

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

**EXPRESIÓN DE ONCOGENES Y MARCADORES DE  
PROLIFERACIÓN EN EL TUMOR ODONTOGÉNICO  
QUERATOQUÍSTICO ASOCIADO O NO AL  
SÍNDROME DE CARCINOMA Y NEVO  
BASOCELULAR.**

Trabajo especial presentado ante la ilustre  
Universidad Central de Venezuela por la  
odontóloga Mariana de los Angeles Madriz  
Valerio, para optar al título de especialista  
en Cirugía Bucal.

Caracas, Julio 2011.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

**EXPRESIÓN DE ONCOGENES Y MARCADORES DE  
PROLIFERACIÓN EN EL TUMOR ODONTOGÉNICO  
QUERATOQUÍSTICO ASOCIADO O NO AL  
SÍNDROME DE CARCINOMA Y NEVO  
BASOCELULAR.**

Autor: Od. Mariana de los Angeles Madriz Valerio

Tutor: Prof. Helen Rivera E.

Caracas, Julio 2011.

## **DEDICATORIA**

Este trabajo lo dedico:

A Dios por las oportunidades que me brinda.

A mi abuelo, Dr. Felipe Valerio R., que aunque ya no está presente físicamente, sus consejos me motivaron a llegar a esta etapa de mi vida.

A mi familia por confiar en mi y apoyarme en cada decisión de mi vida.

A mis compañeros de postgrado por su apoyo y lucha en el día día de nuestra especialidad.

A los profesores y empleados del postgrado que colaboran en nuestra formación.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Dra. Helen Rivera por haber confiado en mi persona, por la paciencia, por la tutoría de este trabajo, por los consejos, el apoyo y el ánimo que me brindó.

A mi madre, hermanos y sobrinos que me acompañaron en esta aventura que significó la especialidad y que, de forma incondicional, entendieron mis ausencias y mis malos momentos. A mi padre, que a pesar de la distancia siempre estuvo atento para saber cómo iba mi proceso.

Gracias también a mis queridos compañeros, profesores y empleados del postgrado, que me apoyaron y me permitieron entrar en su vida durante estos casi tres años de convivir dentro y fuera del servicio de Cirugía Bucal.

Gracias a todos.

## TABLA DE CONTENIDOS

	<u>Página</u>
<b>I. RESUMEN</b>	xii
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>III. REVISIÓN DE LA LITERATURA</b>	5
1. Generalidades de los Tumores Odontogénicos	5
2. Clasificación de los Tumores Odontogénicos por la OMS	6
3. Tumor Odontogénico Queratoquístico	11
3.1 Histogénesis del Tumor Odontogénico Queratoquístico	13
3.2 Características Clínicas	15
3.3 Características Radiográficas	21
3.4 Características Histopatológicas	24
3.5 Modalidades de Tratamiento	30
4. Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular	37
4.1 Aspecto Genético	37
4.2 Características Clínicas y Radiográficas	42
4.3 Criterios de Diagnóstico	46
4.4 Tratamiento	50
4.5 Estudios Preliminares.	52

5. Marcadores de Pronóstico en el Diagnóstico Molecular en Patología Bucomaxilofacial	55
5.1 Generalidades	55
5.2 Moléculas de Proliferación Celular	59
5.2.1 Antígeno Nuclear de Proliferación (PCNA)	59
5.2.2 Molécula Ki-67	63
5.3 Oncogenes	66
5.3.1 Oncogén p53	66
5.3.2 Proteína bcl-2	69
5.3.3 Molécula p21	71
5.4 Gen PATCHED	75
5.5 Calretinina	78
6. Estudios Inmunohistoquímicos Preliminares en Tumor Odontogénico Queratoquístico y Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular	82

#### **IV. OBJETIVOS**

- Objetivo General 89
- Objetivos Específicos 89

<b>V. MATERIALES Y METODOS</b>	<b>91</b>
1. Selección de los Casos	91
2. Materiales	91
2.1. Soluciones	91
2.2. Anticuerpos Primarios	92
2.3. Anticuerpos Secundarios	93
3. Métodos	93
3.1. Análisis Histopatológico	93
3.2. Análisis Inmunohistoquímico	94
3.3. Revelado con DAB	95
3.4. Montaje de las Láminas Procesadas	95
3.5. Semicuantificación de los Resultados	95
4. Análisis Estadístico	97
<b>VI. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>101</b>
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>154</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>191</b>
<b>IX. REFERENCIAS</b>	<b>195</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>214</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Formación del germen dentario.	15
FIGURA 2 TOQQ Imagen Radiográfica	23
FIGURA 3 TOQQ Aspecto Histopatológico	25
FIGURA 4 Presencia de quistes satélites en la pared quística.	26
FIGURA 5 Epitelio de revestimiento y pared quística con presencia de infiltrado inflamatorio crónico ocasional	27
FIGURA 6 Epitelio de revestimiento con cambios coilocíticos.	28
FIGURA 7 Calcificación Intracraneana	38
FIGURA 8 Costillas bífidas	43
FIGURA 9 Múltiples TOQQ asociados al SCNBC	44
FIGURA 10 Carcinoma de células basales.	45
FIGURA 11 Depresiones palmares	47
FIGURA 12 Ciclo Celular	58
FIGURA 13 Distribución del TOQQ de acuerdo a los Grupos de Edad	102

FIGURA 14 Distribución del TOQQ de acuerdo al Género	103
FIGURA 15 Distribución del TOQQ de acuerdo a su Localización Anatómica	104
FIGURA 16 Distribución del TOQQ de acuerdo a la Asociación Dentaria	105
FIGURA 17 Distribución de los TOQQ según su Asociación al SCNBC	106
FIGURA 18 Distribución del TOQQ de acuerdo al Aspecto Radiográfico	107
FIGURA 19 Distribución del TOQQ de acuerdo a la Tasa de Recurrencia	108
FIGURA 20 Cambios Histopatológicos en TOQQ	110
FIGURA 21 Distribución del TOQQ según la presencia de Componente Inflamatorio Crónico	111
FIGURA 22 Distribución del TOQQ, según la Asociación al SCNBC, Género y Grupos de Edad	114

FIGURA 23 Distribución de los TOQQ estudiados de acuerdo al género, asociación dentaria y localización anatómica	122
FIGURA 24 Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores en TOQQ	143

## **LISTA DE TABLAS**

TABLA 1 Distribución de Cambios Histológicos en TOQQ	109
TABLA 2 Cambios Histológicos de TOQQ Asociados al SCNBC	116
TABLA 3 Distribución del TOQQ con presencia de Infiltrado Inflamatorio Crónico, asociados al SCNBC	117
TABLA 4 Distribución de los TOQQ Asociados al SCNBC según la Asociación Dentaria	118
TABLA 5 Distribución del TOQQ Asociados al SCNBC, según Grupos de Edad	120
TABLA 6 Distribución de TOQQ de acuerdo al Género, Asociación Dentaria y Grupos de Edad	124
TABLA 7 Distribución de TOQQ de acuerdo al Aspecto Radiográfico y Grupos de Edad	125
TABLA 8 Distribución de TOQQ, según Localización Anatómica y Grupos de Edad	127

TABLA 9 Distribución de la Inmunoreacción de los Marcadores de acuerdo a la Localización Anatómica de TOQQ estudiados	133
TABLA 10 Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores de acuerdo a la Localización Anatómica de TOQQ estudiados	135
TABLA 11 Distribución de la Localización de la Inmunotinción de los Marcadores en el TOQQ de acuerdo a los Grupos de Edad	142
TABLA 12 Distribución de la Expresión de los Marcadores en TOQQ Asociados al SCNBC	147
TABLA 13 Comparación de la Expresión de los Marcadores Vs. Tasa de Recurrencia, Asociación Dentaria y Localización Anatómica	153

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1 Instrumento de Recolección de Datos Clínicos	214
Anexo 2 Instrumento de Recoleccion de Datos Histológicos	215
Anexo 3 Instrumento de Recolección de Datos Inmunohistoquímicos	216

## I. RESUMEN

**Objetivo.** El propósito de la presente investigación fue determinar la expresión de los oncogénos y moléculas de proliferación en el Tumor Odontogénico Queratoquístico (TOQQ) asociado o no al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (SCNBC). **Métodos.** 30 casos previamente diagnosticados histopatológicamente en el Laboratorio Central de Histopatología Bucal “Dr. Pedro Tinoco”, Facultad de Odontología, U.C.V., durante el período 2005-Mayo 2010 y tratados quirúrgicamente en el Postgrado de Cirugía Bucal fueron seleccionados para este estudio. Veintidos casos correspondían a TOQQ esporádicos y 8 asociados al SCNBC. Se realizaron cortes de 3 $\mu$  a cada bloque de parafina correspondiente a cada caso para realizar el análisis inmunohistoquímico, de acuerdo a protocolo previamente estandarizado. Se usaron anticuerpos monoclonales primarios para PCNA, Ki-67, p53, bcl-2, p21, PATCHED y Calretinina, en diluciones 1:50, 1:25, 1:25, 1:50, 1:50, 1:50 y 1:25 respectivamente, empleando adecuados controles. El análisis estadístico se realizó utilizando Prueba exacta de Fisher, análisis descriptivo y prueba de Odd Ratio. **Resultados.** Se observó inmunoreactividad para todos los marcadores en los casos esporádicos y asociados al SCNBC, observándose un 93% para PCNA, Ki-67 (83,3%), p53 (36,7%), bcl-2 (83,3%), p21 (63,3%), PATCHED (33,3%) y Calretinina (50%). La tasa de recurrencia se evidenció en 9/30 casos. **Conclusiones.** Los marcadores de proliferación celular fueron los mas fuertemente expresados tanto en los casos esporádicos como en los asociados al síndrome, aunque también se observó inmunopositividad en los oncogénos empleados. Al correlacionar la tasa de recurrencia y la asociación al SCNBC se observaron diferencias estadísticamente significativas, pudiendo decir que existe relación entre ambas variables. Los resultados obtenidos podrían sugerir presencia de daño celular que pudiese estar relacionado con el comportamiento biológico agresivo que presenta esta lesión y la expresión de los oncogénos a la potencialidad de transformación maligna previamente reportada.

## **II.- INTRODUCCIÓN**

En los maxilares existe una incidencia de lesiones quísticas y tumorales de interés para el cirujano bucal y maxilofacial ya que son estos los encargados de diagnosticar y darle tratamiento a estas lesiones, las mismas han fijado la atención y han sido tema de controversias y estudios de investigación exhaustivos de acuerdo a su frecuencia de aparición, comportamiento clínico y modalidades de tratamiento.

El Tumor Odontogénico Queratoquístico (TOQQ), es una entidad patológica que requiere de especial consideración ya que es una forma distinta de tumor odontogénico, con características específicas histopatológicas y comportamiento clínico - biológico agresivo, con una alta tasa de recurrencia lo que ha conllevado a realizar más estudios e investigaciones en su campo y a incluirlo por la OMS 2005 en la neoplasias de origen odontogénico. Representa aproximadamente un 12% de las lesiones odontogénicas de los maxilares.

Es considerada como una neoplasia según la última clasificación de la organización mundial del salud en el año 2005. Se puede presentar en dos modalidades, bien sea como

lesión solitaria o múltiple en asociación al síndrome de carcinoma nevo basocelular (SCNBC) o síndrome de Gorlin-Goltz.

Considerado una enfermedad autosómica dominante, el Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular, afecta a ambos géneros, presentando diferentes signos clínicos tales como, carcinomas basocelulares, anomalías esqueléticas y del sistema nervioso, lesiones en el área oftalmológica, etc. Siendo su forma de presentación más habitual la aparición de múltiples Tumores Odontogénicos Queratoquísticos y Carcinomas Basocelulares y su diagnóstico es fundamentalmente clínico.

Dada la alta tasa de recurrencia en el TOQQ, es importante mantener control periódico de los casos asociados al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular observando sus posibles complicaciones.

Es importante para el cirujano bucal y maxilofacial, estar en la capacidad de reconocer, cuando un paciente presenta TOQQ bien sea esporádico y/o asociado al Síndrome de Carcinoma y

Nevo Basocelular; y las complicaciones que puede ocasionar en el tratamiento que realice.

Con el objeto de investigar la naturaleza agresiva y alta tasa de recidiva del TOQQ se han realizado muchas investigaciones utilizando diferentes marcadores pronóstico por la técnica de inmunohistoquímica, que ayuden a comprender el comportamiento biológico de estos tumores así como orientar al especialista en el tratamiento idóneo de los mismos.

A medida que avanzan los conocimientos en el área molecular, aumenta el empleo de distintos marcadores pronóstico de estas lesiones, y con esto el conocimiento sobre el comportamiento biológico de ellas, ampliando sus posibilidades de terapéutica y control.

Es por lo anteriormente expuesto que se realiza esta investigación la cual tiene como objetivo principal el determinar la expresión inmunohistoquímica de oncogenes y moléculas de proliferación celular en el epitelio de los TOQQ, esporádicos o asociados al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular; así como la correlación de los mismos con el comportamiento

clínico- patológico de dichas lesiones, para definir el adecuado manejo quirúrgico y seguimiento de cada caso.

### **III.- REVISIÓN DE LA LITERATURA**

#### **1. Generalidades de los Tumores Odontogénicos**

Los tumores odontogénicos (TO) son exclusivos de los maxilares y se originan a partir del tejido asociado al desarrollo del diente. El crecimiento anormal de cada uno de esos tumores puede correlacionarse a menudo con tejido similar al de la odontogénesis normal, desde el origen de la erupción del diente. Estos comprenden un grupo complejo de lesiones de diversos tipos histopatológicos y comportamiento clínico. (Sapp y col. 2006)

Los TO, como en la odontogénesis normal, muestran diversas interacciones inductivas entre el epitelio y ectomesénquima odontogénico. Este ectomesénquima, antes se conocía como mesénquima por que se pensaba que derivaba de la capa mesodérmica del embrión. Ahora se acepta que este tejido se diferencia de la capa ectodérmica en la porción cefálica del embrión. (Neville y col. 2009)

Los TO constituyen un grupo de patologías heterogéneas que van desde lesiones hamartomatosas o proliferaciones no neoplásicas de tejido, tumores benignos o tumores malignos con potencial metastásico. Ellos se derivan de epitelio, ectomesénquima y / o mesénquima, elementos de la odontogénesis. Los TO son poco frecuentes, pero su diagnóstico puede ser de importante reto en su tratamiento. (OMS. 2005)

## **2. Clasificación de los Tumores Odontogénicos según la OMS 2005**

La clasificación de las patologías en el área bucomaxilofacial es de gran importancia ya que indican el origen de estas lesiones, ayudando al clínico y al patólogo a emitir un diagnóstico y orientan al plan de tratamiento. Además estas clasificaciones formuladas facilitan la ubicación de la patología como una entidad específica pudiendo identificar sus características y comportamiento, para ofrecer a su vez un correcto plan de tratamiento. (Reichart y col. 2006)

La actual clasificación que se maneja para los tumores de cabeza y cuello fue publicada por la organización mundial de la

salud (OMS) en Julio del año 2005. Agregando a dicha publicación un número de cambios sustantivos e importantes en lo que refiere a los tumores odontogénicos, incluyendo terminología y clasificación en cuanto a benignidad o malignidad de los mismos. (Figueroa y col. 2010)

De los diferentes cambios realizados, probablemente el más revolucionario y controversial es la adición, del antiguamente llamado “Queratoquiste Odontogénico”, a la categoría de tumores odontogénicos benignos, modificándose también su denominación como Tumor Odontogénico Queratoquístico. Ya que dicha entidad en un pasado fue considerado una lesión de tipo quística y no tumoral. (Reichart y col. 2006)

Los tumores odontogénicos se dividen básicamente en tres grupos dispuestos de la siguiente manera según la OMS, 2005:

## A. Tumores Malignos

### A.1 Carcinomas Odontogénicos

#### A.1.1. Ameloblastoma Maligno Metastatizante

- A.1.2. Carcinoma Ameloblástico, tipo primario
- A.1.3. Carcinoma Ameloblástico, tipo secundario, indiferenciado, intraóseo
- A.1.4. Carcinoma Ameloblástico, tipo secundario, indiferenciado, periférico
- A.1.5. Carcinoma Primario Intraóseo de Células Escamosas, tipo sólido
- A.1.6. Carcinoma Primario Intraóseo de Células Escamosas, derivado de Tumor Odontogénico Queratoquístico
- A.1.7. Carcinoma Primario Intraóseo de Células Escamosas derivado de Quistes Odontogénicos
- A.1.8. Carcinoma Odontogénico de Células Claras
- A.1.9. Carcinoma Odontogénico de Células Fantasmas

## A.2 Sarcomas Odontogénicos

- A.2.1. Fibrosarcoma Ameloblástico
- A.2.2. Fibrodentino y Fibro-odontosarcoma Ameloblásticos

## B. Tumores Benignos

### B.1 Tumores de Epitelio Odontogenico con Estroma Maduro, Fibroso sin Ectomesénquima.

B.1.1 Ameloblastoma, tipo sólido/ multiquístico.

