

چالش های تشخیصی ضایعات فیبرواستئوس در فکین (مطالعه مروری)

دکتر سیدحسین طباطبایی^۱، دکتر فریناز صباغزادگان^{۲*}

۱-دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۲- دستیار تخصصی آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
وصول مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۷ اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۲/۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۴/۳

Diagnostic challenges of Jaw Fibro-Osseous Lesions: (A Review)

Seyed Hosein Tabatabaei¹, Farinaz sabaghzadegan^{2*}

1. Associate Professor of Oral and Maxillofacial Pathology, Dept. of Oral and Maxillofacial Pathology, Dental School of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

2. Resident of Oral and Maxillofacial Pathology, Dept. of Oral and Maxillofacial Pathology, Dental School of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Received: Mar 2023

Accepted: July 2023

Background & Objectives: Fibro-Osseous-Lesions (FOLs) in jaws have been considered as one of the most important diagnostic challenges. FOLs are benign lesions in which part of the normal jaws bone is replaced by mineralizing fibrotic connective tissue. Different types of FOLs have some differences in etiology, treatment and prognosis but they may show similar in radiographic and microscopic view. Furthermore, they may also have microscopic similarities with some low-grade malignant lesions of the jaw. Therefore, in this review, we have tried to bring this always challenging story to a good and practical conclusion by providing specific and practical indicators for more accurate diagnosis of these lesions by examining the most important related studies.

Materials & Methods: Evaluated studies were in the range of 2011 to 2021. Our criteria for entering the study were associated researches with diagnostic challenges of FOLs and purposes of the study include: determining the connection among the clinical and pathologic FOLs, distinguishing various diagnostic challenges of FOLs from each other and malignant bone lesions.

Conclusion: The results of this study declare that accurate and correct diagnosis of FOLs requires a connection between clinical, radiographic and histopathological data.

Keywords: Fibrous dysplasia; Ossifying fibroma; Florid cemento-osseous dysplasia; Osteosarcoma; Histology.

*Corresponding Author: farinazsabagh@yahoo.com

J Res Dent Sci. 2023; 20(4): 249-262

خلاصه:

سابقه و هدف: ضایعات فیبرواسئوس (Fibro- Osseous-Lesions) در فکین همواره از جمله مهم‌ترین چالش‌های تشخیصی هستند. ضایعات خوش‌خیمی هستند که بخشی از استخوان طبیعی فکین توسط بافت همبندی فیبروزه ی در حال مینرالیزاسیون جایگزین می‌شود. انواع ضایعات فیبرواسئوس هرچند از نظر اتیولوژی، درمان و پروگنوز متفاوت هستند اما ممکن است نمای رادیوگرافی یا میکروسکوپی مشابهی را نشان دهند. همچنین ممکن است شباهت‌های میکروسکوپی با برخی ضایعات بدخیم درجه پایین فکی داشته باشند. لذا در این مطالعه مروری سعی نموده ایم با بررسی مهم‌ترین مطالعات مرتبط، این داستان چالش برانگیز همیشگی را در قالب ارائه شاخص‌های مشخص و کاربردی برای تشخیص دقیق‌تر این ضایعات به سرانجام خوب و کاربردی برسانیم.

مواد و روش‌ها: محدوده زمانی اعمال شده برای مطالعات مورد بررسی بازه زمانی ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۱ بود. معیار ورود به مطالعه، مقالات مرتبط با چالش‌های تشخیصی ضایعات فیبرواسئوس و اهداف مطالعه شامل: تعیین ارتباط کلینیکوپاتولوژیک ضایعات فیبرواسئوس، تعیین چالش‌های تشخیصی ضایعات فیبرواسئوس از یکدیگر و تعیین چالش‌های تشخیصی ضایعات فیبرواسئوس از ضایعات بدخیم استخوانی بود. **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد تشخیص قطعی و صحیح ضایعات فیبرواسئوس نیازمند برقراری ارتباط دقیق میان داده‌های بالینی، رادیوگرافی و هیستوپاتولوژی می‌باشد.

کلمات کلیدی: فیبروز دیسپلازی، اسی فائینگ فیبروما، فلورید سمنتواسئوس دیسپلازی، استئوسارکوم، هیستولوژی

مقدمه:

تعداد دیگری از ضایعات نئوپلاستیک، غیرنئوپلاستیک و بیماری‌های متابولیک نیز ممکن است نمای کلینیکی، رادیوگرافی و هیستوپاتولوژیک بسیار مشابهی با ضایعات فیبرواسئوس داشته باشند.^(۱،۳)

با وجود اینکه ضایعات فیبرواسئوس ممکن است نمای میکروسکوپی مشابهی را نشان دهند اما از نظر اتیولوژیک، درمان و پروگنوز متفاوت هستند، همچنین شباهت آن‌ها به برخی ضایعات بدخیم استخوانی درجه پایین ممکن است باعث نادیده گرفتن یک بدخیمی و یا برعکس تشخیص یک ضایعه فیبرواسئوس به عنوان یک بدخیمی درجه پایین استخوانی در فکین شود^(۱۰، ۱۱). برای دستیابی به تشخیص قطعی و طرح درمان صحیح، برقراری ارتباط میان تاریخچه ی بیمار، نمای بالینی و رادیوگرافی، gross و بررسی مقاطع گوناگون میکروسکوپی ضروری است.^(۴، ۱۲)

مطالعه ی حاضر به منظور مرور تشریحی غیرسیستماتیک یا روایتی (narrative) جدیدترین تحقیقات مرتبط با هدف مرور چالش‌هایی که آسیب شناسان دهان و فک و صورت و دندانپزشکان به هنگام تشخیص و مدیریت این ضایعات با آن‌ها روبرو می‌شوند و جمع‌بندی و رسیدن به شاخص‌های دقیق و مشخصی برای تشخیص دقیق‌تر این ضایعات، طراحی شد.

ضایعات فیبرواسئوس (FOLs)، گروهی از ضایعات هستند که با جایگزینی استخوان طبیعی توسط بافت همبندی فیبروزه که بصورت تدریجی تحت مینرالیزاسیون قرار می‌گیرند مشخص می‌گردند^(۱، ۲). این گروه از ضایعات ممکن است رشدی تکاملی (developmental)، واکنشی (reactive)، دیسپلاستیک یا نئوپلاستیک باشند^(۲). به طور کلی ضایعات فیبرواسئوس فکین شامل موارد زیر می‌باشند.^(۳، ۴)

۱- دیسپلازی فیبرو (fibrous dysplasia)**۲- سمنتو اسئوس دیسپلازی (cement-osseous dysplasia)****۳- فیبروم اسیفیه (ossifying fibroma)**

از نظر رادیوگرافی، این ضایعات ممکن است نمای رادیولوسنت، مخلوط رادیولوسنت-رادیوپاک (میکس) و یا نمای رادیوپاک را نشان دهند که بر اساس مطالعات انجام شده، نمای رادیوپاک و میکس، شایع‌تر می‌باشند.^(۵، ۶)

