



# **Evaluación de la expresión de marcadores moleculares en Tumores Queratoquísticos Odontogénicos (TQQOs) vs Queratoquistes Odontogénicos (QOOs) de los maxilares y sus implicaciones pronósticas y/o terapéuticas**

**Trabajo fin de máster**

**Autor: Fátima Martín Hernán**

**Tutor: Julián Campo Trapero**

**Máster de Ciencias Odontológicas, UCM**

# INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>1.- Etiología e Incidencia</b> .....	5
1.1 Definición de TQQO vs QOO.....	8
<b>2.- Características clínicas y/o radiológicas de los TQQO vs QOO</b> .....	11
2.1 Características generales.....	11
2.2 Características radiográficas propias de TQQO.....	13
2.3 Características radiológicas propias de QOO .....	14
<b>3. Aspectos histopatológicos del TQQO vs QOO</b> .....	15
<b>4.- Aspectos moleculares asociados</b> .....	18
4.1 Marcadores celulares .....	19
4.2 Aspectos genéticos.....	24
<b>5. Tratamiento</b> .....	28
<b>6. Tasa de recurrencia</b> .....	30
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	33
<b>HIPÓTESIS</b> .....	35
<b>OBJETIVOS</b> .....	35
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	37
1. Selección de la muestra .....	37
1.1 Criterios de inclusión .....	38
1.2 Criterios de Exclusión.....	38
2. Técnica inmunohistoquímica clásica .....	40
3. Análisis Estadístico .....	42
<b>RESULTADOS</b> .....	44
1. Descripción de la muestra .....	44
1.1 Asociaciones .....	46
1.2 Tamaño .....	47
1.3 Tratamiento.....	48
1.4. Tasa de recurrencia .....	49
1.5 Seguimiento .....	49
2. Estadística inferencial. Pruebas de Chi Cuadrado .....	51
<b>DISCUSIÓN</b> .....	55
<b>CONCLUSIONES</b> .....	62
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	64
<b>ANEXO I: COMITÉ ÉTICO</b> .....	72
<b>ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</b> .....	74

## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Dr. José Luis Rodríguez Peralto, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre, por permitir colaborar con su departamento, por acercarme las herramientas y materiales necesarios para completar mi investigación.

En segundo lugar, quiero agradecer toda la atención, el cariño y el respeto con que me han tratado el Dr. Claudio Ballestín Carcavilla y la Dra. Rosa García Martín del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre. Por enseñarme tanto sobre Anatomía Patológica y resolver cualquier duda surgida en estos dos años de trabajo duro, pero satisfactorio.

En tercer lugar, agradecer al Dr. Pérez Barrios, Médico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre, aunque hemos coincidido poco, me ha ayudado cuando he tenido algún problema de tipo metodológico.

Al Dr. Eladio García De La Morena y D. Sergio Martín Hernán, por su inestimable ayuda en el análisis de datos y métodos estadísticos.

Por último, agradecer al Dr. Julián Campo Trapero y al Dr. Jorge Cano Sánchez, por su dedicación, su paciencia conmigo y su motivación, sin ellos nada de esto hubiera sido posible. Han sido los que me han introducido el gusanillo por la investigación y me han hecho partícipe de querer esta profesión, así como de apoyarme en todo momento.

# INTRODUCCIÓN

# INTRODUCCIÓN

## 1.- Etiología e Incidencia

Las lesiones odontogénicas comprenden un variado y heterogéneo grupo que va desde inocuas proliferaciones hamartomatosas hasta quistes con alto potencial de crecimiento y neoplasias malignas con capacidades metastatizantes (Varsha y cols, 2014).

Kramer en 1974 definió un quiste como *“una cavidad patológica que contiene fluido, semifluido o gas, y el cual no está creado por acumulación de pus.”* (Kramer & Toll, 1974).

Los quistes primordiales derivan de la lámina dental y remanentes, que persisten como tejido subepitelial incluso después de completarse la odontogénesis y, también de las células basales del epitelio oral. Estas dos teorías no son mutuamente excluyentes con lo que tienen un carácter embriológico, en resumen, **son una anomalía del epitelio odontogénico** (Soskolne, 1967; Stoelinga y cols, 2003; Shear y cols, 2003; Weber y cols, 2003). Hoy sabemos que no todos los quistes primordiales son queratoquistes pero sí al contrario, según la definición de Robinson en 1945: *“el quiste primordial es aquel que se origina de los restos del retículo estrellado del órgano dental antes de que se forme el tejido mineralizado”*.

Los quistes primordiales pueden presentarse como una única lesión o puede haber múltiples quistes. También, están derivados del órgano del esmalte de un diente o de la serie regular de numerosos principios de dientes aberrantes, los cuales llegarán a ser quistes (Shear&Speight, 2007; Bhargava y cols, 2011).

Dentro de las lesiones odontogénicas se encuentran los **tumores odontogénicos**, cuyas características dependen de los mecanismos moleculares asociados al desarrollo dental, metabolismo óseo y el potencial maligno. Se necesitan más estudios para clarificar la etiología, patogénesis y patofisiología de los tumores odontogénicos (Kumamoto y cols, 2010). Antes de pensar en el queratoquiste como tumor, se clasificaba como quiste dentro de las lesiones odontogénicas.

La primera vez que se describieron los queratoquistes fue por Philipsen en 1956, clasificándolo como queratoquiste odontogénico (QOO) y/o quiste primordial (Philipsen, 1956; Nayak y cols, 2013; Jordan y cols, 2009).

En 1963 Pindborg y Hansen, definieron queratoquiste como “*aquel que tuviera un recubrimiento epitelial y en el cual se formara queratina a lo largo de una gran extensión*”; así, muchos quistes radiculares, dentígeros y residuales, pasaron a formar parte de los queratoquistes (Shear & Speight, 2007; Bhargava y cols, 2011; Jordan y cols, 2009; Alhfors y cols, 1984; Weber y cols, 2003).

Ya en 2005 la OMS, lo empezó a denominar como “*un tumor intraóseo benigno uni-o multiquístico de origen odontogénico, con un revestimiento característico de epitelio paraqueratinizado y con un potencial de crecimiento agresivo con comportamiento infiltrante*”. La clasificación finalmente se actualizó por Barnes y cols en 2005, y se empezó a incluir a esta lesión dentro de los tumores odontogénicos como “*Tumor Queratoquístico Odontogénico*” (TQOO) pasándose a considerar a partir de entonces como una neoplasia benigna (Li y cols, 2011; Rui Amaral y cols, 2011; Barnes y cols, 2005; Philipsen y cols, 2005; Shear & Speight, 2007).

Stoelinga y cols demostraron que había acumulaciones de islas epiteliales en la mucosa superficial al realizar la exéresis de TQOO, especialmente en la rama mandibular y más en pacientes con el *Síndrome de Gorlin-Goltz* o *Síndrome névico basocelular* (Stoelinga y cols, 2003).

También este autor comentó que algunos de los TQOOs localizados en la rama ascendente mandibular podrían no tener relación con el folículo dental o la lámina dental, sino que provendrían de células basales epiteliales “hijas” y de las células basales hamartomatosas cuyo origen sería la mucosa oral subyacente. Tanto la lámina dental como las células epiteliales basales tienen su origen en el ectomesénquima, es decir nacen del ectomesénquima residual en la mandíbula. Tras la excisión, el epitelio reparado tiene el mismo potencial que el original para producir quistes (Stoelinga y cols, 2003). Shear & Speight son de la opinión de que tras la exéresis habría que eliminar también el epitelio subyacente para evitar recidivas (Shear & Speight, 2007).

La clasificación de los quistes de Barnes y cols de 2005 se muestra a continuación, en la que se incluye la nueva terminología para definir al antiguo queratoquiste como TQOO, ya como una verdadera neoplasia. (Barnes y cols, 2005).

## **Clasificación de Lesiones Quísticas de los maxilares (Tomada de Barnes, 2005)**

### **Quistes odontogénicos**

1. Quistes apicales o radiculares
2. Quistes radiculares
3. Quistes periodontales laterales
4. Quistes dentígeros
5. Quistes de erupción
6. Quistes gingivales
7. **Queratoquiste odontogénico (quiste primordial, tumor odontogénico queratoquístico)**
8. Quiste odontogénico epitelial calcificado
9. Quiste odontogénico maligno

### **Quistes no odontogénicos**

1. Quistes fisurados
2. Quiste globulomaxilar
3. Quiste mandibular mediano
4. Quiste nasopalatino

### **Quistes no epiteliales**

1. Quiste óseo Stafne
2. Quiste óseo aneurismático
3. Quiste óseo solitario

### **Quistes de tejidos blandos**

1. Quiste nasolabial
2. Quiste dermoide y quiste dermoide sublingual
3. Quiste branquial linfoepitelial
4. Quiste tirogloso

## 1.1 Definición de TQOO vs QOO

La OMS diferencia entre **dos tipos de TQOOs**: (1) el TQOO esporádico único y/o múltiple no asociado al Síndrome de Gorlin- Goltz; (2) el TQOO asociado al Síndrome de Gorlin-Goltz. Por otro lado solamente quedaría dentro de la clasificación de verdaderos “quistes” el denominado **quiste odontogénico ortoqueratinizante (QOO)**, que difiere del TQOO y se considera una entidad diferente, debido a que tiene muy poca tasa de recurrencia, no es multilocular y no se asocia al Síndrome de Gorlin-Goltz.

Los **TQOOs** constituyen entre el 8-11% del total de “quistes odontogénicos”, siendo según series publicadas el tercer “quiste” más prevalente (Gani y cols, 2013; Myyoung y cols, 2011). De comportamiento infiltrante, único o múltiple, puede malignizarse ocasionalmente. Estas características les hace ser lesiones “neoplásicas” más que simplemente “quistes” (González Moles y cols, 2006). Derivan de restos de lámina dental del epitelio. Pueden aparecer a cualquier edad pero más frecuentemente a los 20-30 años, un 40-60% de los TQOOs aparecen en esta década (Shear & Speight, 2007). Pero el patrón de aparición es una tendencia bimodal en la que hay un pico de aparición en la 2-3ª década y otra en 5ª década (en el caso de los TQOOs esporádicos); y de 20-30 años y 26,2 años en los casos de TQOOs asociados a Síndrome de Gorlin-Goltz. Tiene mayor predilección por los hombres con una relación 2:1 (Shariff y cols, 2010; Shear & Speight, 2007; Philipsen y cols, 2005; Weber y cols, 2003).

Aparecen sobre todo en la zona posterior mandibular, especialmente en ángulo y rama, pero también pueden localizarse en el maxilar (en zona molar y/o globulomaxilar). El tamaño es variable desde unos 40 milímetros hasta varios centímetros. Tienen un comportamiento “agresivo” localmente y pueden provocar una gran pérdida de hueso (Rui Amaral y cols, 2011; Shear & Speight, 2007).

Suele ser asintomático, pero a veces pueden tener sintomatología asociada a una infección secundaria y en un 40% de los casos están asociados a un diente retenido. El diagnóstico suele ser casual en una exploración radiográfica hasta en un 28% de los casos (Márquez y cols, 2014).

Si dan sintomatología pueden provocar dolor, inflamación incluso a veces parestesia del labio inferior (Kumamoto y cols, 2010; Li y cols, 2011; Shear & Speight, 2007). Shear & Speight han observado que existe una mayor probabilidad de tener aberraciones dentales y agenesias cuando hay un TQOO (Shear & Speight, 2007).

El **QOO** fue descrito por primera vez en 1927 por Schultz como una variante del TQOO. A partir de la nueva clasificación de la OMS en 2005 se considera al QOO otra entidad.

Constituye un 1% de los quistes de los maxilares con lo que es muy poco frecuente. Respecto a la edad, sexo, raza, síntomas y apariencia clínica no existen diferencias con el TQOO (Gani y cols, 2013; Vera y cols, 2014; Shear & Speight, 2007; Romero y cols, 2012; Philipsen y cols, 2005; Byatnal y cols, 2013).

En la **Tabla 1** se pueden apreciar las principales diferencias clínico-patológicas de los TQOOs y los QOOs. Actualmente son consideradas entidades diferentes, con diferentes abordajes terapéuticos, por lo que es prioritario realizar un correcto diagnóstico (Thosaporn y cols, 2004).

**Tabla 1. Diferencias clínico-patológicas entre el TQOO y el QOO.** (Modificada de Gani y cols, 2013; Vera y cols, 2014; Thosaporn y cols, 2004; Romero y cols, 2012; Myyoung y cols, 2011; Shariff y cols, 2010; Shear & Speight, 2007; Byatnal y cols, 2013; Stoll y cols, 2005).

CARACTERISTICAS	TQOO	QOO
<b>Edad</b>	20-30/50 años Si está asociado a Síndrome de Gorlin-Goltz, 26,2 años	20-30 años/50 años
<b>Sexo</b>	Hombres 2:1	Hombres 2:1
<b>Frecuencia</b>	8-11%	1%
<b>Tamaño</b>	Tamaño variable, desde 40 mm hasta varios cm.	Tamaño variable, desde 40mm hasta varios cm.
<b>Síntomas</b>	No es frecuente, si lo hay por infección secundaria, dolor, inflamación, tumefacción y secreción, parestesia labio inferior.	No es frecuente, si lo hay por infección secundaria, dolor, inflamación, tumefacción y secreción, parestesia labio inferior.
<b>Tasa de recurrencia</b>	3-60%	2%
<b>Localización</b>	Zona posterior del cuerpo y rama ascendente, ángulo de la mandíbula más frecuente. En maxilar superior	Zona posterior del cuerpo y rama ascendente mandíbula, más frecuente; maxilar zona globulomaxilar.

	zona globulomaxilar	
<b>Radiografía</b>		
- Imagen radiográfica	Radiotransparencias uniloculares o multiloculares	Radiotransparencias uniloculares (87%) o multiloculares
- Expansión ósea	60%	No expanden
- Asociado a diente	22-56%	75% , diente sin erupcionar, en mandíbula
- Desplazamiento canal mandibular	83,9%	
<b>Histología</b>		
- Epitelio de revestimiento	Paraqueratinizado, Células columnares con núcleos en empalizada, con una capa epitelial gruesa, queratinocitos poco maduros.	Ortoqueratinizado, Células cuboidales, 4-8 capas de células, no hay núcleos en empalizada, escamas de ortoqueratinización, queratinocitos maduros y bien diferenciados
- Gránulos de queratohialina	no	si
- Pared quística	Pared elástica fibrosa delgada, pocas células separadas por el estroma, infiltración de monocitos y linfocitos, mucopolisacáridos, muchas veces quistes hijos, restos lámina dental, cuerpos hialinos y cristales de colesterol	Pared elástica fibrosa delgada, pocas células separadas por el estroma, infiltración linfocitos y monocitos, mucopolisacáridos, restos de lámina dental , cuerpos hialinos y cristales de colesterol
<b>Aspectos moleculares</b>		
- Presencia de factores de crecimiento	si	no
- Expresión PCNA (+)/ Ki-67(%)	+++/ 10,7	+/ 8,6
- Alteraciones genéticas	Pérdida de alelos de genes supresores tumorales. Metilación. Two hit. Twist, alteración en PTCH	Alteraciones genéticas en uno de los progenitores, metilación
<b>Tratamiento</b>	Depende de localización, si está asociado a Sd Gorlin-Goltz, si ha recidivado: enucleación + solución de Carnoy 3 minutos	Solo enucleación y eliminación de los remanentes de epitelio. Si lo hay, extracción de diente impactado.
<b>Comportamiento biológico</b>	Agresivo, alta tasa de recurrencia, neoplasia, alteraciones genéticas, hiperplasia focal epitelial, quistes hijos, calcificación distrófica, epitelio ameloblastomatoso, alteraciones en el patrón de diferenciación celular.	No recurre apenas, quiste, alteraciones genéticas, no hay alteración en el patrón de diferenciación celular, células diferenciadas, no hay comportamiento agresivo

<b>Asociaciones</b>	Síndrome de Gorlin-Goltz	Quiste odontogénico calcificado, ameloblastoma, cartílago heterotópico, carcinoma células escamosas, quiste dentífero
<b>Malignización</b>	Hay casos descritos: Rara	Nunca

## 2.- Características clínicas y/o radiológicas de los TQQO vs QOO

### 2.1 Características generales

El TQQO y el QOO no tienen características clínicas patognomónicas, generalmente son asintomáticos y su diagnóstico suele ser un hallazgo radiográfico casual (28%). A veces puede presentar sintomatología generalmente por una infección secundaria. Si causan síntomas puede haber dolor, inflamación, tumefacción y secreción incluso parestesia del labio inferior y perforación ósea. La inflamación es el signo más característico presentado hasta en un 75,4% de los casos estudiados por Dong y cols (Dong y cols, 2009; Márquez y cols, 2014).

