaca não pode ser utilizada para discriminar lesões benignas de todas as malignas, já que muitos tumores histologicamente de baixo grau são diplóides.^{18,19}

Okada *et al.*¹⁰ (2000) sugeriram o uso de coloração por prata para regiões organizadoras nucleares (AgNOR) e exame imunohistoquímico para MIB-1 para auxiliar no diagnóstico diferencial entre estas duas lesões. Eles relataram que pelo fato do número de AgNOR e a positividade do MIB-1 refletirem o grau de atividade nuclear ou citoplasmática, bem como da proliferação celular resultante, poderíamos considerar que um maior número de AgNOR por núcleo e uma maior porcentagem de células positivas a MIB-1 refletiriam a natureza maligna do OBG, podendo ser de grande valor no estabelecimento do diagnóstico.

Se não tratados adequadamente, os OBGs podem recorrer e se transformarem em um osteossarcoma de maior grau.¹¹ Três casos de metástases de OBGs foram relatados, sendo um por Mirra *et al.*² (1989) e dois por Kurt *et al.*⁵ (1990). A transformação de OBG

em osteossarcoma de alto grau na recidiva ocorreu em 15% dos casos no estudo de Dahlin e Unni³ (1986). O curso clínico de casos recorrentes é similar àqueles de osteossarcoma de alto grau, sendo o desenvolvimento de metástases correlacionado com esta transformação.⁵ Portanto, o tratamento com procedimentos cirúrgicos intralesionais ou marginais sempre será seguido por recidiva, fazendo com que a ressecção do tumor com extensas margens de segurança seja considerado o tratamento de escolha. A quimioterapia não é indicada, a menos que ocorra desdiferenciação.^{5,6,8,10,11,20} Um bom controle local está associado com uma excelente sobrevida, sendo que a confusão com processos benignos no osso muitas vezes leva a recorrência local por causa de margens cirúrgicas inadequadas.⁸

Já a displasia fibrosa, clinicamente, tem como o mais comum indicador, uma expansão assintomática da área afetada, sendo na sua maior parte detectada durante as duas primeiras décadas de vida. Alguns casos mais brandos podem passar sem diagnóstico até uma fase mais avançada de vida, mas uma história cuidadosa irá indicar, em muitas vezes, que a lesão foi primeiramente notada durante a primeira ou segunda década de vida. A característica radiográfica típica é de uma opacificação com aparência de “vidro despolido”, embora lesões incipientes possam ser bem radiolúcentes. A lesão não é bem delimitada radiograficamente e se mistura imperceptivelmente com o osso circunjacente. Os dentes na área envolvida não são deslocados e permanecem firmes, com reabsorção radicular sendo raramente encontrada.^{21,22} A destruição cortical é incomum na displasia fibrosa, a menos que uma fratura tenha ocorrido.⁵

Histologicamente, a displasia fibrosa clássica demonstra trabéculas irregulares de osso lamelar imaturo em um estroma celular fibroblástico. As trabéculas ósseas tendem a ser delicadas e não conectadas entre si, assumindo formas curvilíneas, não sendo circundadas por bordas osteóides ou osteoblastos (Figuras 1c e 1d). As lesões craniofaciais tendem a ser mais ossificadas do que as lesões em ossos longos, podendo

sofrer uma maturação progressiva para uma lesão consistindo de osso lamelar num estroma de tecido conjuntivo fibroso moderadamente celular. As trabéculas ósseas nestas lesões maduras tendem a ser paralelas umas às outras.^{21,22}

O tratamento da displasia fibrosa dos maxilares pode ser um grande problema. Embora pequenas lesões, particularmente na mandíbula, se resolvam com ressecção completa, a natureza difusa e o extenso tamanho de muitas lesões, especialmente aquelas do complexo maxilar, impossibilita sua remoção sem procedimentos cirúrgicos extensos. Na maioria dos casos, a lesão tende a estabilizar e praticamente para de crescer quando a maturidade óssea é alcançada. Alguns pacientes com mínima deformidade estética ou funcional podem não precisar de tratamento cirúrgico. Entretanto, uma deformidade estética com problemas psicológicos associados, ou com déficit funcional, podem requerer intervenção cirúrgica no paciente mais jovem. Isto geralmente significa uma osteoplastia com redução da lesão para um contorno e volume aceitáveis sem objetivar a sua completa remoção. Embora este tipo de procedimento possa resultar em um bom resultado cosmético, pode acontecer um lento e contínuo aumento volumétrico da lesão. Devido a este fato, é importante que seja realizado um longo acompanhamento clínico de pacientes jovens que tenham sido submetidos a procedimentos de plastia óssea com finalidades estéticas. Este aumento de volume da lesão é mais comum em pacientes mais jovens, sugerindo que a intervenção cirúrgica deva ser atrasada o tanto quanto possível.^{21,22}