B.1.2 Ameloblastoma, tipo extraóseo / periférico.

B.1.3 Ameloblastoma, tipo desmoplásico

B.1.4 Ameloblastoma, tipo uniuístico

B.1.5 Tumor Odontogénico Escamoso

B.1.6 Tumor Odontogénico Epitelial Calcificante

B.1.7 Tumor Odontogénico Adenomatoides

#### **B.1.8 Tumor Odontogénico Queratoquístico**

### B.2 Tumores de Epitelio Odontogénico con Ectomesénquima, con o sin Formación de Tejido Duro.

B.2.1. Fibroma Ameloblástico

B.2.2. Fibrodentinoma Ameloblástico

B.2.3. Fibro-odontoma Ameloblástico

B.2.4. Odontoma

B.2.4.1. Odontoma, tipo complejo

B.2.4.2. Odontoma, tipo compuesto

B.2.5. Odontoameloblastoma

B.2.6. Tumor Odontogénico Quístico Calcificante

B.2.7. Tumor Dentinogénico de Células Fantasma

B.3 Tumores Mesenquimales y/o Ectomesenquimales, con o sin Epitelio Odontogénico.

B.3.1. Fibroma Odontogénico

B.3.2. Mixoma / Mixofibroma Odontogénico

B.3.3. Cementoblastoma

B.4 Lesiones Oseas Relacionadas.

B.4.1. Fibroma Osificante

B.4.2. Displasia Fibrosa

B.4.3. Displasias Óseas

B.4.4. Lesión Central de Células Gigantes

B.4.5. Querubinismo

B.4.6. Quiste Óseo Aneurismático

B.4.7. Quiste Óseo Simple

C. Otros Tumores

C.1 Tumor Melanótico Neuroectodérmico o Tumor de la Infancia.

### **3. Tumor Odontogénico Queratoquístico (TOQQ)**

El diagnóstico de Queratoquiste Odontogénico a un tumor quístico reconocido, TOQQ, se produjo tras la observación del comportamiento biológico de dicha lesión, revelando las actuales investigaciones sobre el mismo, anomalías cromosómicas y genéticas en consonancia con la progresión neoplásica de esta entidad. (Sapp y col. 2006; Neville y col. 2009; Barnes y col. 2005; Reichart y col. 2006; González-Alva y col. 2008; Brannon 1976; Agaram y col. 2004; Cavaliéri y col. 2009; Da Silveira y col. 2008; Barroso y col. 2008; Cavaliéri y Gómez. 2007)

Es una entidad patológica bien definida, que se presenta en los maxilares, requiere de especial consideración ya que es una forma distinta de tumor odontogénico, con una alta tasa de recurrencia de un 5 % a un 65% y en ocasiones puede asociarse al SCNBC. (Figuroa y col. 2010)

El TOQQ fue descrito por primera vez por Phillipsen en 1956, quién estudio el origen de estas lesiones determinando su origen odontogénico y no inflamatorio. La lesión atrajo el interés de los investigadores por sus características histopatológicas específicas. Para 1963, Pindborg y Hansen, describen sus

características esenciales histológicas, y discuten las diferencias entre una variante paraqueratinizada y otra ortoqueratinizada en dicha lesión. Observando que clínicamente la lesión paraqueratinizada tenía crecimiento agresivo y tendencia a recurrir posterior a su tratamiento quirúrgico. Sumándole a esto que dicha lesión se presentaba de dos formas en asociación al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular, o de forma solitaria o esporádica. (Barnes y col. 2005; Reichart y col. 2006; González-Alva y col. 2008; Cavaliéri y col. 2009; Da Silveira y col. 2008; Barroso y col. 2008; Cavaliéri y Gómez. 2007)

Para el año 2005 la OMS, de acuerdo a los hallazgos histopatológicos, comportamiento clínico de la lesión de tipo paraqueratinizada y demás estudios realizados, clasifica esta entidad como Tumor Odontogénico Queratoquístico, separándola totalmente del tipo ortoqueratinizado. Todos estos aportes han dado lugar a una amplia investigación esta patología, la cual sigue siendo sujeta a controversia. (Reichart y col. 2006; González-Alva y col. 2008; Agaram y col. 2004; Cavaliéri y col. 2009, Cavaliéri y col. 2007)

### **3.1 Histogénesis del Tumor Odontogénico Queratoquístico**

La lámina dental es una banda embrionaria de epitelio, que transporta el órgano dental a su destino en el interior de los maxilares fetales en desarrollo. Durante su período funcional, la lámina dental conecta el órgano del esmalte de desarrollo con la mucosa alveolar. (Sapp y col. 2006)

En su período postfuncional, la lámina dental se desintegra formando una serie de pequeños islotes y bandas de epitelio que se denominan residuos de la lámina dental. Estos remanentes persisten hasta la edad adulta y pueden encontrarse en el tejido conjuntivo gingival y dentro del hueso alveolar subyacente. (Neville y col. 2009)

Por lo general, estos residuos muestran las características de las células escamosas, pero algunos acumulan cantidades importantes de glucógeno que confieren un aspecto claro o transparente a su citoplasma. Los residuos de células claras de la lámina dental se denominan restos de Serres. Aunque las dos formas de residuos de la lámina dental son técnicamente

distintas, ambos nombres se usan comúnmente de forma intercambiable. (Sapp y col. 2006)

Brannon (1976), estudió 312 casos de TOQQ y apoya la propuesta de Browne (1970), donde se señala que el TOQQ se desarrolla a partir de los restos de la lámina dental que persisten después de la odontogénesis. También apoya con sus observaciones el concepto de que el TOQQ quizás se origine extrafolicularmente. Agaram y col. (2004), expresan que la teoría más aceptada sobre el origen de los TOQQ sigue siendo una anomalía del desarrollo, sabiendo que estos surgen del epitelio de la lámina dental y que usualmente ocurren en mandíbula o maxilar.

Se considera que el TOQQ es derivado de los restos de la lámina dental, esto podría explicar la frecuente aparición de esta lesión en la zona posterior de la mandíbula, ya que la lámina dental es más activa en esta zona y en la edad en que los pacientes desarrollan estas lesiones. (Neville y col. 2009)

La mayoría de los TOQQ aproximadamente un 60% surge de restos de la lámina dental o de células basales del epitelio de la mucosa bucal explicando el origen primordial del TOQQ, el 40%

restante surge a partir del epitelio reducido del órgano del esmalte del folículo dental, explicando de esta forma el origen dentífero de los TOQQ. Esta identificación clínica es de alguna importancia ya que se ha observado mayor recurrencia después del tratamiento en los del tipo primordial de los TOQQ. (Marx y col. 2003)

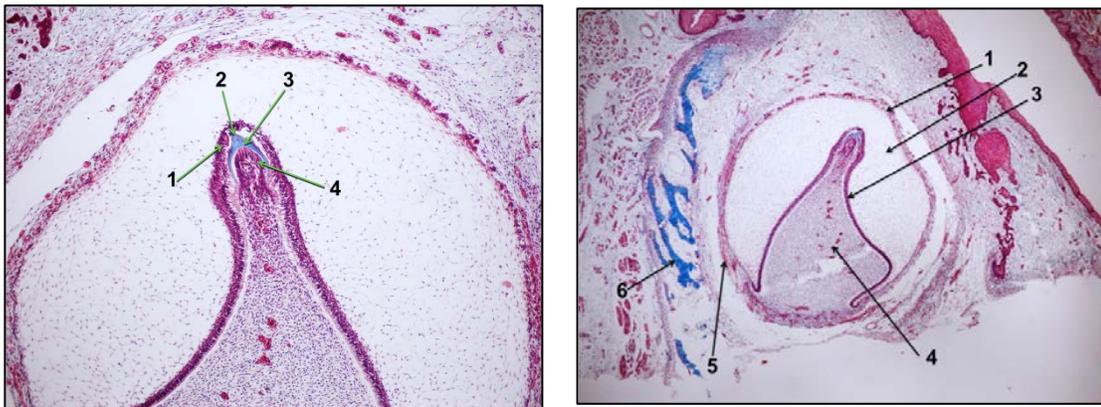


Fig. 1 Formación del germen dentario.

- A. 1. Ameloblastos en el epitelio interno del órgano del esmalte  
 2. Esmalte secretado por los ameloblastos. 3. Dentina secretada por los odontoblastos. 4 Odontoblastos en la papila dental.
- B. 1. Epitelio externo del órgano del esmalte. 2. Reticulo estrellado del órgano del esmalte. 3. Epitelio Interno del órgano del esmalte.  
 4. Ectomesenquima. 5. Restos de la lámina dental. 6. Tejido óseo.

Fuente: [http://sosbiologiadelcelulartisular.blogspot.com/2011\\_03\\_01\\_archive.html](http://sosbiologiadelcelulartisular.blogspot.com/2011_03_01_archive.html)

### 3.2 Características Clínicas

El TOQQ se presenta en pacientes en un amplio rango de edad ( Sapp y col. 2006; Neville y col. 2009; Agaram y col. 2004), desde la primera a la octava décadas de vida; el pico de su incidencia se produce en pacientes que están en la

segunda y tercera décadas. Un 60% de los casos son diagnosticados en pacientes entre 10 y 40 años de edad, con predilección por el género masculino. La mandíbula está comprometida en un 60% a 80% de los casos, con una marcada tendencia de presentarse en la zona posterior del cuerpo y rama ascendente. (Neville y col. 2009)

Gonzalez-Alva y col. (2008), realizaron un estudio retrospectivo de 183 casos, analizando características clínicas e histopatológicas en TOQQ encontrando, predominio en el género masculino con un 51.3%, en pacientes de edades comprendidas entre los 6 y 78 años con un pico en la tercera década de la vida. Siendo la mandíbula el sitio donde se presentó el 70.5% de los casos.

Una manifestación clínica importante es la implicación neurológica. Este hallazgo es comúnmente asociado con lesiones malignas en zona mandibular. Han sido reportados previamente en los TOQQ signos clínicos secundarios por implicación neurológica. Además, cuando los síntomas de la afección neurológica son clínicamente evidentes, la

posibilidad de TOQQ debe ser considerada en el diagnóstico diferencial. (Brannon. 1976)

Las lesiones de menor tamaño suelen cursar asintomáticas y su diagnóstico usualmente es realizado por un hallazgo radiográfico. Las lesiones de mayor tamaño pueden presentarse con dolor, inflamación o drenaje intraoral. Algunas lesiones muy grandes pueden presentarse de igual forma asintomáticas (Neville y col. 2009). Brannon 1976, reporta en su estudio que un poco mas del 50% de los pacientes fueron asintomáticos antes de encontrar tratamiento.

El TOQQ tiende a crecer en sentido anteroposterior, dentro de una cavidad medular intraosea, sin causar obvia expansión de corticales. Lo cual lo hace una característica importante en el diagnóstico diferencial de lesiones, como quistes dentígeros o radiculares, los cuales si cursan con expansión de corticales óseas. (Neville y col. 2009)

Clínicamente el TOQQ, es una lesión de comportamiento agresivo. Se puede presentar con invasión local a estructuras adyacentes y recurrir luego de su eliminación quirúrgica por enucleación u otro tratamiento realizado (Agaram y col. 2010). La tasa de recurrencia es elevada, con un amplio rango que puede ir de 0% a 100%. Amaral y col. 2010, expresan que los TOQQ tratados con enucleación tienden a mostrar una recurrencia entre 0% y 56%, lo que es diferente a los tratados por resección, la cual muestra una recurrencia de 0% en estudios realizados (Amaral y col. 2010). La recurrencia generalmente se manifiesta dentro de los 5 años posterior al tratamiento, sin embargo la recurrencia podría ocurrir 9 o mas años despues del tratamiento inicial(Brannon 1976; Amaral y col. 2010).

Otros factores que han sido atribuidos a la alta tasa de recurrencia del TOQQ incluyen los siguientes; la pared relativamente delgada que presentan estos la cual es fácil de romper, aumentando presumiblemente de este modo la remoción incompleta. El epitelio del TOQQ tiene la tendencia de separarse del mesénquima subyacente, lo cual podría contribuir a dispersar los fragmentos del epitelio dentro del

tejido circundante. Es frecuente durante la cirugía de los TOQQ, la perforación de la cortical lingual y vestibular, involucrando de ese modo el tejido blando circundante haciendo menos segura la eliminación total de la lesión. Igualmente, los reportes de recurrencia dentro de los injertos óseos enfatizan la agresiva naturaleza de los TOQQ (Figueroa y col. 2010; Chuong y col. 1982).

El TOQQ puede presentarse en dos modalidades, bien sea como lesión esporádica, también llamado solitaria o como lesiones múltiples en el mismo paciente, constituyendo esta última modalidad uno de los signos constantes del Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (Síndrome de Gorlin Goltz). Los pacientes que presentan TOQQ asociados al síndrome, deberían ser explorados adecuadamente para excluir este síndrome autosómico dominante. Las características predominantes de este síndrome, además de los TOQQ múltiples, son costillas bífidas, carcinoma nevo basocelular cutáneo, calcificación de la hoz del cerebro, metacarpianos acortados y otros. (Barnes y col. 2005; González-Alva y col. 2008; Agaram y col. 2004; Cavaliéri y Gómez 2007).

En algunos casos se pueden presentar múltiples lesiones en maxilar o mandíbula sin evidenciar otras características del síndrome. Aunque se ha reportado que la recurrencia en TOQQ es mayor en los TOQQ asociados al SCNBC y en lesiones mandibulares. Adicional a esto, estudios histopatológicos sugieren que la presencia de paraqueratina, remanentes epiteliales intramurales y quistes satélites son mas frecuentes en los casos asociados al SCNBC. Sin embargo, pacientes con recurrencia de TOQQ, en presencia de esas características histopatológicas y presentando una lesión solitaria pueden considerarse como su única manifestación del SCNBC y por ende ameritan la eliminación quirúrgica del epitelio de superficie subyacente para lograr un tratamiento exitoso. (Amaral y col. 2010)

González-Alva y col. (2008), reportaron en su estudio asociación al SCNBC en un 6.0% de 183 casos estudiados y recurrencia en un 13.1% de los pacientes. Los tumores que aparecen inicialmente en el maxilar solo, tienen una alta tasa de recurrencia a diferencia de los que aparecen inicialmente en mandíbula. El estudio histopatológico de los TOQQ es

importante para establecer un diagnóstico preciso y tratamiento adecuado de los mismos.

