

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CARCINOMA ODONTOGÉNICO DE CÉLULAS CLARAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho submetido por

André José Calvino Nogueira

para a obtenção do grau de Mestre em **Medicina Dentária**

Setembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CARCINOMA ODONTOGÉNICO DE CÉLULAS CLARAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho submetido por **André José Calvinho Nogueira**

grau de Mestre em **Medicina Dentária**

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

Setembro de 2023

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Zagalo, quem eu admiro pelo seu brilhante percurso profissional. Agradeço a oportunidade que me deu por fazer parte deste projeto, e por partilhar o seu conhecimento.

À Egas Moniz, pela oportunidade de estudar e conhecer pessoas que enriquecem a minha vida.

Aos meus pais, que sempre me empurraram para continuar a estudar, sem eles não estaria aqui. Mãe obrigado por tudo, estás sempre ao meu lado com uma bondade, paz e tranquilidade. Ao meu pai pelas diferentes perspetivas para lidar com a vida.

Ao meu irmão, apesar da distância esteve sempre presente.

Aos meus velhos amigos com quem eu caminho junto nesta jornada. Rodrigo, Marcos, Diogo Teixeira, Diogo Oliveira, Hugo, Palindra e um especial obrigado ao meu amigo e explicador Tomás que me ajudou incontáveis vezes durante este período.

Aos meus tios, prima e avó por permanecerem presentes durante estes 5 anos. Obrigado pelo apoio e força contruir o meu caminho e manter-me nele até ao fim.

À minha amiga e colega de box Mariana Cordeiro, foi um prazer trabalhar contigo e partilhar conhecimento e perspetivas de vida.

RESUMO

Em 2018, a população europeia possuía 23.4% de todos os casos de cancro e 20.3% de todas as mortes por cancro a nível mundial, apesar de ter apenas 9% da sua população (Bray et al., 2018).

Também em 2018, o cancro da cabeça e pescoço, foi classificado como o sétimo mais prevalente, entre todos os tipos de cancro (Laura & Chow, 2020).

O cancro oral pode afetar todas as áreas da cavidade oral incluindo a língua, lábios, crista alveolar, mucosa oral e pavimento da boca, estando o prognóstico dependente da localização. No que diz respeito a todos os cancros orais, os que se apresentam no pavimento da boca têm o prognóstico mais reservado pelo seu difícil diagnóstico e elevado risco de recorrência, devido à proximidade com estruturas anatómicas vitais (Candia et al., 2016; Yang et al., 2021).

O tratamento do cancro oral pode ser ressecção cirúrgica com reconstrução imediata após a cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, no entanto o seu uso simultâneo é controverso. A primeira hipótese é a que deve ser adotada maioritariamente (Yang et al., 2021).

As Células Claras (CC) podem ser o resultado de diferentes processos incluindo degeneração de organelos celulares, ou acumulação de substâncias intracelulares, mais frequente a presença de glicogénio, mas por vezes mucopolissacarídeos, mucinas, lípidos ou corpos estranhos (Woods et al., 2017).

Na região da cabeça e pescoço, as CC são encontradas maioritariamente nos tumores das glândulas salivares, mas também podem ser observados em tumores escamosos ou de origem epitelial odontogénica, carcinoma metastático ou primário, lesões melanóticas malignas ou benignas, tumores mesenquimatosos malignos ou benignos (Loyola et al., 2015; Woods et al., 2017).

O diagnóstico deste tumor é complexo, e o facto de não ser comum juntamente à pouca informação existente, leva a que este tumor seja mal diagnosticado. A contribuição da biologia molecular e da histologia é significativa para a realização de um diagnóstico correto (Hadj Saïd et al., 2017).

Palavras-chave: “carcinoma odontogénico de células claras”, “tumor odontogénico de células claras”, “tumor maligno”, “histologia”.

ABSTRACT

In 2018, the European population accounted for 23.4% of all cancer cases and 20.3% of all cancer deaths worldwide, despite having only 9% of its population (Bray et al., 2018).

Also in 2018, head and neck cancer was ranked as the seventh most prevalent among all types of cancer (Laura & Chow, 2020).

Oral cancer can affect all areas of the oral cavity including the tongue, lips, alveolar ridge, oral mucosa and floor of the mouth, with the prognosis depending on the location. Of all oral cancers, those that present in the floor of the mouth have the poorest prognosis due to their difficult diagnosis and high risk of recurrence, due to their proximity to vital anatomical structures (Candia et al., 2016; Yang et al., 2021).

The treatment of oral cancer can be surgical resection with immediate reconstruction after surgery, radiotherapy or chemotherapy, however their simultaneous use is controversial. The first hypothesis is the one that should mostly be adopted (Yang et al., 2021).

Clear Cells (CCs) can be the result of different processes including degeneration of cellular organelles, or accumulation of intracellular substances, most commonly glycogen, but sometimes mucopolysaccharides, mucins, lipids or foreign bodies (Woods et al., 2017).

In the head and neck region, CCs are mostly found in salivary gland tumors, but they can also be seen in squamous tumors or tumors of odontogenic epithelial origin, metastatic or primary carcinoma, malignant or benign melanotic lesions, malignant or benign mesenchymal tumors (Loyola et al., 2015; Woods et al., 2017).

The diagnosis of this tumor is complex, and the fact that it is not common, together with the little information that exists, leads to it being misdiagnosed. The contribution of molecular biology and histology is significant in making a correct diagnosis (Hadj Saïd et al., 2017).

Keywords: "clear cell odontogenic carcinoma", "clear cell odontogenic tumor", "malignant tumor", "histology".

Índice

I. Introdução.....	13
II. Desenvolvimento.....	15
1. Cancro Oral.....	15
1.1 Diagnóstico no cancro oral	16
1.2 Sistema de classificação TNM	18
2. Células claras.....	22
3. Tumores Odontogénicos.....	24
3.1 Etiologia dos Tumores Odontogénicos	24
3.2 Epidemiologia de tumores odontogénicos	25
4. Carcinoma Odontogénico de Células Claras	27
4.1 Apresentação clínica do COCC	27
4.2 Apresentação Radiográfica	28
4.3 Histologia	28
4.4 Diagnóstico Diferencial	30
4.4.1 Características Imunohistoquímicas	30
4.5 Tratamento	33
4.5.1 Utilização de Radioterapia e Quimioterapia para tratamento de COCC	33
4.5.2 Abordagem Cirúrgica	35
5. Apresentação de um caso clínico.....	37
III. Conclusão	39
IV. Referências Bibliográficas	41
V. Anexos.....	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Localizações anatómicas da cavidade oral.....	17
Figura 2: O sistema de níveis para descrever a localização dos gânglios linfáticos no pescoço.....	20
Figura 3: Corte axial TAC MF.....	36
Figura 4: Características histológicas do COCC.....	37

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: <i>Classificação dos tumores malignos UAJCC/TNM</i>	20
Tabela 2: <i>Tipos de lesões e tumores de células claras</i>	23
Tabela 3: <i>Diagnósticos diferenciais do COCC</i>	32

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CC: Célula Clara

CCE: Carcinoma de Células Escamosas

COCC: Carcinoma Odontogénico de Células Claras

HPV: Vírus do Papiloma Humano

NL: Nódulos Linfáticos

RM: Ressonância Magnética

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPG: Ortopantomografia

PET: Tomografia por Emissão de Partículas

TC: Tomografia Computorizada

UICC: Union for International Cancer Control

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Virus

FHIT: Fragile Histidine Triad Diadenosine Triphosphatase

TO: Tumor Odontogénico

TOEC: Tumor Odontogénico Epitelial Calcificante

CK: Citoqueratina

TOCC: Tumor Odontogénico de Células Claras

EWSR 1: EWS RNA Binding Protein 1

ATF 1: Activating Transcription Factor 1

H&E: Hematoxilina ou Eosina

alfa-SMA = Alfa-Actina do Músculo Liso

PTAH: Hematoxilina do Ácido Fosfotungsténico

CEA: Antígeno Carcinoembrionário

GFAP: Proteína Ácida Fibrilar Glial

EMA: Antígeno da Membrana Epitelial

CD: Agrupamento de Diferenciação

PSA: Antígeno Específico da Próstata

HMB-45: Brometo de Homatropinemetilo

ENE: Extensão extraganglionar

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

PAX 8: Paired Box Family Protein 8

I. Introdução

O cancro pode ser o resultado de uma proliferação celular anormal em qualquer uma das células do corpo, pelo que existe elevado número de tipos diferentes de cancro, com distintos comportamentos e resposta ao tratamento. A distinção entre tumores benignos e malignos é a questão mais importante na patologia do cancro. Um tumor é qualquer proliferação celular anormal, que pode ser benigna ou maligna. O tumor benigno permanece na sua localização original, não invadindo o tecido normal circundante nem se espalhando para outras partes do corpo. Enquanto o tumor maligno, por outro lado, tem a capacidade de invadir o tecido normal circundante, bem como de se espalhar por todo o corpo através dos sistemas circulatório ou linfático (metástase). Apenas os tumores malignos são designados por cancros. As principais características que tornam o cancro potencialmente letal são a sua capacidade de invasão e de metastização. Enquanto os tumores benignos podem normalmente ser removidos cirurgicamente. Os tumores malignos são frequentemente impossíveis de remover localmente devido à sua disseminação para locais distantes do corpo (Cooper, 2000).

O cancro da cabeça e do pescoço é a sétima forma mais comum de cancro a nível mundial sendo diagnosticados anualmente 890 000 novos casos e 450 000 mortes, o que corresponde 3% de todos os cancros (Laura & Chow, 2020; Peres et al., 2019).

Estima-se que, a nível mundial, mais de 400 000 novos casos de tumores orais são diagnosticados por ano, dois terços dos quais ocorrem em países asiáticos, como o Sri Lanka, a Indonésia, a Índia, o Paquistão e o Bangladesh. Nestes países, o cancro oral é a neoplasia maligna mais comum, representando mais de 25% de todos os novos casos de cancro anualmente. Segundo (Warnakulasuriya, 2009), em indivíduos com idade superior a 60 anos a incidência de cancro oral é mais elevada, sendo que a idade influencia esta tendência de aumento. Verificou se ainda um aumento em indivíduos com idade inferior a 40 anos.

Todos os tipos de cancro oral requerem uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e tratamento, de acordo com os resultados da pouca investigação científica nesta área (Wong & Wiesenfeld, 2018).

O carcinoma odontogénico de células claras (COCC) é um tumor odontogénico raro, descrito pela primeira vez na década de 1980. A apresentação radiográfica deste tumor é variável, sendo frequentemente confundido com outros tumores odontogénicos malignos. Histologicamente, caracteriza-se por apresentar aglomerados de células claras com citoplasma pálido e diferenciação epitelial, rodeados por estroma fibroso e fibroblastos. O COCC é tradicionalmente tratado com ressecção radical com uma margem ampla (Marinho et al., 2022).