La mayoría de los casos (más del 70%) se localizan en la mandíbula y el 50% de los TQQOs se sitúan en el ángulo mandibular y la zona posterior del cuerpo mandibular, al igual que los QOOs (Shear & Speight, 2007; Márquez y cols, 2014). **(Figura 1a y 1b)**.

El TQQO aparte de aparecer de forma solitaria, como una lesión única, puede aparecer de forma múltiple, tanto en la mandíbula como en el maxilar, asociado al llamado Síndrome de Gorlin-Goltz. Este síndrome tiene una tasa de aparición de entre 1/55600 a 1/256000, siendo la media de aparición de 1/60000 personas (Romero y cols, 2012; Márquez y cols, 2014; Zamorano y cols, 2008). Se trata pues de un síndrome raro, de componente genético autosómico dominante que ocurre por una mutación del gen *Patched* (PTCH) localizado en el cromosoma 9q22, 3-q31.

Sus signos clínicos son en primer lugar, la presencia de múltiples TQQOs tanto en mandíbula como en maxilar, calcificación de la hoz del cerebro, carcinomas basocelulares en la piel, y disqueratosis plantar y palmar. Estos son los criterios mayores de diagnóstico del Síndrome de Gorlin-Goltz. También se pueden dar: pliegues duros calcificados, varias neoplasias o hamartomas (fibromas ováricos,

meduloblastoma, quistes linfomesentéricos, rabdomioma fetal, etc) y se acompaña de defectos en el desarrollo: anomalías en las costillas y vértebras, labio leporino y paladar hendido y defectos óseos en las corticales.

La tríada característica se compone de: presencia de múltiples TQOs, costillas bífidas y múltiples carcinomas basocelulares (Romero y cols, 2012; Márquez y cols, 2014; Parejo y cols, 2013).

La aparición multifocal de TQOs, es un signo que aparece entre el 65-100% de los casos, 91% según Parejo y cols. Los TQOs en los maxilares suelen aparecer antes que los carcinomas basocelulares, lo que permite un diagnóstico precoz de este síndrome. Puede aparecer en distintos grados y la aparición del TQO sin otras características del síndrome representa el de menor grado (Li y cols, 2011; Sapp y cols, 2005; Romero y cols, 2012; Parejo y cols, 2013; Shear & Speight, 2007).

En conclusión, se podría considerar que el TQO sería una neoplasia verdadera por las siguientes características: su agresividad local, una alta tendencia a la recidiva, su asociación con el Síndrome de Gorlin-Goltz, y la malignización poco frecuente (Alfhors y cols, 1984; Li y cols, 2011; Parejo y cols, 2013).

Radiográficamente los TQOs pueden aparecer como radiotransparencias uniloculares o multiloculares. Si es unilocular por lo general es de pequeño tamaño y aparece como una lesión solitaria, redondeada u ovoidal. Aquellas lesiones que suelen ser extensas con márgenes escleróticos y en parte difusos, serán multiloculares (Márquez y cols, 2014).

El espacio quístico se muestra nuboso debido a la presencia de queratina. La lesión a veces puede asociarse a dientes sin erupcionar y/o odontomas confundándose con quistes dentígeros (Márquez y cols, 2014).

**Figura 1a. TQOO en maxilar (Tomado de Marimón, 2009)**



**Figura 1b.- TQOO en el ángulo mandibular. (Tomado de Oré de la Cruz, 2010)**



## 2.2 Características radiográficas propias de TQOO

La mayoría de los TQOOs son multiloculares y muy extensos con una media de 5,1 mm (Dong y cols, 2009). Su crecimiento es rápido y en ocasiones se pueden encontrar como lesiones extra-óseas, asemejándose a quistes gingivales del adulto (Márquez y cols, 2014).

El crecimiento parece desigual debido a la presencia de márgenes o bordes festoneados y corticalizados, confundiéndose a veces con lesiones multiloculares y con

ameloblastomas (AB). En ocasiones incluso pueden incluir el cuerpo y la rama ascendente mandibular y a veces pueden producir pequeñas expansiones de la cortical ósea y perforación (Shear & Speight, 2007; Márquez y cols, 2014; Oré de la Cruz y cols, 2010). Otorgando el carácter agresivo de los TQQOs.

Otra característica es que pueden desplazar raíces dentales pero rara vez las reabsorben; así como el desplazamiento del canal mandibular, hasta en un 84% de los casos (Márquez y cols, 2014).

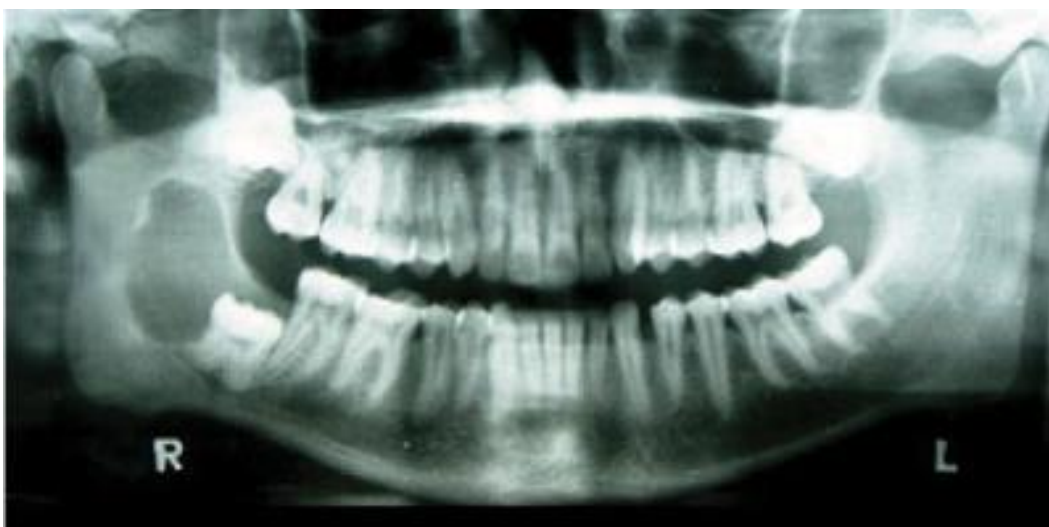
Por otro lado, el TQQO se puede asociar a un diente sin erupcionar entre un 22-56% de los casos dando lugar a un quiste dentígero. En este caso, solo se podrá diferenciar del quiste dentígero por la histopatología debido a que el revestimiento epitelial alrededor del cuello del diente no está queratinizado y muestra cambios inflamatorios en la cápsula. Pero a nivel macroscópico es indistinguible del TQQO (Shear & Speight, 2007; Márquez y cols, 2014; Dong y cols, 2009).

### 2.3 Características radiológicas propias de QOO

Macroscópicamente es más pequeño que el TQQO, de 1,6 a 15,5 mm con una media de 4,8 mm (Dong y cols, 2009). Radiográficamente el QOO se ve mayoritariamente como una lesión unilocular (87%), según Dong y cols. En un 50% de los casos está asociado a un diente sin erupcionar, pero según Byatnal y cols, aumentaría el porcentaje hasta un 75% (Byatnal y cols, 2013; Dong y cols, 2009).

No produce expansión ósea ni perforación, y su crecimiento es menor y menos rápido (Dong y cols, 2009). Byatnal y cols, sugieren que el QOO podría ser una variante de quiste dentígero debido a su alta asociación con un diente sin erupcionar (hasta un 75%)(**Figura 2**) (Byatnal y cols, 2013).

**Figura 2. Ortopantomografía mostrando una radiotransparencia de 2x4 cm, un QOO, en relación a la rama mandibular derecha asociado con un tercer molar impactado (Tomado de Byatnal 2013)**



### **3. Aspectos histopatológicos del TQQO vs QOO**

La histopatología nos permite diferenciar las dos entidades (el TQQO y el QOO) y además es el “*Gold Standard*”, puesto que ni clínicamente ni radiológicamente se puede establecer el diagnóstico diferencial entre un TQQO y un QOO (Shear & Speight, 2007; Villarroel y cols, 2012).

Histopatológicamente el **TQQO** se observa como una lesión de estructura “quística”, tapizada por un epitelio estratificado paraqueratinizado, delgado, con un espesor uniforme entre 5 y 8 capas de células y con una superficie luminal recubierta por paraqueratina en un 80-90% que a menudo aparece arrugada o en forma de ondas (Li y cols, 2011; Gani y cols, 2013; Shear & Speight, 2007).

Las células de la capa basal que pueden ser cuboidales o columnares típicamente se disponen en empalizada y muestran núcleos hiper cromáticos. Las células cuboidales suelen ser más frecuentes en el QOO. La luz de la lesión puede o no contener queratina, y también contener pequeños quistes satélites así como cordones o islas de epitelio en la pared fibrosa. A pesar de mostrar una histopatología tan típica, no existen rasgos histopatológicos que permitan orientar la conducta terapéutica. (**Figura 3**)

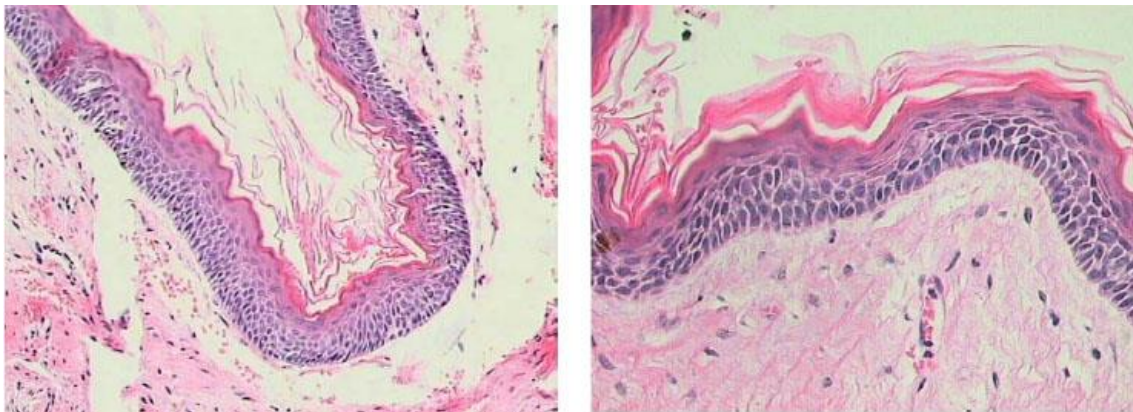
En los **QOOs** se puede observar un revestimiento epitelial uniforme de entre 4-8 capas de células delgadas cuboidales y una capa bien desarrollada de tejido granular, así como ausencia de núcleos en la capa córnea muy desarrollada (ortoqueratosis) y también se observan los llamados “granos de queratohialina”. Se aprecian además las llamadas escamas de queratina en “capas de cebolla” (**Figura 4**) (Gani y cols, 2013; Romero y cols, 2012; Shear & Speight, 2007; Byatnal y cols, 2013; Dong y cols, 2009).

Estos criterios histopatológicos donde se diferencia una entidad de otra los desarrolló Shear en 1992 (Shear&Seward, 1992).

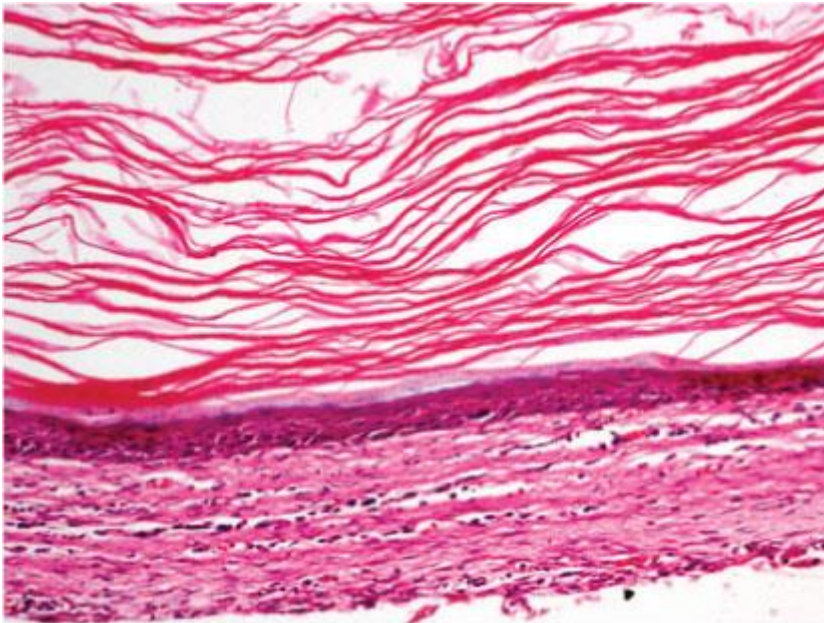
A veces se encuentra displasia epitelial tanto en los TQQOs como en los QOOs aunque la transformación maligna es rara (Shear & Speight, 2007).

Podemos observar la estructura previamente descrita: 5-8 capas de células, núcleos hipercromáticos y células de la capa basal dispuestos en empalizada propios del TQQO. (**Figura 5**)

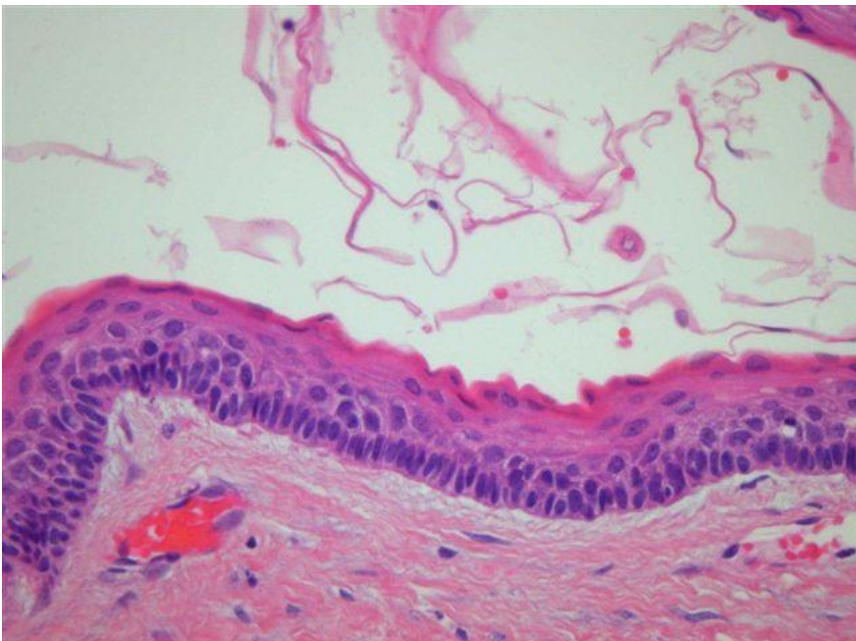
**Figura 3.- Histopatología del QOO. (Tomado de Gani 2013).**



**Figura 4.- Histopatología del QOO. Epitelio escamoso estratificado con escamas de ortoqueratina y células cuboidales y ausencia de núcleos en empalizada.** (Tomado de Byatnal 2013)



**Figura 5. Histopatología de TQQO. Podemos observar las 6-8 capas celulares, los núcleos hiper cromáticos y dispuestos en empalizada.** (Tomado de Gani 2013)



Macroscópicamente tanto el TQO y el QO tienen una cápsula fibrosa que es delgada con pocas células estrechas separadas por un estroma que es rico en mucopolisacáridos. También hay infiltración de linfocitos y monocitos y en numerosas ocasiones se ven en esta cápsula quistes satélites, restos epiteliales y proliferaciones de la lámina dental (Shear & Speight, 2007).

A veces se puede observar pigmentación melánica y en las paredes metaplasia, cuerpos hialinos y cristales de colesterol (Shear & Speight, 2007).

#### **4.- Aspectos moleculares asociados**

Recientemente el mecanismo por el que TQO se considera agresivo es el relacionado con la *proteína “twist”*. Este mecanismo ha sido estudiado por autores como Yang y cols en el cáncer de mama, como uno de los principales factores relacionados con la producción de metástasis en dicho tipo de cáncer y en otros (Yang y cols, 2004). Para entender cómo funciona este mecanismo, debemos abordar el concepto de **transición epitelio-mesénquima (TEM)**. La TEM es un proceso por el cual se produce pérdida de adhesión intercelular en el epitelio por lo que la célula epitelial adquiere forma de célula mesenquimatosas y se incrementa su motilidad. La proteína twist es una de las llaves reguladoras de TEM (Yang y cols, 2004; Tabdir y cols, 2015).

