

## ΟΔΟΝΤΟΓΕΝΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΟΚΥΣΤΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

Ε.-Μ. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ<sup>1</sup>, Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ<sup>2</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οδοντογενής κερατινοκύστη (ΟΚΚ) ανήκει στις αναπτυξιακές κύστεις οι οποίες εντοπίζονται στα οστά των γνάθων αποτελώντας ανεξάρτητη παθολογική κατάσταση (σποραδική ΟΚΚ) ή σημείο συνδρόμου (συνδρομική ΟΚΚ), συνηθέστερα του συνδρόμου Gorlin-Goltz. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη σποραδική ΟΚΚ, με έμφαση στις τρέχουσες απόψεις για την παθογένειά της. Η ΟΚΚ αποτελεί την τρίτη συχνότερη οδοντογενή κύστη μετά την ακρορριζική και την οδοντοφόρο κύστη. Δεν εμφανίζει προτίμηση φύλου και διαγιγνώσκεται συνήθως σε ασθενείς στην 4η δεκαετία της ζωής. Είναι συνήθως ασυμπτωματική και τις περισσότερες φορές συνιστά τυχαίο ακτινογραφικό εύρημα, που αφορά συνήθως μονόχωρη ακτινοδιαυγαστική αλλοίωση με σαφή όρια. Τα παθολογικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ΟΚΚ περιλαμβάνουν τα πασσαλοειδώς διατεταγμένα κύτταρα της βασικής στιβάδας, τα οποία έχουν ανάστροφα πολωμένους βαθυχρωματικούς πυρήνες, σε συνδυασμό με παρακερατινοποίηση της επιφανειακής στιβάδας του επιθηλίου. Καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της ΟΚΚ διαδραματίζει και το κυστικό επιθήλιο και το κυστικό τοίχωμα, μέσω της αλληλεπίδρασης των οποίων επάγονται προφλεγμονώδη μόρια και οστεολυτικοί μηχανισμοί, με τη συμμετοχή ποικίλων σηματοδοτικών οδών, όπως των SHH, WNT, ERK/MAPK και PI3K, και επιγενετικών μηχανισμών. Θεραπεία εκλογής για την ΟΚΚ αποτελεί η χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ οι τακτικές ακτινογραφικές επανεξετάσεις, τουλάχιστον έως τις πρώτες δύο δεκαετίες από τη διάγνωση, συστήνονται για την έγκαιρη διάγνωση των υποτροπών.

Όροι ευρετηρίασης Οδοντογενής κερατινοκύστη, σύνδρομο Gorlin-Goltz, παθογένεια

<sup>1</sup> Οδοντίατρος, MSc Στοματολογίας, Διδάκτωρ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αποκατάστασης, Μητροπολιτικό Κολλέγιο, Αθήνα

<sup>2</sup> Αναπληρωτής Καθηγητής, Κλινική Στοματολογίας και Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Υπεύθυνος Επικοινωνίας  
Ελένη-Μαρίνα Καλογήρου  
Σάββα Ρηγούπουλου 20, Άλιμος  
Email: ekalogirou@mitropolitiko.edu.gr

## ODONTOGENIC KERATOCYST OF THE JAWBONES

Ε.-Μ. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ<sup>1</sup>, Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ<sup>2</sup>

### ABSTRACT

The odontogenic keratocyst (OKC) belongs to the developmental cysts of the jawbones and constitutes either a solitary pathological condition (sporadic OKC) or a manifestation of a syndrome (syndromic OKC), most commonly of the Gorlin-Goltz syndrome. The aim of this study is to review the pertinent literature on the sporadic OKC, focusing on the current views regarding its pathogenesis. OKC is the third most common odontogenic cyst, following the radicular cyst and the dentigerous cyst. It shows no gender predilection and is usually diagnosed in patients in their 4<sup>th</sup> decade of life. It is usually asymptomatic and is most often an incidental radiographic finding, usually presenting as a unilocular radiolucent lesion with clear borders. The pathognomonic histopathological features of OKC include palisaded basal cells with reverse polarization of their hyperchromatic nuclei, and the parakeratinization of the superficial epithelial layer. Both the cystic epithelium and the cystic wall play a pivotal role in the pathogenesis of OKC, while the epithelial-mesenchymal interaction promotes the expression of pro-inflammatory molecules and induces osteolytic mechanisms, with the participation of various signaling pathways, such as SHH, WNT, ERK/MAPK and PI3K, and epigenetic mechanisms. The treatment of choice for OKC is surgical therapy, while regular x-ray examinations at least until the first two decades after the diagnosis are recommended for the early identification of recurrences.

Key words Odontogenic keratocyst, Gorlin-Goltz syndrome, pathogenesis

<sup>1</sup> DDS, MSc Oral Medicine & Pathology, PhD School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Faculty of Health and Rehabilitation Sciences, Metropolitan College, Athens

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Oral Medicine & Pathology and Hospital Dentistry, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens

Correspondence  
Eleni-Marina Kalogirou  
20 Savva Rigopoulou Str., Alimos  
Email: ekalogirou@mitropolitiko.edu.gr

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οδοντογενής κερατινοκύστη (odontogenic keratocyst, OKK) είναι μια αναπτυξιακή κύστη των γνάθων που επενδύεται από λεπτό, ομοιόμορφου πάχους παρακερατινοποιημένο πολύστιβο πηλακώδες επιθήλιο, τα βασικά κύτταρα του οποίου παρουσιάζουν υπερχρωματικούς πυρήνες και διατάσσονται πασαθλοειδώς.<sup>1-3</sup> Το 2005 ταξινομήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως νεόπλασμα με το όνομα *κερατινοκυστικός οδοντογενής όγκος* (keratocystic odontogenic tumor),<sup>4</sup> ενώ έχει περιγραφεί και ως *κερατινοποιούμενος κυστικός οδοντογενής όγκος* (keratinizing cystic odontogenic tumor).<sup>5, 6</sup> Η μεταβολή αυτή αναθεωρήθηκε από τον ΠΟΥ το 2017 και έκτοτε η OKK επαναταξινομείται μεταξύ των οδοντογενών κύστεων.<sup>1</sup>

Η πρώτη περιγραφή της OKK ως *δερμοειδής κύστη* (dermoide) αποδίδεται στον Πολωνό χειρουργό J. Mikulicz το 1876.<sup>7, 8</sup> Ο όρος *Keratocyster* προτάθηκε το 1956 από τον Δανό H. P. Philipsen<sup>9, 10</sup> προς αντικατάσταση του όρου *kolesteatome*<sup>9, 10</sup> ή *χολοεστεάτωμα* (choleosteatoma), με τον οποίο είχαν περιγραφεί OKK σε προγενέστερες μελέτες.<sup>9, 11</sup> Κατά καιρούς, προτάθηκαν άλλα ονόματα, όπως *επιδερμοειδής κύστη των γνάθων* (epidermoid cyst of the jaws)<sup>9, 12</sup> ή *βουτυρώδης κύστη* (kyste butyreux, buttery cyst),<sup>7</sup> τα οποία δεν καθιερώθηκαν. Η OKK δεν ταυτίζεται με την *αρχέγονη κύστη* (primordial cyst), η οποία αναπτύσσεται στη θέση ελλείποντος δοντιού.<sup>13</sup>

Το 1960 οι Gorlin και Goltz<sup>14</sup> παρατήρησαν πως η OKK μπορεί να αποτελεί σημείο του *Συνδρόμου Σπιλοειδών Βασικοκυτταρικών Καρκινωμάτων* (ΣΣΒΚ, Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome, OMIM 109400), μετέπειτα γνωστού και ως *σύνδρομο Gorlin-Goltz* (Gorlin-Goltz syndrome). Το ΣΣΒΚ έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία με τουλάχιστον είκοσι διαφορετικά ονόματα,<sup>15, 16</sup> από τα οποία συχνότερα είναι τα ΣΣΒΚ και *Basal Cell Nevus Syndrome*. Σπανιότερα η OKK έχει συσχετιστεί και με άλλα σύνδρομα, όπως το στοματο-προσωποδακτυλικό (orofacial digital syndrome),<sup>17</sup> το Ehlers Danlos,<sup>18</sup> το Noonan<sup>19</sup> και το Simpson Golabi-Behmel.<sup>20</sup>