### **3.3 Características Radiográficas**

El TOQQ no parece tener un rasgo característico fiel para distinguirlo de otras lesiones radiolúcidas de mandíbula (Brannon 1976). Radiográficamente, el TOQQ se presenta como una imagen radiolúcida bien definida con márgenes frecuentemente corticados. La imagen suele ser unilocular, sin embargo, las lesiones de mayor tamaño, particularmente en la zona posterior del cuerpo de la mandíbula y rama ascendente, puede presentarse como una imagen radiolúcida multilocular. Puede asociarse a dientes retenidos en un 25% a 40% de los casos, sugiriendo esta característica radiográfica similitud al quiste dentígero. La reabsorción radicular y asociación a dientes erupcionados adyacentes al TOQQ es menos frecuente que en los quistes dentígeros y radiculares. (Neville y col. 2009).

Charenkavanich (2009), analizó radiográficamente 130 casos, de los cuales 47 con el diagnóstico de quiste dentígero

(41 uniloculares y 6 multiloculares), y 83 con el diagnóstico de TOQQ (43 uniloculares y 40 multiloculares), el cual arrojó como resultado que la multilocularidad esta estadísticamente asociada con el TOQQ. Dado la alta especificidad de sus hallazgos, se puede decir que la multilocularidad predomina en los TOQQ. Sin embargo, dada la alta sensibilidad de su estudio concluye que la presencia de apariencia unilocular no se puede descartar en el aspecto radiográfico de estas lesiones.

Se puede observar, radiográficamente, el TOQQ como una lesión pequeña circunscrita, redondeada u ovoide, con márgenes distintos, festoneados y multilobular. Lesiones de mayor tamaño son más frecuentes en el ángulo de la mandíbula y rama ascendente y deben ser de importante consideración en niños (Amaral y col. 2010). Se han reportado casos donde existe desplazamiento del nervio alveolar inferior. Su presentación multilocular es realmente rara o poco frecuente. La expansión de tablas corticales es una característica poco frecuente en esta lesión. (Neville y col. 2009; Sapp y col. 2006; Barnes y col. 2005; Amaral y col. 2010).

Agaram y col. (2004), en su estudio de 10 pacientes con diagnóstico histopatológico de TOQQ, describieron lesiones como imágenes radiolúcidas bien definidas, uniloculares y multiloculares. La cuarta parte de los casos presentó asociación con la corona de dientes adyacentes y de 10% a un 15% de los casos se reportaron asociación a las raíces de dientes adyacentes.

Se requiere un seguimiento cercano con evaluación radiográfica anual por más de 5 años, para evaluar la recurrencia en estas lesiones, y luego una revisión clínica y radiográfica cada dos o tres años a partir de entonces. (Figuroa y col. 2010)

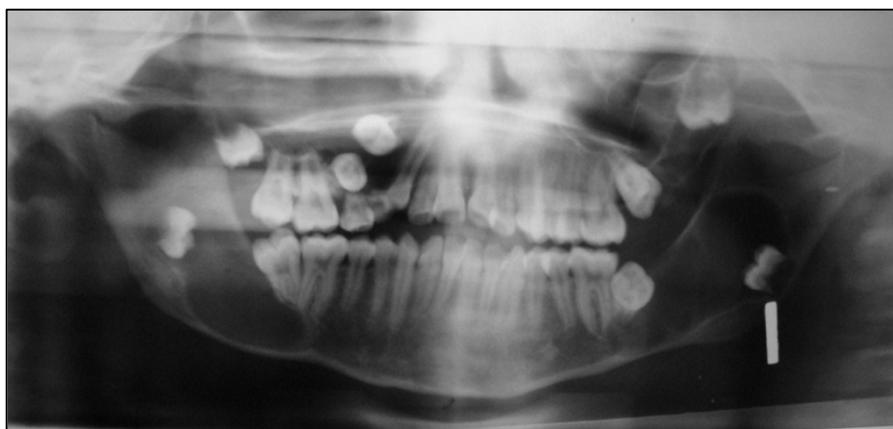


Fig. 2. TOQQ Imagen Radiográfica

Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología U.C.V. 2004.

En lesiones de mayor tamaño y en aquellas que se presentan multiloculares, se debe realizar una biopsia incisional y exámenes complementarios como la tomografía computarizada para definir la extensión de la lesión y planificar su tratamiento quirúrgico. (Marx 2003)

### **3.4 Características Histopatológicas**

El TOQQ muestra típicamente una pared delgada y friable, la cual a menudo dificulta su enucleación en una sola pieza. En el interior de la cavidad quística puede contener un líquido claro, similar a transudado seroso, o contenido de tipo caseoso que, al examen microscópico, consiste en restos de queratina. (Neville y col. 2009)

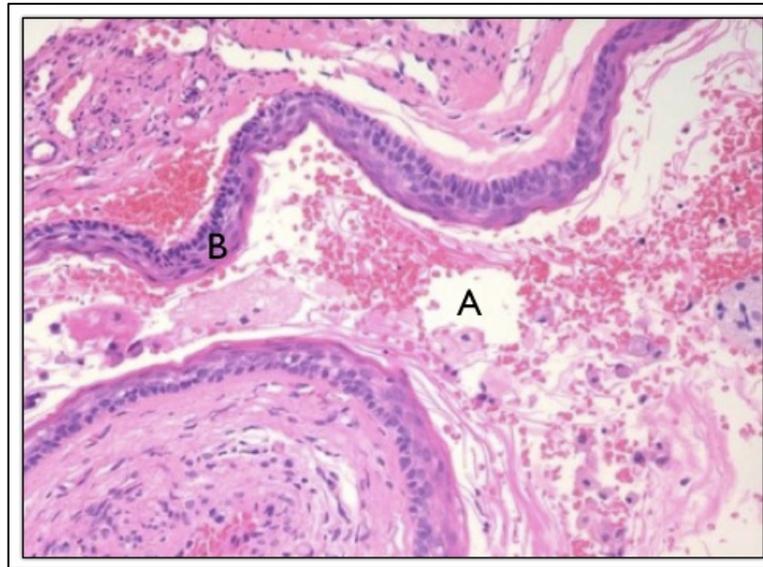


Fig. 3. TOQQ A. Cavity quística B. Epitelio de revestimiento paraqueratinizado.

Fuente:<http://www.surgicalpathologyatlas.com/glfusion/mediagallery/media.php?f=1&s=20080802170155883&i=0&p=0>

Microscópicamente, se observa una pared fina, fibrosa, generalmente desprovista de infiltrado inflamatorio. El revestimiento epitelial esta compuesto por una capa uniforme de epitelio escamoso estratificado, usualmente de 6 a 8 células en espesor. La interfaz de epitelio y tejido conectivo es usualmente plano con formación discreta de crestas. En la superficie luminal se encuentran células epiteliales planas de paraqueratina, lo cual se exhibe con apariencia corrugada. La capa basal está compuesta por células cuboidales o columnares dispuestas en empalizada, a menudo hiper cromáticas. Pequeños quistes satélites, cordones, o islas

de epitelio odontogénico pueden encontrarse en la pared de la lesión. Estas estructuras se presentan de un 7% a 26% de los casos reportado en varios estudios. (Neville y col. 2009)



Fig. 4. Presencia de quistes satélites en la pared quística.

A. Epitelio B. Cavity quística C. Quistes satélites.

Fuente: Cortesía Dra. Helen Rivera

Generalmente hay una separación focal de revestimiento epitelial y el tejido conjuntivo subyacente, el cual suele ser laxo y fibrilar y en general exento de inflamación. El lumen quístico contiene cantidades variables de paraqueratina descamada. Otros rasgos que se observan a veces son residuos de la lámina dental, formación de microquistes,

quistes satélites, gemación epitelial del estrato de las células basales. (Sapp y col. 2006)

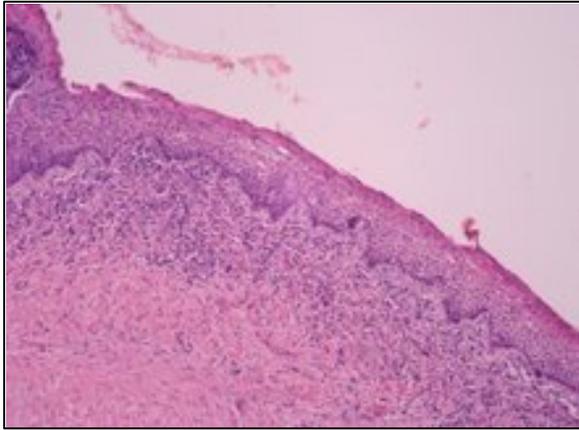


Fig. 5. Epitelio de revestimiento y pared quística con presencia de infiltrado inflamatorio crónico ocasional

Fuente: Cortesía Dra. Helen Rivera

Histológicamente, el TOQQ está caracterizado por presentar un epitelio de paraqueratina corrugada, de 8 a 12 células de espesor, con una pared fibrosa de revestimiento con superficie basal lisa. Las células basales columnares muestran núcleos de polaridad inversa lo cual es una característica importante, al igual que se pueden encontrar quistes satélites en algunos casos. El comportamiento agresivo y la alta tasa de recurrencia en los TOQQ sugieren una verdadera neoplasia potencial y por lo tanto la OMS lo incluyó en su clasificación como tumor benigno de epitelio odontogénico, estroma fibroso

maduro sin ectomesénquima odontogénico. (Cavaliéri y col. 2009)

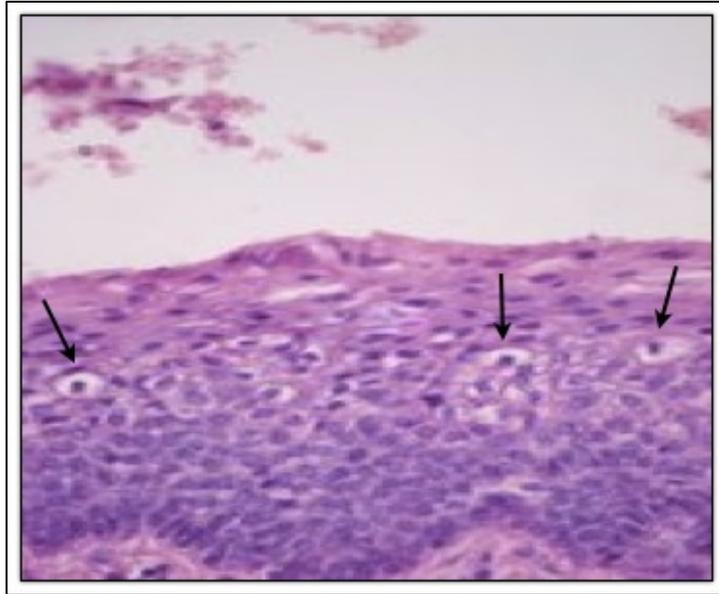


Fig. 6. Epitelio de revestimiento con cambios colilocíticos.

Fuente: Cortesía Dra. Helen Rivera

Brannon (1977), reporta como hallazgo histopatológico la presencia de células mucosas, glándulas sebáceas y melanina en algunos de los TOQQ revisados en su estudio, lo que pudiera ser indicativo de que el epitelio de revestimiento es pluripotencial. En la serie de TOQQ estudiada por Brannon 1976, la presencia de fascículos nerviosos y grandes haces neurovasculares en la cápsula fibrosa fueron hallazgos histológicos reportados.

Gonzalez-Alva y col. (2008), de 183 casos estudiados reporta que 171 de estos mostraron paraqueratina y solo 12 presentaron mezcla de paraqueratina y ortoqueratina, al igual que coilocitosis en un 17.8% de los tumores; uno o más quistes hijos en tejido conectivo capsular en 6.1%, islas epiteliales en 5.0% y cordones epiteliales de la capa basal en 1.6%. Dos de los tumores estudiados presentaron cuerpos hialinos de Rushton y otros dos calcificaciones distróficas en las islas epiteliales. En 40 de los casos se observó asociación con dientes impactados.

Los cuerpos hialinos de Rushton son estructuras de origen epitelial o hematógeno que se encuentran con frecuencia en el epitelio de revestimiento de los quistes y podrían presentarse en un 4.6% a 11% en los TOQQ. Estos cuerpos se pueden presentar en variedad de formas y además podrían calcificarse. (Han. 2003)

Los TOQQ asociados al SCNBC tienden a presentar mas quistes satélites, islas solidas de proliferación epitelial, y

restos de epitelio odontogénico dentro de la cápsula fibrosa que los TOQQ esporádicos. (Marx. 2003)

### **3.5 Modalidades de Tratamiento**

El abordaje para el tratamiento en los TOQQ es un tema controversial, ya que esta lesión requiere especial consideración debido a su alto potencial de agresividad, poder infiltrativo y tendencia a recurrencia. Se han reportado diferentes modalidades de tratamiento, algunas agresivas y otras conservadoras. El tratamiento conservador generalmente incluye enucleación, descompresión o marsupialización, mientras que el tratamiento agresivo incluye osteotomía periférica y resección. Se ha demostrado que el tratamiento empleado en el TOQQ influye en sus resultados, evidenciándose en la enucleación una alta tasa de recidivas a diferencia de la resección. (Yagyuu y col. 2008; Morgan y col. 2005)

La enucleación consiste en remover la lesión del hueso. La remoción quirúrgica completa permite el análisis histopatológico de la lesión entera. Sin embargo, muchos

autores han reportado dificultad en la enucleación y curetaje de los TOQQ con o sin perforación de cortical, ya que la lesión tiende a adherirse al hueso adyacente y tejido blando circundante, especialmente en aquellas lesiones extensas y de aspecto multilocular. Si se escoge esta opción de tratamiento se debe prestar especial atención a las zonas dentadas o asociación dentaria de la lesión, se sugiere remover dichas estructuras dentarias involucradas. (Amaral y col. 2010; Chirapathomsakul y col. 2006)

Se han propuesto otras terapias entre las más comunes están: el uso de solución de Carnoy, osteotomía periférica, crioterapia y electrocauterización en conjunto con la enucleación.