La *proteína “twist”* es un factor de transcripción esencial en la morfogénesis del embrión y en el adulto se expresa en las células mesenquimatosas. Twist disminuye la expresión de las células de adhesión, tales como la E- Cadherina. Aparte de estar involucrada en la metástasis también lo está en el desarrollo óseo. Por último, tiene una regulación negativa impidiendo la maduración del osteoblasto. *Twist* además produce resistencia al tratamiento quimioterápico e induce angiogénesis y un efecto anti-apoptótico (Tabdir y cols, 2015; Yang y cols, 2004).

Andisheh-Tabdir y cols evaluaron la expresión inmunohistoquímica de *twist* en lesiones de quistes dentígeros, TQOs y ABs (Ameloblastomas). Concluyeron que una expresión elevada de *twist* podría jugar un papel importante en la patogénesis del AB y del TQO y que podría ser además una de las principales razones del comportamiento agresivo del AB y de la alta tasa de recurrencia de TQO (Tabdir y cols, 2015).

El TQO puede tener un comportamiento similar al de una neoplasia maligna ya que puede penetrar en la órbita y la fosa infratemporal (Shear y cols, 2001; Shear & Speight, 2007). La tasa de crecimiento puede variar entre 2 a 14 mm por año, lo que se considera como un crecimiento rápido para este tipo de lesiones (Shear y cols, 2001; Shear & Speight, 2007). Este comportamiento es más frecuente cuando esta lesión se asocia al Síndrome de Gorlin-Goltz (Pogrel y cols, 2004; Ramesh y cols, 2015).

Si se compara el índice mitótico de los TQOs con el resto de quistes los resultados son que en éstos el porcentaje de mitosis es elevado (40%), mientras que en quistes dentígeros el porcentaje de proliferación sería un 17% y en los quistes radiculares un 15,5 %. Apoyando la evidencia de que el TQO sería una verdadera neoplasia en vez de ser un quiste (De Vicente y cols, 2010; Kubota y cols, 2007).

#### 4.1 Marcadores celulares

Los marcadores celulares son proteínas que se expresan en las células y que ayudan a valorar el potencial agresivo e invasivo del TQO. Por todo ello el estudio de estos marcadores sería fundamental para el diagnóstico, el pronóstico y tratamiento diferencial de estas lesiones (**Figura 6**) (Fortín y cols, 2014).

La búsqueda de mutaciones del ADN en los TQOs indican la naturaleza neoplásica de este, debido a que dichas mutaciones pueden provocar que estas proteínas se sobre-expresen o no, produciendo un crecimiento descontrolado celular. Según Mendes y cols los marcadores más fuertemente implicados en los TQOs serían: **PCNA, P 53, MIB-1/ Ki-67** (Gani y cols, 2013; Mendes y cols, 2011; Rui Amaral y cols, 2011; De Vicente y cols, 2010).

La **ciclooxigenasa (COX)** regula la producción de prostaglandinas y su desregulación es capaz de producir proliferación celular y angiogénesis. La COX se divide en dos tipos: COX-1 y COX-2 (Rui Amaral y cols, 2011; Sreedar y cols, 2014; Shear & Speight, 2007; Rodríguez y cols, 2007; Wang y cols, 2013).

COX-2 es un marcador biológico importante que puede orientarnos sobre el comportamiento del TQO y además se encuentra aumentada en algunos tumores. Según Sheedar y cols debido a la inflamación existente en TQO, COX-2 estaría elevado incrementando el potencial de proliferación celular.

Esto podría modificar el comportamiento del epitelio del TQO transformándolo en más agresivo y desarrollando características neoplásicas (Sreedar y cols, 2014; Shear y cols, 2001; Shear & Speight, 2007; Kubota y cols, 2007).

**MIB-1/ Ki 67** es una proteína nuclear que determina la proliferación celular y se encuentra en todas las partes activas del ciclo celular. Aumenta en fase S, en fase G2 y M y se degrada rápidamente tras la mitosis. Tiene una vida media detectable de una hora aproximadamente (Gani y cols, 2013; Sheedar y cols, 2011; Shear & Speight, 2007).

La expresión de Ki-67 está aumentada en los TQOs. Dicho aumento determina el poder neoplásico de la lesión. En el estudio de Ayoub y cols todos los casos fueron inmunopositivos en el núcleo celular (Ayoub y cols, 2011).

Sus altos niveles sobre todo en la fase S del ciclo celular, además podrían ayudar a valorar el grado de recidiva de la lesión (Gani y cols, 2013; Rui Amaral y cols, 2011; Baghei y cols, 2004).

Sin embargo González Moles y cols no consideran que la expresión de Ki-67 sea equiparable a tener un mayor grado de displasia, sino que podría ser una característica intrínseca a la destrucción de hueso. En su estudio pudo observar displasia epitelial en el 11% de los casos, relacionados sobre todo con la sobreexpresión de P 53. Esto podría ser un signo temprano de un cambio potencialmente maligno en el epitelio de los TQOs. Algunos casos de malignización ocurrieron por tratamientos de radioterapia en carcinomas basocelulares, debido a las mutaciones producidas en el ADN consecuencia de dicha radioterapia (González Moles y cols, 2006).

La **Ciclina D1** está relacionada con el ciclo celular a nivel del comienzo de la división celular. El gen que expresa esta proteína llamado BCL1 se encuentra en el cromosoma 11q13 y se observa a nivel de la fase G1 en la región parabasal celular de todas las lesiones quísticas.

Vera y cols en su estudio encontraron expresión aumentada de Ciclina D1 en el núcleo en un 75% de los casos de TQO (Vera y cols, 2014).

Shear & Speight observaron una sobre-expresión de BCL1 en Síndrome de Gorlin-Goltz mientras que en los TQOs esporádicos este gen no estaba alterado. Esto indicaría que el Síndrome de Gorlin-Goltz tendría un origen genético y un

comportamiento más agresivo, con tendencia a generar lesiones neoplásicas (Gani y cols, 2013; Vera Navarro y cols, 2014; Bhargava y cols, 2012; Shear & Speight ,2007).

La **Calretinina** es una proteína de los canales de calcio (*Calcium binding protein CaBP*), que regula la señal intracelular de los iones calcio. Son segundos mensajeros de procesos como la proliferación y diferenciación celular. Entre otros procesos estaría relacionado con la odontogénesis en la formación del esmalte.

Se expresa en tejidos humanos y en tumores así como en tejidos neuronales a nivel de retina y neuronas sensitivas. Para nuestro estudio sería relevante porque se expresa en ABs, pero no en TQQOs y tampoco en quistes dentígeros. Por lo tanto es una proteína específica del tejido neural. El mecanismo de funcionamiento de la calretinina es desconocido, pero es posible que juegue un papel en la regulación de la apoptosis y en el buffer de los iones calcio (Coleman y cols, 2001; Sanderaguini y cols, 2010).

Coleman y cols en un estudio realizado en ratas encontraron que existe inmunoreactividad de la Calretinina en el esmalte mientras dura la odontogénesis (Coleman y cols, 2001).

Sanderigarini y cols demostraron en la variante folicular de AB una menor agresividad de TQQO frente al AB, debido a la negatividad en el núcleo celular tras la realización de la técnica inmunohistoquímica mientras que AB si fue positivo. En la discusión de la publicación propone un estudio en mayor profundidad (Sanderigarini y cols, 2010).

El siguiente marcador no se encuentra en epitelio, sino en el tejido conectivo. Es el **miofibroblasto estroma (stromal miofibroblast, MF)**. Los miofibroblastos (MFs) son fibroblastos cuya característica es que permiten la contracción muscular. El factor de crecimiento beta 1 (TGF- $\beta$ 1 en inglés, *transforming growth factor*), es el principal responsable de la transdiferenciación de fibroblasto a miofibroblasto (MF). Muchos MFs expresan actina en el músculo (alfa SMA que significa, alpha *Smooth Muscle Actin*), y ésta está coordinada por TGF- $\beta$ 1. Básicamente MF tiene un papel en la formación de la matriz extracelular (Vered y cols, 2005).

Tanto en humanos como en animales MF se encuentra en tejidos normales (nódulos linfáticos, submucosa uterina, estroma testicular, septo pulmonar, mucosa intestinal) y en condiciones patológicas (lesiones reactivas, tumores benignos, y

también malignos como sarcomas). También puede aparecer en cirrosis y fibrosis del riñón (Vered y cols, 2005).

Muchas condiciones patológicas de la mucosa oral también expresan MF tales como: fascitis nodular, fibroma de células gigantes, granuloma periférico de células gigantes e hiperplasia gingival inducida por ciclosporina A (Vered y cols, 2005).

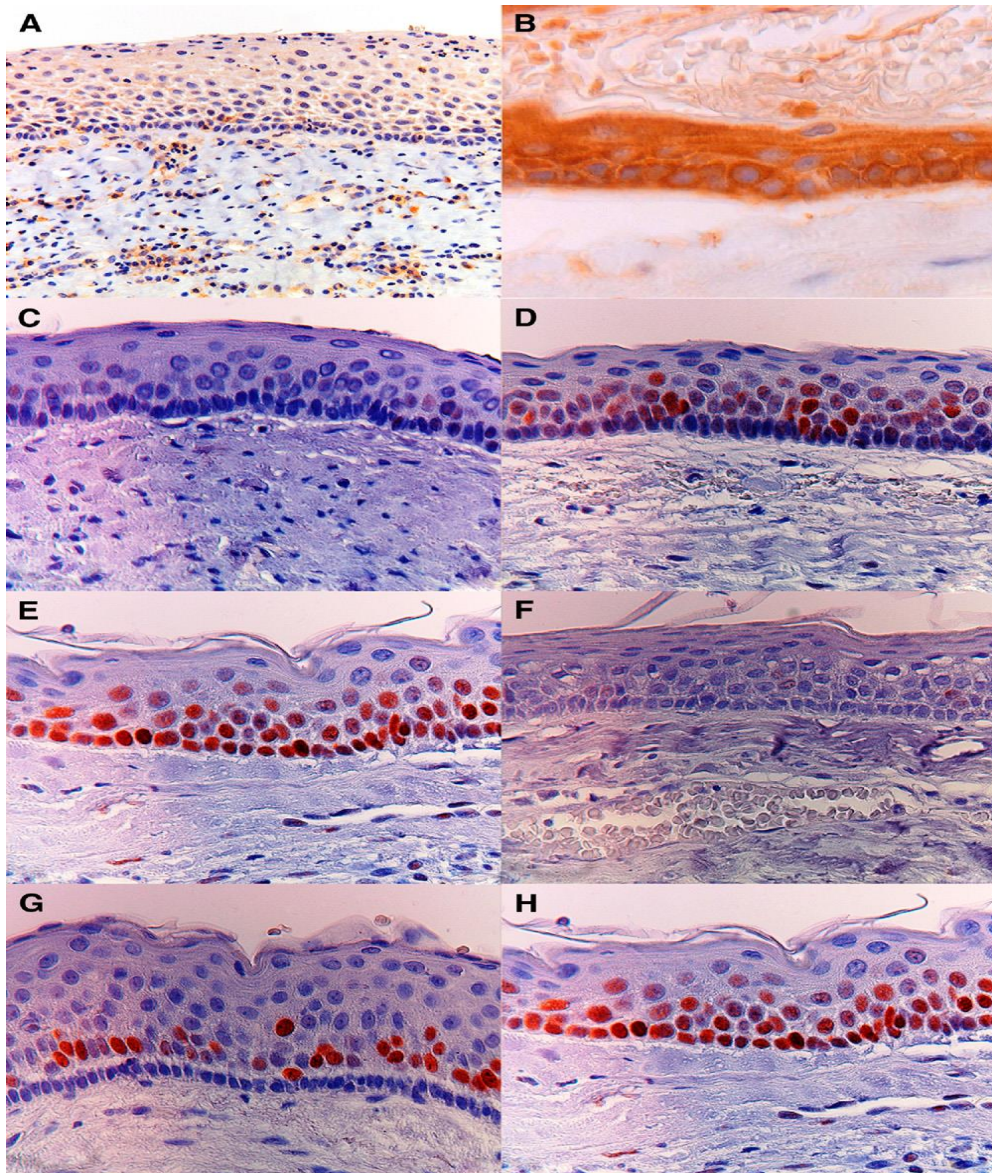
La sobre-expresión de MF en el estroma en carcinomas significa invasión de los tejidos (comportamiento agresivo). Tanto en la oncogénesis como en la tumorigénesis, la transdiferenciación de fibroblasto a MF marca los cambios en el estroma pudiéndose inferir que los MFs contribuyen a las variaciones del comportamiento biológico de las lesiones (Vered y cols, 2005).

Los TQQOs y los ABs de tipo sólido han demostrado un comportamiento agresivo localmente. La presencia de MF en el estroma de los TQQOs confirmaría esta agresividad (Vered y cols, 2005).

En el estudio de Roy y cols la presencia de MF era superior en TQQOs que en QOOs, sobre todo en TQQOs relacionados con el Síndrome de Gorlin- Goltz. Dicho estudio realizado en la pared del quiste, también ayudaría a diferenciar TQQO de QOO debido a la invasión de MFs en el estroma. El aumento indiscriminado de MFs en el estroma significa comportamiento agresivo (invasión de los tejidos). Este comportamiento no existe en QOO, por lo tanto el número de MFs será menor. En tumores odontogénicos este marcador se ha estudiado con poca frecuencia (Roy y cols, 2013).

**Figura 6. Expresión inmunohistoquímica de COX-2, Ki-67, y p53 en TQOQ.**

**A, COX-2 expresión; media positiva. B, COX-2 expresión; fuerte positiva. C, p53 expresión; negativa. D, p53 expresión; media positiva. E, expresión; fuerte positiva. F, Ki-67 expresión; negativa. G, Ki-67 expresión; media positiva. H, Ki-67 expresión; fuerte positiva. (Tomado de Mendes 2011).**



## 4.2 Aspectos genéticos

**P53** es un gen que expresa una proteína que controla el crecimiento celular. Su mutación provoca proliferación y/o crecimiento celular a nivel de la fase G1, iniciando la reparación celular o la apoptosis. Tiene una corta vida celular y no se detecta mediante técnica inmunohistoquímica. Sin embargo, cuando se produce su mutación la proteína P53 se hace más estable y puede ser detectada (Rui Amaral y cols, 2011; Younis y cols, 2014). Hay una mayor proliferación de P53 en los TQQOs que sugiere su mayor potencial de crecimiento (Li y cols, 2011). Odgen y cols encontraron que P53 era positivo en TQQOs, pero negativo en quistes dentígeros y radicales. (Odgen y cols, 1992).

Otra alteración que se encuentra a nivel genético sería la desregulación de la **vía AKT/M-TOR**. La sobre-estimulación de esta vía provoca mutaciones genéticas debido a que AKT se dedica a la regulación de la proliferación y la supervivencia de las células. En la formación de los cánceres M-TOR es fundamental para el crecimiento celular y la formación tumoral. Por lo tanto se ha estudiado que la alteración de ésta también puede estar implicada en la formación de los TQQOs (Chaisuparat y cols, 2013; Kaminagakura y cols, 2013; Ponti y cols, 2012; Kumamoto y cols, 2010; Baghei y cols, 2004).

Chaisuparat y cols revelaron que hay una diferencia estadísticamente significativa entre la desregulación de AKT/ M- TOR, mediante la expresión de sus proteínas y su positividad en TQQOs (Chaisuparat y cols, 2013). Las tres proteínas seriadas de M-TOR son: Ser473, thr308 y p-rsp6 y según el autor el 30% de los TQQOs fueron positivos a estas proteínas.

Esto confirmaría que la vía de M-TOR estaba alterada provocando un comportamiento agresivo y tendencia a la recurrencia. Confirmando la clasificación de tumor y no de quiste (Chaisuparat y cols, 2013).

Pero a nivel genético, el gen más importante que influye en la patogénesis del TQO es **PTCH1**. Este gen está implicado en el proceso de la odontogénesis.

La proteína “*Sonic hedgedog*” (SHH) se expresa en el epitelio dental e induce la expresión de GLI1 y PTCH en el mesénquima (Shear & Speight, 2007; Barreto y cols, 2000; Malcic y cols, 2008; Ohki y cols, 2004).