Οι OKK που συνιστούν ανεξάρτητη παθολογική κατάσταση περιγράφονται ως σποραδικές και εκείνες που συνιστούν σημείο συνδρόμου ως συνδρομικές OKK.<sup>1</sup> Οι περισσότερες OKK είναι σποραδικές. Σε συστηματική ανασκόπηση 3124 OKK προερχόμενων από 27 μελέτες, οι συνδρομικές OKK αντιστοιχούσαν στο 6,4% των συνοδικών περιπτώσεων.<sup>21</sup> Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 436 περιπτώσεις OKK από την Ελλάδα, το 2,2% αυτών προερχόταν από ασθενείς διαγνωσμένους με ΣΣΒΚ.<sup>22</sup>

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η συνοπτική αναφορά στις σύγχρονες γνώσεις αναφορικά με τη σποραδική OKK, με έμφαση στις νεότερες απόψεις για την παθογένειά της.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η OKK είναι η 3η συχνότερη κύστη των γνάθων, μετά την ακρορριζική και την οδοντοφόρο, και η 2η συχνό-

τερη μεταξύ των αναπτυξιακών κύστεων των γνάθων, μετά την οδοντοφόρο.<sup>22, 23</sup> Αποτελεί το 1,3% ως 23% των κύστεων των γνάθων και στις περισσότερες μελέτες το ποσοστό της υπερβαίνει το 6%.<sup>23</sup> Σε αναδρομική μελέτη 5.294 κύστεων των γνάθων, που διαγνώστηκαν στη διάρκεια 38 ετών στο Εργαστήριο Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, η OKK αποτελούσε το 8,2%.<sup>22</sup>

## ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η OKK δεν εμφανίζει σημαντική προτίμηση φύλου,<sup>21, 24, 25</sup> όπως φάνηκε και στη μελέτη από την Ελλάδα, όπου η αναλογία ανδρών-γυναικών ήταν 1,3:1.<sup>22</sup> Προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας και η μέση ηλικία πρώτης διάγνωσης είναι συνήθως στην 4η δεκαετία.<sup>21, 24</sup> Στην ελληνική κλινικοστατιστική μελέτη η ηλικία πρώτης διάγνωσης ήταν  $42,5 \pm 19,4$  έτη.<sup>22</sup> Η ηλικία πρώτης διάγνωσης πιθανώς σχετίζεται και με τον χρόνο του πρώτου ακτινογραφικού ελέγχου των γνάθων.<sup>26</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η OKK αποτελεί τυχαίο ακτινογραφικό εύρημα στο 5,5-77% των περιπτώσεων.<sup>24, 27, 28</sup> Στο 40-50% των ασθενών εκδηλώνεται ως αργά μεγεθυνόμενη διόγκωση των γνάθων, που προκαλεί διάτρηση του φλοιώδους οστικού πετάθιου, σχετίζεται με πυόρροια ή κινητικότητα των παρακείμενων δοντιών, αθιά και νευρολογικά ενοχλήματα, όπως πόνο και υπαισθησία.<sup>24, 27-29</sup> Το μέσο μέγεθος των OKK έχει υπολογιστεί στα  $3,6 \pm 2,5$  εκ., ενώ μπορεί να φτάσει έως και 15 εκ.<sup>24</sup> Σπανιότερα, μπορεί να προσβάλλει το ζυγωματικό ή το κροταφικό οστό, καθώς και τον οφθαλμικό κόγχο ή να επεκταθεί στα μαλακά μόρια του προσώπου και να προκαλέσει δερματικά αποστήματα.<sup>30, 31</sup>

Ως προς την εντόπιση, >65% των OKK εμφανίζονται στην κάτω γνάθο, ιδιαίτερα στην περιοχή που εκτείνεται από την εγγύς επιφάνεια του 1ου γομφίου έως τον κλάδο και τη γωνία της γνάθου.<sup>22-25, 28, 32</sup> Στην κάτω γνάθο παρατηρείται 21% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της OKK στην περιοχή άπω των γομφίων συγκριτικά με τις οδοντοφόρες περιοχές, ενώ στην άνω γνάθο σημειώνεται 43% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στις οδοντοφόρες περιοχές σε σχέση με την περιοχή άπω των γομφίων.<sup>33</sup> Περιγράφεται και εξωοστική-περιφερική εντόπιση σε ποσοστό <0,5%, με λιγότερες από 40 δημοσιευμένες περιπτώσεις ως το 2020.<sup>34</sup> Συχνότερη εξωοστική θέση είναι τα παρειακά ούλα στην περιοχή άνω τομέων-προγομφίων.<sup>34</sup>

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η OKK απεικονίζεται ακτινογραφικά ως ακτινοδιαυγαστική αθλοίωση (>90%), μονόχωρη (>70%), με σαφώς περιγεγραμμένα και συνήθως ακτινοσκοιερρά όρια ή πολύχωρη με ασαφή όρια που ενίοτε δίνουν την εντύπωση πολλαπλών κοιλιάνσεων (*scalloping margins*) (Εικ. 1).<sup>28, 29, 35</sup> Σπάνια, εμφανίζεται ως μεικτή αθλοίωση.<sup>29</sup> Συνοδά ακτινογραφικά ευρήματα είναι

η απώθηση (30%) και η απορρόφηση (<10%) ριζών δοντιών και η διόγκωση του οστού (>40%).<sup>35</sup> Η διόγκωση του φλοιώδους οστού, οι οστικές διαβρώσεις, τα όρια των πολύχρωμων βλαβών και η ανίχνευση πολλαπλών αλλοιώσεων γίνονται καλύτερα αντιληπτά, κυρίως μέσω αξονικής τομογραφίας.<sup>36, 37</sup>

Έχουν προταθεί 4 ακτινογραφικοί τύποι ΟΚΚ, με κριτήριο τη σχέση της κύστης με τα παρακείμενα δόντια: α) αυτός που αναπτύσσεται στη θέση ελλιπόντος δοντιού (*replacement type*), β) αυτός που σχετίζεται με έγκλειστο δόντι (*envelopmental type*) και μιμείται την οδοντοφόρο κύστη, γ) αυτός που εντοπίζεται δίπλα στη ρίζα ενός δοντιού (*collateral type*) και μιμείται την πλάγια περιοδοντική κύστη και δ) αυτός που αναπτύσσεται εκτός οδοντοφόρων περιοχών (*extraneous type*), όπως στον κλάδο της κάτω γνάθου.<sup>38</sup> Οι ΟΚΚ που σχετίζονται με έγκλειστο δόντι αποτελούν το 30-50% των περιπτώσεων<sup>28</sup> και έχουν περιγραφεί ως *follicular keratocysts*.<sup>39</sup> Συχνά περιβάλλουν τη μύλη του έγκλειστου δοντιού στην περιοχή της αδαμαντινο-οστεϊνικής ένωσης ή περικλείουν ολόκληρο το δόντι, ενώ σπανιότερα περιλαμβάνουν τμήμα της ρίζας.<sup>35</sup> Το έγκλειστο δόντι που σχετίζεται συχνότερα με ΟΚΚ είναι ο κάτω τρίτος γομφίος.<sup>28</sup> Η πιθανότητα συσχέτισης με έγκλειστο δόντι είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις πολλαπλών ΟΚΚ.<sup>32</sup>

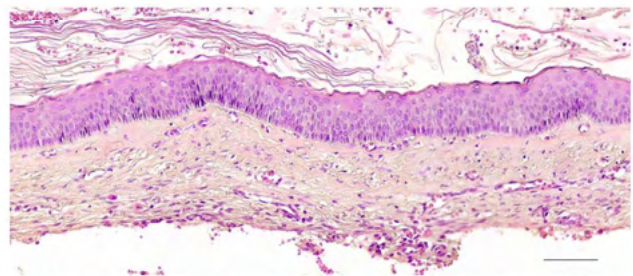
**ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

Η διάγνωση της ΟΚΚ τεκμηριώνεται από τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά (Εικ. 2).<sup>9, 40</sup> Το κυστικό επιθήλιο είναι λεπτό, ομοιόμορφου πάχους, κατά κανόνα χωρίς καταδύσεις. Η βασική στιβάδα αποτελείται από κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα με ανάστροφα πολυμήνους βαθυχρωματικούς πυρήνες, τα οποία διατάσσονται πασσαλοειδώς. Η ακανθωτή στιβάδα έχει λεπτό πάχος, συχνά δεν ξεχωρίζει από τη βασική στιβάδα και τα κύτταρα της εμφανίζουν ενδοκυττάριο οίδημα. Η επιφανειακή στιβάδα έχει κυματοειδή διαμόρφωση και αποτελείται κυρίως από παρακερατίνη, που γεμίζει με μορφή φολίδων τον κυστικό αυλό.<sup>41</sup> Σε εντοπισμένες θέσεις το επιθήλιο της ΟΚΚ μπορεί να είναι ορθοκερατινοποιημένο, ατροφικό ή μη κερατινοποιημένο, ή να εμφανίζει αποκόλληση από τον συνδετικό ιστό ή *υπερβασικό χάσμα* (98%).<sup>29, 40, 42</sup> Επίσης, μπορεί να περιέχει βλεννώδη κύτταρα, διαυγή κύτταρα, κροσσωτά κύτταρα αναπνευστικού τύπου ή μελανοκύτταρα,<sup>29, 40</sup> καθώς και σμηγματογόνους αδένες.<sup>40</sup>