Voorsmit y col. (1981), reportaron el uso de solución modificada de Carnoy 3 minutos antes de realizar la enucleación como tratamiento adjunto. El propósito de emplear esta solución radica en facilitar la eliminación de los residuos epiteliales de la pared del tumor que puedan quedar adosadas al hueso luego de la enucleación evitando así la recidiva de la

misma. (Chirapathomsakul y col. 2006) También se ha empleado el cloroformo en sustitución de la solución modificada de Carnoy. (Morgan y col. 2005) Se indican ciertos cuidados al utilizar este tratamiento sobre todo en presencia de estructuras o reparos anatómicas como nervios o vasos sanguíneos y se debe tener especial atención el empleo de la misma en lesiones multiloculares para garantizar la efectividad del tratamiento. Por su penetración de aproximadamente 1,54mm en el hueso a los 5 min de su aplicación, debería eliminar las islas epiteliales o posibles quistes satélites que pueden ubicarse superficialmente en el defecto óseo postenucleación, evitando de esta manera las posibles recidivas de la misma. (Amaral y col. 2010; Voorsmit y col. 1981)

La electrocauterización se ha sugerido como una modalidad de tratamiento en casos de perforación de corticales óseas para evitar la recidiva de la lesión a partir de los tejidos blandos. La combinación enucleación y crioterapia se reportó, realizando posterior a la enucleación, el congelado con crioprobe a  $-70^{\circ}\text{C}$  por 1 min, dos veces. Si el tejido blando

esta involucrado, se realizará el procedimiento por 30 seg, 2 veces. (Amaral y col. 2010; Voorsmit y col. 1981)

La marsupialización ha sido utilizada como un método de tratamiento conservador. Después de realizada la apertura en una lesión, el tapón de la misma es utilizado para mantener una ventana en la lesión a través de la cual el contenido hiperosmótico del tumor pueda ser eliminado. Por esta razón, el tapón del tumor puede aliviar la presión interna e interrumpir las condiciones que favorecen la expansión del mismo. Las posibles desventajas de la marsupialización son, que el tiempo necesario para el tratamiento es comparativamente largo y que obtener una muestra de biopsia representativa a través de la pequeña apertura dentro de la lesión es en ocasiones difícil. (Zhao y col. 2002)

Giuliani y col. (2006), refieren que basandose en la alta tasa de recurrencia, se deben implementar tratamientos de enucleación (con o sin terapias adjuntas) en lesiones uniloculares de pequeño tamaño y sugieren la resección (marginal o en bloque) con colocación posterior de injerto óseo

para lesiones de gran tamaño (Amaral y col. 2010). Sin embargo, Marx y col, reportan que la resección esta indicada solo cuando se trata de lesiones recurrentes, por dos o tres veces, luego de la enucleación y curetaje o en el caso de lesiones de gran tamaño multiloculares en las cuales estos tratamientos no resultarían. (Marx y col. 2003)

Zhao y col. (2002), realizaron un estudio en el que evaluaron el tratamiento realizado en 484 pacientes con TOQQ, y llevaron el seguimiento a 255 pacientes chinos, en este estudio se realizó la enucleación en 402 lesiones. Incluyeron complicaciones postoperatorias como, 17 casos de infección, parestesia transitoria después de la lesión al nervio alveolar inferior en 5 casos, anestesia permanente del nervio maxilar inferior y fractura patológica en 2 casos. Las complicaciones incluyen, compromiso de la vitalidad de los dientes adyacentes, daños al nervio e invasión de estructuras anatómicas tales como, seno maxilar, piso de fosas nasales, y del canal mandíbular.

En este estudio concluyeron que, hasta cierto punto la probabilidad de recurrencia del TOQQ esta asociada con el tratamiento. La enucleación puede remover completamente la lesión pero implica el riesgo a ocasionar daño a estructuras anatómicas adyacentes, y la recurrencia puede ocurrir como resultado de una enucleación incompleta donde queda parte de la lesión. La sola enucleación tiene una tasa de recurrencia de 17,79%. (Zhao y col. 2002)

En su trabajo recomiendan que, una combinación de marsupialización y enucleación secundaria, debe ser empleada cuando el tumor es de gran tamaño ya que la sola enucleación podría causar el riesgo de fractura mandibular patológica. La excisión radical con o sin defecto de continuidad no presenta recurrencia pero presenta una tasa de morbilidad elevada, y debería ser reservada para TOQQ grandes y recurrentes despues de un abordaje conservador, especialmente en casos de múltiples lesiones recurrentes. (Zhao y col. 2002)

Morgan y col. (2005), realizaron un estudio donde evaluaron 40 TOQQ, en los cuales emplearon distintas

modalidades de tratamiento distribuidas de la siguiente manera: 11 casos tratados por enucleación; 2 casos tratados con enucleación combinada con el uso de solución modificada de Carnoy; 11 casos de enucleación combinada con osteotomía periférica; 13 casos combinando enucleación, osteotomía y solución de Carnoy; y 3 casos con resección en bloque; obteniendo en sus resultados que la mayor tasa de recurrencia se encontró en los casos tratados con solo enucleación (54,5%) seguido por las modalidades de combinación de enucleación en menor porcentaje, y hallando en los casos de resección en bloque y enucleación con osteotomía periférica y empleo de solución de Carnoy en un solo tratamiento un 0% de recurrencia.

Amaral y col. (2010), realizaron una revisión de las distintas modalidades de tratamiento para TOQQ reportadas, incluyendo desde una simple enucleación hasta una cirugía radical o resección en bloque, tomando en cuenta las características clínicas, radiográficas, histopatológicas y moleculares de estas lesiones, donde concluyen que este tipo de patología debe ser seguida o controlada posterior a su cirugía ya que

indiferentemente del tratamiento empleado son lesiones altamente recidivantes, de comportamiento agresivo.

#### **4. Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular**

##### **4.1 Aspecto Genético**

El Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (SCNBC) es un desorden autosómico dominante caracterizado primordialmente por presentar múltiples carcinomas de células basales, TOQQ en los maxilares, y defectos de desarrollo tales como, costillas bífidas, calcificación intracraneana y polidactilia. El SCNBC también predispone a la formación de tumores, aunque en menor frecuencia, como fibromas de ovario, meduloblastomas, rabdomiosarcomas y fibromas cardíacos (Yuan y col. 2008; Habibi y Jafarzadeh 2010). En ocasiones puede no presentar historia familiar por lo que el síndrome es esporádico y puede ocurrir por una mutación espontánea. (Sapp y col. 2006; Neville y col. 2009; Barnes y col. 2005, Figueroa y col. 2010; Yuan y col. 2008)



Fig. 7 Calcificación Intracraneana

Fuente: Kathmandu University Medical Journal (2009), Vol. 7, No. 4, Issue 28, 414-418

Esta agrupación de signos y síntomas fue inicialmente descrita en 1960 por Robert Gorlin, en la Academia Americana de Patología Oral, y por Robert Goltz, en la Academia Americana de Dermatología, convirtiéndose en el Síndrome de Gorlin-Goltz. Actualmente se encuentra en la lista OMIM (#109400) como Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular con extensos detalles. (Barnes y col. 2005; Figueroa y col. 2010; Yuan y col. 2008; De-Domingo y col. 2008)

El gen responsable de este desorden es el gen "PATCHED" (PTCH), localizado en el cromosoma 9q22.3-q31,

fue identificado por clonación posicional como el homólogo humano del gen PATCHED de *Drosophila*. Los tumores en el SCNBC muestran pérdida de heterocigocidad en esta región, exponiendo el gen supresor del tumor. El gen PTCH tiene 23 exones, el cual abarca 50 Kb. Este codifica una glicoproteína transmembrana compuesta de 1447 aminoácidos y 12 dominios transmembranas. (Figuroa y col. 2010; Yuan y col. 2008; Eslami y col. 2008; Habibi y Jafarzadeh 2010)

El gen PTCH1 codifica una proteína de membrana integral, patched 1 que funciona como receptor de membrana en la vía Shh-Ptc-Gli de señalización, una cascada que es crucial en el desarrollo embriológico y está involucrado en el patrón de las estructuras vertebrales y de la hematopoyesis. (Figuroa y col. 2010; Yuan y col. 2008)

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 100 mutaciones de PTCH asociadas al SCNBC, mas del 73% que aparentemente no son hereditarias. Estas mutaciones parecen estar agrupadas tanto extracelular como intracelular en la proteína PTCH, sin embargo, no se han establecido

aparentemente las correlaciones genotipo-fenotipo (Yuan y col. 2008)

El SCNBC afecta de manera similar a hombres y mujeres. La incidencia es por cada 50.000- 150.000 habitantes, siendo más elevada en ciertas regiones de Australia, donde la exposición solar intensa es mayor. La forma de presentación habitual es la aparición de TOQQ o carcinomas basocelulares en la tercera década de la vida. (De-Domingo y col. 2008)

Yuan y col. (2008), realizaron una investigación donde estudiaron las mutaciones del gen PTCH en pacientes asiáticos asociados al SCNBC, aislaron el ADN de los TOQQ, tomaron muestras sanguíneas de los 5 pacientes con SCNBC y un paciente que sólo presentó múltiples TOQQ sin asociación al síndrome. Realizaron el análisis mutacional con la secuencia de los 23 exones, por reacción de cadena polimerasa (PCR), hallando mutación del gen PTCH en los 6 casos estudiados, algunos con vínculo familiar y otros no; y concluyen que dicho hallazgo evidencia el rol crucial del PTCH en la patogénesis del SCNBC en pacientes asiáticos.

Agaram y col. (2004), establecen que es evidente que los TOQQ que se presentan en asociación con el SCNCB tienen una contribución genética en su origen y es poco probable que sean netamente de desarrollo. El gen causante del SCNCB ha sido localizado en el cromosoma 9q22 y se sabe que es un gen supresor tumoral relacionado con el gen PATCHED. Un estudio de TOQQ esporádicos demostró que los quistes también podrían mostrar mutaciones de la línea germinal en el gen PTCH o pérdida de heterocigosidad en 9q22.3-q31. (Agaram y col. 2004; Cavaliéri y col. 2007; Barreto y col. 2000)

Cavaliéri y col. (2007), señalan que las mutaciones en PATCHED (PTCH), gen supresor tumoral, se identifican como un evento genético subyacente en el SCNBC y también en TOQQ esporádicos. Así como hay muchas anomalías descritas en el desarrollo del SCNBC, la haploinsuficiencia del gen PTCH también es compatible con los TOQQ esporádicos, bien sean de origen neoplásico o del desarrollo. (Cavaliéri y col. 2007)

## **4.2 Características Clínicas y Radiográficas**

El síndrome constituye una polidisplasia ectomesodérmica que afecta múltiples órganos, se caracteriza por presentar: anomalías cutáneas, incluyendo múltiples carcinomas de células basales, quistes dérmicos benignos, y depresiones palmares y plantares; anomalías dentofaciales, incluyendo múltiples tumores odontogénicos queratoquísticos, puente nasal ancho, incremento en la circunferencia de la cabeza: anomalías esqueléticas, incluyendo prognatismo mandíbular, anomalías en vertebras y costillas; anomalías oftalmológicas como, hipertelorismo, ceguera congénita, y estrabismo y anomalías neurológicas, incluyendo calcificaciones de la hoz del cerebro y meduloblastoma. También se han descrito complicaciones que se pueden presentar como; calcificación de ovario y útero o fibromas, fibroma cardíaco, sordera, labio y/o paladar hendido y dificultades en el aprendizaje (Bakaeen y col. 2004). El TOQQ es con frecuencia el primer signo del SCNBC y puede ser detectado en pacientes pediátricos y jóvenes. (Sapp y col. 2006; Neville y col. 2009; Figueroa y col. 2010; Habibi y Jafarzadeh 2010; Bakaeen y col. 2004)



Fig. 8 Costillas bífidas

Fuente: Kathmandu University Medical Journal (2009), Vol. 7, No. 4, Issue 28, 414-418

Se ha reportado que el SCNBC es mas frecuente en el género masculino que femenino en una proporción de 3:1, predomina en pacientes pediátricos. Se puede observar la presencia de meduloblastomas como signo de inicio temprano del SCNBC; por lo tanto, los niños con diagnóstico de dicho tumor deben ser sometidos a una completa y cuidadosa evaluación de los demás signos característicos del síndrome. (Habibi y Jafarzadeh. 2010)

En los pacientes afectados por el SCNBC, surgen los TOQQ mas temprano que en los pacientes sanos. También en pacientes con el síndrome, los TOQQ se presentan múltiples

con un promedio de 5 lesiones. Radiográficamente, pueden observarse como lesiones uni o multiloculares (De-Domingo y col. 2008; Habibi y Jafarzadeh 2010). Sin embargo, la presencia de múltiples TOQQ en pacientes con el SCNBC no implica que el paciente solo tendrá más de una lesión en un determinado momento, si no más bien se refiere a la aparición de estas lesiones a lo largo de la historia de vida del paciente. (Amaral y col. 2010)



Fig. 9 Múltiples TOQQ asociados al SCNBC.

Fuente: Kathmandu University Medical Journal (2009), Vol. 7, No. 4, Issue 28, 414-418

Agaram y col. (2004), describen que alrededor de un 5% de los TOQQ están asociados al SCNBC. Esta condición autosómica dominante hereditaria se presenta con numerosas manifestaciones, siendo de predominio la aparición de múltiples carcinomas de células basales, múltiples TOQQ,

anomalías esqueléticas y depresiones palmares. (Agaram y col. 2004)



Fig. 10 Carcinoma de células basales.

Fuente:

<http://www.vnacarenewengland.org/body.cfm?id=103&chunkiid=103967>

González- Alva y col. (2008), realizaron un estudio retrospectivo de 183 casos de tumor odontogénico queratoquístico, encontrando en el mismo un 6% de los casos (11 pacientes) asociados al SCNBC, todos ellos con múltiples lesiones maxilares y de los cuales solo 3 presentaron recurrencia. Sin embargo, también se obtuvo en dicho estudio que 13 pacientes que exhibieron igual múltiples TOQQ sin estar asociados al SCNBC. (González-Alva y col. 2008)

La tasa de recurrencia es mas elevada en los casos asociados al SCNBC y en lesiones mandibulares.

Radiográficamente se observan como lesiones radiolúcidas bien definidas, uni o multiloculares, asociadas o no a dientes y que pueden reabsorber sus raíces. (Agaram y col. 2004)

### **4.3 Criterios de Diagnóstico**

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, para lo que hay que tener en cuenta los criterios de Kimonis (1997) que considera necesaria la presencia de 2 criterios mayores o de 1 mayor y 2 menores (Figuroa y col. 2010; De-Domingo y col. 2008; Eslami y col. 2008). Dichos criterios están dispuestos de la siguiente manera: Criterios Mayores: más de dos carcinomas de células basales o un carcinoma de células basales en pacientes menores de 20 años de edad, tumor odontogénico queratocístico en los maxilares, tres o más depresiones plantares o palmares, calcificación de la hoz del cerebro, costilla bífida, fusionada. Criterios menores: macrocefalia, malformaciones congénitas (labio y/o paladar hendido, facciones toscas, moderado o severo hipertelorismo), otras anomalías esqueléticas, anomalías radiológicas, fibroma ovárico, meduloblastoma (Figuroa y col. 2010; De-Domingo y col. 2008; Eslami y col. 2008). El diagnóstico temprano del síndrome es crucial para los niños afectados y sus familiares,

especialmente considerando el riesgo de desarrollar alguna malignidad. (Pastorino y col. 2005)



Fig. 11 Depresiones palmares

Fuente: <http://www.revespcardiol.org/en/node/2057818>

Los múltiples tumores odontogénicos queratoquísticos constituyen la anomalía más frecuente en el síndrome, presentándose en un 65% a 100% de los pacientes y apareciendo usualmente entre la segunda y tercera década de la vida, son tres veces más frecuentes en la mandíbula que en el maxilar superior, y pueden pasar la línea media en ambos maxilares. Pueden presentarse signos y síntomas como dolor, inflamación, etc. Se pueden desarrollar nuevos y recurrentes TOQQ hasta la cuarta década de la vida cuando la tasa de desarrollo tiende a disminuir. (Bakaeen y col. 2004)

Los múltiples tumores odontogénicos queratoquísticos son indicativo de la presencia del SCNBC. En ausencia de otras características del síndrome, múltiples o solitarios TOQQ pueden presentarse como una forma incompleta del mismo. (Amaral y col. 2010; Shear. 2003)

Los pacientes con SCNBC desarrollan múltiples carcinomas basocelulares, incluso en zonas no expuestas al sol. Dado que también cursa con anomalías esqueléticas y del sistema nervioso, se conoce como “quinta facomatosis”. Este síndrome es relevante en oftalmología porque las lesiones cutáneas frecuentemente afectan a los párpados. También se han descrito disgenesias en el segmento anterior ocular con cataratas y anomalía de Peter, mielinización de fibras nerviosas y vítreo primario persistente, y recientemente alteraciones vitreoretinianas con formación de membranas epiretinianas. El hipertelorismo aumenta la separación de las órbitas y tiene valor diagnóstico en este síndrome. (De-Domingo y col. 2008)