این ضایعات از نظر میکروسکوپی بر اساس نوع استرومای فیبروزه و میزان محصولات مینرالیزه طبقه‌بندی می‌شوند^(۴). فیبروز دیسپلازی و سمنتو اسیفایینگ فیبروما مهم‌ترین ضایعات فیبرواسئوس فکی می‌باشند که نمای بالینی و رادیوگرافی مشابهی دارند در حالیکه رفتار بیولوژیک کاملاً متفاوتی بروز می‌دهند.^(۵، ۷، ۸)

مواد و روش ها:

به منظور انجام این مطالعه مروری روایتی (narrative review) جستجو در پایگاه های داده web of science, Google scholar, ISI, PubMed, Scopus, Fibro-osseous Lesions, Diagnostic challenge Jaw tumor, Low grade central Osteosarcoma و معادل فارسی آن ها شامل کلمات مرتبط با ضایعات فیبرواسئوس، چالش های تشخیصی، تومور فکی، استئو سارکوم درجه پایین مرکزی و کلمات مرتبط با نوع مطالعه شامل: Review, cohort, case control, Case report, series در مقالات فارسی و انگلیسی انجام شد.

محدوده زمانی اعمال شده برای مطالعات مورد بررسی بازه زمانی ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۱ بود. معیار ورود به مطالعه، مقالات مرتبط با چالش های تشخیصی ضایعات فیبرواسئوس و اهداف مطالعه شامل: تعیین ارتباط کلینیکوپاتولوژیک ضایعات فیبرواسئوس، تعیین چالش های تشخیصی ضایعات فیبرواسئوس از یکدیگر و تعیین چالش های تشخیصی ضایعات فیبرواسئوس از ضایعات بدخیم استخوانی بود.

مقالات غیر مرتبط با اهداف نیز بعد از بررسی چکیده مقاله کنار گذاشته شدند. با بررسی عنوان و خلاصه مقالات، مقالات مرتبط با موضوع مورد بررسی و بعد از تطابق با معیار های ورود و خروج، جداسازی و دسته بندی شدند. برای از دست ندادن مقالات مناسب احتمالی، در پایان رفرنس مقالات وارد شده به مطالعه نیز بررسی گردید. که از این طریق ۷ مقاله وارد مطالعه شد (۹، ۷، ۱۲-۱۶). در نهایت داده ها بعد از ترکیب و تفسیر، مرتب سازی گشته و مهم ترین شاخص ها همراه با تصاویر مرتبط و نتیجه گیری نهایی ارائه گردید.

یافته ها:

با توجه به معیارهای ورود و خروج، تعداد ۲۰ مقاله مشخص و مورد بررسی قرار گرفت. در این فرایند، سعی شد جهت جلوگیری از سوگیری به نفع یک دیدگاه خاص، همه اطلاعات کلیدی گردآوری شود. نتایج نشان داد ضایعاتی که در تشخیص

افتراقی با ضایعات فیبرواسئوس قرار می گیرند شامل موارد زیر می باشد (۳، ۴، ۱۶):

- 1- Low grade central osteosarcoma
- 2-Osteoblastoma, Osteoid Osteoma, Cementoblastoma
- 3-Central Odontogenic fibroma
- 4-Proliferative Periostitis
- 5-Renal Osteodystrophy
- 6-Central Giant Cell Granuloma
- 7-Brown Tumor (Hyperparathyroidism)
- 8-Aneurysmal Bone Cyst
- 9-Cherubism
- 10-Diffuse sclerosing osteomyelitis
- 11-Paget Disease

در ادامه مهم ترین ویژگی های انواع اصلی کلینیکوپاتولوژیک FOLs و نیز Low grade central osteosarcoma مرور و بیان می شود.

فیبروز دیسپلازی

یک وضعیت شبه توموری رشدی تکاملی و غیرارثی، در نتیجه ی عدم توانایی در ریما دالینگ استخوان نابالغ به استخوان لاملار بالغ است. نقص در بلوغ با جایگزینی استخوان نرمال توسط بافت همبندی فیبروزه سلولار به همراه تراکول های استخوانی نامنظم و استخوان woven مشخص می شود. از نظر کلینیکی ممکن است یک استخوان (مونواسوتیک) یا چنداستخوان (پلی استوتیک) را درگیر کند. اتیولوژی فیبروز دیسپلازی، جهش ژن GNAS1 واقع بر کروموزوم 20q13 می باشد که جهش ژن GNAS1 منجر به فعال سازی زیر واحد آلفا محرک پروتئین G می گردد. این موتاسیون در اسیفائینگ فیبروما و یا سمتواسئوس دیسپلازی شناسایی نشده است (۱۷، ۱۸).

مونواسوتیک فیبروز دیسپلازی:

حدود ۸۵-۸۰ درصد از بیماران مبتلا به فیبروز دیسپلازی را شامل می شود. زنان و مردان به یک نسبت مبتلا می شوند و اغلب در دهه اول و دوم زندگی تشخیص داده می شود. در ناحیه ی ماگزیلوفیشیال اغلب خلف ماگزیل را درگیر می کند و ضایعات ماگزیل اغلب به استخوان های مجاور مانند زایگوماتیک، اسفنوئید، فرونتال، اتموئید و اکسی پیتال گسترش می یابند که در این موارد اصطلاح "craniofacial fibrous dysplasia" جهت تمایز از ضایعات فیبروز دیسپلازی که بیش از یک استخوان را درگیر کردند، ترجیح داده می شود. حدود ۹۰ درصد موارد، دارای تورم بدون درد یک طرفه و ۱۸ درصد موارد دارای درد هستند. تنها ۲ درصد از موارد فیبروز دیسپلازی مونواسوتیک در فک، حین رادیوگرافی کشف می شوند^(۱۹).

پلی استوتیک فیبروز دیسپلازی:

تعداد استخوان های درگیر از حداقل دو استخوان تا بیشتر از ۷۵ درصد کل اسکلت، متغیر است. در کودکان و اغلب قبل از ده سالگی تشخیص داده می شوند. دارای تورم یک طرفه یا دو طرفه ی استخوان است

علائم شامل درد استخوان، claudication، بدشکلی استخوانی و در درجه ی اول فمور را درگیر می کند. استخوان های کرانیوفیشیال، تیپیا و لگن نیز ممکن است درگیر شوند. یا شکستگی های پاتولوژیک است. زمانی که تظاهرات پوستی مانند ماکول های café au lait وجود داشته باشد Jaffe-Lichtenstein syndrome نامیده می شود.

McCune-Alberigh syndrome با فیبروز دیسپلازی پلی استوتیک، پیگمانتاسیون café au lait و اندوکرینوپاتی های متعدد مانند هایپرتیروئیدیسم، هایپرپاراتیروئیدیسم، آکرومگالی، دیابت و یا آدنوم غده ی هیپوفیز مشخص می شود. شایع ترین ناهنجاری اندوکراینی، بلوغ زودرس بویژه در زنان می باشد و ماکول های پیگمانته پوستی دارای مارجین نامنظم شبیه به نقشه ی سواحل maine می باشند^(۲۰، ۲۱).