A transformação maligna na displasia fibrosa, geralmente para um osteossarcoma, é rara, com incidência estimada em 0,4% a 6,7%.²³ Numa revisão feita por Ebata *et al.*²⁴ (1992), 60,7% dos 89 casos encontrados de degenerações malignas ocorridas em displasia fibrosa eram de osteossarcomas. A maioria dos casos foi observada em pacientes que receberam radioterapia prévia para displasia fibrosa, embora hajam alguns casos relatados de mudança sarcomatosa espontânea.^{25,26} Doganavsargil *et al.*²⁷ (2008)

relataram um caso de osteosarcoma secundário surgindo em uma lesão de displasia fibrosa. O uso de radioterapia para displasia fibrosa é contra-indicado, pois aumenta o risco de sarcoma ósseo pós-irradiação.^{21,22}

Do ponto de vista de diagnóstico diferencial, a distinção do OBG da displasia fibrosa representa o problema mais importante. Ocasionalmente, durante um exame histológico de uma pequena amostra de biópsia ou amostra de biópsia de aspiração por agulha fina, o diagnóstico diferencial entre displasia fibrosa e OBG pode ser difícil ou mesmo impossível de se fazer. Entretanto, Kurt *et al.*⁵ (1990) afirmam que ao exame radiográfico a displasia fibrosa nunca possui a aparência de malignidade, enquanto o OBG pode parecer benigno. No entanto, a displasia fibrosa nunca demonstra as características infiltrativas de uma malignidade.

Se a histologia sugere diagnóstico de displasia fibrosa, mas os exames radiológicos são inconsistentes com esta hipótese, a possibilidade de um OBG deve ser considerada. A invasão da medula óssea amarela e de outras estruturas pré-existentes é a características mais útil na distinção entre o OBG e a displasia fibrosa. A atipia citológica sutil vista no OBG é muito subjetiva para ser confiável. As células neoplásicas no osteossarcoma possuem um longo núcleo fusiforme ao passo que na displasia fibrosa os núcleos são curtos e redondos.⁸ Um diagnóstico preciso de um OBG é baseado no comportamento agressivo da lesão (marginação pobre, destruição da cortical óssea, e invasão do tecido mole) visto microscopicamente ou na radiografia e não nas características histológicas da lesão (celularidade, atipia e mitose).¹⁵ Toyosawa *et al.*²⁸ (2007) demonstraram claramente que a análise imunohistoquímica de osteocalcina e análise de PCR de mutações GNAS (subunidade alpha do gene da proteína G

estimulatório) são métodos úteis na diferenciação entre as duas lesões.

Em geral, uma lesão que se encaixa claramente em uma categoria histológica e clínica diagnóstica deve ser tratada pelos padrões aceitos. O tratamento pode ser um das opções: (a) observação, (b) curetagem, ou (c) ressecção. Se um tratamento conservador for escolhido, um cuidadoso acompanhamento clínico em longo prazo é necessário, para avaliar o comportamento biológico da lesão. As lesões tratadas com cirurgia conservadora que exibem múltiplas ou rápidas recorrências devem ser consideradas para ressecção.²⁹ Quando uma lesão não pode ser definitivamente classificada por causa de microscopia inconclusiva, o tratamento deve ser baseado no comportamento clínico. As lesões que apresentam característica destrutiva, rápido crescimento, dor, parestesia, deslocamento de dentes e reabsorção de raízes devem ser tratadas agressivamente logo de início, ou seja, com ressecção.¹⁷ A necessidade de acompanhamento clínico é óbvia em todas as lesões de OBG, independente do tipo de tratamento realizado, por se tratar de uma neoplasia maligna e, segundo Mardinger *et al.*³⁰ (2001), o prognóstico do OBG estará diretamente relacionado aos seguintes fatores: (a) a principal causa de morte é a recorrência local; (b) metástases ocorrem em um estágio avançado, aproximadamente dois anos após o diagnóstico diferencial, e apenas em até 18% dos pacientes; (c) margens cirúrgicas sem segurança são associadas com baixas taxas de sobrevida apesar do uso de tratamentos coadjuvantes; (d) a dispersão da doença na medula óssea obriga a necessidade de margens cirúrgicas de segurança bem extensas; e (e) a quimioterapia não parece melhorar o prognóstico.