Otras patologías han sido reportadas en asociación al SCNBC, entre ellas la presencia de ameloblastomas, siendo un raro hallazgo, sin embargo al menos 5 casos han sido publicados. Eslami y col. Reportaron un caso de ameloblastoma en el maxilar, asociado al SCNBC en un paciente femenino de 68 años de edad, caucásica, con aparición tardía de los signos y síntomas clínicos. (Eslami y col. 2008)

La implicación neurológica es variable, comúnmente se presenta calcificación de la hoz del cerebro hasta en un 92% de los pacientes. Han sido reportadas también, calcificación de la tienda del cerebelo y de otras zonas de la dura madre, siendo estas anomalías ocasionalmente acompañadas por la presencia de meduloblastomas, leves dificultades de aprendizaje, parálisis facial, sordera, hemiparesia congénita y epilepsia. (Bakaeen y col. 2004)

Los TOQQ en pacientes sindrómicos tienden a presentar quistes satélites y restos de epitelio odontogénico dentro de la cápsula fibrosa. Los cuales se consideran posible causa de la

alta tasa de recurrencia de estos tumores. (Sapp y col, 2006; Neville y col. 2009; Figueroa y col. 2010)

#### **4.4 Tratamiento**

El tratamiento de este síndrome es multidisciplinario, dependiendo de los sistemas que se encuentren afectados. Entre las distintas especialidades involucradas pueden participar dermatología, cirugía maxilofacial, otorrinolaringología, neurología, oftalmología y anatomía patológica para su diagnóstico y tratamientos posteriores. El pronóstico va a depender de la evolución de las lesiones malignas así como de los problemas asociados o secundarios. (De-Domingo y col. 2008)

Tanto el diagnóstico temprano del síndrome como el seguimiento del mismo es importante. Es esencial detectar si suceden cambios o transformación en las lesiones de piel y la recurrencia de los TOQQ. Se recomienda a los pacientes evaluación periódica con su dermatólogo, cada 3 o 6 meses con remoción quirúrgica de los nevus de células basales que muestren crecimiento, ulceración o hemorragia, también se les

recomienda disminuir o evitar su exposición al sol, ya que esto disminuye el riesgo a desarrollar carcinoma de células basales nevoides. En los pacientes pediátricos con el síndrome se recomienda realizar evaluación neurológica cada seis meses, ya que el riesgo de desarrollar meduloblastomas es mayor entre los 2 y 3 años de edad, esta evaluación puede ser realizada anualmente desde los 3 hasta los 7 años de edad, ya que después de esta edad es poco probable la aparición de esta lesión. (Bakaeen y col. 2004)

El SCNBC es una condición la cual predispone al cáncer y es muy importante que sus signos y síntomas sean diagnosticados y tratados en su inicio. La evaluación extrabucal e intrabucal debe hacerse con radiografías panorámicas, de igual manera deben realizarse radiografías para cráneo y tórax útiles para el diagnóstico de este síndrome. Los TOQQ de los maxilares pueden causar asimetrías faciales, movilidad y pérdida dentaria, lo cual puede evitarse si son detectados y tratados a tiempo. (Dixit y col. 2009)

Es importante para el odontólogo, estar en la capacidad de reconocer cuando un paciente presenta múltiples TOQQ e investigar la posible presencia del síndrome. Es recomendado realizar una evaluación radiográfica por medio de una radiografía panorámica dental sinusal cada 12 o 18 meses iniciando a la edad de 8 años, ya que el monitoreo y evaluación de por vida es esencial para el manejo de estos pacientes. (Figuroa y col. 2010)

#### **4.5 Estudios Preliminares**

La demostración de que el gen PTCH se encuentra mutado en personas con SCNCB ha proporcionado la posibilidad de determinar, a nivel molecular, si estas mutaciones son heredadas o han surgido “*de novo*”. Considerando la condición “*de novo*”, aquellos casos donde los padres no presentan la mutación sin embargo la descendencia sí. (Yuan y col. 2008)

Li y col. (2008), realizaron un estudio en pacientes asiáticos, específicamente chinos, donde demostraron que tanto las mutaciones de origen hereditario como las que se presenta de novo están asociadas a los pacientes con SCNBC

en esa raza. Siendo las mutaciones del gen PTCH un factor crucial en la patogénesis del SCNBC.

En el estudio realizado por Brannon (1976), encontró un caso de una paciente femenina de 24 años de edad con múltiples TOQQ quién mencionó en su historia padecer el síndrome de Marfan. La revisión de la literatura reporta 5 casos los cuales referían una posible asociación entre TOQQ y este síndrome. Debido a que la enorme mayoría de los TOQQ ocurre en pacientes que no presentan el SCNBC, esto podría representar un hallazgo coincidencial en pacientes con el síndrome de Marfan. Sin embargo en los 5 casos reportados, los pacientes presentaron signos coexistentes del SCNBC y del síndrome de Marfan. Este hallazgo puede sugerir una relación entre ambos síndromes o simplemente que comparten características que pueden presentarse en ambas anormalidades. (Brannon. 1976)

Eslami y col. (2008), reportan el caso de una paciente femenina de 68 años de edad, con diagnóstico de SCNBC, quién presentó un lesión radiolúcida mandíbular la cual luego

de su estudio histopatológico fue diagnosticada como ameloblastoma, un hallazgo poco frecuente, pero documentado con reporte de 5 casos similares. Enfatizando la importancia de la evaluación y tratamiento de las lesiones presentes en la maxilares, donde no solo se debe pensar en la presencia de TOQQ si no la posibilidad de encontrar otras lesiones de origen odontogénico.

Neville y col. (2009), refieren que el TOQQ asociado al SCNBC ha mostrado sobreexpresión de oncoproteínas p53 y ciclina D1 (bcl-1) cuando se compara con los TOQQ no asociados al síndrome.

Se ha reportado que el TOQQ asociados al SCNBC puede tener un comportamiento biológico distinto comparado con el TOQQ esporádico. A pesar de esos reportes pocos estudios han confirmado esta observación. Se ha descrito la histopatología, se han obtenido resultados de estudios en su ciclo celular y apoptosis, oncogenes, genes de supresión tumoral, y componentes de la matriz extracelular, también se han identificado diferencias entre la alta agresividad de los

TOQQ asociados al síndrome con la baja agresividad de los esporádicos (Barroso y col. 2008). Barroso y col. (2008), emplearon marcadores como la MMPs 1, 7 y 26 por técnica de inmunohistoquímica en pacientes con TOQQ asociados al síndrome y también en esporádicos, hallando en su estudio la presencia de estas proteasas en niveles elevados en los casos sindrómicos, asociando esta expresión a la agresividad de los mismos.

## **5. Marcadores Pronóstico en el Diagnóstico Molecular en Patología Bucomaxilofacial**

### **5.1 Generalidades**

Los marcadores pronóstico son moléculas que se expresan durante las distintas fases del ciclo celular, lo que podría indicar la proliferación activa de la célula o el potencial de transformación oncogénica. Esta expresión molecular puede ser identificada por medio de técnicas de inmunohistoquímica, la cual consiste en un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten identificar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos, mediante la utilización de anticuerpos

previamente marcados, con alguna sustancia que produzca coloración, permitiendo su visibilidad. Estas técnicas parten del principio de la capacidad que tienen los anticuerpos de unirse de manera específica a los antígenos correspondientes. (Geneser. 2000)

El ciclo celular es un conjunto ordenado de eventos que conducen al crecimiento de la célula y la división de dos células hijas. Las células que se encuentran en el ciclo celular se denominan “proliferativas” y las que no se denominan “células quiescentes”. Todas las células se originan únicamente de otra existente con anterioridad. El ciclo celular se inicia en el instante en que aparece una nueva célula, descendiente de otra que divide, y termina en el momento en que dicha célula, por división subsiguiente, origina dos nuevas células hijas. (Ross y col. 2005)

El ciclo celular se inicia en la fase G1 un período en el que no se produce síntesis de ADN. Por lo general, G1 es un período de crecimiento celular. Una célula que abandona el ciclo celular en G1 para comenzar la diferenciación terminal

entra en la fase G0 llamada así por estar fuera del ciclo. La fase S o de síntesis de ADN sigue a la fase G1 y dura unas 7 horas. Durante la fase S el ADN de la célula se duplica y se forman nuevas cromátides. La fase S también es seguida por una fase en la que no hay síntesis de ADN, una segunda brecha o gap (fase G2). G2 puede ser tan corta como una hora en las células que se dividen con rapidez o de alguna duración casi indefinida en las células poliploides o en las células detenidas en G2 por períodos prolongados. La mitosis sigue a la fase S y se separa en cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase. La mitosis casi siempre incluye la cariocinesis (división del núcleo en dos núcleos hijos) y la citocinesis (división de la célula en dos células hijas) y dura alrededor de una hora. Las células que no están en proceso de división se denominan células en reposo o en interfase. (Ross y col. 2005)

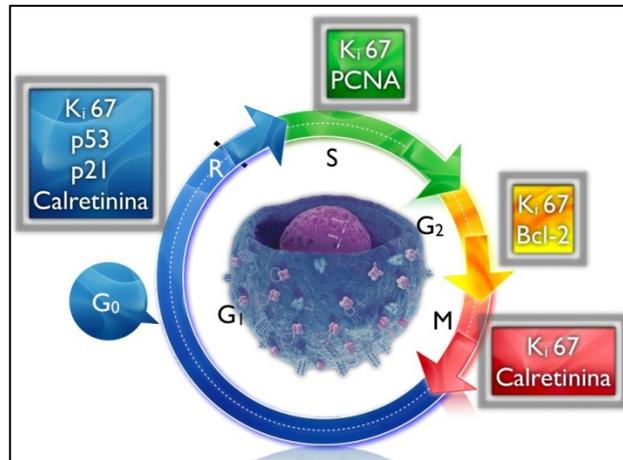


Fig 12. Ciclo Celular

Fuente: Cortesía Omar Pinto

La utilidad diagnóstica de la técnica de inmunohistoquímica radica en que por medio de esta podemos identificar la diferenciación y la proliferación celular mediante marcadores tumorales. Se pueden identificar los productos de oncogenes y de genes supresores de tumores, como por ejemplo anticuerpos contra bcl2, p21, Rb1 y p53. (Geneser. 2000)

Desde hace algún tiempo, en patología bucomaxilofacial, se han venido realizando estudios implementando la técnica inmunohistoquímica para la identificación de diversos marcadores de diferenciación, proliferación celular y

marcadores tumorales, con el fin de ayudar al diagnóstico, entender el comportamiento, pronósticar y orientar el tratamiento quirúrgico de muchas lesiones en el área del sistema estomatognático.

## **5.2 Moléculas de Proliferación Celular**

### **5.2.1 Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (PCNA)**

El potencial de proliferación celular puede ser valorado por inmunohistoquímica usando anticuerpos monoclonales contra proteínas específicas asociadas al ciclo celular. El antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y Ki-67 son frecuentemente usados en el estudio de la cinética celular. La irregularidad del ciclo celular aumenta la expresión de PCNA y Ki-67, este incremento ha sido encontrado en varios tumores y quistes odontogénicos, así como en el TOQQ. (Kaplan y Hirshberg. 2004)

La molécula de proliferación PCNA, es una proteína de 36KD, que actúa como factor esencial en la síntesis del ADN,

siendo cofactor de la ADN polimerasa, la cual tiene actividad exonucleasa y juega un importante papel en la iniciación del ciclo celular, reparación del ADN y estimulación de factores de crecimiento. (Shear 2001; Gaiger y col. 2008)

La expresión de PCNA se utiliza como marcador de proliferación celular ya que las células se mantienen largo tiempo en la fase G1/S cuando están proliferando. También esta proteína tiene un papel fundamental en el metabolismo de los ácidos nucleicos como componente de replicación y mecanismo de reparación del ADN. Un incremento en los niveles de PCNA puede ser inducido por los factores de crecimiento o como resultado del daño al ADN en ausencia del ciclo celular. (Gaiger y col. 2008)

Existen diferencias a nivel molecular entre el TOQQ y otras lesiones quísticas de origen odontogénico las cuales sugieren un origen biológico distinto. Los TOQQ tienen una débil y discontinua expresión lineal para la lámina y colágeno tipo IV, sugiriendo esto una interacción inusual entre el epitelio y tejido conectivo. Además, se ha reportado mayor expresión

de los marcadores como Ki-67, PCNA y p53 en los TOQQ que en otras lesiones quísticas de origen odontogénico. Una serie de mecanismos genéticos y moleculares se suceden para promover el desarrollo y progresión en el TOQQ. (Amaral y col. 2010)

Gaiger y col. (2008), realizan un estudio donde analizan la expresión de p53 y PCNA en 4 diferentes tipos de lesiones como quiste radicular, como lesión de origen inflamatorio; quistes dentígero, como quistes de origen de desarrollo; TOQQ esporádico y TOQQ asociado al SCNBC. Este estudio arrojo como resultados, que la expresión de PCNA y p53 tanto en quistes radiculares como dentígeros mantiene características similares a pesar de ser dos tipos de lesiones con distinto origen. Las lesiones de tipo tumoral como el TOQQ esporádico y el TOQQ asociado al SCNBC, no comparten las misma características en la expresión de este marcador, resultando incluso con patrones de crecimiento diferentes. (Gaiger y col. 2008)

El PCNA es expresado mas frecuentemente e intensamente en los TOQQ y un poco mas en los relacionados al síndrome que en los esporádicos, comparado con otro tipo de quistes odontogénicos. (Shear. 2001)

Kaplan y col. (2004), investigan el efecto de la inflamación sobre la proliferación epitelial en TOQQ utilizando histomorfometría cuantificada. La expresión de PCNA fue generalmente abundante en áreas basales y suprabasales. El índice de PCNA entre campos individuales con elevada o escasa inflamación no mostraron diferencias significativas, aunque ocasionalmente en áreas focales, la presencia de PCNA fue reducido en presencia de inflamación. Sin embargo, las áreas de epitelio metaplásico y clásico de revestimiento con la misma densidad de inflamación no mostraron diferencias significativas en los indices de PCNA. Los resultados de este estudio demostraron igualmente un incremento en la expresión de Ki-67 en el epitelio metaplásico de los TOQQ, en las áreas que mostraban de moderada a severa inflamación. Sin embargo, la inflamación no afecta la total actividad de proliferación del epitelio de revestimiento de los TOQQ. Ellos sugieren que el rol de la inflamación sobre la

actividad proliferativa y el comportamiento del TOQQ debería ser mas investigado.

### **5.2.2 Molécula Ki-67**

La molécula Ki-67 es un antígeno nuclear que se evidencia en las fases G1, S, G2 y mitosis; la expresión de esta molécula proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento tisular, ya que no es detectada en la fase G0, por lo tanto, el anticuerpo monoclonal Ki-67 permite la detección inmunohistoquímica de células que completan un ciclo. Es el marcador de proliferación celular mas específico, con una vida media detectable del antígeno es de una hora o menos. (Figueroa y col. 2010; Amaral y col. 2010; Lazarro y Cleveland. 2000)

Dicha molécula Ki-67 es identificada con células en actividad replicativa, en ambos tipos de lesiones benignas y malignas, pero mostrará una elevada expresión en lesiones con comportamiento biológico muy agresivo. (Lazarro y Cleveland. 2000)

La expresión de Ki-67 ha demostrado mayor inmunopositividad en el epitelio de los TOQQ en comparación con los quistes del desarrollo o de origen inflamatorio. El marcaje se evidencia principalmente en la capa suprabasal. Demostrándose de esta manera que la mayor actividad proliferativa en los TOQQ se ubica en las células de la capa intermedia o suprabasal. (Amaral y col. 2011)

Estudios inmunohistoquímicos han evaluado los TOQQ usando diferentes marcadores de proliferación celular y apoptosis. Ki-67 ha sido uno de los marcadores de proliferación más implementado. Su marcaje aumenta en la fase S, sin embargo, se evidencia en las distintas etapas del ciclo celular. Estudios comparativos de TOQQ y quiste dentífero han demostrado un alto potencial proliferativo en el epitelio de revestimiento de los TOQQ, a su vez comparable también con el de ameloblastomas. (Amaral y col. 2011)

Kim y col. (2003), analizaron la actividad proliferativa y de apoptosis en TOQQ asociados o no a dientes retenidos y quistes dentíferos, utilizando como marcador el Ki-67. La

expresión inmunohistoquímica de Ki-67 se mostró mayor en los TOQQ que en los quistes dentígeros evaluados, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los TOQQ asociados o no a dientes retenidos, o entre las variantes radiográficas uniloculares o multiloculares en términos de actividad proliferativa o apoptótica.