La vía de señalización de SHH/PTCH junto con la vía AKT/M-TOR promueven la migración celular, la invasión y la metástasis en ciertos tipos de cánceres. La alteración de estas vías en TQO y QO favorece el desarrollo y progresión de estas lesiones y en TQO promueve la invasión de tejidos blandos y expansión de corticales (comportamiento agresivo). La vía AKT/M-TOR es bien conocida en cánceres pero poco estudiada en lesiones benignas. Sin embargo conocer los caminos moleculares implicados en la patogénesis de neoplasias y cánceres, sería muy importante para valorar opciones de tratamiento no quirúrgicas y poco invasivas. Así, encontramos terapias de tipo molecular encaminadas a evitar las alteraciones de estas vías (Kaminagakura y cols, 2013; Ponti y cols, 2012; Stoll y cols, 2005).

La alteración en el gen PTCH provoca una alteración en la expresión de SHH, y una invaginación epitelial anormal dentro de los gérmenes dentarios, interrumpiendo la formación normal del diente. (**Figura 7 y 8**). Esto es debido al mecanismo llamado “two hit”, que consiste en que en uno de los progenitores está inactivado PTCH y en el otro no, provocando en el embrión una migración celular anormal, mala diferenciación celular y fallo para realizar apoptosis en la lámina dental, esto significa una falta de control de la actividad de proliferación celular.

En conclusión, tanto TQO como QO aparecerían por defectos en la señalización de SHH/PTCH, que provocaría aberraciones en la lámina dental y la inactivación de PTCH-1 (Ponti y cols, 2012; Kaminagakura y cols, 2013; Madras y cols, 2008; Barreto y cols, 2000).

Figura 7: PTCH previene la proliferación por su efecto en SMO (es una proteína transmembrana), es decir, inhibe su señal. Esto va a provocar importantes efectos en la odontogénesis. Está comprobado que la alteración del PTCH está implicada en la formación del TQOQ. (Tomado de Madras y cols, 2008 y Ponti y cols, 2012)

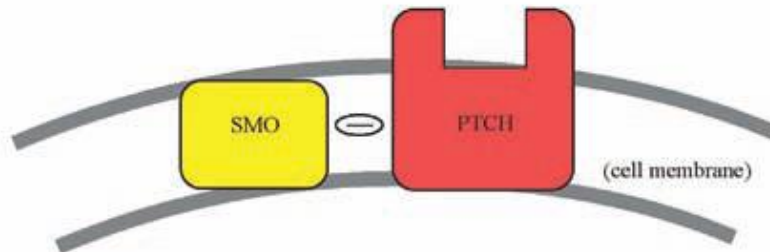
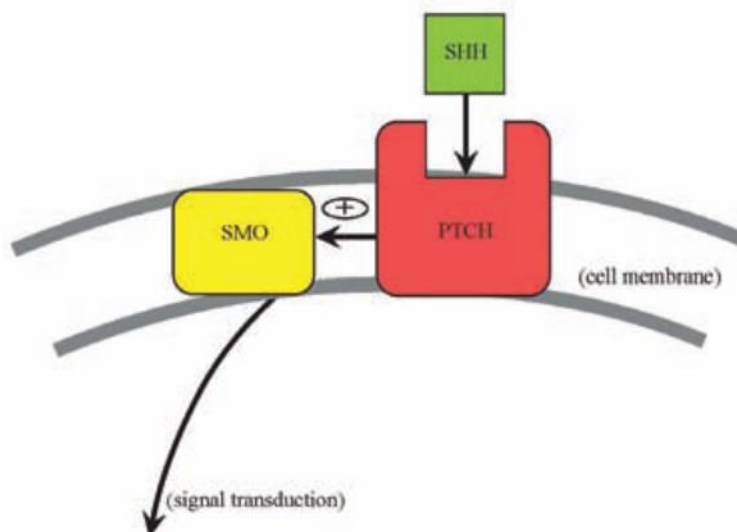


Figura 8: SHH elimina a PTCH de SMO permitiendo la señal de transducción de proteínas. La alteración de esta vía, es decir la represión de SMO por la alteración de PTCH, provoca la activación de genes supresores de tumores, induciendo así la formación de los mismos. (Tomado Madras y cols, 2008; Ponti y cols, 2012). SHH regula el crecimiento y la forma de los dientes. La inactivación de PTCH1 permite la activación de SMO, con la consecuente activación de factores de transcripción de la familia Gli. (Kaminagakura y cols, 2013)



SHH reprime la actividad de SMO, que tiene un papel en la recepción y transducción de la señal de la proteína SHH. Es responsable del desencadenamiento de la señal intercelular y la subsecuente activación de los genes de la familia GLI 1. Este mecanismo es una llave reguladora del desarrollo embriológico de la proliferación y diferenciación celular particularmente en la región orofacial (Kaminagakura y cols, 2013; Ponti y cols, 2012; Barreto y cols, 2000; Madras y cols, 2008).

PTCH-1 se codifica en el cromosoma 9q22.3-31. Este cromosoma está formado por 23 exones que codifican una proteína transmembrana de 1447 aminoácidos con 12 regiones transmembrana. La mutación suele ser una conversión de guanina en adenosina (Chaisuparat y cols, 2013).

Li y cols han descrito que el 85% de los pacientes con Síndrome de Gorlin-Goltz (con múltiples TQOOs) y cerca del 30% de los TQOO esporádicos, presentan mutaciones del gen PTCH-1. Por lo tanto el Síndrome de Gorlin- Goltz se produce por pérdida de los alelos, dos o más loci del gen 9q22.

Se pierde la copia normal de la región del cromosoma, mientras que se mantiene la copia mutante. En ausencia de SHH, PTCH, interactúa con la membrana SMO inactivándola (Shear & Speight, 2007; Ponti y cols, 2012; Chaisuparat y cols, 2013; Li y cols, 2011).

La desregulación entre PTCH-1/SHH puede inducir la formación de TQOO. A su vez, los defectos en dicho gen están envueltos en la patogénesis tanto del Síndrome de Gorlin- Goltz como el de los TQOOs esporádicos. Tanto SMO, SHH, PTCH y GLI1, fueron detectados en los TQOOs. La expresión de GLI1 además, fue mayor en los TQOOs asociados al Síndrome de Gorlin- Goltz, que en los TQOOs esporádicos. Así pues, el desarrollo y crecimiento de los TQOOs y el Síndrome de Gorlin- Goltz es predominantemente genético. Por lo tanto, uno de los progenitores porta el alelo mutado y el otro no (Li y cols, 2011; Barreto y cols, 2000; Ponti y cols, 2012; Shear & Speight, 2007; Ohki y cols, 2004; Kaminagakura y cols, 2013). La pérdida de los alelos en los cromosomas se llama pérdida de heterocigosidad (*loss of heterocigosity*, LOH) y ocurre en un estadio muy temprano de la embriogénesis (Shear & Speight, 2007; Chaisuparat y cols, 2013). También se han encontrado pérdidas de alelos de varios genes supresores tumorales (Agaram y cols, 2004; Malcic y cols, 2008) así como alteraciones epigenéticas de los genes supresores tumorales, como la metilación (Moreira y cols 2009; Weber y cols, 2003).

LOH se considera junto con el comportamiento agresivo clínico y la sobreexpresión de BCL1 y P53 (genes supresores de tumores) que son los causantes de que el TQO sea considerado como tumor y no como quiste. Es importante reseñar que también existe LOH en los TQOs esporádicos, indicando que tiene marcada predisposición genética y que existe un mecanismo genético tanto en la producción de TQOs asociados al Síndrome de Gorlin-Goltz como los TQOs esporádicos (Agaram y cols, 2004; Shear & Speight, 2007; Byatnal y cols, 2013; Younis y cols, 2014). La mutación de PTCH es importante para comprender estas lesiones (Ohki y cols, 2004; Shear & Speight, 2007).

Para explicar cómo es el origen genético del Síndrome de Gorlin- Goltz y de los TQOs, Knudson y cols demostraron que la inactivación del gen supresor de tumores homocigótico, hace que haya múltiples TQOs en pacientes con Síndrome de Gorlin-Goltz. Es decir, para que se formen los TQOs asociado al Síndrome de Gorlin- Goltz, debe haber un único evento mutacional en la célula somática para causar homocigosis, inactivación y progresión neoplásica, mientras que en los TQOs esporádicos, es necesario que se den dos eventos mutacionales independientes en la célula somática (Knudson, 1971).

## **5. Tratamiento**

El tratamiento de estas lesiones es predominantemente quirúrgico y se divide en: (1) opciones conservadoras y (2) opciones agresivas. La decisión de elegir una opción u otra depende de la localización, tamaño, edad, si ha habido recurrencia, si existe asociación con el Síndrome de Gorlin-Goltz, relaciones anatómicas, relación con raíces dentales, y perforación de corticales óseas con afectación o no de tejidos blandos.

Antes de planificar el tratamiento es conveniente hacer una biopsia incisional para conocer si estamos frente a un TQO o un QO y así tratar la lesión de la forma más adecuada (Villaruel y cols, 2012; Shear & Speight, 2007; Smidht y cols, 2003; Blanas y cols, 2000; Hari y cols, 2014).

Por ejemplo, lesiones uniloculares en el tercer molar que implican la rama ascendente de la mandíbula, deben tratarse con una enucleación cuidadosa incluyendo

excisión de la mucosa, después de lo cual, el defecto se trata con solución de Carnoy durante tres minutos o nitrógeno líquido (Shear & Speight, 2007).

Las diferentes opciones de tratamiento son: (Byatnal y cols, 2013)

1. Enucleación. (Normalmente utilizado en QOO).
2. Enucleación + solución de Carnoy/ Crioterapia (tratamiento adyuvante).
3. Descompresión marginal o resección radical quirúrgica + injerto de hueso.
4. Marsupialización.

El tratamiento más frecuente para el QOO es la enucleación quirúrgica (extirpar toda la lesión desde el interior del hueso y eliminar todos los restos de epitelio) junto con la extracción del diente impactado (si lo hubiera). Sin embargo este tratamiento no es suficiente en el caso de los TQOOs (Byatnal y cols, 2013). Algunos cirujanos previamente a la enucleación proceden a realizar la marsupialización (que se realiza mediante una incisión en las paredes del saco del quiste, para poder vaciar el contenido quedando como resultado una bolsa parecida a la de los marsupiales) (Blanas y cols, 2000).

Al realizar la enucleación junto con la marsupialización, disminuye la actividad celular y la expresión de IL-1 alfa, reduciéndose la inflamación. (Shear & Speight, 2007; Smidht y cols, 2003; Kaminagakura y cols, 2013).

Aparte de la enucleación se han propuesto procedimientos quirúrgicos adyuvantes, tales como la remoción del hueso periférico (ostectomía) o la resección del quiste con eliminación del hueso que lo rodea (Gani y cols, 2013).

La descompresión se utiliza en quistes con alta tasa de recidiva o muy extensos y siempre en mandíbula. Consiste en abrir la luz del quiste, vaciar su contenido dejando un tubo de descompresión para drenaje y así impedir que se cierre el lecho (Romero y cols, 2012).

Posteriormente en una segunda cirugía se retira el tubo. Se producirá nueva formación de hueso con engrosamiento de la pared. De esta forma se conseguirá la preservación de hueso y de las estructuras anatómicas. Con este procedimiento la recurrencia del quiste es menor (Stoelinga y cols, 2005).

En maxilar se realizaría una enucleación y posterior curetaje del lecho óseo para evitar que queden restos de epitelio (Shear & Speight, 2007; Romero y cols, 2012; Blanas y cols, 2000; Pogrel y cols, 2004).

Otros tratamientos considerados como adyuvantes a las técnicas quirúrgicas, serían la crioterapia (congelación) con nitrógeno líquido (Schmidt y cols, 2003; Blanas y cols, 2000) y el uso de la solución fijadora de Carnoy (Stoelinga y cols, 2005) colocada en la cavidad del quiste después de la enucleación durante tres minutos. La solución de Carnoy puede ser aplicada en el alveolo en maxilar, pero nunca en seno, para evitar la necrosis de las paredes de éste. Su función es tratar el tejido residual desecándolo y prevenir la recidiva (Sharif y cols, 2010; Shear & Speight, 2007; Hari y cols, 2014).

Por último Blanas y cols, recomiendan para tratar los TQQOs:

1. Biopsia incisional para planificar el tratamiento.
2. Enucleación + Solución de Carnoy tres minutos para evitar la recidiva.
3. Si el TQQO es muy extenso y dependiendo de los factores anteriormente mencionados: (i) descompresión + enucleación + seguimiento; (ii) descompresión + enucleación + resección ósea + injerto de hueso + seguimiento (Blanas y cols 2000).

El seguimiento se recomienda hacerlo hasta cinco años post-tratamiento. Según Stoelinga y cols es el tiempo que la literatura sugiere para que aparezcan las recurrencias del TQQO/QOO después del tratamiento primario (Stoelinga y cols, 2005).

## **6. Tasa de recurrencia**

Las recurrencias dificultan el tratamiento a elegir de los TQQOs. El índice de recurrencias oscila entre el 3-60%, y suele ocurrir en los primeros cinco años post-tratamiento (Shear & Speight, 2007). El pronóstico de los TQQOs es reservado debido a la alta tasa de recurrencias y debe ser monitorizado en un período mínimo de cinco años (Sanchez Legaza y cols, 2008).

Tras el tratamiento uno de cada nueve TQQOs ha recurrido después de la excisión simple. Respecto al QOO la tasa de recurrencia es mucho menor debido a su comportamiento poco agresivo (alrededor del 2%) (Gani y cols, 2013; Shear & Speight, 2007).

Una de las causas de la alta recurrencia de los TQOOs es el comportamiento agresivo del TQOO, que se caracteriza por: la presencia de IL-1 alfa, la expansión de las corticales (debido a la activación de las metaloproteinasas, MMP-9), la recurrencia y el aumento de niveles del Factor Epitelial de Crecimiento (FCE) (Shear & Speight, 2007; Yang y cols, 2004; Kubota y cols, 2007; De Andrade y cols, 2009; Leonardi y cols, 2010).

El FCE es un péptido de hormona de crecimiento que regula la proliferación celular de las células normales y neoplásicas. La actividad de FCE está mediada por el receptor trans-membrana FCEr. FCE activa la tirosina quinasa en la zona intracelular. Este es el primer paso en una cadena de reacciones que culmina en mitosis (Shear y cols, 2007).

El aumento de FCE además de provocar un comportamiento agresivo del TQOO demuestra la existencia del potencial intrínseco de crecimiento de este tumor (Shear & Speight, 2007; Thosaporn y cols, 2004).

En conclusión, las causas principales de la recurrencia son:

- El recubrimiento del quiste es delicado y pueden quedar residuos después de la extracción quirúrgica.
- Excisión incompleta.
- Retención de quistes hijos, de microquistes por islas epiteliales en la pared original del quiste. Según Myoung, un porcentaje de al menos 52,6% de los TQOOs tienen un quiste hijo al menos (Myoung y cols, 2011).
- Comportamiento agresivo del TQOO, en el que se incluye el potencial intrínseco de crecimiento y la capacidad de expandir las corticales por la presión positiva intraquística y la actividad de MMP-9 (Leonardi y cols, 2010).
- Restos del tejido ectomesenquimatoso que induce al epitelio a iniciar el proceso de la recurrencia (Shear & Speight, 2007).

# JUSTIFICACIÓN

## JUSTIFICACIÓN

Se propone realizar un estudio para evaluar la naturaleza neoplásica del antiguamente denominado “queratoquiste odontogénico”, analizando si existe algún/os marcador/es celular/es común/es al TQOO, al AB y diferente al QOO. Así mismo, intentaremos demostrar si estos marcadores nos podrían ayudar a predecir el pronóstico y la agresividad de estos tumores respecto a los quistes. Todo ello podría tener influencia en la elección del mejor tratamiento posible para cada paciente.

En varios estudios se ha demostrado que los TQOOs y los QOOs son entidades clínico-patológicas diferentes-(Gani y cols, 2013; Shear & Speight, 2007; Fortín y cols, 2014; Roy y cols, 2013; Romero y cols, 2012; Villarroel y cols, 2012; Barnes y cols, 2005; Philipsen y cols, 2005; Madras y cols, 2008; Bhargava y cols, 2012; Stoll y cols, 2005).

Entre los marcadores celulares estudiados destacamos en el AB el aumento de la Ciclina D1 y en TQOO el aumento de Ki 67, que indicaría una mayor actividad proliferativa (Fortín y cols, 2014; Gani y cols, 2013).