A incidência deste tumor é predominante no sexo feminino numa proporção de aproximadamente 2:1, sendo observado na grande maioria dos casos no final da quinta década de vida, porém pode ocorrer em qualquer idade. Existe uma predileção para a parte anterior da mandíbula e não tem características clínicas que o permita ser distinguido de outras patologias. Os sinais e sintomas mais comuns são desconforto, dor, aumento de volume intraoral, destruição da cortical óssea, mobilidade dentária e deslocamento dentário (Walia et al., 2015).

O COCC, considerado como um tumor odontogénico maligno de alto grau, exige um acompanhamento adequado após o tratamento (Laura & Chow, 2020).

O objetivo desta revisão narrativa é demonstrar que este tipo de lesão apesar da sua raridade é importante ter em conta no diagnóstico diferencial da patologia tumoral da cavidade oral e demonstrar as suas várias características de forma a melhorar o seu diagnóstico por parte do médico dentista.

II. Desenvolvimento

1. Cancro Oral

A cavidade oral é definida como o espaço anatómico que se situa entre um plano coronal imaginário traçado a partir da junção do palato mole e do palato duro, e das papilas circunvaladas da língua até ao vermelhão dos lábios. Existem oito localizações na cavidade oral que são utilizados para classificar o cancro da cavidade oral (lábio, língua (dois terços anteriores), pavimento da boca, mucosa jugal, palato duro, osso alveolar, trígono retromolar e palato mole). Apesar da sua proximidade, estas divisões têm características anatómicas distintas que devem ser tidas em conta no planeamento da terapia oncológica (Montero & Patel, 2015).

O cancro oral é uma neoplasia maligna que pode surgir no lábio, na cavidade oral ou na orofaringe. Este é comumente definido como um carcinoma de células escamosas (CCE), porque na grande maioria dos casos estes têm origem histológica nas células escamosas. Porém muitos outros tumores da cavidade oral têm que ser considerados no possível diagnóstico (Abati et al., 2020; Lingen et al., 2008).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a região do Sudeste Asiático e a região da Europa, apresentam os valores mais críticos. O Sul e o Sudeste Asiático (Sri Lanka, a Indonésia, a Índia, o Paquistão e o Bangladesh), as zonas da Europa Ocidental (França) e Oriental (Hungria, Eslováquia e Eslovénia), a América Latina e as Caraíbas (Brasil, Uruguai e Porto Rico) e as regiões do Pacífico (Papua-Nova Guiné e Melanésia) apresentam uma elevada incidência de cancro oral (Warnakulasuriya, 2009). Sendo que a mortalidade é superior em países em desenvolvimento (Rivera, 2015).

Nas últimas décadas, houve um notável aumento na incidência de cancro labial e da cavidade oral em todo o mundo, afetando principalmente faixas etárias mais jovens de ambos os sexos, com um foco particular no sexo feminino (Du et al., 2020).

Este aumento também se reflete na população portuguesa. De acordo com os dados do Observatório Global de Cancro referentes ao ano de 2020, foram registados 1.103 novos casos e 382 óbitos relacionados a esta doença no país (Global Cancer Observatory, 2020b).

O cancro oral pode ser considerado uma doença com potencial para ser prevenida pois o tabaco e o álcool são ambos os principais fatores de risco e estão presentes em 90% dos casos (Dissanayaka et al., 2012), exercendo um efeito sinérgico (Koontongkaew, 2013).

Os fatores de risco mais comuns para o cancro oral são o consumo excessivo de tabaco (não apenas tabaco de fumar), o consumo de bebidas alcoólicas e a inflamação crónica. Foi verificado um aumento da prevalência de cancro oral e orofaríngeo associado ao HPV (maioritariamente tipo 16), nas últimas décadas, predominantemente numa população mais jovem (Abati et al., 2020). O contributo do microbioma oral, inflamação da mucosa, e o trauma da mucosa oral provocado pelos dentes ou pelas próteses tem vindo a receber uma atenção crescente em diversos artigos científicos (Joseph, 1999; Rivera, 2015; Warnakulasuriya, 2009).

É importante salientar que, frequentemente, os cancros em estágios iniciais são assintomáticos, o que torna a presença de sintomas não necessariamente indicativo de um carcinoma. Este facto muitas vezes leva a diagnósticos tardios, pois o médico dentista pode interpretar os sinais de forma errada, resultando em atrasos no tratamento (Remmerbach et al., 2009). Aproximadamente 50% de todos os cancros quando são diagnosticados encontram-se em estados avançados, sendo que a taxa de sobrevivência após 5 anos é cerca de 40% (Wong & Wiesenfeld, 2018).

1.1 Diagnóstico no cancro oral

O diagnóstico de cancro oral está dependente da obtenção de tecido da lesão, por outras palavras uma biopsia ou citologia. A biopsia deve ser efetuada por um médico cirurgião maxilofacial, uma vez que este tem a oportunidade de realizar um exame completo da cabeça e do pescoço, incluindo medições precisas, palpação da lesão, exame clínico dos nódulos cervicais, registo fotográfico e, em algumas circunstâncias, até obter algumas imagens antes da lesão ser distorcida por alterações da biopsia, particularmente para os tumores iniciais da cavidade oral, onde pode ser difícil determinar o tamanho da lesão (Wong & Wiesenfeld, 2018).

Um componente crítico no diagnóstico do cancro oral é a análise histopatológica por um médico anatomopatologista. Os médicos cirurgiões maxilofaciais envolvidos no tratamento devem ter uma relação próxima com um médico desta especialidade que possua um conhecimento detalhado de patologia oral, uma vez que podem existir diferenças na interpretação de uma biopsia. Além disso, o cirurgião responsável pelo tratamento deve retirar tecido para uma nova biopsia caso o comportamento clínico da lesão não esteja de acordo com o diagnóstico da biopsia inicial (Mahajan et al., 2020).

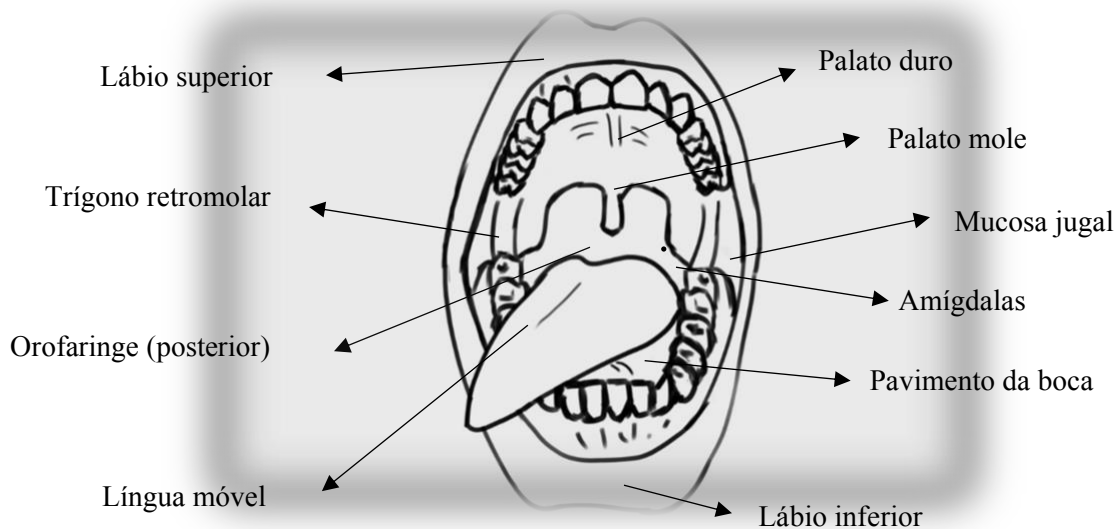


Figura 3: Localizações anatômicas da cavidade oral, (desenho do autor)

Uma vez estabelecido o diagnóstico, devem ser realizados exames radiológicos adequados para o identificar estadiamento radiológico do tumor, ou seja, para avaliar as dimensões do tumor primário e a invasão das estruturas adjacentes, o envolvimento dos nódulos cervicais e a existência de metástases à distância (Wong & Wiesenfeld, 2018).

As modalidades de imagem habitualmente utilizadas na avaliação do cancro oral são a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a ecografia e a tomografia por emissão de positrões (PET) para o estadiamento do cancro. A ortopantomografia (OPG) é útil para avaliar a dentição, bem como a altura da mandíbula, caso seja necessário remover parte da mesma devido ao envolvimento ou à proximidade do tumor. (Wong & Wiesenfeld, 2018).

Para avaliar o cancro oral, são frequentemente utilizados os exames de TC da cabeça, pescoço e tórax como objetivo de verificar a destruição da cortical óssea, potenciais metástases de nódulos cervicais e metástases pulmonares (Mahajan et al., 2020).

A RM do pescoço é uma forma de avaliar a extensão dos tecidos moles do tumor, o grau de infiltração dos vasos e nervos da mandíbula ou maxila (Mahajan et al., 2020).

A ecografia pode ser combinada com uma citologia aspirativa para avaliação histológica de nódulos cervicais suspeitos. Este procedimento pode ser efetuado intraoralmente para tumores acessíveis ou, mais frequentemente, para avaliação dos gânglios cervicais (Wong & Wiesenfeld, 2018).

1.2 Sistema de classificação de Tumores Malignos

O estadiamento TNM é um sistema de classificação de tumores malignos (Shah & Montero, 2018).

Atualmente, as duas organizações criadoras desta classificação (Union for International Cancer Control (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC)) colaboram na atualização da classificação TNM para que esta se mantenha relevante (Shah & Montero, 2018).

Este sistema de classificação é amplamente usado por médicos em todo o mundo para classificar os cancros antes do tratamento (cTMN), após cirurgia (pTMN) e em caso de recorrência (rTMN). O sistema TNM, embora não possua a maior precisão, a sua simplicidade permite que este seja mais adotado que outros sistemas com melhor precisão e consequentemente maior complexidade (Huang & O'Sullivan, 2017; Zanoni et al., 2019).

A aplicação correta deste sistema no diagnóstico é essencial para atingir os seus objetivos que são: auxiliar no planeamento do tratamento, avaliar o prognóstico, analisar os resultados do tratamento e facilitar a partilha de informações entre investigadores e centros de pesquisa (Huang & O'Sullivan, 2017).

Este sistema descreve a extensão anatómica do tumor com base em três fatores, onde cada letra se refere a uma característica específica: "T" para a extensão do tumor primário,

"N" para a ausência ou presença de propagação para os gânglios linfáticos regionais e "M" para a ausência ou presença de metástases à distância (Huang & O'Sullivan, 2017; Shah & Montero, 2018).

Em 2018, foi publicado o Manual do estadiamento de cancro na sua oitava edição aceite pelas entidades AJCC e UICC. Este trouxe alterações relevantes para a avaliação dos cancros de cabeça e pescoço. No que diz respeito aos cancros da cavidade oral, foram incorporadas variáveis nas categorias de estadiamento T e N relativamente à “profundidade de invasão” e “extensão extraganglionar”, respetivamente. Em relação aos cancros orofaríngeos, foi introduzido um sistema de estadiamento T e N, separado para os cancros associados a HPV de alto risco, já por outro lado para os nasofaríngeos foi ampliada a definição da categoria de estadiamento T. Para os tumores da tiroide e cancros de pele não melanoma foram também feitas modificações (Huang & O'Sullivan, 2017; Shah & Montero, 2018; Zaroni et al., 2019).