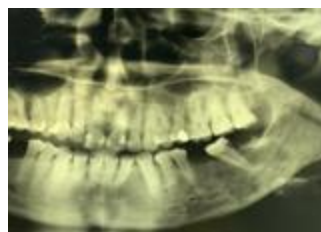
Mazabraud syndrome با فیبروز دیسپلازی و میکسوم های متعدد عضلانی مشخص می شود^(۲۲). نمای رادیوگرافی ضایعات اولیه، به علت بافت فیبروزه ی فراوان، رادیولوسنت است. با رسوب استخوان در بافت فیبروزه، اپسیتی های ظریف با نمای شیشه مات "ground glass"، پوست پرتقال "orange peel" و یا نمای اثر انگشت "finger point" با مارجین های نامشخص و دارای نمای mixed (رادیولوسنت-رادیوپاک) دیده می شود (تصویر ۱-A)^(۲۳).



C



B



A

شکل ۱-A نمای "ground glass" در فیبروز دیسپلازی. B: فیبروز دیسپلازی. تراپکول های استخوانی نابالغ woven بدون ریم استئوبلاستیک. تراپکول های استخوانی شکل منحنی نامنظم شبیه به Chinese letters در استرومای فیبروزه. C: شکاف دور تراپکولاری در فیبروز دیسپلازی

کلسیفیکاسیون های بیضی شکل (Ovoid calcification)، شبیه به سمنتوم نیز به ندرت دیده می شوند که در تقابل با سمنتو اسئوس دیسپلازی است^(۱۷).

ضایعه بدون کپسول است و در محیط، استخوان ضایعه با استخوان نرمال در هم می آمیزد و مرز مشخصی ندارند. این ویژگی میکروسکوپی اغلب توسط نمای رادیوگرافی تایید می شود و یک یافته ی تشخیصی ارزشمند در بیوپسی است^(۲۴).

درمان بر اساس سن بیمار، درجه درگیری استخوان و سرعت رشد می باشد. درمان باید محافظه کارانه باشد و جراحی تا زمانی که بیماری خاموش شود به تعویق افتد^(۲۲). رادیوتراپی به علت خطر سارکوم استخوانی بعد از تابش، کنترااندیکاسیون دارد و ریسک تغییر بدخیمی که معمولا استئوسارکوم می باشد بین ۶/۷-۰/۴ درصد است. برخی مطالعات خطر تغییر سارکوماتوز را کمتر از یک درصد بیان کردند^(۲۳، ۲۴).

سمنتو-اوسئوس دیسپلازی

سمنتو-اوسئوس دیسپلازی (COD) شایع ترین ضایعه ی فیبرواسئوس فکین می باشد. واژه "دیسپلازی" بر استخوان غیرنرمال و غیرسازماندهی شده دلالت می کند و ارتباطی با ریسک تغییر بدخیمی ندارد. اتیولوژی و پاتوژنز آن به خوبی مشخص نیست. شباهت هایی میکروسکوپی میان سلول های استئوبلاستیک، سمنتوبلاستیک و فیبروبلاستیک موجود در لیگامان پریدونتال و ضایعه ی سمنتو-اوسئوس دیسپلازی وجود دارد که نقش منشا PDL را مطرح می سازد و زمانیکه سمنتو-اوسئوس دیسپلازی در استخوان آلوئولار توسعه یابد، منشا اندوتونیک برای آن پیشنهاد می گردد^(۲۳، ۲۴).

سمنتو-اوسئوس دیسپلازی به سه الگوی کلینیکورادیوگرافی تقسیم می شود^(۲۴):

۱- Periapical cement-osseous dysplasia

۲- Focal cement-osseous dysplasia

۳- Florid cement-osseous dysplasia

Periapical cement-osseous dysplasia (PCOD)

عمدتا ناحیه ی پری اپیکال اینسیزورهای مندیبل را مبتلا می کند. تمایل مشخصی به زنان وجود دارد و اکثر موارد در سیاهپوستان آفریقایی یا جنوب شرقی آسیا دیده می شود که

ضایعات مندیبل اغلب اتساع و نازک شدن کورتکس باکولینگوال را نشان می دهند. ممکن است جابجایی فوقانی کانال آلوئولار تحتانی نیز دیده شود که به نظر یک ویژگی پاتوگنومونیک برای فیبروز دیسپلازی به شمار می رود. دندان های مجاور نیز ممکن است توسط توده ی استخوانی جابجا شوند و لامینا دورا محو و نامشخص شود^(۲۴).

نمای میکروسکوپی فیبروز دیسپلازی، استرومای فیبروزه، عروق خونی فراوان و سلول های فیبروبلاستیک را نشان می دهد. استخوان نابالغ woven در سرتاسر بافت همبندی فیبروزه وجود دارد و تراکول های استخوانی شکل منحنی نامنظم و منشعب دارند که شبیه به حروف چینی (Chinese writing type) می باشند و از نظر اندازه و درجه ی کلسیفیکاسیون متفاوت هستند (تصویر ۱-B)^(۹). در مراحل آخر بیماری، استخوان woven توسط تراکول های استخوانی جایگزین می شوند و ریما دالینگ گسترده ممکن است منجر به ایجاد الگوی موزائیک مانند (mosaic pattern) در نتیجه ی خطوط reversal و resting شود. ریما استئوبلاستیک معمولا وجود ندارد و آتی پی سلولی دیده نمی شود^(۲۵-۲۸). عدم وجود آتی پی سلولی و اشکال میتوتیک مانع از تشخیص فیبروز دیسپلازی به عنوان در استئوسارکوم مرکزی درجه پایین فکی (LGCO) می شود. همچنین سلول های دوکی در LGCO آرایش گروهی متقاطع دارند و این نما معمولا در فیبروز دیسپلازی دیده نمی شود و از نظر نمای مورفولوژی، هسته های دوکی شکل در LGCO بلندتر و باریک تر (long and slender nuclei) از هسته های کوتاه و چاق (short and plump nuclei) موجود در فیبروز دیسپلازی می باشد^(۲۹-۳۱).

نسبت بافت فیبروزه به تراکول های استخوانی از یک ضایعه تا ضایعه ی دیگر متفاوت است اما به نظر می رسد که این نسبت در نواحی مختلف یک ضایعه، ثابت می باشد. نمای میکروسکوپی کلسیفیکاسیون یکنواخت، یک شاخص مهم در تشخیص فیبروز دیسپلازی است. شکاف دور تراکولاری (peritrabecular clefting) یافته ی دیگری است که یک نمای تشخیصی مهم در افتراق از سمنتو اوسیفائینگ فیبروما به شمار می رود (تصویر ۱-۱)^(۳۲).

نیمی از موارد (۵۳ درصد) حدود مشخص دارند. این ضایعه به طور معمول، بدون علامت است. تمایز FocCOD از COF یک چالش بزرگ رادیولوژی به شمار می رود به خصوص زمانیکه COF کوچک باشد^(۷، ۱۲). در حین جراحی، FocCOD به قطعات کوچک متعدد دارای ماهیت شکننده و با قوام متغیر تقسیم می شود^(۲۴، ۳۵). نیازی به درمان ندارد و فالوآپ دوره ای برای شناسایی امکان پیشرفت ضایعه به سمت Florid cement-osseous dysplasia توصیه می گردد^(۷).