Amaral y col. (2011), evaluaron la asociación entre la expresión de COX-2, p53 y Ki-67 en 20 casos, previamente fijados en parafina y diagnosticados histopatológicamente como TOQQ. Como resultados obtuvieron que el 90% de los casos mostró fuerte inmunopositividad para COX-2 y para Ki-67, mientras que solo un 10% mediana positividad para ambos marcadores. De igual forma se obtuvo un 72,2% de inmunopositividad de p53 en los casos estudiados. Concluyendo que no hubo diferencias estadísticamente significativas. Incluso evaluando los resultados entre los casos esporádicos y los asociados al SCNBC.

## **5.3 Oncogenes**

### **5.3.1 Oncogén p53**

El oncogén p53 es un gen supresor de tumores, localizado en el brazo corto del cromosoma 17, codifica una fosfoproteína nuclear de 53KD, este gen es el encargado de regular la transcripción del ADN especialmente en respuesta al daño mismo, se encuentra mutado frecuentemente en neoplasias malignas, incluyendo carcinoma de células escamosas y cuando existe daño del ADN celular el gen p53 es el encargado de reparar el mismo o en caso de no ser posible se encarga de enviar la célula a apoptosis, que se define como la muerte celular programada. (Figueroa y col. 2010; Cavaliéri y col. 2009; Gaiger y col. 2008)

Cuando existe una mutación del p53, esta función de regulación se pierde y permite la sobrevivencia de elementos celulares genéticamente dañados que eventualmente conducen a transformación celular tumoral. Como la proteína p53 tiene una vida media corta no puede ser detectado, pero cuando es mutado, la proteína producida es más estable y puede ser

detectada por métodos de inmunohistoquímica. (Cavaliéri y col. 2009)

La mutación del p53 esta relacionado con más de la mitad de todos los canceres humanos. Es el anticuerpo principalmente utilizado en estudio de neoplasias malignas y progresión tumoral; el sistema de detección de sensibilidad y condiciones de fijación del tejido, sumado a otros factores pueden conducir a un falso positivo o falso negativo como resultado. Algunos estudios han demostrado positividad para p53 en las celulas espiteliales de los TOQQ, sin que exista alteración genética del mismo.

La detección de p53 por medio de inmunohistoquímica puede proveer información clínicamente relevante, como por ejemplo ser indicador del potencial de transformación de lesiones malignas, así como dar respuesta a la carcinogénesis y/o progresión de tumores en cavidad bucal. (Figuroa y col. 2010)

Lo Muzio y col. (1999), estudiaron 32 casos de TOQQ, entre ellos asociados y no asociados al SCNBC, empleando el p53 entre sus marcadores y observaron la sobreexpresión del mismo, la cual fue significativamente notable en los casos asociados al SCNBC, sin observarse en los casos esporádicos.

El TOQQ, presenta un comportamiento diferente al de otras lesiones, ya que es clínicamente más agresivo y con mayor tendencia a recurrencia, en base a esto Piatelli y col. 2001, realizaron un estudio donde compararon la expresión de la proteína p53, entre quistes dentígeros, quistes radiculares y TOQQ obteniendo como resultado; que el 9.1% de los quistes dentígeros, el 8.3% de los quistes radiculares, y el 45% de los TOQQ expresaron la proteína p53, siendo la diferencia entre estos tres estadísticamente significativa. (Piatelli y col. 2001)

Gaiger y col. (2008), evaluaron la expresión de p53 y PCNA en 48 lesiones odontogénicas entre ellas: 11 quistes radiculares, 12 TOQQ, 15 quistes dentígeros y 10 quistes odontogénicos calcificantes. La expresión de ambos marcadores fue positiva en los 48 casos, distribuyéndose la

mayor expresión de p53 principalmente en el quiste radicular, seguido por el TOQQ y quiste dentígero localizadas principalmente en la capa basal y suprabasal.

### **5.3.2 Proteína bcl-2**

En la actualidad se han encontrado un gran número de genes con acción sobre la proliferación celular, incluyendo genes proliferantes o antiapoptóticos y genes antiproliferantes o proapoptóticos. La apoptosis es una vía preestablecida de muerte celular, desencadenada por diversas señales intracelulares y extracelulares, formando parte del equilibrio entre la vida y la muerte celular, haciendo que la célula muera cuando ha dejado de ser útil o cuando su ADN ha sido dañado irreparablemente y se convierte en peligro para el resto del organismo. (Geneser. 2000)

El bcl-2 es un protooncogen perteneciente a la familia de genes relacionados con la regulación de apoptosis y la habilidad de la bcl-2 de inhibir la apoptosis depende no solo de su expresión sino también de otros miembros de la familia como el bad y el bax que favorecen la apoptosis. Interviene en

la fase G2 del ciclo celular, favoreciendo la proliferación celular. Al activarse el p53 el cual es un gen proapoptótico aumenta la síntesis de bax y esto contrarresta la acción de bcl-2. (Geneser. 2000)

Al existir una mutación tan solo en una de las copias de bcl-2 deja de ser un protooncogen para convertirse en un oncogen produciendo un control deficiente del crecimiento, con formación de una célula cancerosa que se divide incontroladamente. (Geneser. 2000)

Lo Muzio y col. (1999), analizaron la expresión de proteínas relacionadas al ciclo celular y apoptosis en TOQQ esporádicos y asociados al SCNBC, empleando entre los marcadores el protooncogen bcl-2. Evaluaron un total de 32 casos donde la inmunotinción no demostró una significativa diferencia entre ambos grupos, esporádicos y sindrómicos. La positividad para este marcador estuvo localizada en la capa basal epitelial, sin casos de sobreexpresión total o parcial.

McAliden y col. (2000), realizaron un estudio en 65 biopsias de mucosa oral, los cuales dividieron en cuatro grupos: 1 lesiones histopatológicas inocuas, 2 lesiones que presentaban displasia, 3 lesiones inocuas que progresaron a carcinoma de células escamosas y 4 lesiones displásicas que luego progresaron a carcinomas de células escamosas. A todas estas lesiones se les realizó estudio inmunohistoquímico usando el marcador bcl-2 y donde se obtuvo como resultado la ausencia de marcaje de bcl-2 en el epitelio, con excepción de un caso del tercer grupo, (lesiones inocuas que degeneraron en carcinoma de células escamosas) el cual presentó inmunoreacción positiva, la cual se detectó 5 años después en una segunda biopsia, en la capa basal de una sección no displásica de la biopsia de la mucosa bucal, presentando positividad nuevamente 4 años después en el área displásica.

### **5.3.3 Molécula p21**

La proteína p21 es un inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina, clave en la regulación del ciclo celular que interviene en la progresión del mismo desde las

fases G1 a la fase S, puede regular la proliferación celular, detener el crecimiento y la apoptosis. (Macleod y col. 1995)

p21 (Cdkn1a/Waf1/Cip1) es codificada por la CDKN1A en el cromosoma 6p21.2 y tiene un regulador transcripcional para p53. Estudios han demostrado que p21 es un generador de críticos efectos sobre el control de crecimiento en p53, la expresión de p21 esta regulada directamente por la respuesta de p53 al daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en la fase G1 o S. Como p21 inhibe la proliferación y actúa como uno de los mayores reguladores transcripcionales de p53, esta considerado como un potente supresor de tumores. Sin embargo, estudios han demostrado que p21 puede actuar como un oncogen ya que tiene actividad antiapoptotica. (Ma y col. 2011)

La alteración de la expresión de p21 se ha observado en distintos tipos de cáncer, como los de mama, pulmón, cuello uterino, ovarios y cáncer en cabeza y cuello, indicando la importancia de p21 en la carcinogénesis. (Macleod y col. 1995)

Yanamoto y col. (2002), evaluaron la correlación de la expresión de proteínas asociadas al ciclo celular p53, MDM2 y p21, con factores clinicopatológicos en 69 casos de carcinoma oral de células escamosas y 10 casos de mucosa sana, obteniendo como resultado un 63,8% de expresión para p53, 36,2 % para MDM2 y 53,6 % para p21 en carcinoma de células escamosas. La expresión p53/p21 demostró una significativa asociación en nódulos linfáticos metastásicos. Concluyendo que la expresión p53/MDM2 se encuentra asociada con la proliferación en estas lesiones. La expresión de p53/p21 y p53/MDM2/p21 puede ser un factor predictivo en la metastásis linfática nodular.

Aunque la participación de p21 en la formación de tumores es evidente, su mutación es poco frecuente. Por lo tanto, se han realizado estudios enfocados en las variantes genéticas de p21, sus genotipos y polimorfismo funcional para conocer sobre su asociación con el alto riesgo de los distintos tipos de cáncer. (Ma y col. 2011)

p21 puede ser regulado independientemente de p53, incluso durante el desarrollo normal de los tejidos y en la diferenciación celular. (Macleod y col. 1995)

Ma y col. (2011), realizaron un meta-análisis con 33.077 casos y 45.013 controles, mostrando la asociación del genotipo de la variante homocigota 31Arg/Arg con el incremento del riesgo de numerosos tipos de cáncer. El análisis de sus resultados reveló que el aumento del riesgo de cáncer esta asociado significativamente con este genotipo homocigoto 31Arg/Arg, se encontró en cáncer colo-rectal y en cáncer asociado a estrógenos, pudiendo concluir por sus resultados que el p21 es un potencial marcador para patologías con riesgo de transformación a cáncer.

El aspecto clínico y en especial el grado de displasia que pueden presentar las lesiones precancerosas de la cavidad oral sugieren su capacidad potencial de malignización. Cada vez es más frecuente encontrar investigaciones orientadas hacia la búsqueda de nuevos marcadores, más específicos como el p21, que contribuyan a determinar el grado de

alteración celular y permitan una mayor aproximación al conocimiento del grado de degeneración maligna. El TOQQ como su nombre lo indica es una lesión odontogénica de tipo tumoral, con alta tasa de recidiva y un comportamiento biológico particular por lo cual debe ser considerada la posibilidad de transformación y malignización. Hay una asociación entre la expresión de p21 y el grado de diferenciación tumoral. (Chimenes y col. 2004)

#### **5.4 Gen PATCHED**

El homólogo humano del gen de la drosophila segmento PATCHED, codifica el Sonic Hedgehog (SHH). Sonic Hedgehog/PATCHED interviene en la diferenciación celular, formación de patrón y crecimiento de diferentes tejidos, incluyendo los dientes. Regula el crecimiento y forma de los dientes, mas no es esencial para la diferenciación de ameloblastos y odontoblastos. (Barreto y col. 2002)

El gen PATCHED se localiza en el cromosoma 9q22.3-q31, consta de 23 exones aproximadamente de 47Kb, codifica 1447 aminoácidos y 12 proteínas transmembrana que contienen

físicamente al menos de 1 a 3 columnas de la molécula SHH.  
(Pan y col. 2010)

Se ha identificado mutaciones del gen PTCH en pacientes con SCNBC. La frecuente pérdida de heterocigosidad en la región que contiene el gen PTCH en los TOQQ asociados al SCNBC, y el posterior hallazgo de mutaciones PTCH en los TOQQ esporádicos, han despertado gran interés en el papel de este gen en las lesiones de origen odontogénico. (Barreto y col. 2002)

Recientes estudios han demostrado que PATCHED (PTCH) es el gen responsable del SCNBC. PTCH juega un papel importante en la regulación de SHH, el cual es un importante regulador de transformación oncogénica. Aunque el rol de SHH en el desarrollo de TOQQ no está bien definido, la activación de esta molécula puede estar vinculada al comportamiento clínico de este tumor. (Yagyuu y col. 2008)

El TOQQ es una de las características que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con SCNBC, se dice que de 65 a 100% de estos pacientes presenta la lesión. Esta característica conduce a la hipótesis que el TOQQ es consecuencia de una alteración genética tanto en casos sindrómicos como esporádicos. Sin embargo, las mutaciones en el gen PTCH también se han encontrado en tumores como es el caso del carcinoma de células basales y meduloblastoma. (Sun y col. 2008)

Barreto y col. (2002), realizaron un estudio donde evaluaron 68 lesiones odontogénicas por inmunohistoquímica, y compararon la expresión de PTCH de las mismas con carcinomas de células basales. Todas las lesiones odontogénicas incluyendo dos TOQQ, fueron positivas para PTCH, en distinta intensidad. También la mayoría de los carcinomas de células basales se mostraron positivos para este marcador. Analizando los resultados, los autores sugieren que los TOQQ surgen de la mutación del gen PTCH.

Gu y col. (2006), investigaron la mutación de PTCH en TOQQ asociados y no asociados al SCNBC en pacientes asiáticos. Estudiaron un total de 12 casos, de los cuales 10 eran esporádicos y 2 asociados al SCNBC. Obteniendo como resultado que 3 de los casos esporádicos presentaron mutaciones al igual que los 2 casos sindrómicos. También 11 de los casos presentaron polimorfismo. Concluyendo así que el PTCH está asociado con la patogénesis del SCNBC tanto como un subgrupo de los TOQQ esporádicos.

Sun y col. (2008), realizaron un análisis mutacional de PTCH en 20 casos de los TOQQ esporádicos y en 10 casos asociados al SCNBC. En sus resultados encontraron que 11 casos presentaron nuevas mutaciones y 5 mutaciones eran ya reconocidas. Y de acuerdo a sus hallazgos concluyen que las mutaciones son frecuentes en los TOQQ esten o no asociados al SCNBC.

## **5.5 Calretinina**

La Calretinina es una proteína fijadora de calcio de 29KD de masa molecular que pertenece a la familia de las proteínas

“EF-Hand”. La calretinina se expresa de forma amplia en el tejido nervioso central y periférico, particularmente en la retina y neuronas sensoriales. Además se ha descrito su presencia en el mesotelio normal y en algunas células estromales secretoras del ovario y testículo humano. (Coleman y col. 2001)

La positividad de este anticuerpo en mesoteliomas es muy elevada (más del 95 % de sensibilidad) y por tanto su máxima utilidad es la identificación de este tipo de neoplasias y su diagnóstico diferencial con otros tumores malignos. No obstante se ha descrito positividad ocasional de otros tumores para calretinina como es el caso de ameloblastomas, tumores de los cordones sexuales y estroma del ovario y de células de Sertoli-Leydig de testículo. (Coleman y col. 2001)

La expresión de Calretinina como la de otras proteínas fijadoras de calcio, ha sido de particular empleo en neuroanatomía específicamente en la identificación de patologías asociadas a tejido nervioso. Sin embargo, su expresión fuera de ese sistema, ha sido menos empleada.