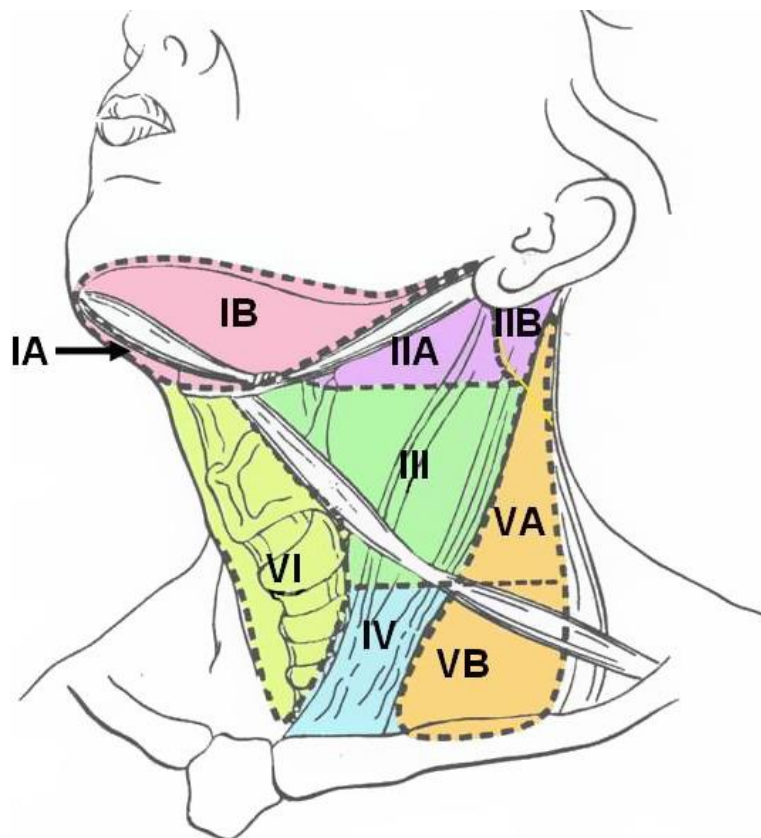


Figura 4: O sistema de níveis para descrever a localização dos gânglios linfáticos no pescoço, adaptado de (Wong & Wiesenfeld, 2018).

Tabela 1: Classificação dos tumores malignos UAJCC/TNM

Definição dos tumores primários (T) para cancro da cavidade oral.	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidências de tumor primário.
TIS	Carcinoma in situ.
T1	Tumor com dimensões ≤ 2 cm e uma profundidade de invasão (PI) ≤ 5 mm.
T2	Tumor com dimensões ≤ 2 cm e uma PI ≤ 10 mm OU Tumor com dimensões ≤ 4 cm e uma PI > 10 mm.
T3	Tumor com dimensões > 4 cm ou com PI > 10 mm.
T4a	(Lábios) Invasão tumoral através da cortical óssea, nervo alveolar inferior, pavimento da boca ou pele (queixo ou nariz);
T4a	(Cavidade oral) Invasão tumoral através da cortical óssea da mandíbula ou seio maxilar ou invade a pele do rosto;
T4b	(Lábios e cavidade oral) Invasão tumoral ao espaço mastigatório, placa pterigoide, base do crânio ou envolve a artéria carótida.

Nota: A erosão superficial solitária no osso ou alvéolo dental por um tumor primário de gengiva não o classifica como tumor T4a.

Nódulos Linfáticos regionais (N)	
NX	Os NL regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase nos nódulos linfáticos (NL) regionais.
N1	Metástase única num NL ipsilateral, com uma dimensão ≤ 3 cm, sem ENG.
N2	Metástase descritas como:
N2a	Metástase a um único NL ipsilateral, com uma dimensão > 3 cm, mas não > 6 cm, sem extensão extraganglionar (ENE);
N2b	Metástase em único ou múltiplas NL ipsilaterais, com uma dimensão > 6 cm, sem ENE.
N2c	Metástase dos NL bilaterais ou contralaterais, com uma dimensão > 6 cm, sem ENE
N3a	Metástase num NL com uma dimensão > 6 cm, sem ENE.
N3b	Metástase única ou múltipla dos NL com ENE

Nota: O ENE é definida como a presença de pele envolvida ou invasão aos tecidos moles com fixação profunda para estruturas musculares adjacentes ou subjacentes, sinais clínicos de envolvimento de nervos. Os nódulos da linha média são considerados como ipsilaterais.

Metástase à distância (M)	
M0	Ausência de metástase à distância.
M1	Metástase à distância.

Estadiamento			
Estádio 0	TIS	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota: Adaptado de (Shah & Montero, 2018)

2. Células claras

As células claras são células epiteliais ou mesenquimatosas com um núcleo distinto e um citoplasma pálido ou claro, estas células estão ligadas tanto a condições fisiológicas como patológicas. As CC fisiológicas podem por vezes dar origem a condições patológicas, tais como quistos odontogênicos de restos da lâmina dentária, melanócitos de melanomas e adipócitos de lipomas e lipossarcomas. Os coilócitos, que são observados nas infeções pelo vírus papiloma humano (HPV), são outro tipo de células claras patológicas. As células claras podem ser encontradas em qualquer tumor benigno ou maligno de origem epitelial, mesenquimal, melanocítica ou hematopoiética, mas são pouco frequentes na cabeça e pescoço (Said-Al-Naief & Klein, 2008). Nos casos em que as células claras predominam, o diagnóstico definitivo é difícil, uma vez que muitos destes tumores possuem características histológicas semelhantes. As alterações focais de células claras podem tornar-se mais extensas com a progressão do tumor ou podem surgir secundariamente (Said-Al-Naief & Klein, 2008). Estas alterações podem tornar o diagnóstico dos tumores de células claras difícil (Premalatha et al., 2012).

Todas as outras lesões odontogênicas contêm áreas com características histológicas típicas das respetivas entidades que ajudam a diferenciá-las, com exceção do COCC que é constituído principalmente por células claras (monofásico). Numerosos estudos demonstraram que a ocorrência de células claras pode ser um sinal de aumento da agressividade do tumor, indicando uma abordagem cirúrgica mais radical (Hadj Saïd et al., 2017).

As células claras estão presentes num grande e diversificado grupo de lesões que podem ser identificados na tabela 2.

Tabela 2: Tipos de lesões e tumores de células claras, adaptado de (Premalatha BR et al. 2012)

<p>Lesões de células claras odontogénicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quistos odontogénicos <ul style="list-style-type: none"> • Quisto gengival do adulto • Quisto lateral periodontal • Quisto odontogénico calcificante de células claras • Tumores odontogénicos <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma odontogénico de células claras • Tumor odontogénico de células fantasma • Tumor odontogénico epitelial calcificante de células claras • Tumores de células claras de glândulas salivares <ul style="list-style-type: none"> • Mioepitelioma de células claras • Oncocitoma de células claras • Carcinoma mucoepidermoide de células claras • Carcinoma mioepitelial-epitelial • Carcinoma hialinizante de células claras • Tumores metastáticos de células claras, de: <ul style="list-style-type: none"> • Rim • Fígado • Tiroide • Próstata • Cólon • Tumores queratinocíticos de células claras <ul style="list-style-type: none"> • Variante de células claras do carcinoma de células escamosas • Variante de células claras do carcinoma de células basais 	<p>Tumores melanocíticos de células claras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nevos de células balonizadas • Melanoma de células balonizadas <p>Tumores ósseos e cartilagosos de células claras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Condrossarcoma de células claras • Osteosarcoma de células claras • Tumores adipócitos • Lipoma • Lipossarcoma <p>Tumores de células claras dos anexos cutâneos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triquilemoma • Acantoma de células claras • Adenoma sebáceo • Carcinoma sebáceo • Siringoma • Espiroadenoma écrino • Hidradenoma de células claras <p>Outras condições de células claras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doenças de armazenamento - Síndrome de <i>Hurler</i> • Coilóquistos • Sarcoma alveolar de partes moles • Paraganglioma
--	--

3. Tumores Odontogénicos

Os tumores odontogénicos (TO) são lesões derivadas de elementos epiteliais, ectomesenquimais e/ou mesenquimais do desenvolvimento dentário, ou seja, tecido odontogénico e são, portanto, exclusivos dos maxilares (Chrysomali et al., 2013; Rajendra Santosh & Ogle, 2020).

3.1 Etiologia dos Tumores Odontogénicos

A mutação genética afeta o ciclo celular, especialmente o ponto de controlo G1-S. Este fator leva à formação de quistos ou tumores. Estudos desenvolvidos sugerem que mutações nos genes da ameloblastina, KRAS, FHIT e P53 estão relacionadas com o desenvolvimento de tumores odontogénicos (Coura et al., 2019; Jukić et al., 2008; Perdigão et al., 2009).

As interações epiteliais-mesenquimatosas entre ameloblastos e odontoblastos desempenham um papel fundamental durante a odontogénese e a comunicação entre estes dois elementos é recíproca através de sinais construtivos (Iacob & Veis, 2006; Jordan & Speight, 2009; Ladeinde et al., 2005).

Os ameloblastos produzem a matriz de esmalte que contém componentes proteicos como amelogeninas e não-amelogeninas (Moradian-Oldak et al., 2006). Amelogeninas são as principais proteínas na matriz extracelular e englobam 90% de toda a matriz extracelular, e têm uma importante função na biomineralização e estrutura do esmalte. Estas proteínas foram repetidamente encontradas no citoplasma das células do epitélio reduzido do esmalte (células reduzidas do órgão do esmalte), do estrato intermédio e do retículo estrelado do órgão do esmalte, bem como na matriz do esmalte (Deutsch et al., 2006).

A expressão de amelogenina em lesões odontogénicas pode ser um sinal de diferenciação de células epiteliais. Assim, a expressão da amelogenina pode ser detetada, o que permite compreender não só a patogénese das lesões, mas também prever o seu comportamento histológico e, conseqüentemente, a sua natureza clínica (Anigol et al., 2014).

A utilização da amelogenina como marcador é muito promissora na previsão do comportamento das lesões odontogénicas. A intensidade da expressão da amelogenina nas lesões odontogénicas é variável e pode explicar a diferenciação das células em diferentes estados do seu percurso nas lesões (Anigol et al., 2014).

A compreensão da etiologia dos tumores odontogénicos ao longo do tempo passou por várias fases. Inicialmente, pensava-se que estavam relacionados com traumatismos, deficiências nutricionais e irritação crónica provocada por cáries dentárias, tendo este conceito mudado ao longo do tempo, uma vez que os estudos demonstraram que os tumores odontogénicos expressam proteínas semelhantes à citoqueratina e à vimentina, semelhantes às do dente em desenvolvimento (Brown & Betz, 2015). Outros estudos relacionam-os com a ausência da camada intermédia do estrato dentário (Jussila & Thesleff, 2012).