Florid cement-osseous dysplasia (FICOD)

نوع نادر سمنتو-اسئوس دیسپلازی می باشد و اتیولوژی نامشخصی دارد. تمایل مشخصی به بالغین میانسال دارد و عمدتاً زنان سیاهپوست آفریقایی یا آسیایی را مبتلا می کند. معمولاً ابتلای دو طرفه، قرینه و محدود به استخوان آلوئولار مندیبل را نشان می دهد. نمای رادیوگرافی، ریم رادیولوسنت با بوردر اسکروتیک که توده ای اپیک مرکزی را احاطه کرده است نشان می دهد. اغلب بدون علامت است و حین ارزیابی رادیوگرافیک دندانانی کشف می شود^(۳۶). بیوپسی برای این ضایعه توصیه نمی شود زیرا ممکن است توده ای اسکروزه ای کم عروقی به حفره ای دهان اکسپوز شود و منجر به استئومیلیت، درد و فیستول شود که این عوارض ممکن است به دنبال کشیدن دندان، پرپودنتیت پیشرفته و یا عفونت ادنتوژنیک اتفاق بیفتد. FICOD عموماً بدون پتانسیل بدخیمی در نظر گرفته می شود با این وجود سه مورد تغییر سارکوماتوز از FICOD که دو مورد از آن پیشرفت به سمت استئوسارکوم بوده است گزارش شده است^(۷).

نمای میکروسکوپی اسئوس دیسپلازی در هر سه نوع آن یکسان است. بافت همبند فیبروزه ی سلولار، عروقی، همراه با مواد کلسیفیه ای ناچیز در مراحل اولیه مشاهده می شود. کانون های همورژی ممکن است در بافت ضایعه دیده شوند^(۱۲۷).

(شکل ۲- A)^(۲۷)

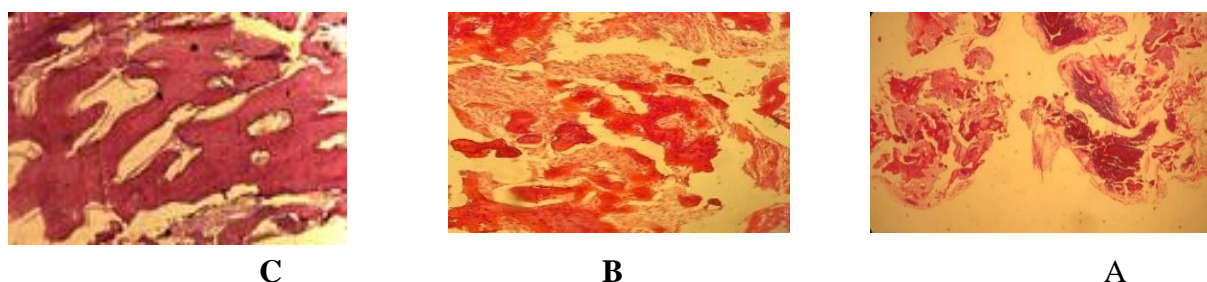
دلیل این تمایل نژادی نامشخص است. اکثر بیماران بین سنین ۳۰ تا ۵۰ سالگی تشخیص داده می شوند. دندان های مرتبط با ضایعه وایتال و بدون علامت هستند و ضایعه تقریباً همیشه طی رادیوگرافی دندانانی روتین کشف می شود. علی رغم رشد محدود PCOD، برخی موارد اتساع آرام کورتکس باکولینگوال را در تصاویر سه بعدی نشان می دهد^(۳۵).

نمای رادیوگرافی در مراحل اولیه، رادیولوسنسی در اپکس انسیزورهای مندیبل را نشان می دهد که شبیه به ضایعات التهابی پری اپیکال است، هرچند دندان وایتال است و فضای PDL دیده می شود. با پیشرفت ضایعه رادیوپستی هایی از مرکز رادیولوسنسی اولیه به صورت target like پدید می آیند و در نهایت در مرحله ی آخر بلوغ، ضایعه به طور کامل، رادیوپاک همراه با بوردرهای نامنظم اما با حدود مشخص خواهد داشت. در این ضایعه، ریم رادیولوسنت دارای ضخامت متفاوتی است که از نوار استخوان واکنشی اسکروتیک که رادیوپستی مرکزی را احاطه کرده است تقلید می کند^(۷).

Focal cement-osseous dysplasia (FocCOD)

شایع ترین ضایعه فیبرواسئوس خوش خیم ناحیه ای ماگزیلوفیشیال می باشد. در زنان آفریقایی بسیار شایع تر است و متوسط سنی تشخیص آن ۴۱-۳۸ سال است. مندیبل بیشترین محل درگیری است. اکثراً بدون علامتند و اغلب به طور اتفاقی در ارزیابی رادیوگرافیک کشف می شود، به جز در موارد عفونت ثانویه، به ندرت ناراحتی یا اکسپنشن استخوانی ایجاد می کنند. به خلف مندیبل تمایل دارند و به طور معمول در اطراف اپکس دندان یا در ناحیه ی بی دندانانی ایجاد می شوند. ناحیه ی درگیری ضایعه می تواند به تشخیص FocCOD از سنترال فیبروم اسیفیه (COF) کمک کند^(۲۷، ۳۵).

FocCOD مانند PCOD نمای رادیوگرافی متنوعی براساس مرحله ی بلوغ دارد. دارای یا بدون بوردر اسکروتیک، نمای میکس و یا کاملاً رادیوپاک داشته باشد. در مراحل اولیه، رادیولوسنسی با حدود مشخص در اپکس دندان ها وجود دارد و این نمای رادیوگرافی ممکن است با عفونت ادنتوژنیک اشتباه شود بنابراین تست حیات پالپ باید حتماً انجام شود^(۲۷). حدود



شکل ۲- A: استئوس دیسپلازی. استرومای فیبروزه، تراکول های استخوانی، عروق و سلول های قرمز خونی. B: اسفرول های کلسیفیه شبیه به سمنتوم. C: تراکول های استخوانی شبیه به ریشه زنجبیل (ginger root).

تبادل و تحلیل ریشه باشد. دندان های مجاور ضایعه ممکن است به سمت بالا (در ضایعات فک پایین) و یا به سمت پایین (در ضایعات فک بالا) جابجا شوند^(۲۷).

از نظر رادیوگرافی معمولاً به صورت رادیولوسنسی تک حجره ای با حدود مشخص و یا رادیولوسنسی همراه با درجاتی از رادیوپاسیتی که بستگی به میزان کلسیفیکاسیون دارد می باشد^(۴۴، ۴۵). رشد آهسته اما مداوم تومور، ممکن است در نهایت باعث گسترش و نازک شدن صفحات کورتکس باکال و لینگوال شود، هرچند پرفوراسیون آن نادر است^(۴۵).