Το κυστικό τοίχωμα αποτελείται από ινώδη συνδετικό κατά κανόνα λεπτού πάχους, που είναι συνήθως ελεύθερος φλεγμονής. Στο τοίχωμα της κύριας κυστικής κοιλότητας είναι συχνή η παρουσία δορυφόρων/θυγατρικών κύστεων (*satellite/daughter cysts*), καθώς και εκβλαστήσεων οδοντογενούς επιθηλίου χωρίς κυστική εκφύλιση ή υπολειμμάτων οδοντογενούς επιθηλίου.<sup>29, 41-43</sup> Έχει αναφερθεί πως αυτά τα ευρήματα είναι πιο συχνά στις συνδρομικές ΟΚΚ.<sup>29, 40, 43-45</sup> Σπάνια ευρήματα στο κυστικό τοίχωμα είναι η παρουσία υποεπιθηλιακής υαλινοποίησης του συνδετικού ιστού, δυστροφικών ενασβεστίσεων, χόνδρου,



**Εικόνα 1.** Ακτινογραφική εικόνα. ΟΚΚ με μορφή πολύχρωρης ακτινοδιαύγασης στην οπίσθια δεξιά κάτω γνάθο, σε σχέση με έγκλειστο δόντι.



**Εικόνα 2.** Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Το κυστικό επιθήλιο είναι λεπτό, ομοιόμορφου πάχους, χωρίς καταδύσεις, με κυματοειδή παρακερατινοποιημένη επιφανειακή στιβάδα, και βασική στιβάδα με κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα σε πασσαλοειδή διάταξη. Το κυστικό τοίχωμα αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό, συνήθως ελεύθερο φλεγμονής. Εντός του κυστικού αυλού παρατηρούνται φολίδες κερατίνης. Μαύρη κλίμακα: 50μm

νησιδίων με αδαμαντινοβλαστικούς χαρακτήρες, εναποθέσεων κοκκίων αιμοσιδηρίνης, κοκκιωμάτων κρυστάλλινων χοηστερόλης, γιγαντοκυττάρων ξένου σώματος και σωματίων Russell.<sup>29, 40-43</sup> Επιπλέον, σε ΟΚΚ με έντονη φλεγμονώδη διήθηση του τοιχώματος παρατηρείται απώλεια των διαγνωστικών χαρακτηριστικών από τα γειτονικά προς τη φλεγμονή τμήματα του επενδυτικού επιθηλίου, τα οποία μπορεί να εμφανίζουν υπερπλασία ή και παρουσία σωματίων υαλίνης (Rushton).<sup>9, 40, 43</sup>

Η αναγνώριση των κύριων μικροσκοπικών χαρακτηριστικών οδηγεί κατά κανόνα στη διάγνωση της ΟΚΚ.<sup>9, 40</sup> Κερατινοποίηση μπορεί να παρατηρηθεί στην οδοντοφόρο και την ακρορριζική κύστη<sup>40</sup> και στην *ορθοκερατινοποιημένη οδοντογενή κύστη*, η οποία αν και αρχικά θεωρήθηκε παραλλαγή της ΟΚΚ<sup>46</sup>, σήμερα αποτελεί ξεχωριστή οντότητα.<sup>1</sup> Σε αυτές τις κύστες η απουσία από τη βασική στιβάδα των παθολογικών χαρακτηριστικών της ΟΚΚ θέτει τη διάγνωση.<sup>40</sup>

Σε σπάνιες περιπτώσεις το επενδυτικό επιθήλιο της ΟΚΚ εμφανίζει στοιχεία αδαμαντινοβλαστικής εκτροπής,<sup>29, 40</sup> η διάγνωση της οποίας τίθεται με βάση τα κλασικά κριτήρια των Vickers και Gorlin.<sup>47</sup> Ειδικότερα, τα κύτταρα της βασικής στιβάδας έχουν υπερχρωματικούς πυρήνες και παρουσιάζουν κεντοπιώδη

εκφύλιση, της παραβασικής ή των ενδιάμεσων στιβάδων εμφανίζουν μιτώσεις, ενώ παρατηρούνται και στοιχεία επιθηλιακής δυσπλασίας.<sup>29, 40, 44</sup>

Τέλος, έχουν περιγραφεί μεμονωμένα περιστατικά ενός συμπαγούς υποτύπου (solid variant) της ΟΚΚ,<sup>9</sup> χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί εάν αυτός ο υπότυπος εμφανίζει ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά συγκριτικά με τις τυπικές ΟΚΚ<sup>48</sup> ή εάν ταυτίζεται με το κερατοκυττικό αδαμαντινοβλάστωμα.<sup>49</sup>

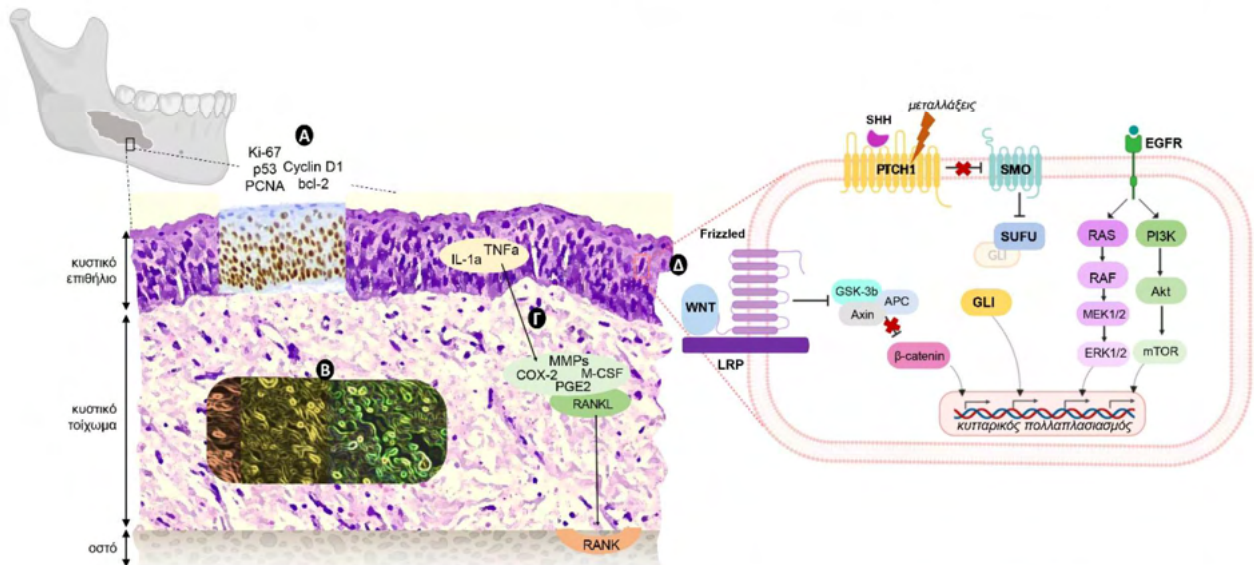
**ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ**

Η προέλευση της ΟΚΚ έχει αποδοθεί σε επιθηλιακά κύτταρα προερχόμενα από την οδοντική ταινία ή τα ενδοοστικά υπολείμματα της ή τη βασική στιβάδα του καλυπτικού επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου.<sup>50</sup> Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της ΟΚΚ αντανakλούν τα βιολογικά χαρακτηριστικά και τις αλληλεπιδράσεις κυστικού επιθηλίου και τοιχώματος και διαμορφώνονται υπό την επίδραση της σηματοδοτικής οδού Sonic Hedgehog, με πιθανή συμμετοχή και άλλων γενετικών ή/και επιγενετικών τροποποιήσεων (Εικ. 3).<sup>51-54</sup>