Segundo a OMS estes tumores constituem um grupo heterogéneo de lesões com diversas características histopatológicas e manifestações clínicas, o espectro do comportamento biológico destas lesões varia desde proliferações teciduais benignas ou malignas (Siriwardena et al., 2012; Soluk-Tekkesin & Wright, 2022). A manifestação mais comum em pacientes com tumores odontogénicos é o aumento de volume sintomático ou assintomático na cavidade oral, mais especificamente ao redor das peças dentárias. A maioria destes tumores possuem sintomas associados aos dentes ou alterações radiológicas também ao redor dos dentes (Rajendra Santosh & Ogle, 2020).

3.2 Epidemiologia de tumores odontogénicos

Os tumores odontogénicos representam uma pequena percentagem das lesões orais e maxilofaciais, do qual a taxa de incidência e de prevalência destes tumores variaram entre países. Os tumores odontogénicos foram identificados em 2-5% de todas as lesões orais observadas na América do Sul, América do Norte e Europa (Koivisto et al., 2012; Osterne et al., 2011).

No entanto, os tumores odontogénicos foram observados com uma maior percentagem em estudos realizados em África e na Ásia, representando até 8,9% de todos os tumores orais (Jing et al., 2007; Mamabolo et al., 2011; Siriwardena et al., 2012).

4. Carcinoma Odontogénico de Células Claras

O Carcinoma odontogénico de células claras (COCC), antes conhecido como tumor odontogénico de células claras (TOCC) ou ameloblastoma de células claras (ACC), é um tumor intraósseo raro dos maxilares (Moro et al., 2021).

O carcinoma odontogénico de células claras (COCC) é classificado como um tumor odontogénico maligno raro, descrito pela primeira vez por (Hansen et al., 1985), anteriormente conhecido como tumor odontogénico de células claras, um tumor benigno localmente agressivo na classificação da OMS de 1992, foi renomeado na revisão da classificação de 2005, com base na sua capacidade de malignização, por ter um comportamento agressivo, capacidade para recidivar e de metastatizar nos nódulos linfáticos mais próximos e também à distância. Foi então classificado como um tumor maligno com o nome de carcinoma odontogénico de células claras (Loyola et al., 2015). Na classificação de 2017 e na mais recente, em 2022 a classificação não foi alterada (Soluk-Tekkesin & Wright, 2022).

4.1 Apresentação clínica do COCC

O COCC tem uma maior predisposição para o sexo feminino a partir da segunda metade da quinta década de vida e a sua localização mais comum localiza-se na mandíbula. Na mandíbula as áreas que parecem ser mais afetadas são o corpo, a área anterior (sínfise), seguido da posterior. Na maxila a área mais afetada é a posterior (Siriwardena et al., 2004).

O COCC não é clinicamente específico. O facto deste tumor poder ser assintomático durante meses aumenta a probabilidade de este ser diagnosticado tardiamente, levando a um prognóstico reservado. Com a evolução do tumor podem vir a existir diversos sintomas. (Kwon et al., 2015).

Segundo a evidência científica não existe consenso em relação á sua apresentação clínica, mas segundo vários autores os sintomas mais frequentes são: o aumento de volume, mobilidade dentária e a presença dor. Outros sintomas que foram observados com menos

frequência foram parestesia, reabsorções dentárias, ulceração, hemorragia e linfadenopatia (Desai et al., 2022; Hadj Saïd et al., 2017; Labrador et al., 2021; Ullah et al., 2022).

Estão descritos na literatura três tipos de COCC, um com padrão monofásico com elevada prevalência de células claras, outro com padrão bifásico onde são encontrados ilhéus de células claras entre células com o citoplasma mais eosinofílico, e um padrão ameloblastico onde se encontram predominantemente células cilíndricas com diferenciação ameloblasticas na periferia do lóbulo do tumor (Ebert et al., 2005; Hadj Saïd et al., 2017; Krishnamurthy et al., 2014).

4.2 Apresentação Radiográfica

Nos exames radiográficos do COCC a aparência radiológica é normalmente caracterizada por uma radiotransparência mal definida nos maxilares com potencial para reabsorção dentária, porém também pode apresentar-se numa radiotranparência bem definida, unilocular e multilocular (Breik et al., 2021; Hadj Saïd et al., 2017).

As características radiográficas do COCC estão pouco descritas na literatura e têm sido relatadas como tendo características semelhantes aos de tumores odontogênicos e não odontogênicos malignos. Com base na literatura, ainda não existe informação suficiente para um consenso na definição de uma caraterística radiográfica típica que distinga o COCC de outras lesões osteolíticas dos maxilares (Loyola et al., 2015).

4.3 Histologia

A caraterística histológica mais comum é um tumor bifásico caracterizado por aglomerados de células claras e cordões irregulares de células basais com citoplasma eosinofílico escasso no meio de um estroma fibroso (Loyola et al., 2015). Ocasionalmente, estes dois tipos de células coexistem num tumor que frequentemente produz um aspeto glomerular (Chera et al., 2008; Dahiya et al., 2002; Jain et al., 2016; Kumar et al., 2002). Tipicamente, as células claras ocupam as áreas centrais das ilhas tumorais e as células

eosinofílicas compreendem à camada periférica de células. A segunda variante é representada por ilhas que mostram apenas células claras, enquanto a terceira, e menos comum, variante é composta por ilhas de células claras centrais com células tipo ameloblastoma ao redor na periferia (Harbhajanka et al., 2015).

Foi referido que as células claras resultam da acumulação citoplasmática de água, glicogénio, muco-polissacáridos, mucina e lípidos, artefactos de fixação ou escassez de organelos celulares, filamentos intermédios, ou outro material que não é corado pela hematoxilina ou eosina (H&E) (Loyola et al., 2015; Woods et al., 2017).

A presença de células claras nos tumores odontogénicos pode dever-se ao facto de, durante o desenvolvimento do dente, a cavidade oral primitiva ser revestida por ectoderme, que consiste numa camada basal de células cúbicas a células colunares baixas e uma camada superficial de células escamosas achatadas (Labrador et al., 2021). O citoplasma destas células é rico em glicogénio, o que lhes dá uma aparência vazia (célula clara). As células claras são consideradas como a característica típica dos remanescentes celulares do estomódio e da lâmina dentária que resultam da acumulação de glicogénio (Rajendra Santosh & Ogle, 2020). (Eversole et al., 1995) através de uma avaliação estrutural e histológica, consideraram a origem odontogénica com características semelhantes às do órgão do esmalte em desenvolvimento de ameloblastos pré-secretóres. Por esta razão, o COCC deve ser distinguido de outras neoplasias de células claras odontogénicas e não odontogénicas.

Em primeiro lugar, as lesões metastáticas devem ser excluídas com especial atenção para o carcinoma de células renais, dado que este parece ser o carcinoma de células claras metastático mais comum para os maxilares (Jain et al., 2016). As características estruturais do carcinoma de células renais são diferentes e consistem, na maioria das vezes, em ninhos de células claras bem compactados, rodeadas por núcleos vasculares dilatados de tecido conjuntivo. Além disso, o carcinoma de células renais metastático tem um fenótipo imunohistoquímico significativamente diferente onde o PAX 8 é particularmente útil (Ozcan et al., 2011; Truong & Shen, 2011).

Alguns melanomas têm um componente significativo de células claras, mas estes raramente formam metástases para os maxilares (de Souza Vieira et al., 2021). Uma variedade de distintos tumores odontogénicos tem um número variável de células claras,

sobretudo o tumor odontogênico epitelial calcificante (Jain et al., 2016; Said-Al-Naief & Klein, 2008).

4.4 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico de COCC é muito complexo pela sua raridade e a consequente falta de informação. Existe uma grande necessidade de realçar o seu comportamento e as suas características (Goldenberg et al., 2004).

Para a distinção do COCC de outras neoplasias malignas dos maxilares, é necessário um estudo das suas características histológicas e imunohistoquímicas (Kumamoto, 2006; Priya et al., 2018). Como já foi mencionado anteriormente o COCC apresenta três variantes histológicas, uma monofásica, outra bifásica e por último uma ameloblástica (Li et al., 2001).

O seu diagnóstico diferencial inclui o carcinoma com metástases, tumor escamoso odontogênico, ameloblastoma, tumor odontogênico epitelial calcificante, melanoma mucoso, carcinoma mucoepidermoide, mioepitelioma, adenoma pleomórfico, carcinoma de células acínicas, adenocarcinomas e tumores de células claras com origem odontogênica (Hadj Saïd et al., 2017; Skalova et al., 2022).

4.4.1 Características Imunohistoquímicas

Como referido anteriormente as células claras são uma característica crucial no diagnóstico do COCC, porém também são observadas em muitos outros tumores, sendo necessária uma análise imunohistoquímica para confirmar o diagnóstico. As citoqueratinas, tais como CK5, CK6, CK8, CK13, CK14, CK18, CK19, CK20, AE1/AE2, p63 e o antigénio da membrana epitelial (EMA), são frequentemente detetados nos COCC. Além disso, a coloração de S-100, HMB-45, mucicarmin, vermelho congo, desmina, SMA, CD31, CD45 e GFAP para COCC é tipicamente negativa (Guastaldi et al., 2019; Liu et al., 2020).

Recentemente, estudos genéticos microrray de análise de ADN forneceram uma base genética para o diagnóstico, com 83,3% dos casos de COCC exibindo uma translocação do

gene EWS RNA-binding protein 1 (EWSR1), comumente com o fator de transcrição ativador 1 (ATF1) (Antonescu et al., 2011; Breik et al., 2021; Nojima et al., 2022; Tanguay & Weinreb, 2013). No entanto, tal rearranjo também é observado no carcinoma de células claras das glândulas salivares menor, em particular o carcinoma células claras hialinizante (CCCH), o que demonstra a necessidade da utilização conjunta de imunohistoquímica, com o exame clínicas e radiológico (Owosho et al., 2021; Santana et al., 2020). A evidencia mais recente sugere que o COCC pode ser homólogo ósseo do CCCH, com base em estudos efetuados envolvendo translocação cromossomal do EWSR1 em ambas as lesões (Antonescu et al., 2011; Nojima et al., 2022).

Como se verifica na **Tabela 3**, os tumores incluídos no diagnóstico diferencial do COCC com semelhanças no perfil imunohistoquímico são variantes de células claras de tumores odontogénicos epiteliais calcificantes (TOECCC), CCCH, carcinoma ameloblástico, carcinoma mucoepidermóide de células claras intraósseo (CMECC), carcinoma de células acínicas, variante intraóssea de melanoma e tumores metastáticos de origem renal, da tireoide e da próstata (Ullah et al., 2022).

A coloração imunohistoquímica e as características histopatológicas complementares são cruciais para distinguir os COCCs destes diagnósticos. O ameloblastoma de células claras e o tumor de Pindborg estão incluídos no diagnóstico diferencial de origem odontogénica. Na histologia, células colunares altas periféricas com paliçada e polaridade nuclear inversa, bem como resultados imunohistoquímicos positivos para calretinina e CK19, são características do ameloblastoma de células claras. Quando corado com vermelho Congo e visualizado sob luz polarizada, TOECCC exibe coloração verde-maçã devido a depósitos de amiloide no estroma e anéis concêntricos calcificados (anéis de Liesegang) (Ullah et al., 2022).