از نظر نمای میکروسکوپی، بافت همبندی سلولار همراه با تکثیر سلول های فیبروبلاست و توده های سمنتوئید یا استئوئید را نشان می دهد.^(۴۶، ۴۷)

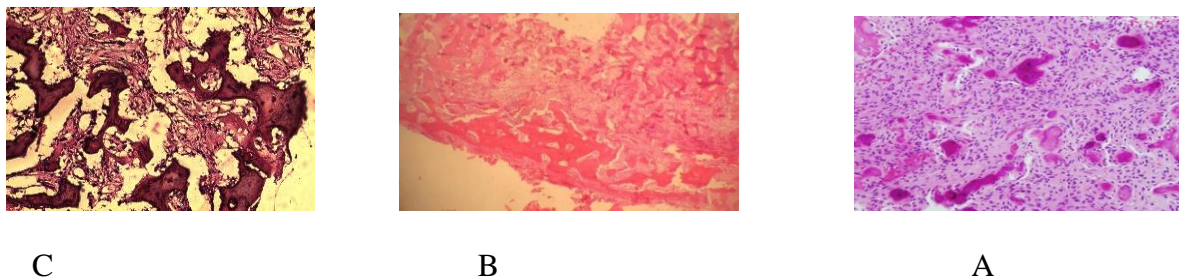
در مراحل اولیه ضایعه، استخوان woven دیده می شود و با بلوغ ضایعه، ریم استئوبلاستیک حداقل می شود.

در نمای میکروسکوپی اختصاصی این ضایعه، اسفرول های شبه سماتی با حاشیه ی مسواکی (brush border) که با بافت مجاور در هم می آمیزند مشاهده می شود که یک نمای اختصاصی برای اسی فایینگ فیبروما است (شکل ۳- A)^(۴۸، ۴۷).

مواد کلسیفیه می توانند نمای تراکول های استخوانی نابالغ woven و یا اسفرول های کلسیفیه ی بدون سلول شبیه به سمنتوم را نشان دهند. تراکول های استخوانی می توانند به شکل منحنی باشند و نمایی شبیه به ریشه زنجبیل (ginger root) را نشان دهند (شکل ۲- B, C)^(۳۷). در مراحل پیشرفته، توده ی اسکروتیک بدون عروق و بدون سلول و صفحاتی از استخوان لاملار و بافت شبیه به سمنتوم دیده می شود^(۳۸، ۴۰). التهاب در هیچ یک از مراحل میکروسکوپی دیده نمی شود هرچند تماس ضایعه با فلور دهان می تواند منجر به عفونت و استئومیلیت چرکی گردد که از عوارض شایع FICOD می باشد^(۲۴، ۳۶). نیازی به درمان ندارد و زمانیکه قراردادن ایمپلنت برای ناحیه ی ریح بی دندانی تحت تاثیر استئوس دیسپلازی باشد باید ریسک شکست ایمپلنت ارزیابی شود^(۷).

سنترال فیبروم اسیفیه (Central ossifying fibroma)

سنترال فیبروم اسیفیه (COF)، یک نئوپلاسم استخوانی خوش خیم و نسبتاً نادر از ضایعات فیبرواسئوس می باشد که طبق مطالعات انجام شده دارای منشا لیگامان پریدنتال می باشد^(۳۹-۴۱). این ضایعه تمایل به بروز در دهه ی سه و چهار زندگی دارد. اغلب در زنان و ناحیه ی پرمولر و مولر فک پایین رخ می دهد^(۴۲). از نظر کلینیکی بصورت یک تورم بدون درد با رشد آرام در استخوان می باشد که ممکن است همراه با



شکل ۳- اسی فائینگ فیبروما. اسفرول های شبه سمایی با حاشیه مسواکی (Brush border). B: استخوان کورتیکال از ضایعه جدا شده است. C: تراپکول های استخوانی دارای ریم استئوبلاستیک.

در مورد تشخیص (FocCOD) Focal cement-osseous dysplasia از سنترال اسی فائینگ فیبروما، FocCOD نمای رادیوگرافی بصورت میکس (رادیولوسنت-رادیوپاک) همراه با بیشتر از نصف موارد، بوردهای با حدود مشخص را نشان می دهد. در صورتیکه اسی فائینگ فیبروما در بیشتر از نصف موارد رادیولوسنسی خفیف همراه با سایز بزرگتر که معمولاً منجر به اتساع بالینی فک می شود را آشکار می سازد. همچنین FocCOD ارتباط نزدیکی با اپکس دندان و یا با محل کشیده شدن قبلی دندان دارد. در حالیکه اسی فائینگ فیبروما ارتباطی با موارد فوق ندارد (۴۴، ۵۱).

همچنین در نمای میکروسکوپی سمنتو-اسئوس دیسپلازی، واسکولاریتی در ارتباط نزدیک با تراپکول ها و خونریزی در سرتاسر ضایعه مشاهده می شود. در حالیکه در اسی فائینگ فیبروما خونریزی در حاشیه های ضایعه و بسیار کم دیده می شود (۲۴، ۳۵، ۵۲). اسی فائینگ فیبروما دارای تراپکول های استخوانی ظریف تر و ریم استئوبلاستی برجسته و بارزتری نسبت به سمنتو-اسئوس دیسپلازی است (تصویر ۳- C) (۱۲، ۲۴، ۵۲، ۵۳).

بر خلاف سمنتو-اسئوس دیسپلازی که ماهیت شکننده دارد و حین کورتاژ به قطعات کوچک تقسیم می شود (gritty fragments) در اسی فائینگ فیبروما به علت وجود کپسول فیبروزه، خارج کردن تومور اغلب به راحتی و به صورت یکپارچه است و این یک نمای تشخیصی ارزشمند در افتراق این دو ضایعه از یکدیگر می باشد (۲۴).

بافت فیبروزه ی اسی فائینگ فیبروما به خوبی واسکولاریزه شده است ولی کانون های خون ریزی دهنده که در Focal cement-osseous dysplasia دیده می شود را ندارند و خونریزی قابل ملاحظه داخل ضایعه، غیر معمول می باشد. اسی فائینگ فیبروما به علت وجود کپسول فیبروزه، خارج کردن تومور اغلب به راحتی و به صورت یکپارچه است و این یک نمای تشخیصی ارزشمند می باشد (۳۳). اکثر ضایعات حدود مشخص دارند و ناحیه ی فیبروزه ای بین ضایعه و کورتکس وجود دارد (شکل ۳- B) درمان ضایعه، خارج کردن کامل تومور به روش جراحی یا کورتاژ می باشد و میزان عود آن ۰ تا ۲۸ درصد گزارش شده است (۴۱). علی رغم اینکه در اغلب موارد پیش آگهی مطلوبی دارد ولی مواردی از تغییر ضایعه به سمت بدخیمی گزارش شده است (۱۳، ۴۹، ۵۰).