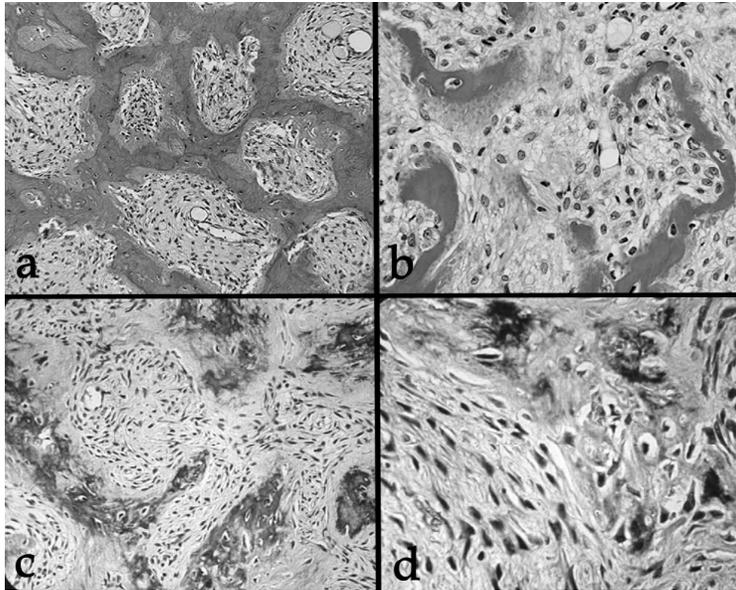


Figura 1. Cortes histológicos corados por H-E revelando em a) Estroma de tecido conjuntivo exibindo células uniformes em tamanho e forma, mas com pouca formação de tecido osteóide irregular (40x); b) Tecido neoplásico consistindo-se de células semelhantes a fibroblastos com atipia discreta e figuras mitóticas ocasionais, permeado por trabéculas ósseas imaturas (100x); c) Tecido conjuntivo fibroso celularizado permeado por trabéculas ósseas imaturas (40x); d) Detalhe do corte anterior, evidenciando-se celularidade do estroma de tecido conjuntivo fibroso e matriz osteóide (100x);

Tabela 1. Comparativo entre a displasia fibrosa e o osteossarcoma de baixo grau.

Características	Displasia Fibrosa	Osteossarcoma de Baixo Grau
Expansão óssea	Assintomática	Maioria assintomática
Invasão de tecido mole	Ausente	Comum
Destruição da cortical óssea	Incomum	Comum
Maior incidência	Duas primeiras décadas de vida	Terceira década de vida
Imagem radiográfica	Opacificação com aparência de vidro despolido (lesões incipientes radiolúcidas). Não é bem delimitada.	Aspecto trabeculado com esclerose. Geralmente bem delimitada
Reabsorção radicular	Rara	Comum
Deslocamento de dentes	Raro	Comum
Mobilidade dentária	Ausente	Comum
Histopatologia	Trabéculas irregulares de osso lamelar imaturo em estroma celular fibroblástico	Veios de osteóide calcificado irregular com proliferação de células fusiformes, baixa celularidade
Mitoses	Ausente	Presente; baixa taxa
Citologia atípica	Ausente	Branda ou mínimas
Borda tumoral infiltrante	Ausente	Presente
Prognóstico	Maioria das lesões cessa crescimento quando a maturidade óssea é alcançada	Depende do tratamento instituído ³⁰
Possibilidade de metástase	Ausente	Presente (rara); comum em lesões recidivantes
Tratamento	Na sua maioria cirúrgico conservador. Pode-se realizar uma ou mais osteoplastias para evitar procedimentos mutilantes	É aconselhável realizar ressecção do tumor com extensa margem de segurança

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A distinção entre um OBG e uma displasia fibrosa não representa somente um interesse acadêmico, podendo haver importantes implicações clínicas. Devido à sua rara ocorrência e difícil diferenciação histológica de outras lesões ósseas, o OBG pode facilmente ser confundido com uma lesão benigna e deste modo ser tratado inadequadamente. O resultado de tal

tratamento inadequado não seria apenas a recidiva da lesão, mas também um aumento no grau histológico do tumor, podendo levar a um osteossarcoma completamente maligno com piora significativa no prognóstico.⁹ Por estes motivos, é necessário que a lesão seja tratada com referência à combinação da história do paciente, com os achados clínicos e radiológicos, conjuntamente com o laudo do exame histopatológico.³¹