También, Sundaragiri y cols, Roy & Garg y cols y Vered y cols revelan en sus estudios con la Calretinina, que ésta es positiva frente a los ABs y negativa para los TQOOs revelando una menor agresividad del TQOO. (Vered y cols, 2005; Roy y cols, 2013; Sundaragiri y cols, 2010).

COX- 2 también será analizada puesto que algunos autores como Wang y cols, demostraron positividad en TQOOs en los estudios inmunohistoquímicos. Todo ello apuntaría a un mayor índice proliferativo de las lesiones de TQOOs. (Wang y cols, 2013).

Por último, el marcador MF, que se encuentra en tejido conectivo, parece tener una expresión más elevada en TQOOs que en QOOs (Roy y cols, 2013).

Los marcadores moleculares asociados con una mayor tasa de recurrencias de este tumor/quiste nos podrían ayudar en el proceso de decisión terapéutica en estos pacientes. Numerosos autores han establecido que existen diferencias entre los TQOOs y los QOOs, por lo tanto, su comportamiento, pronóstico y tratamiento también debería ser diferente (Gani y cols, 2013; Fortín y cols, 2014; Villarroel y cols, 2012; Romero y cols, 2012; Shear & Speight, 2007; Roy y cols, 2013; Barnes y cols, 2005; Madras y cols, 2008; Bhargava y cols, 2012; Stoll y cols, 2005).

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## HIPÓTESIS

El TQO y el QO se consideran actualmente que son entidades diferentes. Tanto su comportamiento como los aspectos moleculares y la histología son diferentes, lo que provoca que actualmente al TQO se le considere una neoplasia benigna y al QO un quiste. Estas diferencias podrían tener implicaciones pronósticas y/o terapéuticas.

## OBJETIVOS

**Objetivo general:** Valorar las diferencias en los niveles de expresión entre los siguientes marcadores moleculares: Ciclina D1, COX-2, Calretinina, MF y MIB 1 (Ki-67), entre casos diagnosticados como TQOs vs QOs para valorar si se podrían utilizar en el diagnóstico diferencial de estas lesiones, en el pronóstico y el tratamiento.

- **Objetivo específico 1 (OE1):** Valorar las posibles diferencias existentes entre ambas lesiones en relación a las variables epidemiológicas de la muestra analizada.

- **Objetivo específico 2 (OE2):** Evaluar las diferencias entre la tasa de recurrencias del TQO vs QO relacionándolas con el tratamiento que recibieron en cada caso.

- **Objetivo específico 3 (OE3):** Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas en la expresión de los marcadores celulares en TQO vs QO.

- **Objetivo específico 4 (OE4):** Evaluar las posibles diferencias de expresión en ambos grupos de lesiones y su posible relación con el tratamiento realizado y su pronóstico.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se ha realizado gracias a la colaboración entre la Facultad de Odontología de la UCM y el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre (Madrid).

Las muestras y estudio inmunohistoquímico ha sido realizado en colaboración con el Dr. Claudio Ballestín Carcavilla (Médico Adjunto) y D<sup>a</sup> Rosa García Martín (Bióloga, Unidad de Inmunohistoquímica). Dicho proyecto también ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital 12 de Octubre, Madrid, con número 16/069 Abril de 2016 (Anexo I. Carta de aceptación proyecto Comité Ético).

### 1. Selección de la muestra

Se seleccionarán muestras de 3 grupos de lesiones diagnosticadas inicialmente como: (i) queratoquistes ortoqueratósicos, (ii) queratoquistes paraqueratósicos (iii) ameloblastomas (AB), que será nuestro grupo control. Las muestras se obtendrán de los archivos de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre, procedentes de Biobanco o de material sobrante del diagnóstico y no utilizado para otras pruebas.

Todas las muestras son anteriores al año 2007 (1978-2007) por lo que no se dispone de un consentimiento informado específico para este estudio, sino el consentimiento anterior utilizado en el hospital de forma genérica para el procedimiento quirúrgico realizado a los pacientes respecto a las muestras enviadas al Servicio de Anatomía Patológica, que incluye el siguiente párrafo: *“el material sobrante del diagnóstico puede ser utilizado con fines de docencia o investigación en el hospital siempre preservando la confidencialidad de los datos del paciente”*.

Posteriormente se reclasificarán aquellos diagnósticos de Queratoquistes que según la clasificación de la OMS de 2005 e histopatológicamente cumplan los criterios para ser denominados TQQOs (incluidos los asociados a Síndrome de Gorlin- Goltz).

## 1.1 Criterios de inclusión

La selección y clasificación de las muestras obtenidas se ha realizado a partir de cristales teñidos de forma convencional (con Hematosilina y Eosina) siguiendo los criterios histopatológicos de Shear de 1992 (Shear&Seward, 1992):

- Paraqueratótico (TQOO): De 5 a 9 capas de células columnares, con epitelio paraqueratinizado estratificado. Con el núcleo hipercromático.
- Ortoqueratótico (QOO): De 6 a 8 capas de células columnares y cuboidales con epitelio escamoso estratificado con un prominente estrato granuloso y luminal de ortoqueratina (granos de queratohialina) con una capa basal de células escamosas con pequeña tendencia a la polarización.

Criterios de inclusión no histopatológicos:

- TQOO/QOO desde 1978-2007 localizados en maxilar y/o mandíbula.
- Diagnóstico de TQOO/QOO correlacionado entre historia clínica y banco de biopsias.

## 1.2 Criterios de Exclusión

- Quistes con poco revestimiento epitelial y que fueran insuficientes para el análisis, que no se distingan bien al microscopio, defectuosos.
- Historias clínicas incompletas en la fase de recogida de datos.
- Diagnóstico sin corresponder entre la historia clínica y el listado buscado en la base de datos.
- Quistes de tipo inflamatorio, biopsias con artefactos debido a las técnicas de tinción.
- Muestras a partir del año 2007, debido a la necesidad de obtener un consentimiento informado escrito específico de todos los pacientes a los que se les recoge la muestra.

Se han elegido de forma aleatoria, 20 muestras de quistes paraqueratóticos (**grupo 1: TQOO**), 19 muestras control (**control: AB**) y 6 muestras de quistes ortoqueratóticos (**grupo 2: QOO**) después de haber excluido 10 casos por no cumplir los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

Posteriormente se efectuarán los estudios inmunohistoquímicos de los marcadores celulares seleccionados (Ki 67, MF, Calretinina, COX-2 y Ciclina D1). Para ello se visualizarán las muestras con el microscopio óptico de Olympus (Modelo BX43F, U- LHLEDC, Japón INC) (**Figura 9**) en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre mediante dos observadores diferentes.

Según la búsqueda bibliográfica realizada los marcadores celulares más adecuados para cumplir los objetivos del estudio creemos serían los siguientes: **COX-2, MIB 1 / Ki-67, Calretinina, Ciclina D1 y MF.**

Los resultados se interpretarán de la siguiente manera por dos observadores:

La tinción en la muestra puede ser positiva o negativa, considerándose las tinciones fuertes positivas y negativas las débiles. Según el anticuerpo usado, la tinción será nuclear y/o citoplasmática.

- Tinción citoplasmática: COX-2, MF, Calretinina.
- Tinción nuclear: Ki-67, Ciclina D1.

Se muestrean diferentes campos sobre el microscopio Olympus (Modelo BX43F) a 4 X aumentos. Localizados los campos se pasa al objetivo de 40 X aumentos, contándose 200 células y sacándose el porcentaje. Por encima de 5%, se considerará marcaje positivo para los anticuerpos estudiados.

**Figura 9. Microscopio Olympus Modelo BX43F**



## 2. Técnica inmunohistoquímica clásica

Las biopsias están fijadas en formol e incluidas en bloques de parafina. De cada bloque se realizarán cortes de 4 micromicras con un microtomo y se colocarán sobre un cristal. Posteriormente la muestra se desparafinará y se deshidratará. A continuación se realizará la técnica inmunohistoquímica. Se basa en el principio de reacción de antígeno anticuerpo, de manera que un anticuerpo específico se une a un antígeno expresado en las células.

Se realizará de forma automatizada con Bond III de Leica (Laboratorios Menarini, Berlín). (**Figura 10**) Para ello utilizaremos anticuerpos monoclonales de ratón (**Tabla 2**) y se empleará el Kit Bond Polymer Refine Detection de Leica.

**Figura 10. Bond III de Leica, Laboratorios Menarini.**



Este Kit se colocará en la máquina Bond III de Leica (Laboratorios Menarini, Berlín) y automáticamente irá realizando el proceso que consistirá de forma somera, en lo siguiente: **(Figura 11)**

1. Desparafinado e hidratación de las muestras.
2. Desenmascaramiento: ruptura del tejido mediante calor para lo que se utiliza Citrato pH 6 o EDTA pH 8. Son productos capaces de romper el tejido.
3. Inhibición de la peroxidasa endógena.
4. Incubación del anticuerpo primario 20 minutos.
5. Incubación con Bond Polymer (Leica).
6. Revelado con DAB.
7. Breve incubación con Hematosilina para visualizar la estructura celular.

Entre todos los pasos descritos se realizará un lavado con Phosphate Buffer Salin (PBS).

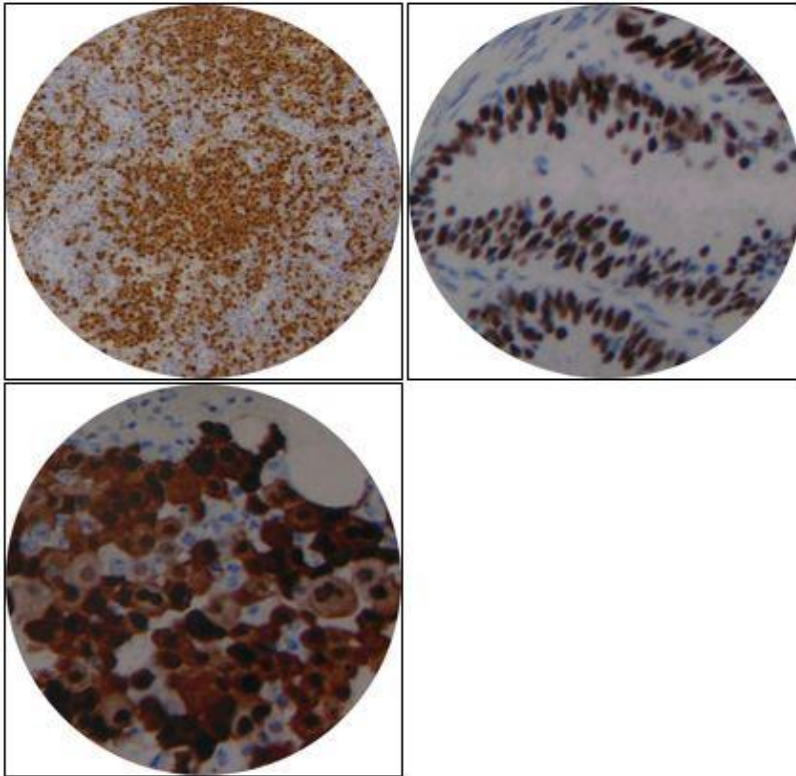
Una vez terminado el proceso se sacarán las preparaciones, se deshidratarán con Xilano al 10% y por inmersión en soluciones de etanol crecientes (70°, 96°, 100°).

Por último se montarán las preparaciones mediante la adhesión del cubre cristal.

**Tabla 2. Inmunohistoquímica: anticuerpos primarios, diluciones, clones, marca de los anticuerpos, buffer usado y tiempo de incubación.**

ANTICUERPOS	DILUCIONES	CLONES	MARCA	BUFFER	INCUBACIÓN
COX-2	1/50	CX-294	DAKO	Citrato pH 6	20 min
MIB-1 (Ki-67)	1/100	MIB-1	DAKO	Citrato pH 6	20 min
CICLINA D1	Prediluida	EP-12	Master diagnostica	Citrato pH 6	20 min
CALRETININA	1/100	DAK Calretinin-1	DAKO	Citrato pH 6	20 min
MF (Actina 1A 4)	1/50	MO-0851	DAKO	Citrato pH 6	20 min

**Figura 11. Inmunohistoquímica indirecta clásica. De izquierda a derecha y de arriba a abajo Ciclina D1, P 53, Calretinina.**



### 3. Análisis Estadístico

Se trata de un estudio observacional, descriptivo analítico y retrospectivo.

El tratamiento de los datos se hará con el manejo del programa SPSS para Windows, versión 23. Un valor de p inferior a 0,05 será significativo. Se realizaron técnicas no paramétricas debido a que la muestra no cumple los criterios de normalidad, no es una población Gausiana y las variables son cualitativas por lo que se realizó codificación de variables. Análisis con tablas cruzadas de Chi cuadrado.

# RESULTADOS

## RESULTADOS

Este estudio inicial concluirá con la realización de una tesis doctoral. Los resultados expresados se corresponden a la observación de los datos demográficos recopilados en la historia clínica de los pacientes de forma retrospectiva. Las biopsias han sido debidamente tratadas y realizadas con inmunohistoquímica indirecta clásica. Se presentan para este trabajo fin de máster los resultados del estudio descriptivo de la muestra.

### 1. Descripción de la muestra

De los 55 casos iniciales se han descartado 10 casos por no cumplir los criterios de inclusión. En dos casos fue por no incluir suficientes datos demográficos en la historia clínica, tres debido a la artefactación de la muestra, dos por epitelio insuficiente y uno por estar defectuosa la muestra (el tejido se encontraba plegado y no se distinguía bien al microscopio) y en cinco por no estar correctamente clasificados con el diagnóstico inicial. El total de casos incluidos en la muestra es de **n=45**. (23 hombres y 22 mujeres).

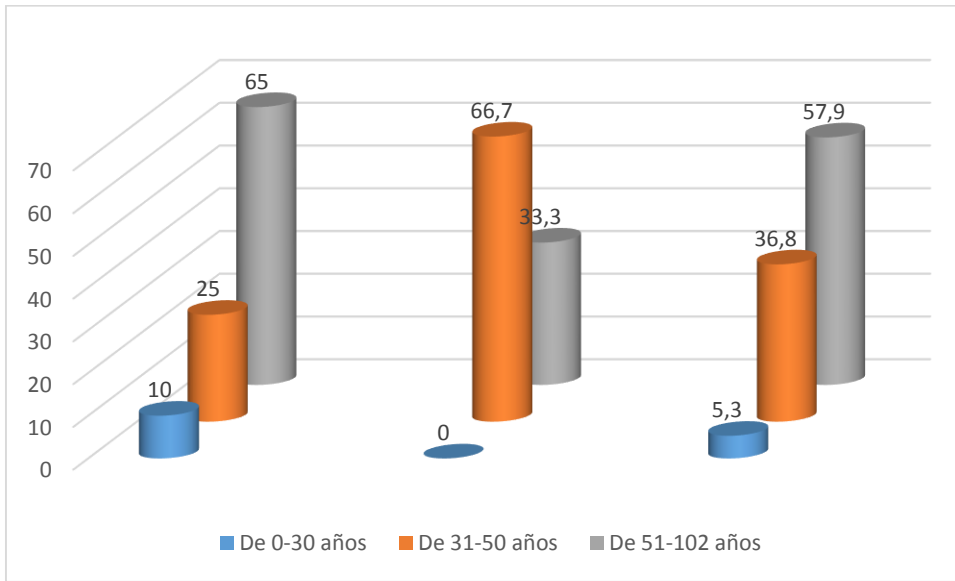
Los pacientes presentaron una edad comprendida entre 16 y 104 años y la edad media fue de 52 años. Menores de 30 años (6,6%) fueron 3 casos, de 31-50 años obtuvimos 16 casos (35,5%) y mayores de 50 años fueron 26 casos (57,7%). (**Figura 12**)

Respecto al sexo, nuestra muestra contiene 23 hombres y 22 mujeres que se distribuyen según se explica en la tabla 3. (**Tabla 3 y Figura 13**).