بحث

مرور ۲۰ مقاله انتخاب شده نشان داد، در مورد سایر تشخیص های افتراقی مطرح شده تنها نکته های ظریفی وجود دارد که توجه به آن ها می تواند موجب جلوگیری از تشخیص اشتباه شود. در نهایت از جمع بندی همه این نتایج، نکات تشخیصی واضح به منظور تشخیص صحیح ضایعات فیبرواسئوس از یکدیگر و همچنین از ضایعات بدخیم استخوانی بدست آمد که در جدول ۱ ذکر شده است.

جدول ۱- نکات تشخیصی واضح به منظور تشخیص صحیح ضایعات فیبروآستئوس از یکدیگر و همچنین از ضایعات بدخیم درجه پایین استخوانی

نوع پروسه	فیبروز دیسپلازی	سنترال اسی فاینینگ فیبروما	سمنتوآستئوس دیسپلازی	استئو سارکوم درجه پایین مرکزی
رشدی تکاملی	نئوپلاستیک	واکنشی	نئوپلاستیک	نئوپلاستیک
دهه اول و دوم	دهه سوم و چهارم	دهه چهارم و پنجم	دهه سوم تا پنجم	دهه سوم تا پنجم
برابر	زنان	زنان	مردان	مردان
بدون درد، تورم منتشر فکی	بدون درد، اتساع فکی با مرز مشخص	اغلب بدون علامت	درد و تورم	درد و تورم
نمای ground glass	رادیولوسنت- میکس-رادیوپاک	رادیولوسنت- میکس-رادیوپاک	رادیولوسنت- میکس-رادیوپاک	رادیولوسنت- میکس-رادیوپاک
وجود اپسیتی ظریف	بوردرهای نامشخص	بوردرهای مشخص	بوردرهای نامشخص	بوردرهای نامشخص
بوردرهای نامشخص	بوردرهای نامشخص	بوردرهای نامشخص	بوردرهای نامشخص	بوردرهای نامشخص
نمای اصلی هیستوپاتولوژی	ترابکول های استخوانی شبیه به حروف چینی، بدون ریم استئوبلاستیک یا کم، بافت همبندی عروقی	بافت همبندی فیبروسلولار، خونریزی در حاشیه های ضایعه و بسیار کم	ترابکول های استخوانی شبیه به ریشه زنجبیل، استرومای فیبروزه سست، خونریزی در سرتاسر ضایعه	تولید استئوئید محیطی در یک استرومای فیبروسلولار، حداقل آتی پی سلولی
ریم استئوبلاستیک	ندارد ولی ممکن است در ضایعات قدیمی دیده شود	دارد	معمولا در ضایعات اولیه وجود دارد	ندارد
کلسیفیکاسیون های شبه سمانی	ندارد	با حاشیه مسواکی دارد	دارد	ندارد

نمای رادیوگرافی در فیبروز دیسپلازی بصورت رادیولوسنت- رادیوپاک، ground glass و دارای بوردرهای نامشخص است، در حالیکه نمای رادیوگرافی در اسی فائینگ فیبروما بصورت رادیولوسنت-رادیوپاک اما با بوردرهای مشخص است^(۵۴). در نمای میکروسکوپی فیبروز دیسپلازی نیز شکاف دورترابکولاری (peritrabecular clefting) یک نمای تشخیصی مهم در افتراق از اسی فائینگ فیبروما به شمار می رود (تصویر ۱- C)^(۳، ۲۴، ۳۲). همچنین در فیبروز دیسپلازی، استخوان عمدتا از نوع woven بوده و عروق کاپیلاری به طور تپیک غالبند، در حالیکه اسی فائینگ فیبروما دارای جزایر و ترابکول های استخوانی و ماتریکس فیبروزه سلولار است (شکل B-۱)^(۹، ۱۶، ۵۴).

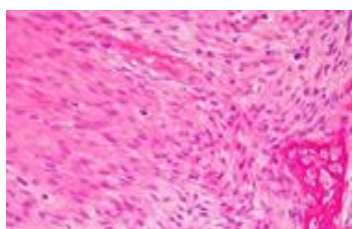
در نمای میکروسکوپی اختصاصی اسی فائینگ فیبروما، اسفرول های شبه سمانی با حاشیه ی مسواکی (brush border) که با بافت مجاور در هم می آمیزند مشاهده می شود که یک نمای اختصاصی برای این ضایعه است، بر خلاف فیبروز دیسپلازی که ریم استئوبلاستیک ندارد (تصویر A-۳ و تصویر B-۱)^(۹، ۱۲). همچنین اکثر ضایعات اسی فائینگ فیبروما حدود مشخص دارند و ناحیه ی فیبروزه ای بین ضایعه و کورتکس وجود دارد. برخلاف فیبروز دیسپلازی که بوردرهای نامشخص دارد و در محیط، استخوان ضایعه با استخوان نرمال اتصال می یابد (شکل B-۳ و شکل B-۱)^(۹، ۱۲، ۱۶، ۳۱، ۳۲).

همچنین تراپکول های استخوانی فیبروز دیسپلازی دارای شکل منحنی نامنظم و منشعب شبیه به حروف چینی می باشد، اما وجود تراپکول های استخوانی درشت در استئوسارکوم مرکزی درجه پایین فکی (LGCO) میتواند راهنمای مفیدی در تشخیص باش^(۵۸، ۲۹، ۲۵، ۹). استرومای فیبروبلاستیک کم سلول شامل سلول های دوکی و کلاژن در فیبروز دیسپلازی و استئوسارکوم مرکزی درجه پایین فکی دیده می شود، هرچند سلول های دوکی در استئوسارکوم آرایش گروهی متقاطع دارند و این نما معمولا در فیبروز دیسپلازی دیده نمی شود (شکل ۴-۴-۱) (B)^(۵۸، ۳۰، ۲۹). در نمای میکروسکوپی استئوسارکوم حداقل آتی پی سلولی، قابل مشاهده است اما در فیبروز دیسپلازی هیچگاه آتی پی سلولی دیده نمی شود (شکل ۴-۴-۲) (C)^(۵۹، ۵۸، ۳۱، ۲۹، ۱۱). از نظر نمای مورفولوژی، هسته های دوکی شکل در استئوسارکوم بلندتر و باریک تر (long and slender nuclei) از هسته های کوتاه و چاق (short and plump nuclei) موجود در فیبروز دیسپلازی می باشد (شکل ۴-۴-۳) (B)^(۳۰، ۲۹). اشکال میتوتیک به سختی در فیبروز دیسپلازی مشاهده می شود درحالیکه در استئوسارکوم مرکزی درجه پایین، حداقل تعدادی اشکال میتوتیک وجود دارد (شکل ۴-۴-۳) (C)^(۵۹، ۳۱، ۲۹، ۱۱).

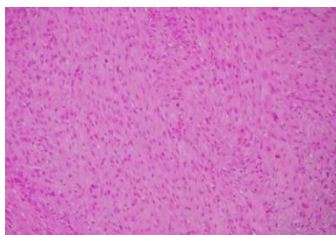
کلسیفیکاسیون های بیضی شکل (Ovoid calcification) شبیه به سمتموم به ندرت در فیبروز دیسپلازی دیده می شوند که در تقابل با سمتمو-اسئوس دیسپلازی است (شکل ۲-۲-۳) (B)^(۵۵، ۲۴، ۱۷، ۳).