Τα επιθηλιακά κύτταρα της ΟΚΚ παρουσιάζουν αυξημένο πολλαπλασιαστικό δυναμικό, όπως έχει αναδειχθεί από πολλές ιστοπαθολογικές, ιστοχημικές, ανοσοϊστοχημικές και *in vitro* μελέτες.<sup>53-56</sup> Ιστοπαθολογικά, ενδείξεις ενεργού πολλαπλασιαστικής δραστηριότητας είναι οι επιθηλιακές εκβλαστήσεις προς το κυστικό τοίχωμα<sup>40</sup> και ο αυξημένος αριθμός μιτώσεων στα κύτταρα της ενδιάμεσης επιθηλιακής στιβάδας, που είναι ανάλογος με αυτόν που παρατηρείται σε οδοντογενείς όγκους.<sup>29, 40, 53</sup> Σημειώνεται αυξημένη παρουσία κυττάρων θετικών για ιστοχημικούς

(AgNORs) και ανοσοϊστοχημικούς (Ki-67, p53, PCNA) δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού συγκριτικά με άλλες οδοντογενείς κύστεις,<sup>53, 54, 56</sup> καθώς και έκφραση της ογκοπρωτεΐνης Cyclin D1 και της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης bcl-2, που αποτελούν ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου.<sup>54, 56</sup> Αντίθετα, έχει βρεθεί αυξημένος αριθμός αποπτωτικών κυττάρων στην επιφανειακή στιβάδα της ΟΚΚ, στοιχείο που θεωρείται πως αντισταθμίζει το μεγάλο δυναμικό πολλαπλασιασμού, διατηρώντας έτσι το ομοιόμορφο πάχος του επιθηλίου της και αποτρέποντας τον σχηματισμό ογκόμορφων μαζών.<sup>54</sup> Επιπροσθέτως, τα επιθηλιακά κύτταρα της ΟΚΚ εμφανίζουν αυξημένη έκφραση ενζύμων που συμμετέχουν στον οξειδωτικό μεταβολισμό συγκριτικά με τις φλεγμονώδεις οδοντογενείς κύστεις<sup>55, 57</sup> και εκφράζουν προφλεγμονώδεις κυταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες (interleukins, IL) IL-1a, IL-1b και IL-6, και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor alpha, TNFα) που προάγουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα.<sup>58-61</sup>

Σημαντικό ρόλο στον φαινότυπο της ΟΚΚ διαδραματίζει και το κυστικό τοίχωμα.<sup>50, 62</sup> Το πρότυπο των κολληγόνων ινών που έχει παρατηρηθεί στις ΟΚΚ προσομοιάζει αυτό των οδοντογενών όγκων και διαφέρει από αυτό των αναπτυξιακών ή φλεγμονωδών οδοντογενών κύστεων,<sup>63-65</sup> ενώ η αυξημένη παρουσία πρωτεολυτικών ενζύμων θεωρείται πως ενισχύει την ικανότητα διάσπασης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ΕΘΟ).<sup>57, 66, 67</sup> Σύμφωνα με πρωτομική μελέτη που εξέτασε τις βιολογικές λειτουργίες των πρωτεϊνών της ΟΚΚ σε σχέση με αυτές του στοματικού βλεννογόνου, η απορρύθμιση της μονοπατιών οργά-



**Εικόνα 3.** Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί στην ΟΚΚ. Κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη της ΟΚΚ διαδραματίζουν τα κύτταρα του κυστικού επιθηλίου, (Α) που εμφανίζουν ισχυρή πυρηνική έκφραση δεικτών κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου και αντιαποπτωτικών μορίων. Το κυστικό τοίχωμα, (Β) το οποίο εμφανίζει ένα πρότυπο ινών που προσομοιάζει αυτό των οδοντογενών όγκων, συμμετέχει στην επιθετική βιολογική συμπεριφορά της ΟΚΚ και (Γ) μέσω αλληλεπίδρασης με προφλεγμονώδη επιθηλιακά μόρια επάγει οστεολυτικούς μηχανισμούς. (Δ) Τέλος, ο φαινότυπος της ΟΚΚ διαμορφώνεται υπό την επίδραση πολλών σηματοδοτικών οδών, όπως του Sonic Hedgehog, η ενεργοποίηση των οποίων συντελεί στο αυξημένο δυναμικό πολλαπλασιασμού των κυττάρων της ΟΚΚ. Τμήμα της εικόνας δημιουργήθηκε με το Biorender.com.

νωσης και αποδόμησης της ΕΘΟ ήταν μεταξύ των βασικών μοριακών αλληλαγών που χαρακτηρίζουν την ΟΚΚ.<sup>68</sup> Επίσης, η ενζυμική δραστηριότητα των επιθηλιακών κυττάρων είναι *in vitro* άρρηκτα συνδεδεμένη με την παρουσία του κυστικού τοιχώματος.<sup>69</sup> Τέλος, το μη συμμετρικό, πολυκεντρικό πρότυπο αύξησης «ως συστάδες» (clusters), με ταυτόχρονο πολλαπλασιασμό ορισμένων τμημάτων κυστικού επιθηλίου και τοιχώματος<sup>70</sup> θεωρείται ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της βλάβης, που αντανακλά τη σημασία της αλληλεπίδρασης επιθηλίου-μεσεγχύματος για την ανάπτυξη της.<sup>55</sup>

## Η ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΗ ΟΔΟΣ SONIC HEDGEHOG

Η σηματοδοτική οδός Sonic Hedgehog διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και τη διάπλαση επιθηλιακών οργάνων, όπως είναι η επιδερμίδα, το τριχοθυλάκιο και τα δόντια.<sup>71</sup> Γενετικές αλληλαγές που υποστηρίζουν την εμπλοκή της σηματοδοτικής οδού Sonic Hedgehog στην παθογένεια της ΟΚΚ περιλαμβάνουν μεταλλάξεις που αναστέλλουν το *PTCH1* ή ενεργοποιούν το *SMO*, και απώλεια ετεροζυγωτίας (loss of heterozygosity, LOH) σε γονίδια-μέλη της οδού, π.χ., *PTCH1*, *PTCH2*, *SUFU*.<sup>72-74</sup> Οι πιο συχνά παρατηρούμενες γενετικές αλληλαγές στις ΟΚΚ είναι οι μεταλλάξεις στο ογκοκατασταθτικό γονίδιο *PTCH1*, που έχουν αναφερθεί σε >90% των συνδρομικών και των σποραδικών ΟΚΚ,<sup>75-77</sup> έχουν δε προταθεί τρεις μηχανισμοί μέσω των οποίων η απενεργοποίηση του *PTCH1* μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σποραδικής ή συνδρομικής ΟΚΚ: η θεωρία δύο χτυπημάτων (*double hit theory*),<sup>52, 54, 77</sup> η θεωρία απλοανεπάρκειας (*haploinsufficiency theory*),<sup>52, 54</sup> και μεταλλάξεις στο ένα αλληλομόρφο του *PTCH1*.<sup>77</sup> Το αυξημένο ποσοστό μεταλλάξεων ή LOH στο *PTCH1* είχε συμπεριληφθεί στα επιχειρήματα υπέρ της νεοπλασματικής φύσης της ΟΚΚ.<sup>53</sup> Ωστόσο, LOH στη χρωμοσωμική περιοχή 9q22.3 όπου εδράζεται το *PTCH1* έχουν περιγραφεί και σε άλλες αναπτυξιακές οδοντογενείς κύστες, όπως η οδοντοφόρος κύστη και η ορθοκερατινοποιημένη οδοντογενής κύστη.<sup>78</sup>

## ΑΛΛΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή και άλλων γονιδιακών μονοπατιών στην ανάπτυξη και τη βιολογική συμπεριφορά της ΟΚΚ, όπως των PI3K/AKT και MAPK,<sup>79-87</sup> BRAF,<sup>88-90</sup> WNT<sup>91-97</sup> και Hippo.<sup>98</sup> Έχουν, επίσης, αναφερθεί LOH στα ογκοκατασταθτικά γονίδια *CDKN2A*, *TP53*, *MCC*, *TSLC1*, *LTAS2* και *FHIT*,<sup>53, 54</sup> η συμμετοχή επιγενετικών τροποποιήσεων,<sup>99-103</sup> και ο ρόλος των *MIR 15A* και *MIR 16-1*.<sup>104</sup>

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της ΟΚΚ αποσκοπεί στην εξάλειψη της βλάβης και την ελαχιστοποίηση των υποτροπών<sup>105</sup> και περιλαμβάνει:

1. *Αποσυμπίεση*, με τη δημιουργία οπής και την τοποθέτηση παροχέτευσης που εξασφαλίζει επικοινωνία της κυστικής κοιλότητας με τη στοματική κοιλότητα.<sup>106, 107</sup>
2. *Μαρσιποποίηση*, με τη δημιουργία οστικού παραθύρου πάνω από την ΟΚΚ, την αφαίρεση τμήματος του κυστικού τοιχώματος και τη συρραφή των ορίων της βλάβης με τον υπερκείμενο στοματικό βλεννογόνο, η οποία επιτρέπει την αποσυμπίεση και τον καθαρισμό της κοιλότητας.<sup>107</sup>
3. *Εκπυρήνιση*, με πλήρη αφαίρεση της ΟΚΚ σε μακροσκοπικά υγιή οστικά όρια.<sup>107</sup>
4. *Αποσυμπίεση ή μαρσιποποίηση, συνδυασμένη με εκπυρήνιση σε δεύτερο χρόνο*, με προτεινόμενο ελάχιστο ενδιάμεσο διάστημα τους 9 μήνες.<sup>106</sup>
5. *Εκπυρήνιση συνδυασμένη με μέσα χημικού ή θερμικού καυτηριασμού*. Ο καυτηριασμός μπορεί να γίνει με διάλυμα Carnoy και την τροποποιημένη εκδοχή του χωρίς χλωροφόρμιο. Μπορεί επίσης να γίνουν κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο<sup>105, 108</sup> ή τοπική εφαρμογή του αναστολέα της σηματοδοτικής οδού Sonic Hedgehog 5-φθοριοουρακίλης.<sup>109, 110</sup>
6. *Ριζική χειρουργική αντιμετώπιση, με συνδυασμό εκπυρήνισης με περιφερική οστεοτομία*, που περιλαμβάνει αφαίρεση 1,5-2 χιλ. έως 1 εκ. υγιούς οστού περιφερικά των ορίων της βλάβης ή και συνοδό οριακή ή τμηματική γναθεκτομή.<sup>105, 106</sup>

Θεραπεία εκλογής της ΟΚΚ παραμένει η χειρουργική αντιμετώπιση.<sup>111</sup> Τα τελευταία χρόνια εξετάζεται η εφαρμογή μοριακών στόχων θεραπείας, όπως είναι ο αναστολέας της σηματοδοτικής οδού του Sonic Hedgehog βισμοδεγίμνη (Erivedge®), που έχει λάβει έγκριση για χορήγηση σε ασθενείς με προχωρημένα βασικοκυτταρικά καρκινώματα.<sup>112</sup> Η χορήγησή της οδήγησε σε σημαντική μείωση έως και πλήρη εξαφάνιση των ΟΚΚ σε ασθενείς με ΣΣΒΚ που αντιμετωπίστηκαν για βασικοκυτταρικά καρκινώματα.<sup>113, 114</sup>

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών θεωρείται πολύ σημαντική.<sup>111, 115, 116</sup> Το πιο αυστηρό πρωτόκολλο παρακολούθησης που έχει προταθεί συστήνει λήψη πανοραμικής ακτινογραφίας κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 έτη, κάθε 12 μήνες για τα επόμενα 5 έτη και ανά 2 έτη για 10 χρόνια, ακόμη και επί απουσίας συμπτωμάτων.<sup>108</sup>

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σε συστηματική ανασκόπηση 6427 ΟΚΚ, χωρίς ελάχιστο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, υποτροπές παρατηρήθηκαν στο 21,1%.<sup>25</sup> Ο κίνδυνος υποτροπής ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στις συνδρομικές περιπτώσεις, στις ακτινογραφικά πολύχωρες ακτινοδιαγαστικές βλάβες και σε αυτές που αντιμετωπίστηκαν μόνο με μαρσιποποίηση, συγκριτικά με τις περιπτώσεις στις οποίες έγινε εκπυρήνιση ή ριζική χειρουργική αφαίρεση.<sup>25</sup> Σε συστηματική ανασκόπηση 108 σποραδικών ΟΚΚ, με ελάχιστο μέσο ή διάμεσο διάστημα παρακολούθησης ανά μελέτη τα 5 έτη, το συνοδικό

ποσοστό υποτροπών ήταν 23,15%.<sup>117</sup> Σε συστηματική ανασκόπηση 2.287 σποραδικών ΟΚΚ, με ελάχιστο χρονικό διάστημα παρακολούθησης το 1 έτος, το ποσοστό υποτροπής ήταν 16,6% ανεξαρτήτως της χειρουργικής μεθόδου αντιμετώπισης.<sup>118</sup> Μεγαλύτερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στις περιπτώσεις που αντιμετώπιστηκαν μόνο με μαρσιποποίηση (32,3%) ή μόνο με εκπυρήνιση (23,1%), και μικρότερα έπειτα από ριζική χειρουργική αφαίρεση (8,4%).<sup>118</sup> Η ριζική μέθοδος, ωστόσο, συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα, συγκριτικά με τη συντηρητική αντιμετώπιση, λόγω καταγμάτων της γνάθου και δυσμορφιών προσώπου.<sup>105, 106</sup> Λόγω των ακρωτηριαστικών αποτελεσμάτων που μπορεί να επιφέρουν οι ριζικές χειρουργικές μέθοδοι θεραπείας, συστήνεται η αποφυγή τους σε περιπτώσεις ασθενών στις οποίες οι κυστικές αλλοιώσεις επεκτείνονται σε μεγάλο μέρος του σώματος ή του κλάδου της κάτω γνάθου, καθώς και ασθενείς νεαρής ηλικίας, για παράδειγμα ασθενείς με μεικτό φραγμό ή πριν από την περάτωση της σκελετικής ανάπτυξης, στους οποίους προτείνονται οι πιο συντηρητικές μέθοδοι αντιμετώπισης.<sup>119, 120</sup>

Με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής έχουν συσχετιστεί επίσης ιστοπαθολογικά ευρήματα, με συχνότερα την παρουσία επιθηλιακών εκβλαστήσεων, δορυφόρων κύστεων ή επιθηλιακών νησιδίων στο κυστικό τοίχωμα, την αποκόλληση του επιθηλίου και την υποεπιθηλιακή υαλινοποίηση.<sup>27, 121-123</sup>

Οι περισσότερες υποτροπές εκδηλώνονται εντός των πρώτων 5 ετών από τη θεραπεία, ωστόσο υποτροπές έχουν αναφερθεί ακόμη και ύστερα από 10 έως 41 χρόνια από την αρχική διάγνωση της ΟΚΚ.<sup>117, 124</sup>

Τέλος, έχουν αναφερθεί 26 περιπτώσεις ανάπτυξης πρωτοπαθούς ενδοοστικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε ΟΚΚ ως το 2015, στον παθογενετικό μηχανισμό της οποίας ενοχοποιείται η φλεγμονή.<sup>125</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η ΟΚΚ είναι η 2η συχνότερη αναπτυξιακή οδοντογενής κύστη και διαγιγνώσκεται συνήθως σε ασθενείς κατά την 4η δεκαετία της ζωής, χωρίς προτίμηση φύλου.
- Η ΟΚΚ αποτελεί συνήθως τυχαίο ακτινογραφικό εύρημα, με εικόνα τις περισσότερες φορές μονόχωρης, καλά περιγεγραμμένης ακτινοδιαύγασης.
- Η διάγνωση της ΟΚΚ τίθεται με βάση τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων της βασικής στιβάδας του κυστικού επιθηλίου, δηλαδή τα πασσαλοειδώς διατεταγμένα κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα με ανάστροφα πολυμένους βαθυχρωματικούς πυρήνες, σε συνδυασμό με την παρακερατινοποίηση της επιφανειακής στιβάδας.
- Κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της ΟΚΚ διαδραματίζει η αλληλεπίδραση μεταξύ κυστικού επιθηλίου-κυστικού τοιχώματος, με τη συμμετοχή μορίων διαφόρων σηματοδοτικών οδών, όπως των SHH, WNT, ERK/MAPK και PI3K.
- Η χειρουργική θεραπεία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση της ΟΚΚ, ενώ συστήνονται

τακτικές ακτινογραφικές επανεξετάσεις των ασθενών, τουλάχιστον για τις πρώτες δύο δεκαετίες, για την έγκαιρη αναγνώριση υποτροπών, που αναμένονται κυρίως κατά τα πρώτα 5 έτη από τη διάγνωση.