A ausência de características distintivas adicionais observadas noutros diagnósticos diferenciais nestes casos torna o COCC o diagnóstico mais provável (Ullah et al., 2022; Upadhyay et al., 2019).

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais do COCC, adaptado de (Ullah et al., 2022)

Diagnósticos diferenciais de COCC	
Diagnóstico diferencial	Características distintivas
Origem odontogênica	
Ameloblastoma de células claras	Células claras em paliçada e células colunares com diferenciação tipo ameloblasto na histologia Imunopositivo para calretinina, CK8, CK13, CK19
Tumor odontogênico epitelial calcificante de células claras	Calcificações de Liesegang e depósitos amilóides na histologia com birrefringência verde-maçã na coloração Congored
Origem glândulas salivares	
Carcinoma mucoepidermoide	Citoplasma espumoso basófilo pálido na histologia Coloração positiva para azul de alciano, mucicarmin e mucina Imunopositivo para CK19
Carcinoma mioepitelial	Imunopositivo para S100, alfa SMA, calponina, vimentina
Carcinoma de células acínicas	Grânulos basófilos dispersos na histologia Positivo para coloração PTAH Imunopositivo para S-100, pancitoqueratina, vimentina, CEA, GFAP
Carcinoma de células claras hialinizante	Paliçada periférica e hialinização do estroma na histologia Imunopositivo para pancitoqueratina e EMA
Origem metastática	
Carcinoma de células renais	Imunopositivo para CD10 e PAX8
Carcinoma da tireoide	Imunopositivo para TTF-1, tiroglobulina
Carcinoma da próstata	Aumento do PSA sérico
Origem melanótica	
Melanoma amelanótico	Imunopositivo para a coloração de Masson-Fontana, melan A e HMB-45

CK = citoqueratina, alfa-SMA = alfa-actina do músculo liso, PTAH = hematoxilina do ácido fosfotungsténico, CEA = antígeno carcinoembrionário, GFAP = proteína ácida fibrilar glial, PAX8 = gene de caixa emparelhada 8, EMA = antígeno da membrana epitelial, CD = agrupamento de diferenciação, PSA = antígeno específico da próstata, HMB-45 = brometo de homatropinemetilo

4.5 Tratamento

A excisão cirúrgica com margens de segurança permanece o gold standard para o tratamento de lesões predominantemente de células claras (Datar et al., 2017; Hadj Saïd et al., 2017; Loyola et al., 2015). A cirurgia deve ser planejada e efetuada virtualmente devido à sua complexidade. O principal objetivo do planejamento virtual é obter resultados pós-operatórios mais previsíveis e precisos, uma vez que as cirurgias podem ser realizadas virtualmente múltiplas vezes. Também permite uma melhor percepção do tamanho da lesão, margem necessária e a localização das guias (Azarmehr et al., 2017; Bell, 2010; Levine et al., 2012).

A incidência de recidiva e metástases corresponde a cerca de 41% e 31-34%, respectivamente, das quais, a maioria surge nos pulmões. (Kalsi et al., 2014; Kim et al., 2014; Ordioni et al., 2017). Como já foi referido, a excisão cirúrgica com margens cirúrgicas de segurança é o gold standard, conseqüentemente, os procedimentos conservadores, como a enucleação ou a ressecção marginal, estão totalmente contraindicados devido à sua capacidade de recidivar (Sun et al., 2022). A ressecção inadequada com margens positivas é o principal fator para a doença recidivar e para o aparecimento de metástases. Nestes casos, recomenda-se a obtenção de margens livres para aumentar a sobrevivência a longo prazo (Yang et al., 2021).

4.5.1 Utilização de Radioterapia e Quimioterapia para tratamento de COCC

Antes de iniciar a radioterapia é necessária uma avaliação por parte do médico dentista, para este efetuar os tratamentos necessário (exodontias, restaurações, endodontias, entre outros) com o objetivo de evitar a realização de cirurgias invasivas em tecido ósseo irradiado, pois aumenta o risco de osteoradionecrose (ORN) (Bhandari et al., 2022; Petrovic et al., 2018). A ORN ocorre devido ao dano sofrido nos vasos sanguíneos endósseos no osso irradiado e nos tecidos circundantes pela incidência da radiação ionizante, o que leva a hipoxia e conseqüentemente danos irreversíveis no osso (Petrovic et al., 2018). Verificou-se

que uma dose superior a 60 Gy está associado a um risco aumentado de ORN (Gomez et al., 2011; Reuther et al., 2003).

A radioterapia (RT) apresenta diversos efeitos adversos como mucosite rádica oral, dor oral, disfagia oral, xerostomia, infeções periodontais e fúngicas (Carneiro-Neto et al., 2017).

A terapia por feixe de prótons (PBRT) e a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) são dois métodos de administração de radiação que administram doses precisas na área alvo, minimizando a administração de doses excessivas nos tecidos saudáveis próximos (Chambers B61a et al., 1995; Romesser et al., 2016).

Quando a cirurgia ressetiva não é uma opção para o tratamento de tumores, a quimioterapia demonstrou ser superior à radioterapia. Também demonstrou ser eficaz nos casos em que era impossível obter margens cirúrgicas positivas para a remoção do tumor, reduzindo a recorrência de tumores previamente removidos (Ojeda et al., 2020; Petrovic et al., 2018).

É ainda necessário ter especial atenção aos pacientes com patologia renal a realizar QT, pois a cisplatina (fármaco utilizado para a QT de cabeça e pescoço) é metabolizado pelos rins. Nestes casos a dose deve ser ajustada (Montero & Patel, 2015; Owosho et al., 2016).

Diversos autores referiram que radioterapia adjuvante pode beneficiar os doentes com invasão perineural ou vascular, erosão cortical ou margens inadequadas, mas ainda não existem dados suficientes para apoiar esta indicação (Datar et al., 2017; Kalsi et al., 2014; Loyola et al., 2015).

Na revisão de (Hadj Saïd et al., 2017), 21,6% dos doentes com COCC (vinte) receberam tratamento de radioterapia, no entanto, ainda são necessários resultados a longo prazo para definir a validade deste tratamento, não tendo sido descrita ainda qual a dose utilizada.

4.5.2 Abordagem Cirúrgica

A remoção completa é essencial para o tratamento cirúrgico de qualquer cancro. Após a confirmação do diagnóstico por TC e RM, é necessário confirmar o tamanho e a profundidade do tumor, bem como estabelecer o intervalo de ressecção, selecionando uma margem positiva de 1 a 1,5 cm. As estruturas anatómicas adjacentes devem ser avaliadas antes de se determinar a extensão da ressecção, sendo crucial a realização de uma avaliação pré-operatória minuciosa para garantir a preservação destas estruturas (Yang et al., 2021).

Devido às implicações funcionais e estéticas do tratamento de tumores nesta região, a gestão dos cancros da cavidade oral é complexa. A respiração, a fala, a deglutição, a visão, o olfato, o paladar, a mastigação e a função dos maxilares são apenas algumas das funções críticas da cabeça e do pescoço que podem ser afetadas, temporária ou permanentemente, pelo tumor ou pelo seu tratamento (Wallace et al., 2010). Além disso, a nossa estética facial e dentária é importante para a forma como somos vistos pelos outros, a autoestima pode ser afetada negativamente pelo tumor e/ou pelo seu tratamento (Wong & Wiesenfeld, 2018). Pelas razões atrás mencionadas, quando é realizada uma cirurgia onde é “removido” uma porção significativa de osso (por exemplo mandibulectomia) é necessário reconstruir a porção removida para devolver o volume e a função aos tecidos moles, bem como suporte para implantes dentários intraósseos (Petrovic et al., 2018).

A reconstrução com um retalho livre com fíbula pode ser considerada para restaurar a continuidade da mandíbula após uma mandibulectomia segmentar. É de acrescentar ainda que existe altura e espessura suficiente para a reabilitação com implantes dentários intraósseos (Wallace et al., 2010).

Para os pacientes que foram submetidos a uma maxilectomia, os implantes craniofaciais ou maxilofaciais podem ser uma opção para auxiliar a reter uma prótese. No entanto, estes implantes são frequentemente colocados em diferentes ossos, como o zigomático (Rosenstein & Dym, 2020).

A dissecação dos gânglios linfáticos deve ser efetuada se a invasão dos gânglios for confirmada. A recomendação geral é efetuar pelo menos a dissecação de nível I, que é o mais frequentemente afetado (Loyola et al., 2015).

Devido ao facto de o COCC ser um tumor agressivo com elevada ocorrência de metástases, tanto o acompanhamento como o tratamento devem ser direccionados para a sua prevenção e rápida identificação. Tal como outras doenças oncológicas, sugere-se um acompanhamento a longo prazo (Lucía Gómez et al., 2020).

5. Apresentação de um caso clínico

Doente sexo masculino, 63 anos de raça caucasiana, com antecedentes de HTA e dislipidemia controlada. Referenciado por história de nódulo mentoniano com 3 meses de evolução, imagiologicamente compatível com lesão expansiva na região mentoniana sem invasão do nervo alveolar inferior. À observação, apresentava nódulo de consistência pétreo na região incisiva inferior, sem adenopatias cervicais palpáveis.

Foi realizada biopsia incisional que revelou as hipóteses diagnósticas de carcinoma intraósseo vs metástase. Foi solicitada PET, onde foi observada lesão mandibular, a nível mentoniano, com padrão metabólico sugestivo de malignidade e gânglios latero-cervicais esquerdos, no nível II, com captação ligeira. A TAC-MF relatou lesão lítica na crista alveolar da região da sínfise e parassínfise mandibular, com envolvimento das raízes dentárias, erosão da cortical lingual da crista alveolar desde o dente 3.4 ao 4.3, numa extensão aproximada de 20 mm e erosões da sua cortical vestibular desde o 3.3 ao 4.3, estando associada a ligeiro componente de partes moles, captante na região do rebordo lingual adjacente (*Figura 3*). Sem envolvimento do pavimento oral, dos músculos da língua nem da sua face ventral. Sem compromisso dos forames mentonianos, nem dos canais alveolares inferiores, nem sinais de disseminação perineural ao longo do nervo V3 (trigémio ramo mandibular). Sem documentação de adenopatias laterocervicais nem retrofaríngeas.



Figura 3: Corte axial TAC MF - Lesão osteolítica de 3.4 a 4.3, com erosão da cortical lingual e vestibular

Sob anestesia geral e intubação naso-traqueal, foi submetido a lip split, cervicotomia esquerda, esvaziamento ganglionar cervical esquerdo níveis I-III e V com sacrifício dos vasos faciais e veia jugular anterior. Mandibulectomia marginal do dente 3.5 a 4.5, com sacrifício dos nervos alveolares inferiores bilateralmente.