بروز ایمنوهیستوشیمی MDM2 و CDK4 ممکن است برای افتراق استئوسارکوم مرکزی درجه پایین فکی از ضایعات فیبرواسئوس خوش خیم کمک کننده باشد^(۳۱، ۵۶). نمای رادیوگرافی استئوسارکوم، اتساع ضایعه با بوردرهای نامشخص که توسط استخوان اطراف محو شده است را نشان دهد. با این وجود ریم کورتیکال نازک هم ممکن است دیده شود که در فیبروز دیسپلازی مشاهده نمی شود (شکل ۴-۴-۱) و شکل (A-۱)^(۵۷، ۳۱، ۳).

مهم ترین فاکتور در تشخیص فیبروز دیسپلازی از استئوسارکوم، الگوی رشدی اینفیلتراتیو است که این الگو توسط تراپکول های استخوانی اطراف، نفوذ سلول های تومورال به مغزاستخوان و تهاجم تومور به بافت نرم توصیف می شود^(۲۹، ۵۸).



C



B



A

شکل ۴: استئوسارکوم مرکزی درجه پایین فکی. A: نمای رادیوگرافی پری اپیکال. اتساع ضایعه با بوردرهای نامشخص B: آرایش گروهی متقاطع سلول های دوکی شکل همراه با هسته های گرد و بیضی و taper. C: آتی پی سلولی خفیف و اشکال میتوتیک

نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان می دهد تشخیص قطعی و صحیح ضایعات فیبرواسئوس نیازمند برقراری ارتباط دقیق میان داده های بالینی، رادیوگرافی و هیستوپاتولوژی می باشد. متخصصین پاتولوژی دهان با توجه به این استراتژی و موارد مطرح شده در این مطالعه می توانند راحت تر و سریع تر بر چالش های تشخیصی ضایعات فیبرواسئوس غلبه نمایند و به تشخیص صحیح دست یابند

References:

1. Ravikumar SS, Vasupradha G, Menaka TR, Sankar SP. Focal cemento-osseous dysplasia. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2020;24(Suppl 1):S19-S22.
2. Yadavalli G. Fibro-osseous Lesions of the Jaw: A Report of Two Cases. *Journal of clinical imaging science*. 2011;1:10.
3. Alawi F. Benign Fibro-osseous Diseases of the Maxillofacial Bones: A Review and Differential Diagnosis. *Pathology Patterns Reviews*. 2002;118(suppl_1):S50-S70.
4. Nelson BL, Phillips BJ. Benign Fibro-Osseous Lesions of the Head and Neck. *Head and neck pathology*. 2019;13(3):466-75.
5. Porto DE, Diniz JA, Barbirato DdS, Silva TdS, Andrade RRAd, Andrade ESdS. Agreement Between Clinical-Radiographic and Histopathological Diagnoses in Maxillofacial Fibro-Osseous Lesions. *association of support to Oral Health Reaserch*. 2021;21.
6. Kato C, Nunes L, Chalub L, Etges A, Silva T, Mesquita R. Retrospective Study of 383 Cases of Fibro-Osseous Lesions of the Jaws in Brazilian Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76.
7. Sargolzaei S, Ghelejkhani A, Akbarzadeh Baghban A. Diagnostic and Biological Significance of Immunohistochemical Expression of Osteopontin and Ki67 in Fibro-osseous lesions of jaws. *JIDAI*. 2017;29(2):70-8.
8. Moshy J, Dimba E, Ocholla T, Chindia M. Characteristic Radiological and Histological Patterns of Fibrous Dysplasia and Ossifying Fibroma of the Jaws at University of Nairobi Dental Teaching Hospital. *Surgical Science*. 2012;03:189-93.
9. El-Mofty SK. Fibro-osseous lesions of the craniofacial skeleton: an update. *Head and neck pathology*. 2014;8(4):432-44.
10. Jahanshahi G, Tabatabaei H. Delay in diagnosis of low-grade osteosarcoma in the mandibular symphysis area: a case report. *Shiraz Univ Dent J*. 2010;11(2):177-82.
11. Yamagata K, Ishibashi-Kanno N, Matsuoka R, Uchida F, Fukuzawa S, Bukawa H. Dedifferentiated Low-Grade Central Osteosarcoma of the Mandible. *Case Rep Dent*. 2022;2022:9321728.
12. Bernaola-Paredes WE, Sugaya NN, Bergamini ML, Braz-Silva PH. A distinct fibro-osseous lesion of the jaws affecting the maxilla. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2020;24(Suppl 1):S23-S7.
13. Argon A, Doganavsargil B, Unal Yildirim F, Sezak M, Midilli R, Oztop F. Osteosarcomas of jaw: experience of a single centre. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015;49(1):13-8.
14. Reddy P, Reddy B, Prasad N, Kiran G, Patlolla K. Central ossifying fibroma of the mandible: An unusual case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2012;6:539-41.
15. Chaudhuri K. Central Cemento-Ossifying Fibroma: A Case Report. *MOJ Clinical & Medical Case Reports*. 2015;3(2):214-6.
16. McCarthy EF. Fibro-osseous lesions of the maxillofacial bones. *Head and neck pathology*. 2013;7(1):5-10.
17. Davidova LA, Bhattacharyya I, Islam MN, Cohen DM, Fitzpatrick SG. An Analysis of Clinical and Histopathologic Features of Fibrous Dysplasia of the Jaws: A Series of 40 Cases and Review of Literature. *Head and neck pathology*. 2020;14(2):353-61.
18. Meier ME, van der Bruggen W, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM. Regression of fibrous dysplasia in response to denosumab therapy: A report of two cases. *Bone Reports*. 2021;14:101058.
19. Berberi A, Aoun G, Khalaf E, Aad G. Monostotic Fibrous Dysplasia of the Mandible in a 9-Year-Old Male Patient Treated with a Conservative Surgical Treatment: A Case Report and 15-Year Follow-Up. *Case Reports in Dentistry*. 2021;2021:9963478.
20. Lung H, Hsiao EC, Wentworth KL. Advances in Models of Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;10(925).
21. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):139.