**Tabla 3. Porcentajes y muestra según el sexo**

	TQQO		QOO		CONTROL	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
- Masculino	15	75	5	83,3	3	15,8
- Femenino	5	25	1	16,7	16	84,2

**Figura 12. Gráfico de barras que indica los grupos de edad según el tipo de lesión.**



**TQO**

**QO**

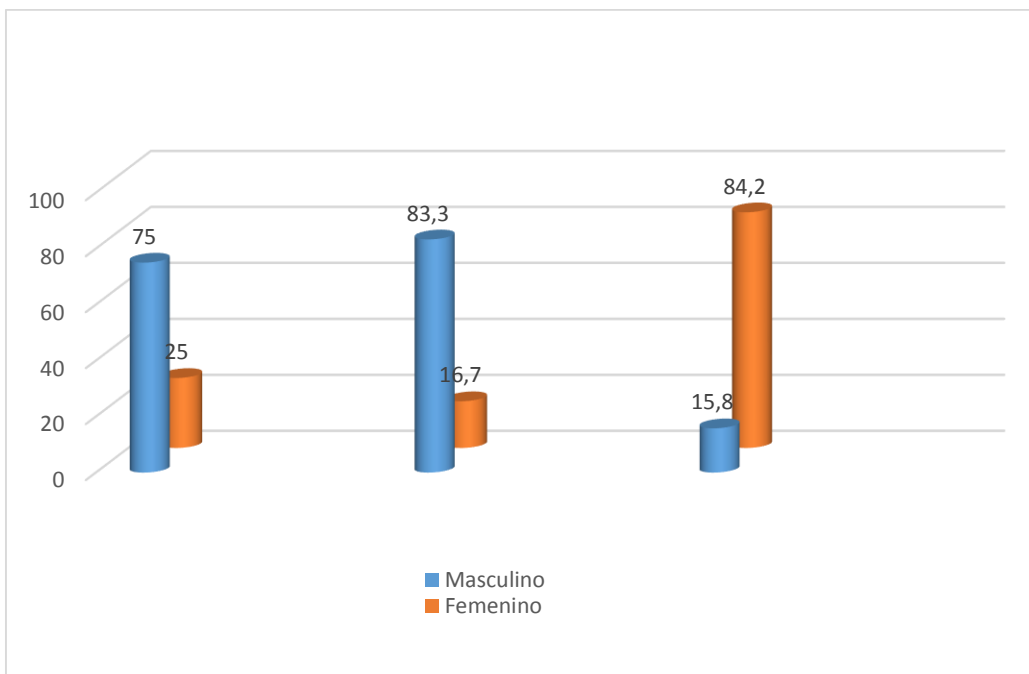
**CONTROL**

**N= 20**

**N=6**

**N=19**

**Figura 13. Gráfico de barras que muestra la distribución por sexo.**



**TQO**

**QO**

**CONTROL**

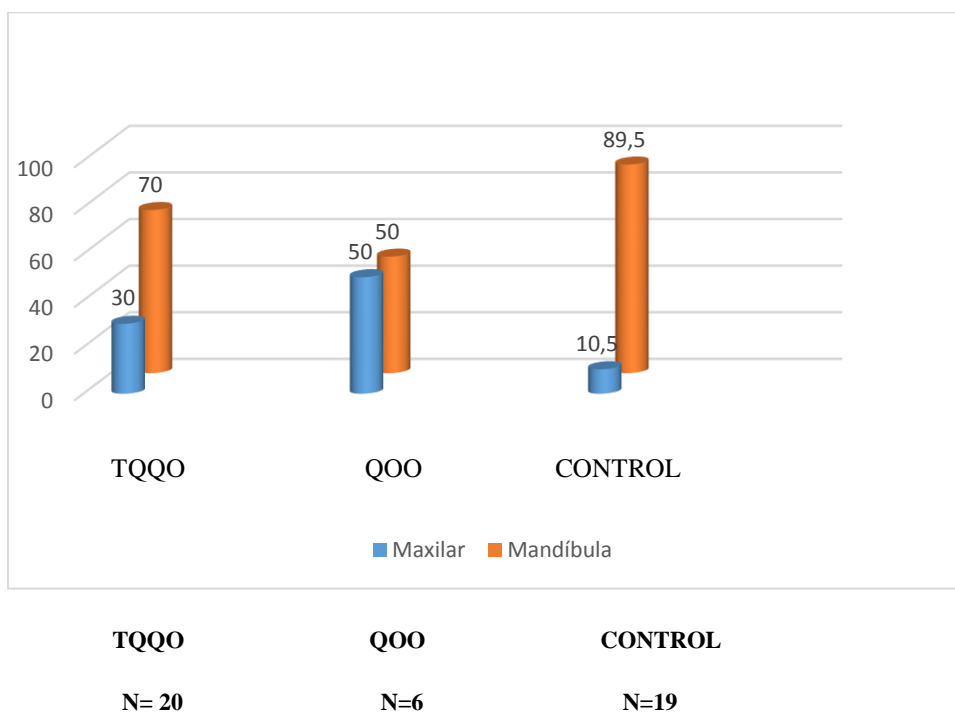
**N= 20**

**N=6**

**N=19**

Respecto a la localización, 11 (24,4%) pacientes presentaron sus lesiones en el maxilar y 34 (75,5%) en la mandíbula. **(Figura 14).**

**Figura 14. Gráfico circular que indica según el tipo de lesión la localización**



## 1.1 Asociaciones

Dentro de los diferentes tipos de muestra TQQO, QOO y el control (AB), observamos 2 casos en TQQO (44,44%) n= 20 que estuvieron asociados al Síndrome de Gorlin-Goltz y en QOO n =6, un caso (16,66%) asociado a Tumor Odontogénico Calcificante.

En controles (AB), un caso asociado a Tumor Odontogénico Calcificante n= 19 (5,26 %).

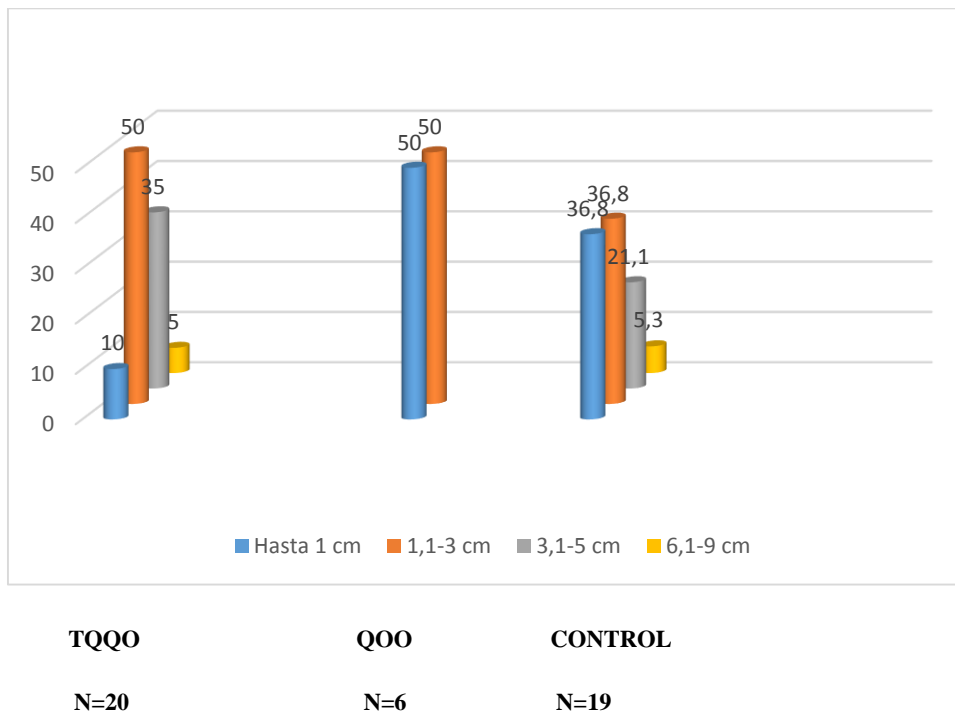
## 1.2 Tamaño

Respecto al tamaño se dividieron las muestras en 4 categorías: (1) Hasta 1 cm, (2) de 1,1-3 cm, (3) de 3,1-6 cm y (4) de 6,1-9 cm. Así encontramos en TQOO (n=20), 2 casos (10%) con tamaño hasta 1 cm, 10 casos (50%) entre 1,1-3 cm, 7 casos (35%) entre 3,1-6 cm y 1 caso (5%) entre 6,1-9 cm.

En el grupo de QOO (n=6) encontramos 3 casos (50%) con un tamaño hasta 1 cm y los otros 3 casos (50 %) entre 1,1-3cm. No había ningún caso mayor de 3 cm en este grupo de estudio.

En el grupo control de ameloblastomas (n= 19), 7 casos tenían hasta 1cm (36,8 %), otros 7 casos (36,8 %) entre 1,1-3 cm, 4 casos (21,1 %) entre 3,1-6 cm y 1 caso (5,3 %) de más de 6 cm. (**Figura 15**).

**Figura 15 . Gráfico de barras que muestra los diferentes tamaños de las lesiones.**



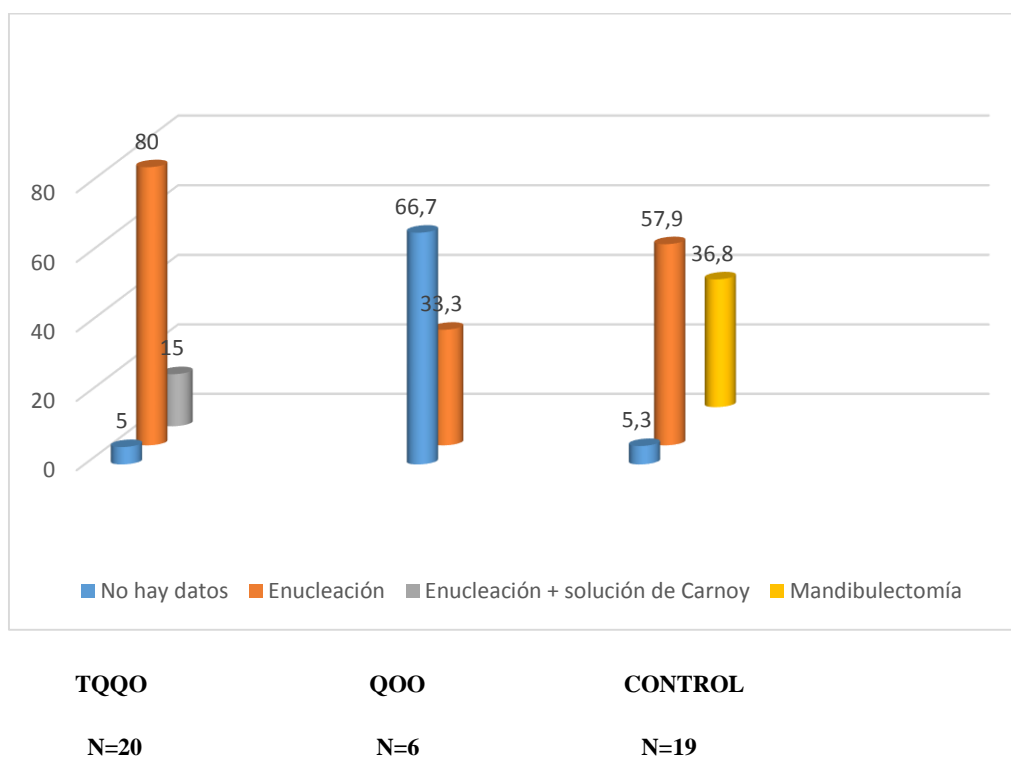
### 1.3 Tratamiento

Las diferentes opciones de tratamiento que se han observado en la muestra han sido: enucleación única, enucleación + solución de Carnoy y mandibulectomía. En la tabla 4 se explica la distribución de los tratamientos. (Tabla 4 y Figura 16).

Tabla 4. Distribución según el tipo de lesión y el tratamiento recibido

TIPO DE LESIÓN	ENUCLEACIÓN	ENUCLEACIÓN + SOLUCIÓN DE CARNOY	MANDIBUELECTOMÍA	SIN DATOS
TQOO n= 20	16 (80%)	3 (15%)	0 (0%)	1 (5%)
QOO n=6	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (66,6%)
CONTROL n=19	11 (57,9%)	0 (0%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)

Figura 16. Gráfico de barras que muestra los diferentes tratamientos aplicados según la lesión.



#### 1.4. Tasa de recurrencia

De 45 casos 19 han recurrido (42%) y 26 no (57,7%). El tipo de lesión con mayor tasa de recurrencia es el TQQO (45%) registrándose en 9 casos. La lesión con menor tasa de recurrencia fue el QOO con sólo 2 casos (4,4%).

Respecto al tratamiento recibido, de los 29 casos donde las lesiones fueron tratadas únicamente con enucleación recurrieron 10 casos (22,2%).

En los tres casos que fueron tratados con enucleación + Solución de Carnoy no hubo ninguna recidiva. Por último de los 7 casos tratados con mandibulectomía recidivaron 6 casos, esto es un 85,7%.

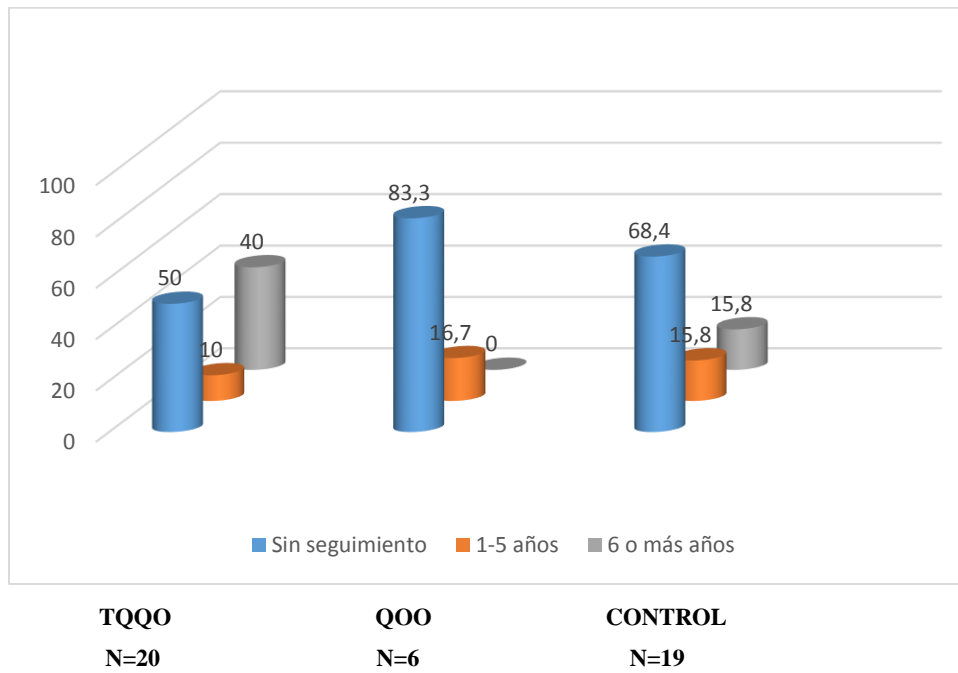
#### 1.5 Seguimiento

En TQQO (n= 20) donde la tasa de recurrencia es más alta, el seguimiento en los casos se resume en: 10 casos (50%) donde no hubo seguimiento; 2 casos (10%) donde el periodo de seguimiento fue entre 1 y 5 años y 8 casos (40%) con un seguimiento mayor de 6 años o más.

En QOO (n=6) el seguimiento de los casos fue: 5 casos (83,3%) sin periodo de seguimiento y solo un caso (16,7%) tuvo un periodo de seguimiento entre 1 y 5 años.

Por último respecto a los controles (AB) (n=19), hubo 13 casos sin seguimiento (68,4%), 3 casos con seguimiento entre 1 y 5 años (15,8%) y 3 casos con seguimiento de 6 años o más (15,8%). **(Figura 17)**

**Figura 17. Gráfico de barras correspondiente al seguimiento de las lesiones.**



## 2. Estadística inferencial. Pruebas de Chi Cuadrado

Tras realizar la estadística descriptiva, se realizó la estadística inferencial para valorar si las variables analizadas se relacionan de forma significativa según el tipo de lesión (TQQO, QOO, AB).

Se encontró que tanto el sexo, la recurrencia, la asociación de diente sin erupcionar a la lesión y el tipo de tratamiento realizado dependen del tipo de lesión estudiado.