Investigaciones recientes han demostrado que la calretinina se expresa en una variedad de tejidos humanos normales y también en muchos tumores. En diversas áreas de la patología, ha sido establecida como un marcador de alta sensibilidad y especificidad. (Coleman y col. 2001)

La presencia de las proteínas fijadoras de calcio, como lo es la calretinina, se ha reportado en el epitelio odontogénico durante el desarrollo dentario en animales de experimentación, evidenciándose inmunoreactividad en el órgano del esmalte durante la odontogénesis. (Piatelli y col. 2003)

La calretinina también ha sido expresada positivamente y en un alto porcentaje en ameloblastomas unikuísticos, ameloblastomas multikuísticos, mientras que estudios demuestran negatividad en lesiones tipo TOQQ, quistes residual y dentígero. Por lo cual algunos autores sugieren ampliar estudios en esta área, aplicando este marcador en las distintas lesiones de origen odontogénico. (Piatelli y col. 2003)

Coleman y col. (2001), evaluaron la expresión de calretinina en 22 casos de TOQQ, en 26 de quistes residuales y en 20 de quistes dentígeros con el objetivo de determinar si este marcador puede ser utilizado para distinguir lesiones quísticas de ameloblastomas. En sus resultados no se obtuvo positividad en la expresión de calretinina en alguna de estas lesiones, sin embargo en ameloblastomas si se evidencia marcaje, por lo cual los autores concluyen que la calretinina es un marcador inmunohistoquímico para epitelio ameloblástico neoplásico y sugieren que esto puede ser empleado para el diagnóstico diferencial entre lesiones odontogénicas quísticas y tumores ameloblásticos.

Piatelli y col. (2003), estudiaron la expresión de calretinina en un total de 70 quistes odontogénicos, 24 quistes radiculares, 24 quistes foliculares y en 22 TOQQ. Tanto los quistes radiculares como los foliculares se mostraron negativos para este marcador, sin embargo, 8 de los TOQQ mostraron positividad para este marcador en la capa parabasal e intermedia del epitelio quístico.

La positividad de la calretinina en la capa basal de los TOQQs es similar a la encontrada con el uso de marcadores como PCNA y p53, evidenciando de esta manera anormalidad en el ciclo celular, esto pudiese explicar la diferencia en el comportamiento clínico-patológico de los TOQQ. (Piatelli y col. 2003)

## **6. Estudios Inmunohistoquímicos Preliminares en Tumor Odontogénico Queratoquístico y Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular.**

Se han reportado diferentes estudios inmunohistoquímicos, empleando distintos marcadores de diferenciación y proliferación celular, con el objeto de ayudar al diagnóstico, comportamiento, pronóstico y tratamiento de muchas lesiones de origen odontogénico.

Shear (2001), realizó una revisión de estudios sobre la expresión por medio de inmunohistoquímica con marcadores tumorales (PCNA, Ki-67 y p53) en el epitelio de revestimiento de TOQQ, evidenciando que en general estos marcadores son más fuertemente expresados en TOQQ que en quistes

dentígeros y más aún en los TOQQ asociados al SCNBC. Además, menciona que la evidencia de mutación del gen PATCHED en los TOQQ de pacientes con el síndrome, y en al menos algunos de los TOQQ esporádicos, ha hecho una importante contribución para el entendimiento de la patogénesis de estos quistes, y ha dado un gran aporte para evidenciar que el TOQQ es una neoplasia benigna.

Guzman y col. (2005), evaluó la expresión inmunohistoquímica de marcadores de proliferación, de transformación oncogénica y de regulación de apoptosis en quistes odontogénicos; obteniendo como resultado la inmunoreactividad a todos los marcadores estudiados PCNA, Ki-67, p53 y bcl-2 por parte de los quistes dentígeros, de los TOQQ y de quiste odontogénico glandular a diferencia de los quistes peridónticos apicales en los cuales en su epitelio no se expresaron p53 ni Ki-67, solo PCNA y bcl-2.

Figuroa y col. (2010), estudió la expresión de marcadores de pronóstico en el tratamiento quirúrgico de los TOQQ asociados y no asociados al SCNBC; obteniendo

inmunopositividad para todos los marcadores empleados PCNA, Ki-67 y p53 en los casos esporádicos y sindrómicos.

Amaral y col. (2011), analizó inmunohistoquímicamente la expresión de COX-2, p53 y Ki-67 en 20 casos de TOQQ; observando entre sus resultados que la COX-2 se mostró positiva en el 100% de los casos, mientras que p53 se expresó en un 75% de los casos y Ki-67 en un 90%. Concluyendo que no existen diferencias significativas estadísticamente entre la expresión de estos marcadores, sin embargo, los autores señalan que aunque la COX-2 no es un marcador de rutina para este tumor, es un marcador involucrado en la tumorigénesis y por ende puede ser importante en el comportamiento de esta lesión, ellos sugieren realizar más estudios empleando COX-2 en el TOQQ para conocer mejor su papel en la patogénesis de esta lesión.

De Villiers y col. (2008), evalúan la expresión de calretinina en ameloblastomas y TOQQ con el objeto de conocer si este marcador puede ser empleado en el diagnóstico diferencial entre estas lesiones. Para esto se

utilizaron 19 casos de ameloblastomas y 17 casos de TOQQ. En sus resultados observaron fuerte positividad para calretinina en el 100% de los casos de ameloblastomas, incluyendo uniuíquisticos y sólidos/multiuíquisticos; y negatividad para los casos de TOQQ. De acuerdo a estos resultados los autores concluyen que la calretinina puede emplearse como un potente marcador pronóstico para ameloblastomas e incluso emplearse para el diagnóstico diferencial con los TOQQ.

Yagyuu y col. (2007), realizaron un estudio clinico-patológico e inmunohistoquímico donde emplearon marcadores como Sonic Hedgehog (SHH), PATCHED y Smoothened (SMO) en 75 casos de TOQQ, analizando también la posible relación de estos marcadores con la alta tasa de recurrencia en esta lesión; obteniendo como resultado que la recurrencia fué mas evidente en las lesiones multiloculares que las uniloculares, la inmunoreactividad relacionada a SMO en TOQQ recurrentes fué más alta que en los no recurrentes, SHH y PATCHED no se asociaron a recurrencia. SMO y SHH muestran inversa correlación en todos los TOQQ estudiados. En conclusión de acuerdo a estos hallazgos los autores sugieren que la

recurrencia de los TOQQ esta asociada al tamaño de la lesión y su multilocularidad con alta expresión de SMO.

Barroso y col. (2008), analizaron la expresión inmunohistoquímica de las metaloproteínas de la matriz (MMPs) 1, 7 y 26 en los TOQQ asociados y no asociados al SCNBC. Para esto se tomaron 21 casos sindrómicos y 20 no sindrómicos; obteniendo en los resultados fuerte inmunopositividad para MMP-1 en 76% de los casos sindrómicos y 15% de los no sindrómicos, fuerte inmunoreactividad positiva para MMP-7 en 67% de los casos sindrómicos y 40% para los no sindrómicos, en cuanto a MMP-26 fuerte inmunoreacción para 62% de los casos sindrómicos en contraste con 35% de los casos no sindrómicos. Concluyendo que estos marcadores desempeñan un papel importante en la biología de los TOQQ. Además la presencia de altos niveles de estas proteasas en los casos sindrómicos puede explicar el incremento de la agresividad clínica de estas lesiones cuando están asociadas al SCNBC.

González y col. (2008), estudiaron la proliferación celular asociada a la expresión del complejo P/NK-1 en TOQQ. Para realizar su estudio tomaron 65 casos entre TOQQ asociados y no asociados al SCNBC; empleando marcadores como anti-SP, anti-NK-1 y anti-Ki-67, obteniendo como resultado que los TOQQ asociados al síndrome mostraron una alta expresión de SP en todo el tejido y células en comparación con los casos esporádicos. La expresión de SP fue asociada a la de Ki-67 en el epitelio displásico. Por lo cual, concluyen que el complejo SP/NK-1 puede constituir un mecanismo para estimular la proliferación celular en los TOQQ, destacándose más su empleo en los casos de múltiples TOQQ o asociados al SCNBC.

Mohtasham y col. (2008), evaluaron la expresión inmunohistoquímica de MDM2 y p53 en la actividad proliferativa de 39 ameloblastomas y 15 TOQQ, en sus observaciones señalan que p53 se expresó en el 100% de los TOQQ y 79,6% de los ameloblastomas, mientras que para MDM2 se expresó 79,48% de ameloblastomas y 80% de los TOQQ, por lo cual no se considera una diferencia estadística significativa. Sin embargo, los autores sugieren que ambos

marcadores estan asociados con la actividad proliferativa de estas lesiones y su comportamiento biológico, en términos de invasión local y alta tasa de recurrencia.

#### **IV. OBJETIVOS**

- **Objetivo General**

Determinar la expresión de los oncogenes y moléculas de proliferación en el Tumor Odontogénico Queratoquístico asociado o no al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular.

- **Objetivos Específicos**

1. Analizar la expresión del gen PATCHED en los tumores odontogénicos queratoquísticos asociados o no al síndrome de carcinoma nevo basocelular.

2. Determinar la tasa de proliferación de los tumores odontogénicos queratoquísticos asociados o no al síndrome de carcinoma nevo basocelular.

3. Evaluar el potencial de transformación de los tumores odontogénicos queratoquísticos asociados o no al síndrome de carcinoma nevo basocelular.
  
4. Comparar la expresión de gen PATCHED, las moléculas de proliferación celular y los oncogenes en los tumores odontogénicos queratoquísticos asociados o no al síndrome de carcinoma nevo basocelular.
  
5. Correlacionar los resultados inmunohistoquímicos y relacionarlos con el comportamiento biológico de los tumores odontogénicos queratoquísticos asociados o no al síndrome de carcinoma nevo basocelular.

## **V.- MATERIALES Y METODOS**

### **1. Selección de los Casos**

Se seleccionaron 30 casos previamente diagnosticados histopatológicamente como Tumor Odontogénico Queratoquístico durante el período 2005- Mayo 2010, provenientes del Laboratorio de Histopatología Bucal “Dr. Pedro Tinoco” de la Facultad de Odontología de la U.C.V. , de acuerdo a la clasificación OMS 2005.

### **2. MATERIALES**

#### **2.1. Soluciones**

Solución Buffer:

Buffer Fosfato Salino (PBS)

Solución Madre: NaCl 180gr., NaP04 33gr., K2HP04 188gr.

Solución de Trabajo: (1 litro): 40ml solución madre, 90ml agua destilada.

Solución Buffer acetato:

Buffer acetato 0.1 M pH 5,3 (para 1 litro):

Acetato de Na x 3H<sub>2</sub>O 0,1 M (13,61 gr/lit) 790 ml, ácido acético 0,1 (5,75 ml/lit) 210ml.

Substrato, DAB cromógeno (revelador):

Reactivo del kit DAKO Envision system, peroxidase (AEC); frasco Nro. 4 Substrate, AEC chromogen contiene: 3-amino-9etilcarbazole en N,N-dimetilformamide (DMF) y buffer acetato, pH 5.0, conteniendo peroxido de hidrogeno, estabilizadores, potenciadores y agente antimicrobiano.

Hematoxilina de Meyer:

1gr de hematoxilina; 1Lt. De agua destilada: 0,2 gr. De iodato de sodio; 50gr de hidrato de cloral.

Solución Recuperadora Antigénica al 10%, marca DAKO.

## **2.2. Anticuerpos Primarios**

Se utilizaron anticuerpos primarios monoclonales específicos para detectar gen PATCHED, calretinina, marcadores de proliferación PCNA y Ki67, proteínas oncogénicas p53, p21, bcl-2. La dilución empleada para marcadores de proliferación, PCNA 1:50, Ki-67 1:25; para

proteínas oncogénicas p53 y p21 1:50; para Bcl-2 1:25; para gen PATCHED 1:50 y para calretinina 1:25.

### **2.3. Anticuerpos Secundarios**

El sistema Envision HRP, polímero marcado con peroxidasa extraída de rábano, conjugado con anticuerpo secundario producido en cabra anti-ratón y anti-conejo en tris-HCL conteniendo una proteína transportadora y una agente antimicrobiano. La dilución del anticuerpo secundario fue de 1:30.

## **3. METODOS**

### **3.1. Análisis Histopatológico**

Una vez en el laboratorio seleccionados los bloques correspondientes a los casos a estudiar y previamente tratados bajo procedimientos de inclusión en parafina, se realizaron los cortes de 3  $\mu\text{m}$  en el microtomo de rotación para su coloración con Hematoxilina-Eosina y posterior observación al microscópio.

### **3.2. Análisis Inmunohistoquímico**

Se realizaron cortes de 3  $\mu\text{m}$  en bloques de parafina de cada grupo de los tumores odontogénicos queratoquísticos seleccionados y se siguió dicha técnica de acuerdo al protocolo estandarizado, usando los anticuerpos monoclonales primarios, PCNA, Ki67, p53, p21, bcl-2, calretinina y gen PATCHED, usando los controles adecuados positivos y negativos.

Una vez realizados los cortes se colocaron en láminas portaobjetos con poli-L-lisina (marca Sigma), previamente identificadas con el número de caso y anticuerpo empleado, se llevaron a la estufa a 60°C por 30 min., luego se desparafinaron con baterías de alcoholes y xilol. Se realizó la recuperación antigénica solución buffer retrieval al 10%. Luego de la recuperación antigénica se colocan en la estufa por 30 min., se lavaron con agua destilada.

El próximo paso fue la inhibición de la peroxidasa endógena incubando los cortes en metanol y peróxido de hidrógeno al 3% por 15 min.; el cual se lavó con TBST (Tris buffer citrato tween) 3 veces durante 1-2 min. y se incubó por 1 hora los

anticuerpos primarios monoclonales PCNA, Ki67, p53, p21, bcl-2, calretinina y gen PATCHED con sus respectivas diluciones. Luego se lava con TBST 3 veces durante 1-2 min. se encuba con sistema de detección con polímero marcado ENVISION de DAKO por 30 min. se lava con TBST 3 veces durante 1-2 min.

### **3.3. Revelado con DAB**

Se revela con DAB diaminobensidina por 10 min. se lavan en agua corriente por 10 min. se realiza el contraste con hematoxilina de meyer por 3 min. se deshidrata y se aclara.

### **3.4. Montaje de Láminas Procesadas**

Se montan las láminas con gelatina glicerinada cubriendo los cortes con un cubreobjeto.

Luego las láminas montadas se preservaron para su observación al microscopio de luz.

### **3.5. SEMICUANTIFICACION DE LOS RESULTADOS**

Se evaluaron los tejidos utilizando una escala de 0 a 3 cruces (+) para marcaje positivo y negativo (-) para tejidos no

marcados. El número de cruces simboliza tanto la intensidad (I) del marcaje como la extensión (E) del mismo en los tejidos observados.

Esta simbología se empleó de la siguiente manera para la Extensión:

- + Escasas células marcadas
- ++ Más o menos el 50% de las células marcadas
- +++ Todas las células marcadas

En cuanto a la Intensidad, se aplicó la simbología de cruces de la siguiente manera:

- + Células débilmente marcadas
- ++ Células moderadamente marcadas
- +++ Células fuertemente marcadas

Además en los marcajes positivos también se evaluó la localización de la inmunoreacción en cada uno, determinando

si esta se encontraba en la capa basal, suprabasal o parabasal dentro del epitelio de revestimiento del TOQQ.

#### **4. ANALISIS ESTADISTICO**

Luego del análisis preliminar del instrumento empleado para la recolección de la información de las variables en estudio y corregidas las inconsistencias, se procedió con la organización, procesamiento y tabulación de la información de acuerdo con los diferentes cruces de las variables trazadas en los objetivos. Seguidamente, esta información fue tratada desde los dos ámbitos de la estadística: Descriptiva e Inferencial.