O exame anatomopatológico da peça operatória revelou Carcinoma Odontogênico de Células Claras, infiltrativo, de baixo grau, sem invasão linfovascular e perineural. Os gânglios linfáticos latero-cervical esquerdos, níveis I a V, não apresentavam metástases. (Figura 4)

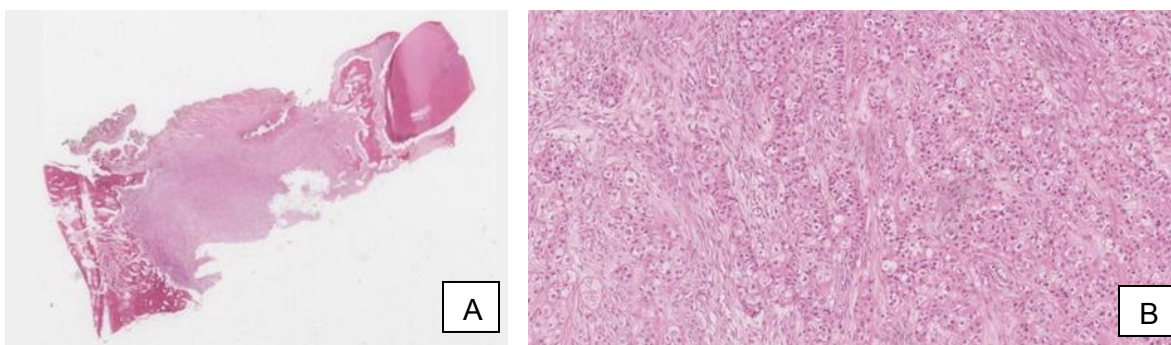


Figura 4: Características histológicas do COCC A- Infiltração de células neoplásicas no trabeculado ósseo (H&E, 40x); B – Células dispostas em trabéculas e ninhos com pleomorfismo nuclear e citoplasma claro (H&E, 100X)

Em reavaliação de 6 meses de pós-operatório, não foram observados sinais de recidiva local, clínicos nem imagiológicos.

III. Conclusão

O cancro da cavidade oral é uma doença com elevada taxa de mortalidade, em particular em países em desenvolvimento.

A prevenção através da educação sobre a cessação tabágica e o consumo álcool é fundamental, pois são os principais fatores de risco no aparecimento de neoplasias orais. A deteção, o encaminhamento precoce de lesões pré-malignas e de cancros orais, a vigilância contínua, o acompanhamento médico e a preservação dos hábitos de saúde oral, são apenas alguns dos muitos papéis do médico dentista na gestão do cancro oral. As suspeitas de lesão devem ser encaminhadas para um médico especialista de forma célere devido à forte relação entre a progressão da doença e consequente mortalidade.

É importante mencionar que os tumores odontogénicos exibem padrões clínicos, comportamentos, aparências radiográficas e características histológicas distintas tornando possível a correlação entre a clinicopatologia e o diagnóstico. Além disso, o médico dentista deve possuir conhecimentos na área da patologia oral de forma a ser capaz de interpretar as manifestações clínicas e radiográficas destes tumores.

O COCC é um tumor odontogénico maligno com um comportamento agressivo, apesar de raro este tumor deve ser considerado no diagnóstico diferencial dos maxilares de células claras.

Estudos demonstram que a avaliação histopatogénica e imunohistoquímica é fundamental no diagnóstico do COCC. A análise genética pode ser um importante contributo como meio de diagnóstico visto que, o exame indica-nos que a translocação do gene EWSR1 com o fator (ATF1) está presente na grande maioria dos casos.

A intervenção cirúrgica mais adequada para este tipo de tumor é a excisão cirúrgica com margens de segurança devido ao seu elevado potencial para recidivar. Porém, a utilização de radioterapia adjuvante pode ser uma útil ferramenta para casos em que não é possível a obtenção de margens livres na cirurgia. É necessário um maior número de estudos o que por sua vez também é difícil pela raridade do COCC.

Neste tipo de casos é necessário a realização de um follow-up regular de longa duração, devido ao potencial de recidiva do COCC.

O facto de existir uma menor preocupação e uma desvalorização por parte da população no que toca aos cuidados de saúde oral, leva a que esta não procure atenção médica com urgência na presença de manifestações anómalas nas estruturas da cavidade oral. Isto leva a um possível diagnóstico tardio e conseqüentemente com pior prognóstico.

O médico dentista por possuir maior contato com a cavidade oral, vai permitir estabelecer um fio condutor de forma a criar um alerta durante a deteção de um sinal anómalo na cavidade oral, tendo este que informar o paciente da presente situação e qual o procedimento a adotar, seja ele na realização de um follow-up, ou na realização de exames complementares, ou no encaminhamento do caso para um colega da especialidade.

IV. Referências Bibliográficas

- Abati, S., Bramati, C., Bondi, S., Lissoni, A., & Trimarchi, M. (2020). Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 17, Issue 24, pp. 1–14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
- Anigol, P., Kamath, V., Satelur, K., Anand, N., & Yerlagudda, K. (2014). Amelogenin in odontogenic cysts and tumors: An immunohistochemical study. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 172. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.154822>
- Antonescu, C. R., Katabi, N., Zhang, L., Sung, Y. S., Seethala, R. R., Jordan, R. C., Perez-Ordoñez, B., Have, C., Asa, S. L., Leong, I. T., Bradley, G., Klieb, H., & Weinreb, I. (2011). EWSR1-ATF1 fusion is a novel and consistent finding in hyalinizing clear-cell carcinoma of salivary gland. *Genes Chromosomes and Cancer*, 50(7), 559–570. <https://doi.org/10.1002/gcc.20881>
- Azarmehr, I., Stokbro, K., Bell, R. B., & Thygesen, T. (2017). Surgical Navigation: A Systematic Review of Indications, Treatments, and Outcomes in Oral and Maxillofacial Surgery. In *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 75, Issue 9, pp. 1987–2005). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.004>
- Bell, R. B. (2010). Computer Planning and Intraoperative Navigation in Cranio-Maxillofacial Surgery. In *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* (Vol. 22, Issue 1, pp. 135–156). <https://doi.org/10.1016/j.coms.2009.10.010>
- Bhandari, S., Soni, B. W., Jamwal, A., & Ghoshal, S. (2022). Oral and dental care before radiotherapy: Guidelines and development of a time-bound protocol. In *Indian Journal of Cancer* (Vol. 59, Issue 2, pp. 159–169). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_871_20
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- Breik, O., Higginson, J., Al-Ajami, A. K., Mohamed, A., Martin, T., & Amel-Kashipaz, R. (2021). Clear Cell Odontogenic Carcinoma: First Report of Novel EWSR1–CREM Fusion Gene in Case of Long-Term Misdiagnosis. *Head and Neck Pathology*, 15(4), 1391–1398. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01302-y>
- Brown, N. A., & Betz, B. L. (2015). Ameloblastoma: A Review of Recent Molecular Pathogenetic Discoveries. *Biomarkers in Cancer*, 7s2, BIC.S29329. <https://doi.org/10.4137/bic.s29329>
- Candia, J., Fernandez, A., & Kraemer, K. (2016). Supervivencia y mortalidad por cáncer oral según localización anatómica. Revisión narrativa. In *Journal of Oral Research* (Vol. 5, Issue 1, pp. 35–42). Universidad de Concepcion. <https://doi.org/10.17126/joralres.2016.007>
- Carneiro-Neto, J. N., de-Menezes, J. D. da S., Moura, L. B., Massucato, E. M. S., & de-Andrade, C. R. (2017). Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. In *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* (Vol. 22, Issue 1, pp. e15–e23). *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. <https://doi.org/10.4317/medoral.21314>
- Chambers B61a, M. S., Toth, B., Martin, J. W., Fleming, T. J., Lemon, J. C., Chambers, M. S. B., Toth, D. D. S., Martin, J. W., Fleming, D. D. S. T. J., & Lemon, D. D. S. J. C. (1995). Oral and dental management of the cancer patient: prevention and treatment of complications. In *Support Care Cancer* (Vol. 3). Springer-Verlag.
- Chera, B. S., Villaret, D. B., Orlando, C. A., & Mendenhall, W. M. (2008). Clear cell odontogenic carcinoma of the maxilla: a case report and literature review. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 29(4), 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.08.001>
- Chrysomali, E., Leventis, M., Titsinides, S., Kyriakopoulos, V., & Sklavounou, A. (2013). Odontogenic tumors. *Journal of Craniofacial Surgery*, 24(5), 1521–1525. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182997aaf>
- Cooper, G. M. (2000). *The cell: A Molecular Approach*. Sinauer Associates.

- Coura, B. P., Bernardes, V. F., de Sousa, S. F., França, J. A., Pereira, N. B., Pontes, H. A. R., Batista, A. C., da Cruz Perez, D. E., Albuquerque Junior, R. L. C. de, de Souza, L. B., Martins, M. D., Diniz, M. G., Gomez, R. S., & Gomes, C. C. (2019). KRAS mutations drive adenomatoid odontogenic tumor and are independent of clinicopathological features. *Modern Pathology*, 32(6), 799–806. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0194-4>
- Dahiya, S., Kumar, R., Sarkar, C., Ralte, M., & Sharma, M. C. (2002). Clear Cell Odontogenic Carcinoma: a Diagnostic Dilemma CASE REPORT. In *PATHOLOGY ONCOLOGY RESEARCH* (Vol. 8).
- Datar, U. V., Kamat, M. S., Kanitkar, S. S., & Byakodi, S. S. (2017). Clear cell odontogenic carcinoma: A rare case report with emphasis on differential diagnosis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 13(2), 374–377. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.187381>
- de Souza Vieira, G., de Pinho Montovani, P., Rozza-de-Menezes, R. E., Cunha, K. S. G., & Conde, D. C. (2021). Comparative Analysis Between Dentinogenic Ghost Cell Tumor and Ghost Cell Odontogenic Carcinoma: A Systematic Review. *Head and Neck Pathology*, 15(4), 1265–1283. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01347-z>
- Desai, A., Faquin, W. C., Iafrate, A. J., Rivera, M. N., Jaquinet, A., & Troulis, M. J. (2022). Clear cell carcinoma: a comprehensive literature review of 254 cases. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 51, Issue 6, pp. 705–712). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.03.018>
- Deutsch, D., Haze-Filderman, A., Blumenfeld, A., Dafni, L., Leiser, Y., Shay, B., Gruenbaum-Cohen, Y., Rosenfeld, E., Fermon, E., Zimmermann, B., Haegewald, S., Bernimoulin, J.-P., & Taylor, A. L. (2006). Amelogenin, a major structural protein in mineralizing enamel, is also expressed in soft tissues: brain and cells of the hematopoietic system.
- Dissanayaka, W. L., Pitiyage, G., Kumarasiri, P. V. R., Liyanage, R. L. P. R., Dias, K. D., & Tilakaratne, W. M. (2012). Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(4), 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.001>