**(Tabla 5)**

**Tabla 5. Estadística inferencial. Tabas cruzadas de Chi Cuadrado**

VARIABLES	TQQO		QOO		CONTROL		P
	N= 20		N=6		N=19		
	N	%	N	%	N	%	
<b>EDAD</b>							0,425
Menores de 30 años	2	10	0	0	1	5,3	
31-50 años	5	25	4	66,7	7	36,8	
Mayores de 50 años	13	65	2	33,3	11	57,9	
<b>SEXO</b>							<b>0,000</b>
Masculino	15	75	5	83,3	3	15,8	
Femenino	5	25	1	16,7	16	84,2	
<b>LOCALIZACIÓN</b>							0,108
Maxilar	6	30	3	50	2	10,5	
Mandíbula	14	70	3	50	17	89,5	
<b>TAMAÑO</b>							0,298
Hasta 1cm	2	10	3	50	7	36,8	
1,1-3cm	10	50	3	50	7	36,8	
3,1-6cm	7	35	0	0	4	21,1	
6,1-9cm	1	5	0	0	1	5,3	
<b>ASOCIACIONES</b>							
SD Gorlin-Goltz	2	10	0	0	0	0	

Tumor odont. Calc	0	0	1	16,66	1	5,3	
<b>SÍNTOMAS</b>							<b>0,174</b>
Parestesia/anestesia	3	15	2	33,3	1	5,3	
Inflamación	2	10	0	0	0	0	
Tumoración	3	15	0	0	0	0	
Dolor	0	0	0	0	3	15,8	
Asintomático	1	5	0	0	1	5,3	
Sin datos	11	55	4	66,6	14	73,7	
<b>DIENTE ASOCIADO</b>							<b>0,000</b>
Si	2	10	5	83,3	3	15,8	
No	18	90	1	16,7	16	84,2	
<b>RECURRENCIA</b>							<b>0,003</b>
Si	9	45	2	33,3	10	52,6	
No	11	55	4	66,6	9	47,3	
<b>EXPANSIÓN</b>							<b>0,294</b>
Si	5	25	0	0	6	31,6	
No	15	75	6	100	13	68,4	
<b>PRONÓSTICO</b>							<b>0,199</b>
Recidiva	1	5	0	0	6	31,6	
Recidiva 2 veces	8	40	2	33,3	3	15,8	
Sin recidiva	10	50	3	50	9	47,4	
No hay datos	1	5	1	16,7	1	5,3	
<b>TRATAMIENTO</b>							<b>0,000</b>
Enucleación	16	80	2	33,3	11	57,9	
Enucleación+ Solución de Carnov	3	15	0	0	0	0	
Mandibulectomía	0	0	0	0	7	36,8	
No hay datos	1	5	4	66,6	1	5,3	
<b>SEGUIMIENTO</b>							<b>0,252</b>

Sin seguimiento	10	50	5	83,5	13	68,4,
Entre 1-5 años	2	10	1	16,7	3	15,8
Más de 6 años	8	40	0	0	3	15,8

# DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

Los TQQOs son lesiones objeto de gran interés para clínicos e investigadores, debido a su comportamiento agresivo, su tendencia a recurrir y su asociación al Síndrome de Gorlin-Goltz (Gani y cols, 2013).

Es importante el estudio del potencial de crecimiento intrínseco del epitelio de TQQO el cual no está presente en otros quistes de los maxilares y determina su comportamiento infiltrante y agresivo (Gani y cols, 2013).

Los TQQOs y QOOs son entidades diferentes. Esto implica tomar decisiones diferentes al planificar el tratamiento quirúrgico y valorar el pronóstico de forma diferente (Gani y cols, 2013; Shear & Speight, 2007; Fortín y cols, 2014; Roy y cols, 2013; Romero y cols, 2012; Villarroel y cols, 2012; Barnes y cols, 2005; Philipsen y cols, 2005; Madras y cols, 2008; Bhargava y cols, 2012; Stoll y cols, 2005).

En nuestra investigación se han comparado estos dos tipos de lesiones con uno de los tumores odontogénicos más agresivos en su comportamiento y más estudiados, el ameloblastoma. En otras investigaciones como la de Gani y cols, se comparan QOOs únicamente y otros autores como Madras y cols, solamente estudian casos de TQQOs (Gani y cols, 2013; Madras y cols, 2008).

Acerca de nuestra investigación comentar que existen varias limitaciones, entre ellas la imposibilidad de conseguir más casos de QOOs, y poder homogeneizar la muestra por sexo.

Otra limitación es que tras la recogida de datos en las historias clínicas, la localización de las lesiones se limitaba únicamente a si esta era en mandíbula o en maxilar. No se pudo especificar si pertenecían al cuerpo o al ángulo mandibular o a zona anterior o tuberosidad en maxilar, como describen otros autores como Shear & Speight (Shear & Speight, 2007). La mayoría de los TQQOs y QOOs se producen en el ángulo y rama, esto es en parte posterior de la mandíbula hasta un 75% (Rui Amaral y cols, 2011; Shear & Speight, 2007; Márquez y cols, 2014). En nuestro estudio un 75,5% se localizó en la mandíbula, coincidiendo con los autores mencionados, pero no podemos especificar más dicha localización.

En cuanto al sexo la mayoría de los estudios refieren una prevalencia mayor en los varones con un ratio de 2:1 (Shariff y cols, 2010). En nuestro caso la mayoría de las lesiones tiene predilección por los varones: en TQQOs (n=20) un 75% y en QOO (n=6) un 83,3%. Sin embargo en nuestro grupo control encontramos una prevalencia invertida y mayor en las mujeres (84,2%).

Sin embargo Stoelinga y cols afirman lo contrario, estableciendo que sobre todo en QOOs hay una mayor predilección hacia las mujeres. Márquez y cols observaron un 58,3% de mujeres en su estudio (Stoelinga y cols, 2003; Márquez y cols, 2014).

Por otro lado, Shear & Speight encontraron en su estudio que la media de aparición de los TQQOs es de unos 30 años, con una tendencia bimodal con el primer pico en la década de los 20-30 años y un segundo pico en la década de los 50-60 años (Shear & Speight, 2007). En nuestro estudio la media de edad ha sido de 52 años observado para ambas lesiones (TQQO/QOO).

El rango de edad más frecuente de aparición en los dos tipos de lesiones es de 51-75 años. Esto puede ser debido a un mayor seguimiento del sistema sanitario y screening por parte de los clínicos, puesto que el descubrimiento de los TQQO/QOO suele ser un hallazgo casual radiográfico. Márquez y cols indicaron en su estudio que solo un 27,8% fue diagnosticado por un hallazgo radiográfico confirmando así la tendencia del seguimiento de los pacientes por parte de los clínicos (Márquez y cols, 2014)

En la mayoría de los estudios, se observa que estas lesiones son asintomáticas (Shear & Speight, 2007; Kumamoto y cols, 2010), o si hay síntomas se deben a una infección secundaria con lo que el signo más incidente es la inflamación, presentado hasta en un 75,4% de los casos estudiados (Dong y cols, 2009).

En nuestro estudio el signo clínico más prevalente fue la parestesia/anestesia del labio inferior, en un 15% en TQQO y un 33% en QOO.

La asociación de QOOs a un diente sin erupcionar según el estudio de Márquez y cols (Márquez y cols, 2014) es del 22% al 56%, pero Byatnal y cols (Byatnal y cols, 2013) observaron hasta un 75%, con lo que se acercaría más a los datos de nuestro estudio (83,3%). En TQQOs sería de un 40% según Kumamoto y cols (Kumamoto y cols, 2010) y en nuestro estudio es solo un 10%.

En relación al tamaño los TQQOs, tienen una media de 5,1 mm con un crecimiento rápido y agresivo y expansión de corticales apoyado por Dong y cols (Dong y cols, 2009). En nuestro estudio el tamaño observado es mayor así en un 50% de los casos el tamaño fue de 1,1-3cm y expansión de corticales en un 25% de los TQQOs.

Los QOOs son de menor tamaño según Dong y cols (Dong y cols, 2009), con una media de 4,8 mm y no produce expansión de corticales. En nuestro estudio lo más frecuente fueron QOOs de hasta 1 cm (un 36,8%), y no había expansión en ningún caso coincidiendo con los resultados de Dong y cols.

En relación al tratamiento existe una controversia de si se tratan estas lesiones únicamente con enucleación o enucleación + solución de Carnoy (terapia adyuvante) (Byatnal y cols, 2013).

También existen diferentes opiniones sobre el tratamiento para elegir opciones más agresivas o por el contrario más conservadoras. En el caso del QOO, el tratamiento siempre es más conservador por su comportamiento menos agresivo y el tratamiento de elección es siempre la enucleación quirúrgica. El tratamiento del TQQO dependerá de diferentes factores como son: el tamaño de la lesión, las relaciones anatómicas, el patrón de recurrencias y la asociación con el Síndrome de Gorlin-Goltz.

En nuestro estudio los TQQOs fueron tratados en un 80% con enucleación, en un 15% con enucleación + solución de Carnoy y en un 5% no hubo datos. Estos resultados contradicen a Byatnal y cols (Byatnal y cols, 2013) que son partidarios de realizar tratamientos más agresivos, puesto que el tratamiento únicamente con enucleación tiene una tasa de recurrencia mayor que si se realiza con un tratamiento coadyuvante como es la solución de Carnoy (Blanas y cols, 2000). En nuestro estudio, de hecho, los casos recidivados fueron tratados todos con enucleación quirúrgica. Esta discrepancia de tratar únicamente con enucleación a los pacientes, es debida a que la mayoría de los casos se trataron antes de 2005, fecha donde Barnes y cols, establecieron la reclasificación de los TQQOs (Barnes y cols, 2005).

En el caso de los QOOs se realizó en un 33,3% de los casos enucleación quirúrgica y lamentablemente en un 66,6% de los casos no tenemos datos suficientes.

Dependiendo del tratamiento escogido la recurrencia será mayor o menor. Dentro del tratamiento del TQQO según Blanas y cols, el tratamiento únicamente con enucleación produjo una tasa de recurrencia de entre 17-56% de 2290 revisiones citadas

y 574 casos de TQQOs. El tratamiento con enucleación y método adyuvante, es decir solución de Carnoy, reveló una tasa de recurrencia entre un 1% y un 8,7%. Estos datos apoyan la realización de un tratamiento más agresivo en el caso de los TQQOs para evitar la recurrencia del tumor (Blanas y cols, 2000).

En la siguiente tabla se puede observar que las tasas con mayor recurrencia siempre se obtienen con la realización de la enucleación quirúrgica. Hay que resaltar que la mayoría de los artículos revisados son selección de Casos Clínicos, solo hay una revisión sistemática con 574 casos y no están realizados con QOOs, por su menor tasa de recurrencia. (**Tabla 6**).

**Tabla 6. Tabla resumen con las variables de tratamiento, edad, sexo, localización, asociaciones a SD de Gorlin-Goltz, tasa de recurrencias, seguimiento, tamaño, síntomas.**

AUTORES	TQOQ	QOO	TRATAMIENTO	EDAD	SEXO	LOC	ASO	RECUR/S EG	TAMAÑO cm	SINTOMAS
Madras y cols 2008	27	0	Curetaje/marsupialización	40-49/70-79		Post mand, rama	NO	5-7 años 38%	Mo: 6,5*3	Inflamación dolor
Byatnal y cols 2013	0	1	Enucleación	36	M	Post mand	NO	3-11%	2*3	Inflamación
Blanas y cols 2000 (Systematic Review)	574	0	Enucleación/enucleación+solución Carnoy	No datos	No datos	No datos	NO	17-56% EN 1-8% EN+S 16 meses-10 años	No datos	No datos
Stoelinga y cols 2005	82	0	Enucleación+ Solución Carnoy	No datos	No datos	Rama ascendente de la mandíbula	NO	5 años 10,9%	No datos	No datos
Smidht y cols 2003	26	0	Enucleación+ Nitrógeno líquido	42 años media	13 M 13 F	Mandíbulaposterior y anterior (23) y 3 maxilar	3 con SD Gorlin-Goltz	3,5 años 11,5%	3-4	No datos
Pogrel y cols 2004	10	0	Marsupialización	11-64 años	10 M 4 F	8 mand y 2 max	NO	1,8-4,8 años 0%	2-8	No datos
Kaminagakura y cols 2013	1	0	Enucleación	37	M	Mand, zona post	NO	12 meses 0%	2*1,5	No datos
Romero y cols 2012	1	0	Descompresión	47	F	Ángulo y parte de la rama mand	Asociado a SD de Gorlin-Goltz	6 meses 0%	2,57*3,77* 3,49	No datos
Hari y cols 2014	1	0	Enucleación+ Ostectomía	16	F	Región retromolar mand	NO	12 meses 0%	No datos	Dolor, inflamación, pus
Villarrol y cols 2012	1	0	Enucleación + legrado	34	F	Ángulo mandibular izq	NO	2 meses	No datos	No datos

Por último la tasa de recurrencias en TQOQs se sitúa entre un 3-60% según Shear & Speight (Shear & Speight, 2007). Las recurrencias suelen ocurrir en los cinco años post- tratamiento. En nuestro estudio la tasa de recurrencia en este tipo de lesión ha sido del 45% (n= 9).

En QOOs la tasa es de un 2% según Gani y cols (Gani y cols, 2013). En nuestro estudio ha resultado un 33,3%, pero creemos que es debido al tamaño muestral reducido, en realidad, de 6 casos solo dos recidivaron.

Respecto al seguimiento, no hay un consenso unificado pero cinco años es lo recomendado pues es el tiempo estimado para la recurrencia de estas lesiones (Blanas y cols, 2000; Stoelinga y cols, 2005; Smidht y cols, 2003).

En nuestro estudio el seguimiento en la mayoría de los casos se producía si había habido una recurrencia previa. En QOO en 5 de 6 casos (83,3%) no hubo seguimiento y solamente en 1 caso (16,7%) se hizo el seguimiento entre 1 año y 5 años. Esto es debido a la menor tasa de recurrencia del QOO. Sin embargo, la tasa más elevada de recurrencia del TQQO, hace que el porcentaje de seguimiento sea más elevado, hasta un 50%. De este 50% en un 10% el seguimiento se realizó entre 1 y 5 años y en un 40% durante 6 años o más. Los estudios que hemos analizado son de TQQOs, con lo que no se puede hacer una comparación con el seguimiento de QOOs.

De los principales autores expuestos en la tabla 6, (Madras y cols, 2008; Villarroel y cols, 2012; Hari y cols, 2014; Smidht y cols, 2003; Stoelinga y cols, 2005; Blanas y cols, 2000; Romero y cols, 2012; Pogrel y cols, 2004; Byatnal y cols, 2013; Kaminagakura y cols, 2013) concluimos que la media de seguimiento de estas lesiones es de 4,1 años coincidiendo con lo que dice la mayoría de los autores, que recomiendan el seguimiento cinco años post-tratamiento (Blanas y cols, 2000; Smidht y cols, 2003; Stoelinga y cols, 2005).

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

Debido a que en esta fase del trabajo solo hemos podido realizar el estudio descriptivo de la muestra analizada, las conclusiones solo pueden referirse al OE1 *“Valorar las posibles diferencias existentes entre ambas lesiones en relación a las variables epidemiológicas de la muestra analizada”*. Y al OE2 *“Evaluar las diferencias entre la tasa de recurrencias del TQOO vs QOO relacionándolas con el tratamiento que recibieron en cada caso”*. Son las siguientes:

1. Las lesiones se presentan en la mandíbula mayoritariamente, con un 75,5% en los casos de TQOOs y en un 50% de los QOOs.
2. La media de edad de aparición de todos los tipos de lesiones fue de 52 años.
3. La tasa de recurrencia en TQOOs fue mayor si se realizaba un tratamiento de enucleación vs tratamiento de enucleación más solución de Carnoy.
4. El tiempo de seguimiento fue mayor en el caso de TQOOs con una media de 10 casos con seguimiento (50%). En 8 de esos 10 casos el periodo de seguimiento fue mayor de 6 años. En la mayoría de los QOOs (83,5%) no hubo seguimiento alguno.
5. Las lesiones de TQOOs vs QOOs presentan diferencias estadísticamente significativas en relación con las siguientes variables: sexo, tratamiento, recidiva, asociación a diente sin erupcionar.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agaram, N. P., B. M. Collins, et al. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med* .2004;128(3): 313-317.
- Ahlfors E, Larsson A, Sjögren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg* 1984; 42(1):10–9.
- Andisheh-Tadbir A, Pardis S, Ranjbaran P. Twist expression in dentigerous cyst, odontogenic keratocyst, and ameloblastoma. *Oral Maxillofac Surg*. 2015;19(1):103-7
- Ayoub MS, Baghdadi HM, El-Kholy M. Immunohistochemical detection of laminin-1 and Ki-67 in radicular cysts and keratocystic odontogenic tumors. *BMC ClinPathol*. 2011;11:4.
- Baghei F, Eslami M, Sadri D. Evaluation of Ki-67 Antigen and Protein P53 Expression in Orthokeratinized and Parakeratinized Odontogenic Keratocyst. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran* .2004; 1, No. 2
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Tumors of the Salivary Glands. En: *Pathology and Genetics of the Head and Neck Tumours*, Whorld Health Organization, Lyon.2005.p.209.
- Barreto DC, Gomez RS, Bale AE, Boson WL, De Marco L. PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. *J Dent Res*. 2000; 79(6):1418–22.
- Bhargava D, Deshpande A, Pogrel MA. Keratocyst Odontogenic Tumour (KCOT) a cyst-to a tumour. *Oral Maxillofac Surg*. 2012; 16:163–170
- Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2000; 90(5): 553-8.
- Byatnal, A., Natarajan, J., Narayanaswamy, V., & Radhakrishnan, R. Orthokeratinized odontogenic cyst: critical appraisal of a distinct entity. *Braz J Oral Sci*. 2013; 12(1):71-75.
- Chaisuparat R, Yodsanga S, Montaner S, Jham BC. Activation of the Akt/mTOR pathway in dentigerous cysts, odontogenic keratocysts, and ameloblastomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013;116(3):336-42.
- Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:5-9
- Coleman H, Altini M, Ali H, Doglioni C, Favia G, Maiorano E. Use of calretinin in the differential diagnosis of unicystic ameloblastomas. *Histopathology* [serial on the Internet]. (2001, Apr), [cited December 1, 2015]; 38(4): 312-317. Available from: Academic Search Premier.