22. Pacino GA, Cocuzza S, Tonoli G, Boscolo Rizzo P, Tirelli G, Tofanelli M, et al. Jawbone fibrous dysplasia: retrospective evaluation in a cases series surgically treated and short review of the literature. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2020;92(1):e2021018.
23. de Noronha Santos Netto J, Machado Cerri J, Miranda AM, Pires FR. Benign fibro-osseous lesions: clinicopathologic features from 143 cases diagnosed in an oral diagnosis setting. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;115(5):e56-65.
24. Mainville G, Turgeon D, Kauzman A. Diagnosis and Management of Benign Fibro-Osseous Lesions of the Jaws-A Current Review for the Dental Clinician. *Oral Diseases*. 2016;23.
25. Prabhu S, Sharanya S, Naik PM, Reddy A, Patil V, Pandey S, et al. Fibro-osseous lesions of the oral and maxillo-facial region: Retrospective analysis for 20 years. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2013;17(1):36-40.
26. de Castro LF, Ovejero D, Boyce AM. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Mosaic disorders of FGF23 excess: Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome and cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome. *European journal of endocrinology*. 2020;182(5):R83-R99.
27. Eversole R, Su L, ElMofty S. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. *Head and neck pathology*. 2008;2(3):177-202.
28. Jeyaraj P. Histological Diversity, Diagnostic Challenges, and Surgical Treatment Strategies of Fibrous Dysplasia of Upper and Mid-Thirds of the Craniomaxillofacial Complex. *Annals of maxillofacial surgery*. 2019;9(2):289-314.
29. Tabatabaei SH, Jahanshahi G, Dehghan Marvasti F. Diagnostic challenges of low-grade central osteosarcoma of jaw: a literature review. *Journal of dentistry*. 2015;16(2):62-7.
30. Shah S, Mishra B, Tiwari N, Nikunj A. Osteosarcoma of jaws: Challenges in diagnosis. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2020;24(3):589.
31. Hameed M, Horvai AE, Jordan RCK. Soft Tissue Special Issue: Gnathic Fibro-Osseous Lesions and Osteosarcoma. *Head and neck pathology*. 2020;14(1):70-82.
32. Prado Ribeiro AC, Carlos R, Speight PM, Hunter KD, Santos-Silva AR, de Almeida OP, et al. Peritrabecular clefting in fibrous dysplasia of the jaws: an important histopathologic feature for differentiating fibrous dysplasia from central ossifying fibroma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;114(4):503-8.
33. Wahyudi M, Alaztha Z. Chondrosarcoma arising in monostotic fibrous dysplasia treated with total femur resection and megaprosthesis: A case report. *International journal of surgery case reports*. 2021;85:106194.
34. Yeom H-G, Yoon J-H. Concomitant cemento-osseous dysplasia and aneurysmal bone cyst of the mandible: a rare case report with literature review. *BMC Oral Health*. 2020;20:276.
35. Urs AB, Augustine J, Gupta S. Cemento-osseous dysplasia: Clinicopathological spectrum of 10 cases analyzed in a tertiary dental institute. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2020;24(3):576.
36. Consolaro A, Paschoal SRB, Ponce JB, Miranda DAO. Florid cemento-osseous dysplasia: a contraindication to orthodontic treatment in compromised areas. *Dental press journal of orthodontics*. 2018;23(3):26-34.
37. Berberi AN, Aoun GT, Aad GP, Khalaf EN. Benign mesenchymal odontogenic tumors of the maxillofacial bones: A report of 3 cases with 3 years follow-up. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2022;26(Suppl 1):S46-S50.
38. Brody A, Zalatnai A, Csomo K, Belik A, Dobo-Nagy C. Difficulties in the diagnosis of periapical translucencies and in the classification of cemento-osseous dysplasia. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):139.
39. Mergoni G, Meleti M, Magnolo S, Giovannacci I, Corcione L, Vescovi P. Peripheral ossifying fibroma: A clinicopathologic study of 27 cases and review of the literature with emphasis on histomorphologic features. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):83-7.
40. Mariano R, Oliveira MR, Silva AdC, Almeida O. Large peripheral ossifying fibroma: Clinical, histological, and immunohistochemistry aspects. A case report. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2017;39:39-43.
41. Bala TK, Soni S, Dayal P, Ghosh I. Cemento-ossifying fibroma of the mandible. A clinicopathological report. *Saudi medical journal*. 2017;38(5):541-5.
42. Dube N, Moshy J, Singh K. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: a clinicopathologic study of 98 Tanzanian patients. 2019;25:38.
43. Dominguet MH, Dominguet AA, Matos BH, Dominguet PR, Leon JE, Oliveira LR. Extensive presentation of central ossifying fibroma treated with conservative surgical excision. *Case Rep Dent*. 2014;2014:204-58.
44. Pick E, Schafer T, Al-Haj Husain A, Rupp NJ, Hingsammer L, Valdec S. Clinical, Radiological, and Pathological Diagnosis of Fibro-Osseous Lesions of the Oral and Maxillofacial Region: A Retrospective Study. *Diagnostics*. 2022;12(2).

45. Abu El Sadat SM, Al Ashiry MK, Mostafa RA, Abdelkarim AZ, Syed AZ. An Immature Ten-year Long-standing Case of Ossifying Fibroma. *Cureus*. 2018;10(6):e2782.
46. Mohapatra M, Banushree CS, Nagarajan K, Pati D. Cemento-ossifying fibroma of mandible: An unusual case report and review of literature. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2015;19(3):405.
47. Günhan Ö, Kahraman D, Yalçın Ü. The possible pathogenesis of cemento-osseous dysplasia: A case series and DISCUSSION. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021;3:100-5.
48. Gothe P, Y.S.Chidambaram, Rudagi B, Holikatti K. An Unusual Case of Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma Presenting as a Soft Tissue Growth: A Case Report. *Journal of Dental Specialities*. 2014;2:56-9.
49. Lee YB, Kim NK, Kim JY, Kim HJ. Low-grade osteosarcoma arising from cemento-ossifying fibroma: a case report. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;41(1):48-51.
50. Huang T, Monsour P, Chahoud C. Parosteal osteosarcoma: report of a case and review of the literature. *Australian Dental Journal* 2010;55(1):86-91.
51. Nam I, Ryu J, Shin SH, Kim YD, Lee JY. Cemento-osseous dysplasia: clinical presentation and symptoms. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2022;48(2):79-84.
52. Collin M, Roman S, Fernandez C, Triglia J, Nicollas R. Ossifying fibroma of the middle turbinate revealed by infection in a young child. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2013;131.
53. Carvalho B, Pontes M, Garcia H, Linhares P, Vaz R. Ossifying Fibromas of the Craniofacial Skeleton. December 5th 2012.
54. 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. *Modern Pathology*. 2007;20(3):389-96.
55. Kim JH, Song BC, Kim SH, Park YS. Clinical, radiographic, and histological findings of florid cemento-osseous dysplasia: a case report. *Imaging science in dentistry*. 2011;41(3):139-42.
56. Limbach AL, Lingen MW, McElherne J, Mashek H, Fitzpatrick C, Hyjek E, et al. The Utility of MDM2 and CDK4 Immunohistochemistry and MDM2 FISH in Craniofacial Osteosarcoma. *Head and neck pathology*. 2020;14(4):889-98.
57. Sinha R, Roy Chowdhury SK, Chattopadhyay PK, Rajkumar K. Low-grade osteosarcoma of the mandible. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2010;9(2):186-90.
58. A. B, Alexiev MD. Low grade (central) osteosarcoma. *Bone & joints*. 8 January 2021.
59. NISHIO J, IWASAKI H, TAKAGI S, SEO H, AOKI M, NABESHIMA K, et al. Low-grade central osteosarcoma of the metatarsal bone: a clinicopathological, immunohistochemical, cytogenetic and molecular cytogenetic analysis. *ANTICANCER RESEARCH*. December 2012;32:5429-35.