- Δεδομένης της συχνότητας της ΟΚΚ και της τάσης υποτροπής της, ο Οδοντίατρος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει την ΟΚΚ στη διαφορική διάγνωση των ενδοοστικών ακτινοδιαυγασών, ακόμη και με ακρορριζική εντόπιση, ώστε να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωσή της.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EI-NAGGAR AK, CHAN JKC, GRANDIS JR, TAKATA T, SLOOTWEG PJ. Odontogenic and maxillofacial bone tumors. in: WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th edition. IARC, Lyon 2017, 235-6.
2. PINDBORG J, KRAMER I. Histological typing of odontogenic tumours, jaw cysts and allied lesions. in: WHO International Histological Classification of Tumours. WHO, Geneva 1971.
3. KRAMER IRH, PINDBORG JJ, SHEAR M, editors. Histological typing of odontogenic tumors. in: International Histological Classification of Tumours. 2nd edition. Berlin: Springer Verlag 1992, 35-6.
4. BARNES L, EVESON JW, REICHART P, SIDRANSKY D. Odontogenic Tumours. in: WHO classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumours, 3rd edition. IARC, Lyon 2005, 306-7.
5. IMRAN A, JAYANTHI P, TANVEER S, GOBU SC. Classification of odontogenic cysts and tumors - Antecedents. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016, 20: 269-71.
6. NAYAK MT, SINGH A, SINGHVI A, SHARMA R. Odontogenic keratocyst: What is in the name? *J Nat Sci Biol Med* 2013, 4: 282-5.
7. IDE F, ITO Y, MURAMATSU T, ET AL. The Advent of Studies on Jaw Cysts with Keratinization: A Review of Overlooked Papers on Odontogenic Keratocyst and Orthokeratinized Odontogenic Cyst. *Head Neck Pathol* 2020, 14: 785-91.
8. MIKULICZ J. Beitrag zur Genese der Dermoide am Kopfe. *Wien med Wochenschr.* 1876, 26(39): 953-6, 1004-8.
9. PINDBORG JJ, HANSEN J. Studies on Odontogenic Cyst Epithelium. 2. Clinical and Roentgenologic Aspects of Odontogenic Keratocysts. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963, 58: 283-94.
10. PHILIPSEN HP. Om keratocyster (kolesteatomer) i kzeberne. *Tandlsegebladet* 1956, 60: 963-80.
11. HAUER A. Ein Cholesteatom im linken Unterkiefer unter einem retinierten Weisheitszahn *Z Stomat* 1926, 24: 40-9.
12. BROSCHE F. Ueber einen Fall von Epidermoidzyste des Unterkiefers. *Dtsch zahnirztl Wschr* 1938, 41: 1020-2.

13. ROBINSON HBG. Classification of cysts of the jaws. *Am J Ortho Oral Surg* 1945, 31: 370-5.
14. GORLIN RJ, GOLTZ RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* 1960, 262: 908-12.
15. LO MUZIO L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008, 3: 32.
16. SCULLY C, LANGDON J, EVANS J. Marathon of eponyms: 7 Gorlin-Goltz syndrome (Naevoid basal-cell carcinoma syndrome). *Oral Dis* 2010, 16: 117-8.
17. LINDEBOOM JA, KROON FH, DE VIRES J, VAN DEN AKKER HP. Multiple recurrent and de novo odontogenic keratocysts associated with oral-facial-digital syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, 95: 458-62.
18. CARR RJ, GREEN DM. Multiple odontogenic keratocysts in a patient with type II (mitis) Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988, 26: 205-14.
19. CONNOR JM, EVANS DA, GOOSE DH. Multiple odontogenic keratocysts in a case of the Noonan syndrome. *Br J Oral Surg* 1982, 20: 213-6.
20. KRIMMEL M, REINERT S. Multiple odontogenic keratocysts in mental retardation-overgrowth (Simpson-Golabi-Behmel) syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000, 38: 221-3.
21. MACDONALD-JANKOWSKI DS. Keratocystic odontogenic tumour: systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2011, 40: 1-23.
22. TAMIOLAKIS P, THERMOS G, TOSIOS KI, SKLAVOUNOU-ANDRIKOPOULOU A. Demographic and Clinical Characteristics of 5294 Jaw Cysts: A Retrospective Study of 38 Years. *Head Neck Pathol* 2019, 13: 587-96.
23. AQUILANTI L, MASCITTI M, TOGNI L, ET AL. Non-neoplastic jaw cysts: a 30-year epidemiological study of 2150 cases in the Italian population. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2021, 59: 168-73.
24. SCHUCH LF, DE ARRUDA JAA, MOSCONI C, ET AL. A Brazilian multicentre study of 2,497 isolated cases of odontogenic keratocysts. *Oral Dis* 2020, 26: 711-5.
25. CHRCANOVIC BR, GOMEZ RS. Recurrence probability for keratocystic odontogenic tumors: An analysis of 6427 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2017, 45: 244-51.
26. LEUNG YY, LAU SL, TSOI KY, MA HL, NG CL. Results of the treatment of keratocystic odontogenic tumours using enucleation and treatment of the residual bony defect with Carnoy's solution. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016, 45: 1154-8.
27. MYOUNG H, HONG SP, HONG SD, ET AL. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, 91: 328-33.
28. TITINCHI F, NORTJE CJ. Keratocystic odontogenic tumor: a recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012, 114: 136-42.
29. AZEVEDO RS, CABRAL MG, DOS SANTOS TC, DE OLIVEIRA AV, DE ALMEIDA OP, PIRES FR. Histopathological features of keratocystic odontogenic tumor: a descriptive study of 177 cases from a Brazilian population. *Int J Surg Pathol* 2012, 20: 154-60.
30. BROOKES CCD, HARRIS GJ. Surgical Management of a Recurrent Odontogenic Keratocyst With Orbital and Temporal Fossa Invasion. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019, 35: e151-4.
31. ZHOU J, WANG L, CHEN Z, QIU J, DONG Q. Giant keratocystic odontogenic tumor of the maxillary sinus and zygoma: A case report. *Oncol Lett* 2014, 8: 2675-7.
32. BELLO IO. Keratocystic odontogenic tumor: A biopsy service's experience with 104 solitary, multiple and recurrent lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016, 21: e538-46.
33. DA SILVA YS, STOELINGA PJW, NACLERIO-HOMEM MDG. The presentation of odontogenic keratocysts in the jaws with an emphasis on the tooth-bearing area: a systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg* 2019, 23: 133-47.
34. RODRIGUES BT, ISRAEL MS, DE MOURA KL, PINHEIRO GL, CARLOS R, PIRES FR. Peripheral odontogenic keratocyst: Report of two new cases and review of the literature. *J Clin Exp Dent* 2020, 12: e1005-10.
35. KITSUBKANCHANA J, REDUWAN NH, POOMSAWAT S, PORNPRASERTSUK-DAMRONGSRI S, WONGCHUENSOONTORN C. Odontogenic keratocyst and ameloblastoma: radiographic evaluation. *Oral Radiol* 2021, 37: 55-65.
36. MELO ES, KAWAMURA JY, ALVES CA, NUNES FD, JORGE WA, CAVALCANTI MG. Imaging modality correlations of an odontogenic keratocyst in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a family case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004, 98: 232-6.
37. VAN RENSBURG LJ, NORTJE CJ, THOMPSON I. Correlating imaging and histopathology of an odontogenic keratocyst in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dentomaxillofac Radiol* 1997, 26: 195-9.
38. RAJENDRA SANTOSH AB. Odontogenic Cysts. *Dent Clin North Am* 2020, 64: 105-19.