- Du, M., Nair, R., Jamieson, L., Liu, Z., & Bi, P. (2020). Incidence Trends of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers: Global Burden of Disease 1990–2017. In *Journal of Dental Research* (Vol. 99, Issue 2, pp. 143–151). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0022034519894963>
- Ebert, C. S., Dubin, M. G., Hart, C. F., Chalian, A. A., & Shockley, W. W. (2005). Clear cell odontogenic carcinoma: A comprehensive analysis of treatment strategies. *Head and Neck*, 27(6), 536–542. <https://doi.org/10.1002/hed.20181>
- Eversole, L. R., Duffey, D. C., Powell, N. B., & Alto, P. (1995). Clear Cell Odontogenic Carcinoma A Clinicopathologic Analysis. In *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (Vol. 121). <http://archotol.jamanetwork.com/>
- Global Cancer Observatory. (2020b). Portugal fact sheet [Fact sheet]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
- Goldenberg, D., Sciubba, J., Koch, W., & Tufano, R. P. (2004). Malignant Odontogenic Tumors: A 22-Year Experience. In *Laryngoscope* (Vol. 114).
- Gomez, D. R., Estilo, C. L., Wolden, S. L., Zelefsky, M. J., Kraus, D. H., Wong, R. J., Shaha, A. R., Shah, J. P., Mechalakos, J. G., & Lee, N. Y. (2011). Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(4). <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.003>
- Guastaldi, F. P. S., Faquin, W. C., Gootkind, F., Hashemi, S., August, M., Iafrate, A. J., Rivera, M. N., Kaban, L. B., Jaquinet, A., & Troulis, M. J. (2019). Clear cell odontogenic carcinoma: a rare jaw tumor. A summary of 107 reported cases. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 48, Issue 11, pp. 1405–1410). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.05.006>
- Hadj Saïd, M., Ordioni, U., Benat, G., Gomez-Brouchet, A., Chossegros, C., & Catherine, J. H. (2017). Clear cell odontogenic carcinoma. A review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 118(6), 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.08.005>

- Hansen, L. S., Roy Eversole, L., & Green, T. L. (1985). CLEAR CELL ODONTOGENIC TUMOR-A NEW HISTOLOGIC VARIANT WITH AGGRESSIVE POTENTIAL.
- Harbhajanka, A., Lamzabi, I., Jain, R., Gattuso, P., & Kluskens, L. (2015). Cytomorphology and immunohistochemistry of a recurrent clear cell odontogenic carcinoma with molecular analysis: A case report with review of literature. In *Diagnostic Cytopathology* (Vol. 43, Issue 9, pp. 743–746). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/dc.23297>
- Huang, S. H., & O’Sullivan, B. (2017). Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. In *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 18, Issue 7). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0484-y>
- Iacob, S., & Veis, A. (2006). Identification of temporal and spatial expression patterns of amelogenin isoforms during mouse molar development.
- Jain, A., Shetty, D. C., Juneja, S., & Narwal, N. (2016). Molecular characterization of clear cell lesions of head and neck. In *Journal of Clinical and Diagnostic Research* (Vol. 10, Issue 5, pp. ZE18–ZE23). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14394.7867>
- Jing, W., Xuan, M., Lin, Y., Wu, L., Liu, L., Zheng, X., Tang, W., Qiao, J., & Tian, W. (2007). Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.10.011>
- Jordan, R. C. K., & Speight, P. M. (2009). Current concepts of odontogenic tumours. *Diagnostic Histopathology*, 15(6), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2009.03.002>
- Joseph, B. K. (1999). Oral Cancer: Prevention and Detection. In *International Conference on Minimal Intervention Approach for Dental Treatment Kuwait* (Vol. 11, Issue 1). www.karger.com/journals/mpp
- Jukić, S., Anić, I., Pavelić, B., Kapitanović, S., Krušlin, B., & Pavelić, K. (2008). Alterations of FHIT and P53 genes in keratocystic odontogenic tumor, dentigerous and radicular cyst. In *Journal of Oral Pathology & Medicine* (Issue 5). <http://www.wiley.com/bw/journal.asp?ref=0904->

- 2512<http://www.interscience.wiley.com/jpages/0904-2512><http://www3.interscience.wiley.com/journal/119406841/abstract><http://medlib.mef.hr/740><http://medlib.mef.hr/>
- Jussila, M., & Thesleff, I. (2012). Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008425>
- Kalsi, A. S., Williams, S. P., Shah, K. A., & Fasanmade, A. (2014). Clear cell odontogenic carcinoma: A rare neoplasm of the maxillary bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(5), 935–938. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.10.023>
- Kim, M., Cho, E., Kim, J.-Y., Kim, H. S., & Nam, W. (2014). Clear cell odontogenic carcinoma mimicking a cystic lesion: a case of misdiagnosis. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(4), 199. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.4.199>
- Koivisto, T., Bowles, W. R., & Rohrer, M. (2012). Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: A retrospective analysis of 9,723 cases. *Journal of Endodontics*, 38(6), 729–732. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.02.028>
- Koontongkaew, S. (2013). The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. In *Journal of Cancer* (Vol. 4, Issue 1, pp. 66–83). <https://doi.org/10.7150/jca.5112>
- Krishnamurthy, A., Ramshankar, V., & Majhi, U. (2014). Clear cell odontogenic carcinoma of the mandible and temporomandibular joint with cervical lymph nodal metastasis. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 221. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.154842>
- Kumamoto, H. (2006). Molecular pathology of odontogenic tumors. In *J Oral Pathol Med* (Vol. 35). www.blackwellmunksgaard.com/jopm
- Kumar, M., Fasanmade, A., Barrett, A. W., Mack, G., Newman, L., & Hyde, N. C. (2002). Metastasising clear cell odontogenic carcinoma: a case report and review of the literature. www.elsevier.com/locate/oraloncology

- Kwon, I. J., Kim, S. M., Amponsah, E. K., Myoung, H., Lee, J. H., & Lee, S. K. (2015). Mandibular clear cell odontogenic carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0693-4>
- Labrador, A. J. P., Marin, N. R. G., Valdez, L. H. M., Valentina, M. P., Sanchez, K. B. T., Ibazetta, K. A. R., Johan, B., Cesar, A. V., & Wright, J. M. (2021). Clear Cell Odontogenic Carcinoma a Systematic Review. *Head and Neck Pathology*, 16(3), 838–848. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01383-9>
- Ladeinde, A. L., Ajayi, O. F., Ogunlewe, M. O., Adeyemo, W. L., Arotiba, G. T., Bamgbose, B. O., & Akinwande, J. A. (2005). Odontogenic tumors: A review of 319 cases in a Nigerian teaching hospital. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 99(2), 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.031>
- Laura, Q. M., & Chow. (2020). Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(1), 60–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715>
- Levine, J. P., Patel, A., Saadeh, P. B., & Hirsch, D. L. (2012). Computer-aided design and manufacturing in craniomaxillofacial surgery: The new state of the art. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(1), 288–293. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318241ba92>
- Li, T.-J., Yu, S.-F., Gao, Y., Wang, E.-B., & Surgery, M. (2001). Clear Cell Odontogenic Carcinoma A Clinicopathologic and Immunocytochemical Study of 5 Cases From the Departments of Oral Pathology (. In *Arch Pathol Lab Med* (Vol. 125).
- Lingen, M. W., Kalmar, J. R., Karrison, T., & Speight, P. M. (2008). Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. In *Oral Oncology* (Vol. 44, Issue 1, pp. 10–22). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.06.011>
- Liu, L., Zhang, J. W., Zhu, N. S., Zhu, Y., Guo, B., & Yang, X. H. (2020). Clear Cell Odontogenic Carcinoma: a Clinicopathological and Immunocytochemical Analysis. *Pathology and Oncology Research*, 26(3), 1559–1564. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00741-x>
- Loyola, A. M., Cardoso, S. V., De Faria, P. R., Servato, J. P. S., Barbosa De Paulo, L. F., Eisenberg, A. L. A., Dias, F. L., Gomes, C. C., & Gomez, R. S. (2015). Clear cell

- odontogenic carcinoma: Report of 7 new cases and systematic review of the current knowledge. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 120(4), 483–496. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.06.005>
- Lucía Gómez, N., Boccalatte, L., Yanzón, A., Nassif, G., Larrañaga, J. J., Figari, M. F., & Baltic, S. (2020). Clear cell odontogenic carcinoma: a rare pathology with an innovative resolution CASE REPORT. In *Baltic Dental and Maxillofacial Journal* (Vol. 22, Issue 1).
- Mahajan, A., Ahuja, A., Sable, N., & Stambuk, H. E. (2020). Imaging in oral cancers: A comprehensive overview of imaging findings for staging and treatment planning. *Oral Oncology*, 104. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104658>
- Mamabolo, M., Noffke, C., & Raubenheimer, E. (2011). Odontogenic tumours manifesting in the first two decades of life in a rural African population sample: A 26 year retrospective analysis. *Dentomaxillofacial Radiology*, 40(6), 331–337. <https://doi.org/10.1259/dmfr/54585925>
- Marinho, E.B., Alves, A.P.N.N., Pereira-Filho, F.J.F. et al. Rare clear cell odontogenic carcinoma associated with impacted tooth in a young patient: case report and literature review. *Oral Maxillofac Surg* 26, 491–503 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10006-021-01006-1>
- Mariano, F. V., Gondak, R. O., Scarini, J. F., da Silva, E. C. A., Caravina, G., Scapulatempo-Neto, C., Almeida, O. P., Altemani, A., & Mosqueda Taylor, A. (2020). Odontogenic Carcinoma With Dentinoid in Long-Term Follow-up With 2 Recurrences. *International Journal of Surgical Pathology*, 28(2), 181–187. <https://doi.org/10.1177/1066896919871662>
- Martínez, M. M., Mosqueda-Taylor, A., Carlos, R., Delgado-Azañero, W., & de Almeida, O. P. (2014). Malignant odontogenic tumors: A multicentric latin american study of 25 cases. *Oral Diseases*, 20(4), 380–385. <https://doi.org/10.1111/odi.12130>
- Montero, P. H., & Patel, S. G. (2015). Cancer of the Oral Cavity. In *Surgical Oncology Clinics of North America* (Vol. 24, Issue 3, pp. 491–508). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- Moradian-Oldak, J., Du, C., & Falini, G. (2006). On the formation of amelogenin microribbons. In *Eur J Oral Sci* (Vol. 114).