De Andrade Santos PP, de Aquino ARL, Barreto AO, de Almeida Freitas R, Galvão HC, de Souza LB. Immunohistochemical expression of nuclear factor  $\kappa$ B, matrix metalloproteinase 9, and endoglin (CD105) in odontogenic keratocysts, dentigerous cysts, and radicular cysts. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2011;112(4):476-83.

De Vicente JC, Torre-Iturraspe A, Gutiérrez AM, Lequerica-Fernández P. Immunohistochemical comparative study of the odontogenic keratocysts and other odontogenic lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15 (5):709-15.

Dong Q, Pan S, Sun L, Li T. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathologic study of 61 cases. *Archives Of Pathology & Laboratory Medicine [serial online].* February 2010;134(2):271-275 5p. Available from: CINAHL with Full Text, Ipswich, MA. Accessed December 8, 2015.

Dos Santos, J. N., Oliveira, G. Q., Vasconcelos, G., Silva C.A, De Souza, R., Gonçalves O. Altered expression of cytokeratins in primary, recurrent and syndrome keratocystic odontogenic tumors. *Journal of Molecular Histology.*2009; 40(4): 269-75.

Fortin P, Briend M, Morales S, Alsina A, Solís M. Expresión inmunohistoquímica de PCNA, Ki-67 y ciclina D1 en ameloblastomas multiquísticos. *RAOO.* 2014; 52(1): 43-9.

Gani F, Mahomed F, Meer S. Evaluation of Ki-67 and cyclin D1 expression in odontogenic keratocysts and orthokeratinised jaw cysts. *SADJ.* 2012; 67(7): 370-75

González-Moles MA, Mosqueda- Tylor A, Delgado-Rodriguez M, Martínez-Mata G, Gil-Montoya JA, Díaz-Franco MA y cols. Analysis of p53 Protein by PAb240, Ki-67 Expression and Human Papillomavirus DNA Detection in Different Types of Odontogenic Keratocyst. *Anticancer Res.* 2006;(26):175-182

Ram, H., Mohammad, S., Husain, N., Gupta, S., & Kumar, A. Bilateral odontogenic keratocyst of the mandible. *J Maxilo Oral Surg.* 2014: 13(3); 341-345.

Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science.* 1991; 253(5015):49-53.

Jamshidi S, Zargar M, Baghaei F, Shojaei S, Mahmoodabadi RZ, Dehghan A, et al. An Immunohistochemical Survey to Evaluate the Expression of CD105 and CD34 in Ameloblastoma and Odontogenic Keratocyst. *Journal of Dentistry.* 2014;15(4):192.

Jones A, Craig G, Franklin C. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *Journal Oral Pathol & Med.* 2006;35(8):500-7

Jordan R, Speight PM. Current concepts of odontogenic tumours. Mini Symposium: Oral and Maxillofacial surgery. *Diagnostic Histopathology.* 2009;15(6): 303-310

Kaminagamura E., Almeida J.D, Carvalho Y.R, Franco R.C, Soares F.A, Rocha R.M et al. Keratocyst of the buccal mucosa: case report and immunohistochemical comparative study with sporadic intraosseous keratocystic odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116:387-392

- Knudson, A G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1971; 68( 4): 820-823.
- Kramer IR, Toller PA. The use of exfoliative cytology and protein estimations in preoperative diagnosis of odontogenic keratocysts. *International J Oral Surg.* 1973;2(4):143-51.
- Kubota Y, Shirasuna K. Roles of IL-1alfa in the growth of keratocyst odontogenic tumor. *Oral Science Int.* May 2007: 19-27
- Kumamoto H. Molecular alterations in the development and progression of odontogenic tumors. *Oral Med Pathol.*2010; 14: 121-9
- Lane DP. Cancer. P53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358(6381):15-6.
- Leonardi, R., Matthews, J. B., Caltabiano, R., Greco, M., Lombardo, C., Loreto, C. & Lo Muzio, L. MMP-13 expression in keratocyst odontogenic tumour associated with NBCCS and sporadic keratocysts. *Oral Dis.*2010;16(8): 795-800.
- Li, TJ. The Odontogenic Keratocyst A Cyst, or a Cystic Neoplasm?. *J Dental Res* 2011; 90 (2): 133-142.
- Madras J, Lapointe H . Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *Tex Dent J* .2008;125(5): 446.
- Malčić, A., Jukić S, et al. Alterations of FHIT and P53 genes in keratocystic odontogenic tumor, dentigerous and radicular cyst. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(5): 294-301.
- Marimón Torres, M. E., Martínez, C., Herrera Pérez, M., & Álvarez Morejón, F. (2009). *Medicina bucal I. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 165.*
- Márquez, M. M. Delgado-Azañero Q W., & Ubaqui, V. C. Características radiográficas de los queratoquistes odontogénicos paraqueratinizados del maxilar inferior. *Revista Estomatológica Herediana.* 2014; 15(2):112.
- Mendes RA, Carvalho JFC, Van der Waal I. A comparative immunohistochemical analysis of COX-2, p53, and Ki-67 expression in keratocystic odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111:333-339
- Moreira, P. R., Guimarães, M. M., Guimarães, A. L. S., Diniz, M. G., Gomes, C. C., Brito, J. A. R., & Gomez, R. S. Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol & Med.* 2010; 38(1): 99-103.
- Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee J, Lim C, Choung PH et al. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2001; 91(3): 328-33
- Nayak MT, Singh A, Singhvi A, Sharma R. Odontogenic keratocyst: What is in the name?. *Journal of Natural Science.* 2013; 4(2) : 282-5
- Ohki, K., et al. PTC gene mutations and expression of SHH, PTC, SMO, and GLI-1 in odontogenic keratocysts. *International J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(6): 584-592.

- Ogden, G. R., Kiddie, R. A., Lunny, D. P., & Lane, D. P. Assessment of p53 protein expression in normal, benign, and malignant oral mucosa. *J Pathol.*1992; 166(4): 389-394.
- Oré de La Cruz, J., Barria Angulo, H. y Nuñez Villalva, J. Tratamiento de queratoquiste en mentón con injerto de cresta iliaca. *Kiru.* 2010; 7(1):38-42.
- Philipsen HP. Om keratocyster (kolesteatomer) i kaeberne. *Tandlaegebladet.* 1956;60(963): 3.
- Philipsen HP, Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Keratocyst odontogenic tumour. (2005): 306-7
- Pogrel MA, Jordan RCK. Marsupializacion as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg.*2004; 62:651-655
- Ramesh, M., Krishnan, R., Chalakkal, P., & Paul, G. Goltz-gorlin syndrome: Case report and literature review. *JOMFP.* 2015; 19(2):267.
- Rodríguez RG, Cossíob P, Parejo P, Carranza E, García A, Castroa D. Síndrome de Gorlin-Goltz: manejo del carcinoma basocelular facial. *Rev Esp Cir Oral Maxilof.* 2013;3 5(1):23–30
- Romero Flores J, Colín Ordaz A. Queratoquiste asociado a síndrome de Gorlin-Goltz. Reporte de un caso. *AMCBM Colegio.* 2012 ;8 (3): 98-102
- Roy, S., & Garg, V. Evaluation of stromal myofibroblasts expression in keratocystic odontogenic tumor and orthokeratinized odontogenic cysts: a comparative study. *JOMFP.* 2013; 17(2):207.
- Sánchez-Legaza E, Sanmartín – Anaya A, Fernández-Freire A. Odontogenic keratocyst. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60(2):148
- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Capítulo 2: Quistes de las regiones orales. En: *Patología oral y maxilofacial contemporánea.* 2ª Ed.2005. Pag 45-69
- Sharif F, Oliver R, Sweet C, Sharif M. Intervenciones para el tratamiento de los tumores queratoquísticos odontogénicos (TQQO, queratoquistes odontogénicos [QQO]) (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010 Issue 9. Art. No.: CD008464. DOI: 10.1002/14651858.CD008464
- Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: it is a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncol.* 2002; 38: 219–26
- Shear M, Speight P. Capítulo 3: Odontogenic Keratocyst. En: *Cyst of the oral and Maxilofacial Regions.* 4 ed. 2007. Pag 6-59
- Shear M., Seward G. R. *Cysts of the oral regions.* John Wright.1992.
- Soskolne, W. A., & Shear, M. Observations on the pathogenesis of primordial cysts. *British Dental J.*1967; 123(7):321.

- Sreedhar, G., Raju, M., Metta, K., Manjunath, S., Shetty, S., & Agarwal, R. Immunohistochemical analysis of factors related to apoptosis and cellular proliferation in relation to inflammation in dentigerous and odontogenic keratocyst. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*.2014; 5(1): 112-115. doi:http://0-dx.doi.org.cisne.sim.ucm.es/10.4103/0976-9668.127300
- Stoelinga, P. J. Etiology and pathogenesis of keratocysts. *Oral Maxillofac Surg Clinics North Ame*. 2003; 15(3): 317-324.
- Stoelinga, P. J. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with Carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11): 1662-1666.
- Stoll, C., Stollenwerk, C., Riediger, D., Mittermayer, C., & Alfer, J. Cytokeratin expression patterns for distinction of odontogenic keratocysts from dentigerous and radicular cysts. *J Oral Pathol & Med*. 2005;34(9): 558-564.
- Sundaragiri, S. K., Chawda, J., Gill, S., Odedra, S., & Parmar, G. Calretinin expression in unicystic ameloblastoma: An aid in differential diagnosis. *J Oral Bio*. 2010;52(2):164-169.
- Thosaporn W, Iamaroon A, Pongsiriwet S, Ng KH. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, and ameloblastoma. *Oral Dis*. 2004; 10 (1):22-6
- Varsha BK, Gharat AL, Nagamalini BR, Jyothsna M, Mothkur ST, Swaminathan U. Evaluation and comparison of expression of p63 in odontogenic keratocyst, solid ameloblastoma and unicystic ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014;18:223-8.
- Vera-Sirera B, Forner-Navarro L, Vera-Sempere F. Differential expression of cyclin d1 in keratin-producing odontogenic cysts. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014, doi:10.4317/medoral.20114
- Vered M, et al. Myofibroblasts in stroma of odontogenic cysts and tumors can contribute to variations in the biological behavior of lesions. *Oral oncology*, 2005; 41(10): 1028-1033.
- Villarroel M, Porras D, Rodriguez M. Uso del marcador KI-67 en la toma de decisión del tratamiento de tumor odontogénico quístico queratinizante. Presentación de un caso. *Acta Odontol Venez*. 2012;50;(1)1-5.
- Zamorano R, Rocha A, Nuñez B, Espínola MJ, Haito CH, González P. Aggressive jaw Ameloblastoma. Report of one case. *Rev. Chilena Cir*. 2008; (60) : 339-343.
- Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell*. 2004;117(7):927-39.
- Younis WH, Hussein AG, Garib BT. Detection of KI-67, BCL-2, terminally apoptotic cells (tunel assay) CD34 and VEGF in ameloblastoma. *Europ Scien Journal*. 2014;10 (33):284-298.

Wang, J., Zhang, X., Ding, X., Xing, S., Li, H., Zhang, W et al . Cyclooxygenase-2 expression in keratocystic odontogenic tumour decreased following decompression. *Molec Clinical Oncol.*2013; 1(6):982-986.

Weber, A. L., Kaneda, T., Scrivani, S. J., & Aziz, S. Jaw: cysts, tumors, and nontumorous lesions. En: *Head and neck imaging*, 4<sup>o</sup> Ed. 2003. Pag 930-994.

# ANEXOS



# ANEXO I: COMITÉ ÉTICO



Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Comunidad de Madrid



Nº CEIC: 16/069

## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dña. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.

### CERTIFICA:

Que este Comité, en la reunión celebrada el día **30/03/2016**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

*Estudio de marcadores moleculares en tumores queratoquísticos odontogénicos (TQO) vs quistes odontogénicos ortoqueratinizantes (QO) de los maxilares y su posible relación e influencia con la tasa de recidiva y /o decisión terapéutica a seguir*

Del cual es el Investigador Principal el Dr. **BALLESTIN CARCAVILLA, Claudio** Del Servicio de **ANATOMIA PATOLOGICA**

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 5 de Abril del 2016,

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*  
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.

Nº CEIC: 16/069

**TÍTULO:** Estudio de marcadores moleculares en tumores queratoquísticos odontogénicos (TQO) vs quistes odontogénicos ortoqueratinizantes (QO) de los maxilares y su posible relación e influencia con la tasa de recidiva y/o decisión terapéutica a seguir

**Investigador Principal:** BALLESTIN CARCAVILLA, Claudio

Dª MARIA UGALDE DIEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Hace constar que:

1. En la reunión ordinaria celebrada el día **30/03/2016**, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación de referencia.
2. El CEIC del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
3. La composición del Ceic del Hospital Universitario 12 de Octubre que evaluó el proyecto fue la siguiente:

<b>PRESIDENTE</b>	Dra. Mª del Puy Goyache Goñi	Farmacéutico Adjunto de Farmacia Hospitalaria
<b>VICEPRESIDENTA</b>	Dra. Carmen Jimenez López-Guarch	Medico Cardiología
<b>SECRETARIA</b>	Dra. María Ugalde Díez	Dra. en Ciencias Biológicas
<b>VOCALES:</b>	Dª Mª Luisa Albelda de la Haza	Licenciada Derecho
	Dra. Mª de las Mercedes Catalán Gómez	Medico Medicina Intensiva
	Dra. Eva Mª Ciruelos Gil	Medico Oncología
	Dr. Rafael Delgado Vazquez	Jefe de Sección de Microbiología Molecular
	Dr. Eduardo Gutiérrez Martínez	Medico Nefrología
	Dra. María del Pilar Martínez Sanchez	Medico Hematología
	Sr. Francisco Javier Mazuecos Gómez	Auxiliar Administrativo Endoscopia
	Dr. Cesar Minué Lorenzo	Médico de Familia de Atención Primaria
	Dra. Teresa Yolanda Revilla Ostolaza	Medico Radiología
	Dra. Gloria Orejón de Luna	Pediatra de Atención Primaria
	Dª. Montserrat Pilas Pérez	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dr. Santiago Ponce Aix	Medico Oncología
	Sra. Yolanda del Rey Granada	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dra. María del Carmen Riesco Martínez	Medico Oncología
	Dra. Yolanda Rodríguez Gil	Médico Anatomía Patológica
	Dr. Roberto Rodríguez Jimenez	Médico Psiquiatría
	Dra. Belen Ruiz Antoran	Farmacóloga clínica (Clínica Puerta de Hierro)
	Dra. Raquel Sigüín Gómez	Farmacéutica Atención Primaria
	Dª Rosa Mª Vega Viaña	Plataforma de Ensayos Clínicos SCReN
	Dr. Alberto Villarejo Galende	Medico Neurología
	Sra. Mª Pilar Hernandez Suarez	Diplomado Universitario en Enfermería

Que en el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentara de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

## ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Nº de Historia Clínica:

Nº de Biopsia:

Tipo:

Fecha de nacimiento, edad:

Localización:

Tamaño:

Asociaciones:

- Síndrome de Gorlin- Goltz
- Tumor Odontogénico Calcificante

Síntomas:

Recidiva: SI NO

Pronóstico:

Tratamiento:

Malignización: SÍ NO

Asociado a diente: SÍ NO

Expansión ósea: SÍ NO

Seguimiento:

Marcadores celulares				
Ki-67	Calretinina	Ciclina D1	COX-2	MF