39. ALTINI M, COHEN M. The follicular primordial cyst - odontogenic keratocyst. *Int J Oral Surg* 1982, 11: 175-82.
40. BRANNON RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977, 43: 233-55.
41. HARING JI, VAN DIS ML. Odontogenic keratocysts: a clinical, radiographic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988, 66: 145-53.
42. LAM KY, CHAN AC. Odontogenic keratocysts: a clinicopathological study in Hong Kong Chinese. *Laryngoscope* 2000, 110: 1328-32.
43. WOOLGAR JA, RIPPIN JW, BROWNE RM. A comparative histological study of odontogenic keratocysts in basal cell naevus syndrome and control patients. *J Oral Pathol* 1987, 16: 75-80.
44. AHLFORS E, LARSSON A, SJOGREN S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg* 1984, 42: 10-9.
45. DOMINGUEZ FV, KESZLER A. Comparative study of keratocysts, associated and non-associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Oral Pathol* 1988, 17: 39-42.
46. WRIGHT JM. The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981, 51: 609-18.
47. VICKERS RA, GORLIN RJ. Ameloblastoma: Delineation of early histopathologic features of neoplasia. *Cancer* 1970, 26: 699-710.
48. KAWANO K, OKAMURA K, KASHIMA K, ET AL. Solid variant of keratocystic odontogenic tumor of the mandible: report of a case with a clear cell component and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013, 116: e393-8.
49. IDE F, ITO Y, MURAMATSU T, SAITO I, ABIKO Y. Histogenetic relations between keratoameloblastoma and solid variant of odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012, 114: 812-3; author reply 813-4.
50. SHEAR M. Odontogenic keratocysts: natural history and immunohistochemistry. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2003, 15: 347-62.
51. AMM HM, MACDOUGALL M. Molecular Signaling in Benign Odontogenic Neoplasia Pathogenesis. *Curr Oral Health Rep* 2016, 3: 82-92.
52. GOMES CC, DINIZ MG, GOMEZ RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncol* 2009, 45: 1011-4.
53. LI TJ. The odontogenic keratocyst: a cyst, or a cystic neoplasm? *J Dent Res* 2011, 90: 133-42.
54. MENDES RA, CARVALHO JF, VAN DER WAAL I. Biological pathways involved in the aggressive behavior of the keratocystic odontogenic tumor and possible implications for molecular oriented treatment - an overview. *Oral Oncol* 2010, 46: 19-24.
55. SHEAR M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncol* 2002, 38: 219-26.
56. SHEAR M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 3. Immunocytochemistry of cytokeratin and other epithelial cell markers. *Oral Oncol* 2002, 38: 407-15.
57. MAGNUSSON BC. Odontogenic keratocysts: a clinical and histological study with special reference to enzyme histochemistry. *J Oral Pathol* 1978, 7: 8-18.
58. KUBOTA Y, NINOMIYA T, OKA S, TAKENOSHITA Y, SHIRASUNA K. Interleukin-1alpha-dependent regulation of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) secretion and activation in the epithelial cells of odontogenic jaw cysts. *J Dent Res* 2000, 79: 1423-30.
59. KUBOTA Y, OKA S, NAKAGAWA S, SHIRASUNA K. Interleukin-1alpha enhances type I collagen-induced activation of matrix metalloproteinase-2 in odontogenic keratocyst fibroblasts. *J Dent Res* 2002, 81: 23-7.
60. OGATA S, KUBOTA Y, YAMASHIRO T, ET AL. Signaling pathways regulating IL-1alpha-induced COX-2 expression. *J Dent Res* 2007, 86: 186-91.
61. OKA S, KUBOTA Y, YAMASHIRO T, ET AL. Effects of positive pressure in odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 2005, 84: 913-8.
62. VEDTOFTE P, HOLMSTRUP P, DABELSTEEN E. Human odontogenic keratocyst transplants in nude mice. *Scand J Dent Res* 1982, 90: 306-14.
63. HIRSHBERG A, SHERMAN S, BUCHNER A, DAYAN D. Collagen fibres in the wall of odontogenic keratocysts: a study with picosirius red and polarizing microscopy. *J Oral Pathol Med* 1999, 28: 410-2.
64. KULKARNI PG, KUMARI MA, JAHAGIRDAR A, NANDAN S, REDDY DS, KEERTHI M. Collagen and Its Role in predicting the Biological Behavior of Odontogenic Lesions. *J Contemp Dent Pract* 2017, 18: 137-41.
65. SINGH HP, SHETTY DC, WADHWAN V, AGGARWAL P. A quantitative and qualitative comparative analysis of collagen fibers to determine the role of connective tissue stroma on biological behavior of odontogenic cysts: A histochemical study. *Natl J Maxillofac Surg* 2012, 3: 15-20.



66. DONOFF RB, HARPER E, GURALNICK WC. Collagenolytic activity in keratocysts. *J Oral Surg* 1972, 30: 879-84.
67. TERONEN O, SALO T, LAITINEN J, ET AL. Characterization of interstitial collagenases in jaw cyst wall. *Eur J Oral Sci* 1995, 103: 141-7.
68. DINIZ MG, DUARTE-ANDRADE FF, STUSSI F, ET AL. Deregulation of desmosomal proteins and extracellular matrix proteases in odontogenic keratocyst. *Oral Dis* 2021, 27: 952-61.
69. STENMAN G, MAGNUSSON B, LENNARTSSON B, JUBERG-ODE M. In vitro growth characteristics of human odontogenic keratocysts and dentigerous cysts. *J Oral Pathol* 1986, 15: 143-5.
70. SCHARFFETTER K, BALZ-HERRMANN C, LAGRANGE W, KOBERG W, MITTERMAYER C. Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts. Morphofunctional explanation for recurrences. *J Craniomaxillofac Surg* 1989, 17: 226-33.
71. CHUONG CM, PATEL N, LIN J, JUNG HS, WIDELITZ RB. Sonic hedgehog signaling pathway in vertebrate epithelial appendage morphogenesis: perspectives in development and evolution. *Cell Mol Life Sci* 2000, 57: 1672-81.
72. GOMES CC, GUIMARAES LM, DINIZ MG, GOMEZ RS. Molecular alterations in odontogenic keratocysts as potential therapeutic targets. *J Oral Pathol Med* 2017, 46: 877-82.
73. RUI Z, LI-YING P, JIA-FEI Q, YING-YING H, FENG C, TIE-JUN L. Smoothed gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. *Head Face Med* 2014, 10: 36.
74. SHIMADA Y, KATSUBE K, KABASAWA Y, ET AL. Integrated genotypic analysis of hedgehog-related genes identifies subgroups of keratocystic odontogenic tumor with distinct clinicopathological features. *PLoS One* 2013, 8: e70995.
75. STOJANOV IJ, SCHAEFER IM, MENON RS, ET AL. Biallelic PTCH1 Inactivation Is a Dominant Genomic Change in Sporadic Keratocystic Odontogenic Tumors. *Am J Surg Pathol* 2020, 44: 553-60.
76. GUO YY, ZHANG JY, LI XF, LUO HY, CHEN F, LI TJ. PTCH1 gene mutations in Keratocystic odontogenic tumors: a study of 43 Chinese patients and a systematic review. *PLoS One* 2013, 8: e77305.
77. PAN S, DONG Q, SUN LS, LI TJ. Mechanisms of inactivation of PTCH1 gene in nevoid basal cell carcinoma syndrome: modification of the two-hit hypothesis. *Clin Cancer Res* 2010, 16: 442-50.
78. GOMES CC, GOMEZ RS. PTCH1 gene inactivation is not a Keratocystic odontogenic tumour exclusive alteration. *Oral Oncol* 2011, 47: 226-7.
79. HU S, DIVARIS K, PARKER J, PADILLA R, MURRAH V, WRIGHT JT. Transcriptome Variability in Keratocystic Odontogenic Tumor Suggests Distinct Molecular Subtypes. *Sci Rep* 2016, 6: 24236.
80. QU J, ZHANG J, ZHANG H, ET AL. PTCH1 alterations are frequent but other genetic alterations are rare in sporadic odontogenic keratocysts. *Oral Dis* 2019, 25: 1600-7.
81. 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* 2013, 116: 336-42.
82. GONZALEZ MOLES MA, MOSQUEDA-TAYLOR A, ESTEBAN F, ET AL. Cell proliferation associated with actions of the substance P/NK-1 receptor complex in keratocystic odontogenic tumours. *Oral Oncol* 2008, 44: 1127-33.
83. DE VICENTE JC, TORRE-ITURRASPE A, GUTIERREZ AM, LEQUERICA-FERNANDEZ P. Immunohistochemical comparative study of the odontogenic keratocysts and other odontogenic lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010, 15: e709-15.
84. JUNIOR JF, DE FRANCA GM, DA SILVA BARROS CC, ET AL. Biomarkers involved in the proliferation of the odontogenic keratocyst, glandular odontogenic cyst and botryoid odontogenic cyst. *Oral Maxillofac Surg* 2022, 26: 655-62.
85. LI TJ, BROWNE RM, MATTHEWS JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993, 423: 137-44.
86. SHRESTHA P, YAMADA K, HIGASHIYAMA H, TAKAGI H, MORI M. Epidermal growth factor receptor in odontogenic cysts and tumors. *J Oral Pathol Med* 1992, 21: 314-7.
87. IVANISEVIC MALCIC A, BREEN L, JOSIC D, ET AL. Proteomics profiling of keratocystic odontogenic tumours reveals AIDA as novel biomarker candidate. *J Oral Pathol Med* 2015, 44: 367-77.
88. FRANCA JA, DE SOUSA SF, DINIZ MG, ET AL. Absence of BRAFV600E mutation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2018, 47: 186-91.
89. ZHANG R, YANG Q, QU J, HONG Y, LIU P, LI T. The BRAF p.V600E mutation is a common event in ameloblastomas but is absent in odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020, 129: 229-35.
90. CHA YH, CHO ES, KANG HE, ET AL. Frequent oncogenic BRAF V600E mutation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncol* 2017, 74: 62-7.