- Moro, A., Gasparini, G., Saponaro, G., Barbera, G., Doneddu, P., Petrone, G., Alberti, F. C., Azzuni, C., Foresta, E., & Todaro, M. (2021). Clear cell odontogenic carcinoma: A case report and literature review. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, 7(2). <https://doi.org/10.1016/j.omsc.2021.100211>
- Mosqueda Taylor, A., & Metropolitana Xochimilco México, A. (2006). New findings and controversies in odontogenic tumors. <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i9/medoralv13i9p555.pdf>
- Nojima, S., Kohara, M., Harada, H., Kajikawa, H., Hirose, K., Nakatsuka, S. I., Nakagawa, Y., Oya, K., Fukuda, Y., Matsunaga, K., Uzawa, N., Fujimoto, M., Toyosawa, S., & Morii, E. (2022). Clear Cell Carcinoma in the Oral Cavity with Three Novel Types of EWSR1-ATF1 Translocation: A Case Report. *Head and Neck Pathology*, 16(2), 560–566. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01356-y>
- Ojeda, D., Huber, M. A., & Kerr, A. R. (2020). Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cavity Cancer. In *Dermatologic Clinics* (Vol. 38, Issue 4, pp. 507–521). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.011>
- Ordioni, U., Benat, G., Hadj Saïd, M., Gomez-Brouchet, A., Chossegras, C., & Catherine, J. H. (2017). Clear cell odontogenic carcinoma, diagnostic difficulties. A case report. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 118(5), 302–305. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.04.006>
- Osterne, R. L. V., De Matos Brito, R. G., Negreiros Nunes Alves, A. P., Cavalcante, R. B., & Sousa, F. B. (2011). Odontogenic tumors: A 5-year retrospective study in a Brazilian population and analysis of 3406 cases reported in the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 111(4), 474–481. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.10.018>
- Owosho, A. A., Ch, B. D., Yom, S. K., Han, Z., Sine, K., Lee, N. Y., Huryn, J. M., & Estilo, C. L. (2016). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 122(5), 566–571. <https://doi.org/10.1016/j.oooo>
- Owosho, A. A., Okwuosa, C., Obi, D. I., Okiti, R. O., & Summersgill, K. F. (2021). Clear Cell Odontogenic Carcinoma of the Mandible Harboring EWSR1 Rearrangement:

- Report of a Massive Jaw Tumor and Review of Diagnostic Considerations. *Case Reports in Dentistry*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5558019>
- Ozcan, A., Shen, S. S., Hamilton, C., Anjana, K., Coffey, D., Krishnan, B., & Truong, L. D. (2011). PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: A comprehensive immunohistochemical study. *Modern Pathology*, 24(6), 751–764. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.3>
- Perdigão, P., Carvalho, V., de Marco, L., & Gomez, S. (2009). Mutation of Ameloblastin Gene in Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor. <http://blocks.fhrc.org/sift/SIFT.html>
- Peres, M. A., D Macpherson, L. M., Weyant, R. J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M. R., Listl, S., Keller Celeste, R., Guarnizo-Herreño, C. C., Kearns, C., Benzian, H., Allison, P., & Watt, R. G. (2019). Oral health 1 Oral diseases: a global public health challenge. In *www.thelancet.com* (Vol. 394). <https://vizhub.healthdata.org/>
- Petrovic, I., Rosen, E. B., Matros, E., Huryn, J. M., & Shah, J. P. (2018). Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. *Journal of Surgical Oncology*, 117(8), 1729–1735. <https://doi.org/10.1002/jso.25075>
- Premalatha BR, Rao RS, Patil S, Neethi H. Clear Cell Tumors of the Head and Neck: An Overview. *World J Dent*. 2012; 3(4):344-349. DOI: 10.5005/jp-journals-10015-1187
- Priya, N., Annaji, A., Keerthi, R., & Umadevi, H. (2018). Clear cell odontogenic carcinoma of mandible: An unclarified entity. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 22(3), 392. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_117_18
- Rajendra Santosh, A. B., & Ogle, O. E. (2020). Odontogenic Tumors. In *Dental Clinics of North America* (Vol. 64, Issue 1, pp. 121–138). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.008>
- Remmerbach, T. W., Meyer-Ebrecht, D., Aach, T., Würflinger, T., Bell, A. A., Schneider, T. E., Nietzke, N., Frerich, B., & Böcking, A. (2009). Toward a multimodal cell analysis of brush biopsies for the early detection of oral cancer. *Cancer Cytopathology*, 117(3), 228–235. <https://doi.org/10.1002/cncy.20028>

- Reuther, T., Schuster, T., Mende, U., & Kübler, A. C. (2003). Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients - A report of a thirty year retrospective review. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 32, Issue 3, pp. 289–295). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0332>
- Rivera, C. (2015). Essentials Of Oral Cancer Article in. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9), 11884–11894. <https://doi.org/10.5281/zenodo.192487>
- Romesser, P. B., Cahlon, O., Scher, E., Zhou, Y., Berry, S. L., Rybkin, A., Sine, K. M., Tang, S., Sherman, E. J., Wong, R., & Lee, N. Y. (2016). Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiotherapy and Oncology*, 118(2), 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.008>
- Rosenstein, J., & Dym, H. (2020). Zygomatic Implants: A Solution for the Atrophic Maxilla. In *Dental Clinics of North America* (Vol. 64, Issue 2, pp. 401–409). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.12.005>
- Said-Al-Naief, N., & Klein, M. J. (2008). Clear cell entities of the head and neck: A selective review of clear cell tumors of the salivary glands. In *Head and Neck Pathology* (Vol. 2, Issue 2, pp. 111–115). <https://doi.org/10.1007/s12105-008-0052-7>
- Santana, T., de Andrade, F. L., de Sousa Melo, M. C., da Rocha, G. B. L., & Trierveiler, M. (2020). Clear Cell Odontogenic Carcinoma Harboring the EWSR1–ATF1 Fusion Gene: Report of a Rare Case. *Head and Neck Pathology*, 14(3), 847–851. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01103-4>
- Shah, J. P., & Montero, P. H. (2018). New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Medica Clinica Las Condes*, 29(4), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.07.002>
- Siriwardena, B. S. M. S., Tennakoon, T. M. P. B., & Tilakaratne, W. M. (2012). Relative frequency of odontogenic tumors in Sri Lanka: Analysis of 1677 cases. *Pathology Research and Practice*, 208(4), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.02.008>
- Siriwardena, B. S. M. S., Tilakaratne, W. M., & Rajapaksha, R. M. S. K. (2004). Clear cell odontogenic carcinoma - A case report and review of literature. *International Journal*

- of Oral and Maxillofacial Surgery, 33(5), 512–514.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2003.08.006>
- Skalova, A., Leivo, I., Hellquist, H., Simpson, R. H. W., Vander Poorten, V., Willems, S. M., Mosaieby, E., Slouka, D., & Ferlito, A. (2022). Clear Cell Neoplasms of Salivary Glands: A Diagnostic Challenge. In *Advances in Anatomic Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000339>
- Suluk-Tekkesin, M., & Wright, J. M. (2022). The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2022 (5th) Edition. In *Türk Patoloji Dergisi* (Vol. 38, Issue 2, pp. 168–184). Federation of Turkish Pathology Societies. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01573>
- Sun, Y., Liu, H., Lv, Y., Chen, F., Hu, Y., Yang, K., Zheng, X., & Zhang, J. (2022). Recurring Clear Cell Odontogenic Carcinoma Involving Vertebra and Pleura: A Case Report and Literature Review. *International Journal of Surgical Pathology*. <https://doi.org/10.1177/10668969221098082>
- Tanguay, J., & Weinreb, I. (2013). What the EWSR1-ATF1 Fusion has Taught Us About Hyalinizing Clear Cell Carcinoma. *Head and Neck Pathology*, 7(1), 28–34. <https://doi.org/10.1007/s12105-013-0427-2>
- Truong, L. D., & Shen, S. S. (2011). Immunohistochemical Diagnosis of Renal Neoplasms. Ullah, A., Cullen, C., Mattox, S. N., Kozman, D., Patel, N., Sharma, S., & Abdelsayed, R. (2022). Clear Cell Odontogenic Carcinoma: A Series of Three Cases. *Dentistry Journal*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/dj10030034>
- Upadhyay, S., Bhavthankar, J. D., Mandale, M. S., & Barewad, B. (2019). Clear cell odontogenic carcinoma: Case report of a deceptive pathology. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(1), 140–143. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_78_17
- Walia C, Chatterjee RP, Kundu S, Roy S (2015) Clinical enigma: A rare case of clear cell odontogenic carcinoma. *Contemp Clin Dent* 6(4):559–563. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.169849>
- Wallace, C. G., Chang, Y. M., Tsai, C. Y., & Wei, F. C. (2010). Harnessing the potential of the free fibula osteoseptocutaneous flap in mandible reconstruction. In *Plastic and*

- Reconstructive Surgery (Vol. 125, Issue 1, pp. 305–314).
<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c2bb9d>
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. In *Oral Oncology* (Vol. 45, Issues 4–5, pp. 309–316).
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>
- Wong, T. S. C., & Wiesenfeld, D. (2018). Oral Cancer. *Australian Dental Journal*, 63, S91–S99. <https://doi.org/10.1111/adj.12594>
- Woods, T., Fitzpatrick, S., Cohen, D., Islam, M., & Bhattacharyya, I. (2017). Clear cell changes in salivary gland neoplasms: A 20-year retrospective study. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(3), e276–e281.
<https://doi.org/10.4317/medoral.21570>
- Yang, J. Y., Hwang, D. S., & Kim, U. K. (2021). Sequential treatment from mandibulectomy to reconstruction on mandibular oral cancer – Case review II: Mandibular anterior and the floor of the mouth lesion of basaloid squamous cell carcinoma and clear cell odontogenic carcinoma. In *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (Vol. 47, Issue 3, pp. 216–223). Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. <https://doi.org/10.5125/JKAOMS.2021.47.3.216>
- Zanoni, D. K., Patel, S. G., & Shah, J. P. (2019). Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. In *Current Oncology Reports* (Vol. 21, Issue 6). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0799-x>

V. Anexos

CONSENTIMENTO INFORMADO, ESCLARECIDO E LIVRE PARA PARTICIPAÇÃO NA REALIZAÇÃO DE UMA TESE DE Mestrado

Título do estudo: "Carcinoma Odontogénico de Células Claras: Uma Revisão Narrativa"

Enquadramento: O projeto será utilizado para a conclusão do mestrado integrado em Medicina Dentária pelo Instituto Universitário Egas Moniz. Este projeto é orientado pelo Prof. Doutor Carlos Zagalo.

Explicação do estudo: O objetivo do projecto é demonstrar que este tipo de lesão, apesar da sua raridade é importante ter em conta no diagnóstico diferencial da cavidade oral e demonstrar as suas várias características de forma a melhorar o seu diagnóstico por parte do médico dentista.

Neste trabalho irão ser analisadas amostras referentes ao material colhido da peça operatória de cirurgia de pacientes que tenham previamente assinado o consentimento informado para a cirurgia e o consentimento informado para colheita de tecidos para investigação e o presente documento.

Os dados a colher do processo referem-se apenas à idade e ao tipo de tumor.

O material colhido não altera de nenhuma forma o diagnóstico, o estadiamento nem a terapêutica da doença.

Condições e financiamento: Não existem custos associados.

Confidencialidade e anonimato: A confidencialidade dos dados recolhidos, e o anonimato dos participantes, são garantidos pelos participantes não havendo registo de dados de identificação pessoal. A identificação dos participantes nunca será tomada pública e qualquer eventual contacto será feito em ambiente de privacidade.

Para qualquer esclarecimento adicional que entenda por necessário poderá contactar diretamente com o aluno responsável por este projeto, André Nogueira por telefone 962767085 ou por vial mail, andrenog99@gmail.com.

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Assinatura/s de quem pede consentimento:

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela pessoa que acima assina. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelos investigadores.

Nome: ALFREDO MIGUEL SIMAS FERREIRA

Assinatura: 

Data: 26/06/2023