REFERÊNCIAS

1. Zhao W, Cure J, Castro CY. Low-grade osteosarcoma of the jaw. *Ann Diagn Pathol.* 2002; 6(6):373-7.
2. Mirra JM, Picci P, Gold RM. Bone tumors: clinical, radiologic and pathologic considerations. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989..
3. Dahlin DC, Unni KK. Bone tumors: General Aspects and Data on 8542 Cases. 4th ed. Springfield: Charles Thomas; 1986..
4. Unni KK, Dahlin DC, McLeod RA, Pritchard DJ. Intraosseous well-differentiated osteosarcoma. *Cancer.* 1977; 40(3):1337-47.
5. Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer.* 1990; 65(6):1418-28.
6. Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, Mercuri M, Picci P, Ruggieri P, *et al.* Osteosarcoma. Low-grade intraosseous-type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. *Cancer.* 1993; 71(2):338-45.
7. Koury ME, Regezi JA, Perrott DH, Kaban LB. "Atypical" fibro-osseous lesions: diagnostic challenges and treatment concepts. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 24(2):162-95.
8. Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, McLeod RA, Unni KK. Low grade central osteogenic sarcoma. A long-term follow-up of 20 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; (322):198-206.
9. Chow LT, Lin J, Yip KM, Kumta SM, Ahuja AT, King WW, *et al.* Chondromyxoid fibroma-like osteosarcoma: a distinct variant of low-grade osteosarcoma. *Histopath.* 1996; 29(5):429-36.
10. Okada K, Nishida J, Morita T, Kakizaki H, Ishikawa A, Hotta T. Low-grade intraosseous osteosarcoma in northern Japan: advantage of AgNOR and MIB-1 staining in differential diagnosis. *Human Pathol.* 2000; 31(6):633-9.
11. Muramatsu K, Hashimoto T, Seto S, Gondo T, Ihara K, Taguchi T. Low-grade central osteosarcoma mimicking fibrous dysplasia: a report of two cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008; 128(1):11-5.
12. Fukunaga M. Low-grade central osteosarcoma of the skull. *Pathol Res Pract.* 2005; 201(2):131-5.
13. Garrington GE, Scofield HH, Cornyn J, Hooker SP. Osteosarcoma of the jaws. Analysis of 56 cases. *Cancer.* 1967; 20(3):377-91.
14. Clark JL, Unni KK, Dahlin DC, Devine KD. Osteosarcoma of the jaw. *Cancer.* 1983; 51(12):2311-6.
15. Raubemheimer EJ, Noffke CE. Low-grade intraosseous osteosarcoma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86(7):82-5.
16. Andresen KJ, Sundaram M, Unni KK, Sim FH. Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. *Skeletal Radiol.* 2004; 33(7):373-9.
17. Bauer HCF, Kreicbergs A, Silfverswärd C, Tribukait B. DNA analysis in the differential diagnosis of osteosarcoma. *Cancer.* 1988; 61(6):2532-40.

18. Barlogie B, Raber MN, Schumann J, Jonson TS, Drewinko B, Swartzendruber DE, *et al.* Flow cytometry in clinical cancer research. *Cancer Res.* 1983; 43(9):3982-97.
19. Mankin HJ, Connor JF, Schiller AL, Perlmutter N, Alho A, McGuire M. Grading of bone tumors by analysis of nuclear DNA content using flow cytometry. *J Bone Joint Surg.* 1985; 67(3):404-13.
20. Kumar A, Varshney MK, Khan SA, Rastogi S, Safaya R. Low grade central osteosarcoma--a diagnostic dilemma. *Joint Bone Spine.* 2008; 75(5):613-5.
21. Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 43(4):249-62.
22. Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51(8):828-35.
23. Yashida S, Ishikawa T, Nagahata H. Osteosarcoma arising in the mandibular fibrous dysplasia of polyostotic type: A case report and a review of the literature. *Jap J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 31:115-20.
24. Ebata K, Usami T, Tohnai I, Kaneda T. Chondrosarcoma and osteosarcoma arising in polyostotic fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(7):761-4.
25. Slow IN, Friedman EW. Osteogenic sarcoma arising in a pre-existing fibrous dysplasia: report of case. *J Oral Surg.* 1971; 29(2):126-9.
26. Yabut SM, Kenan S, Sissons HA. Malignant transformation of fibrous dysplasia. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; (228):281-9.
27. Doganavsargil B, Argin M, Kececi B, Sezak M, Sanli UA, Oztop F. Secondary osteosarcoma arising in fibrous dysplasia, case report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 129(4):439-44.
28. Toyosawa S, Yuki M, Kishino M, Ogawa Y, Ueda T, Murakami S, *et al.* Ossifying fibroma vs fibrous dysplasia of the jaw: molecular and immunological characterization. *Mod Pathol.* 2007; 20(3):389-96.
29. Eversole LR, Leider AS, Nelson K. Ossifying fibroma: a clinicopathologic study of sixty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 1985; 60(5):505-11.
30. Mardinger O, Givol N, Talmi YP, Taicher S. Osteosarcoma of the jaw: The Chaim Sheba Medical Center experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91(4):445-51.
31. Yamashiro M, Komori A. Osteosarcoma mimicking fibrous dysplasia of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 16(1):112-5.