91. GUIMARAES DM, ANTUNES DM, SATURNO JL, MASSUDA F, PAIVA KB, NUNES FD. Immunohistochemical expression of WNT5A and MMPs in odontogenic epithelial tumors and cysts. *Acta Histochem* 2015, 117: 667-74.
92. HAKIM SG, KOSMEHL H, SIEG P, ET AL. Altered expression of cell-cell adhesion molecules beta-catenin/E-cadherin and related Wnt-signaling pathway in sporadic and syndromal keratocystic odontogenic tumors. *Clin Oral Investig* 2011, 15: 321-28.
93. SANTOS HBP, MEDEIROS HCM, MAFRA RP, MIGUEL MCC, GALVAO HC, DE SOUZA LB. Regulation of Wnt/beta-catenin pathway may be related to Reggama in benign epithelial odontogenic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019, 128: 43-51.
94. THERMOS G, PIPERI E, TOSIOS KI, NIKITAKIS NG. Expression of BMP4 and FOXN1 in orthokeratinized odontogenic cyst compared to odontogenic keratocyst suggests an epidermal phenotype. *Biotech Histochem* 2022, 97: 584-92.
95. WANG GN, ZHONG M, CHEN Y, JI J, GAO XQ, WANG TF. Expression of WNT1 in ameloblastoma and its significance. *Oncol Lett* 2018, 16: 1507-12.
96. DE MATOS PARAGUASSÚ G, DA SILVA VP, GURGEL CA, ET AL. Characterization of Wingless-Type signaling pathway proteins in odontogenic keratocyst and ameloblastoma. *J Oral Diagn* 2019, 4: 1-6.
97. LEONARDI R, MATTHEWS JB, LORETO C, ET AL. Beta-catenin and survivin expression in keratocystic odontogenic tumor (KCOT). A comparative immunohistochemical study in primary, recurrent and nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS)-associated lesions. *Histol Histopathol* 2013, 28: 1175-84.
98. MAN QW, MA YQ, LIU JY, ZHAO Y, LIU B, ZHAO YF. Expression of YAP/TAZ in Keratocystic Odontogenic Tumors and Its Possible Association with Proliferative Behavior. *Biomed Res Int* 2017, 2017: 4624890.
99. KITKUMTHORN N, MUTIRANGURA A. LINE-1 methylation difference between ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Oral Dis* 2010, 16: 286-91.
100. MOREIRA PR, GUIMARAES MM, GUIMARAES AL, ET AL. Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2009, 38: 99-103.
101. PEREIRA KMA, COSTA S, PEREIRA NB, ET AL. DNA methylation profiles of 22 apoptosis-related genes in odontogenic keratocysts before and after marsupialization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017, 124: 483-9.
102. GOMES CC, BRITO JA, ANDRADE CI, GOMEZ RS. DNA methyltransferase expression in odontogenic cysts and tumours. *Oncol Lett* 2010, 1: 143-6.
103. GUIMARAES DM, ANTUNES DM, DUARTE CM, FERRO LB, NUNES FD. DNA methyltransferase immunohistochemical expression in odontogenic tumours. *J Oral Pathol Med* 2015, 44: 59-66.
104. DINIZ MG, GOMES CC, DE CASTRO WH, ET AL. miR-15a/16-1 influences BCL2 expression in keratocystic odontogenic tumors. *Cell Oncol (Dordr)* 2012, 35: 285-91.
105. TAY ZW, SUE WL, LEESON RMA. Chemical adjuncts and cryotherapy in the management Of odontogenic keratocysts: A systematic review. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery* 2021, 3: 100116.
106. DE CASTRO MS, CAIXETA CA, DE CARLI ML, ET AL. Conservative surgical treatments for nonsyndromic odontogenic keratocysts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2018, 22: 2089-101.
107. DIAS G, MARQUES T, COELHO P. Treatment options for keratocyst odontogenic tumour (KCOT): a systematic review. *Oral Surgery* 2017, 10: 193-209.
108. POGREL MA. The keratocystic odontogenic tumor. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013, 25: 21-30.
109. CAMINITI MF, EL-RABBANY M, JEON J, BRADLEY G. 5-Fluorouracil Is Associated With a Decreased Recurrence Risk in Odontogenic Keratocyst Management: A Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2021, 79: 814-21.
110. LEDDERHOF NJ, CAMINITI MF, BRADLEY G, LAM DK. Topical 5-Fluorouracil is a Novel Targeted Therapy for the Keratocystic Odontogenic Tumor. *J Oral Maxillofac Surg* 2017, 75: 514-524.
111. CARLSON ER, OREADI D, MCCOY JM. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome and the Keratocystic Odontogenic Tumor. *J Oral Maxillofac Surg* 2015, 73: 577-86.
112. ONODERA S, NAKAMURA Y, AZUMA T. Gorlin Syndrome: Recent Advances in Genetic Testing and Molecular and Cellular Biological Research. *Int J Mol Sci* 2020, 21: 7559.
113. GOLDBERG LH, LANDAU JM, MOODY MN, KAZAKEVICH N, HOLZER AM, MYERS A. Resolution of odontogenic keratocysts of the jaw in basal cell nevus syndrome with GDC-0449. *Arch Dermatol* 2011, 147: 839-41.
114. ALLY MS, TANG JY, JOSEPH T, ET AL. The use of vismodegib to shrink keratocystic odontogenic tumors in patients with basal cell nevus syndrome. *JAMA Dermatol* 2014, 150: 542-5.

115. MANFREDI M, VESCOVI P, BONANINI M, PORTER S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004, 33: 117-24.
116. KIMONIS VE, GOLDSTEIN AM, PASTAKIA B, ET AL. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997, 69: 299-308.
117. KACZMARZYK T, MOJSA I, STYPULKOWSKA J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012, 41: 756-67.
118. AL-MORAISSEI EA, DAHAN AA, ALWADEAI MS, ET AL. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg* 2017, 45: 131-44.
119. ΜΕΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ι, ΣΤΥΛΟΓΙΑΝΝΗ Ε, ΠΑΤΡΙΚΙΟΥ Α. Οδοντογενής κερατινοκύστη. Κλινικοστατιστική μελέτη 29 περιπτώσεων. *Στοματολογία* 1996, 5: 127-33.
120. ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ Ε, ΣΩΤΗΡΙΑΔΟΥ Σ, ΜΕΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ι. Ευμεγέθεις οδοντογενείς κερατινοκύστες της κάτω γνάθου. Χειρουργική αντιμετώπιση σε δύο χρόνους. *Εφη Π Στομ Γναθοπροσωπ Χειρ* 1997, 12: 117-21.
121. AUGUSTINE D, RAO RS, LAKSHMINARAYANA S, PRASAD K, PATIL S. Sub-epithelial hyalinization, incomplete cystic lining, and corrugated surface could be a predictor of recurrence in Odontogenic Keratocysts. *J Oral Biol Craniofac Res* 2021, 11: 423-9.
122. COTTOM HE, BSHENA FI, SPEIGHT PM, CRAIG GT, JONES AV. Histopathological features that predict the recurrence of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2012, 41: 408-14.
123. CUNHA JF, GOMES CC, DE MESQUITA RA, ANDRADE GOULART EM, DE CASTRO WH, GOMEZ RS. Clinicopathologic features associated with recurrence of the odontogenic keratocyst: a cohort retrospective analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016, 121: 629-35.
124. KINARD B, HANSEN G, NEWMAN M, ET AL. How well do we manage the odontogenic keratocyst? A multicenter study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019, 127: 282-8.
125. MARTINEZ-MARTINEZ M, MOSQUEDA-TAYLOR A, DELGADO-AZANERO W, RUMAYOR-PINA A, DE ALMEIDA OP. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic keratocyst previously treated with marsupialization: case report and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016, 121: e87-95.