Desde el punto de vista Descriptivo: La información recolectada durante el proceso experimental se clasificaron, ordenaron y presentaron en forma tablas de frecuencia para cada una de las variables del estudio y sus diferentes cruces planteados en los objetivos trazados para su análisis y discusión, paralelamente se emplearon estadísticos descriptivos: Media, Desviación Típica y porcentajes para medir los resultados de las diferentes variables del estudio.

Desde el punto de vista Inferencial: Se procedió de la forma siguiente, teniendo en cuenta el tipo de variables del estudio, el nivel de medición en que vienen expresados los resultados de éstas, la forma en que ocurren los resultados y el tamaño de muestra fueron empleados los Odds ratio para evaluar las posibles asociaciones y sus importancias entre:

- 1.- La Expresión de los Marcadores de Proliferación: PCNA y ki67 vs. Tasa de Recurrencia, Localización Anatómica y asociación Dentaria.
- 2.- La Expresión del Marcador PATCHED vs. Asociación al SCNBC.
- 3.- La expresión de los Marcadores Oncogenes: p53, p21 y Bcl2 con la Recurrencia.
- 4.- Aspecto Radiográfico vs. Tasa de Recurrencia.
- 5.- Tasa de Recurrencia Vs. Asociación al SCNBC.

### **Consideraciones Teóricas respecto al Odds ratio:**

Para la toma de decisión de los resultados de los Odds ratios calculados "OR" se consideraron las siguientes situaciones:

Si el  $OR = 1$  se concluye que no existe asociación o diferencias.

Si el  $OR > 1$  Se dice que la asociación es positiva y se asume la presencia de un factor de riesgo.

Si el  $OR < 1$  Se dice que la asociación es negativa y se asume la presencia del un factor protector.

### **Interpretación del OR:**

Si  $OR = 1$ , Significa que no hay ni incremento ni disminución del riesgo.

Si el  $OR > 1$  Nos expresa que existe un incremento en el riesgo.

Si el  $OR < 1$  Nos expresa de una disminución del riesgo.

Para la valoración estadística de las asociaciones obtenidas mediante el cálculo de Odds ratio se presentó en cada caso un Intervalo de Confianza del 95%. De acuerdo con éste, la interpretación final del OR queda dada por el siguiente esquema:

.- Si el Intervalo de Confianza (IC<sub>95%</sub>) **no** contiene el valor de la unidad, se concluye que existe una asociación (+ o -) significativa.

.- Si el Intervalo de Confianza (IC<sub>95%</sub>) contiene el valor de la unidad, se concluye que no existe asociación significativa.

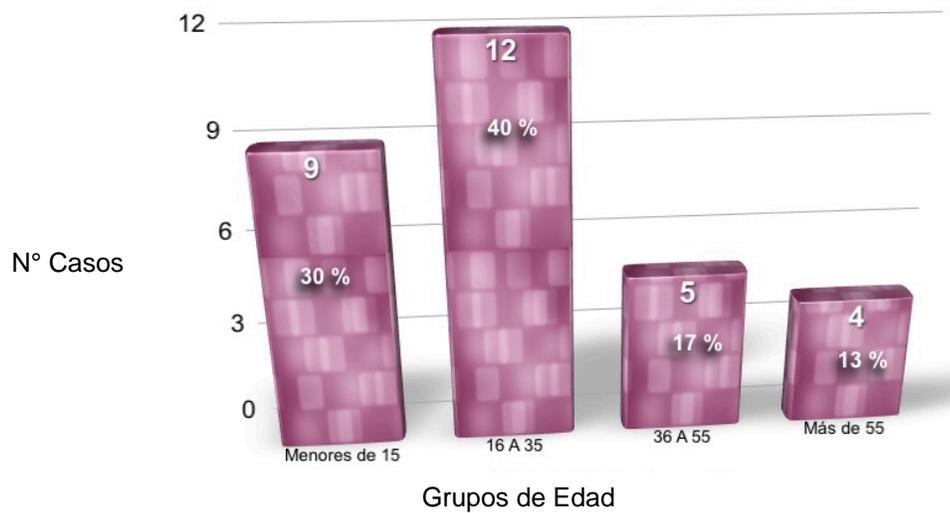
Para el procesamiento, tabulación, análisis descriptivo e inferencial antes descrito se empleo el Software Estadístico SPSS en Español Versión N° 13.

## **VI. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

### **1. Distribución del TOQQ de acuerdo a Grupos de Edad.**

En la Figura N° 13, se muestra la distribución del TOQQ de acuerdo a los grupos de edad, donde se observa que en el grupo de edades comprendidas entre 16 y 35 años se obtuvo la mayor frecuencia con 12 casos que representan el 40%, seguido por el grupo de menores de 15 años con una frecuencia de 9 casos representando el 30%, posteriormente el grupo comprendido en edades de 36 a 55 años con 5 casos equivalente al 16,7% y por último el grupo de mayor de 56 años donde se encontró una frecuencia de 4 casos (13,3 %). El rango de edad en este estudio fue de los 7 a los 79 años y el promedio de edad de acuerdo a estos resultados fue de 29 años y 6 meses.

FIGURA N° 13  
Distribución del TOQQ de acuerdo a Grupos de Edad

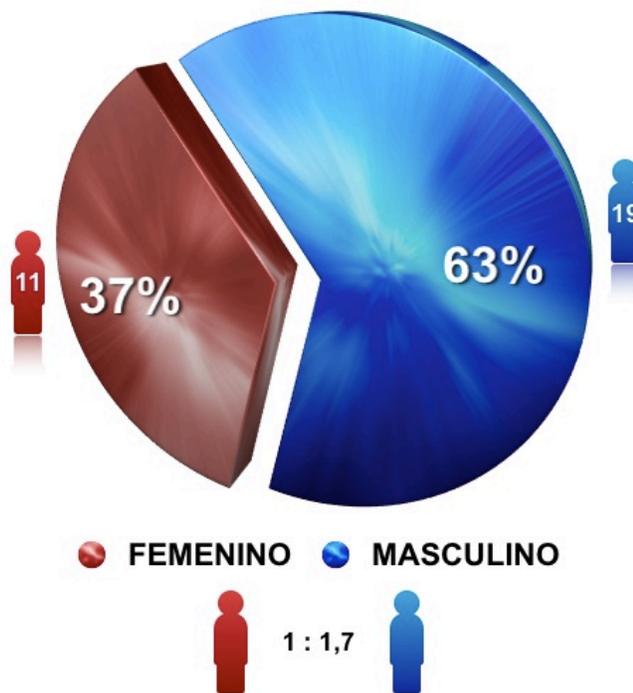


Fuente: Propia de la Investigación

## 2. Distribución del TOQQ de acuerdo al Género.

En la Figura N° 14, se puede observar que existe una mayor frecuencia de aparición en el género masculino con 19 casos (63,3%) en comparación con el género femenino que presenta, frecuencia de 11 casos (36,7%), en una relación de 1,72:1 con predominio masculino.

FIGURA N° 14  
Distribución del TOQQ de acuerdo al Género



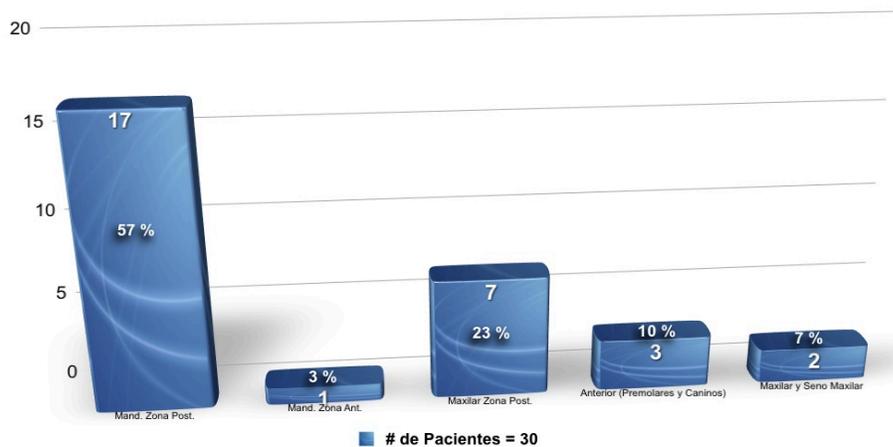
Fuente: Propia de la Investigación

### 3. Distribución del TOQQ de acuerdo a su Localización Anatómica.

En la Figura N° 15, de acuerdo a la localización anatómica se puede observar que la mayor frecuencia de aparición se presentó con un 56,7% correspondiente a 17/30 casos en la zona posterior de la mandíbula, seguido por un 23,3% que equivale a 7/30 casos ubicados en la zona maxilar

posterior, un 10% correspondiente a 3/30 casos en la zona anterior correspondiente a zona de premolares y canino, un 6,7% equivalente a 2/30 casos en zona de seno maxilar y por último un 3,3% que corresponde a 1/30 casos en zona mandíbular anterior. La proporción fue de 1,5:1, con predominio de localización mandibular.

FIGURA N° 15  
Distribución del TOQQ de acuerdo a su Localización Anatómica

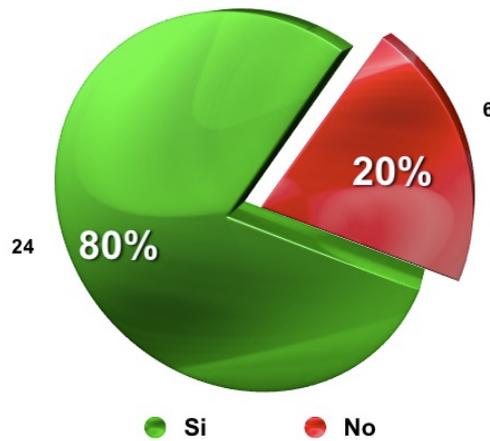


Fuente: Propia de la Investigación

#### 4. Distribución del TOQQ de acuerdo a la Asociación Dentaria.

En la Figura N° 16, se puede observar que de los TOQQ estudiados un 80% correspondiente a 24 casos se encontraron asociados a estructuras dentarias, mientras que un 6% correspondiente al 20% no tuvieron asociación dentaria.

FIGURA N° 16  
Distribución del TOQQ de acuerdo a la Asociación Dentaria

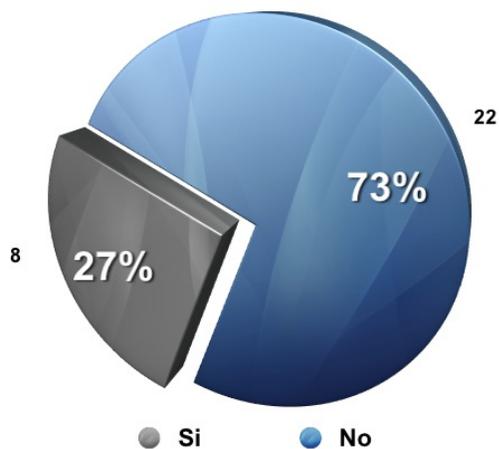


Fuente: Propia de la Investigación

#### 5. Distribución de los TOQQ según su Asociación al SCNBC.

De los 30 casos estudiados, se pudo observar según la Figura N°17, que la mayor frecuencia se obtuvo en los casos esporádicos representando un 73,3% lo que es igual a 22/30 casos, mientras que el 26,7% correspondió a 8/30 casos los cuales se encontraron asociados al SCNBC.

FIGURA N° 17  
Distribución de los TOQQ según su Asociación al SCNBC

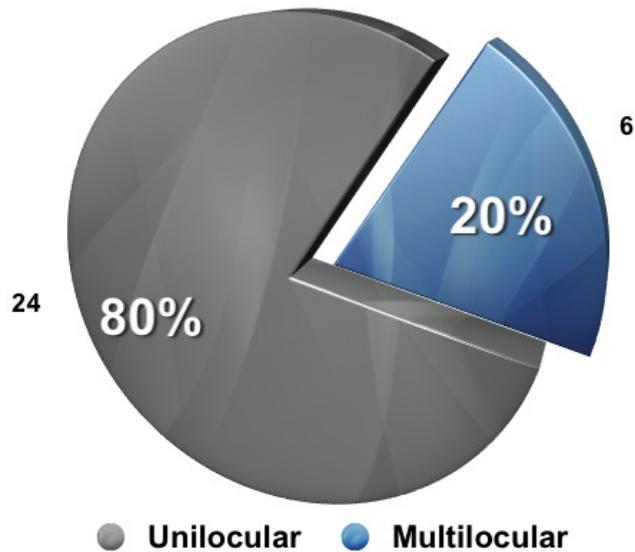


Fuente: Propia de la Investigación

#### 6. Distribución del TOQQ de acuerdo al Aspecto Radiográfico.

En la Figura N°18, se observó que el aspecto radiográfico predominante fue el aspecto unilocular con un 80% de los casos (24/30), al compararlos con el aspecto multilocular que se encontró en un 20% (6/30) de los casos estudiados.

FIGURA N° 18  
Distribución del TOQQ de acuerdo al Aspecto Radiográfico

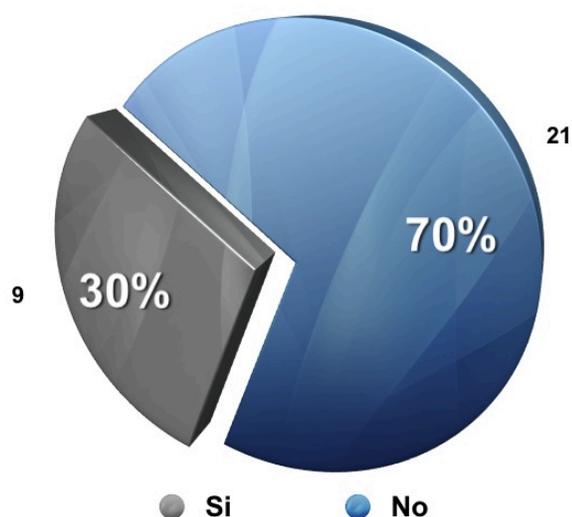


Fuente: Propia de la Investigación

#### 7. Distribución del TOQQ de acuerdo a la Tasa de Recurrencia.

En la Figura N° 19, se pudo observar que el 30% de los casos (9/30) de TOQQ presentaron recurrencia mientras que un 70% de los casos (21/30) no la presentó.

FIGURA N° 19  
Distribución del TOQQ de acuerdo a la Tasa de Recurrencia



Fuente: Propia de la Investigación

#### 8. Distribución de Cambios Histológicos en TOQQ.

En las Tablas N° 1.1 y 1.2, se observó que los cambios histológicos como presencia de superficie corrugada, capa basal hiper Cromática, separación epitelial y polarización de la basal se mostraron en el 100% de los casos, mientras que el contenido luminal solo se evidenció en el 56,7% (17/30) casos, la presencia de coilocitos se mostró en un 86,7% correspondiente a 26/30 casos, la presencia de quistes satélites se observó en 53,3% (16/30) casos, se evidenciaron calcificaciones en 11 casos correspondientes al 36,7% y se hallaron nidos epiteliales en 13/30 casos representando al 43,3% de los TOQQ estudiados.

## TABLA N°1 Distribución de Cambios Histológicos en TOQQ

### TABLA N° 1.1. Distribución de Cambios Histológicos en TOQQ

Cambios Histopatológicos de TOQQ	Capa Basal Hiper cromática		Superficie Corrugada		Separación Epitelial		Polarización de la Basal	
	N° de Casos	Porcentaje %	N° de Casos	Porcentaje %	N° de Casos	Porcentaje %	N° de Casos	Porcentaje %
Si	30	100,0	30	100,0	30	100,0	30	100,0
No	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

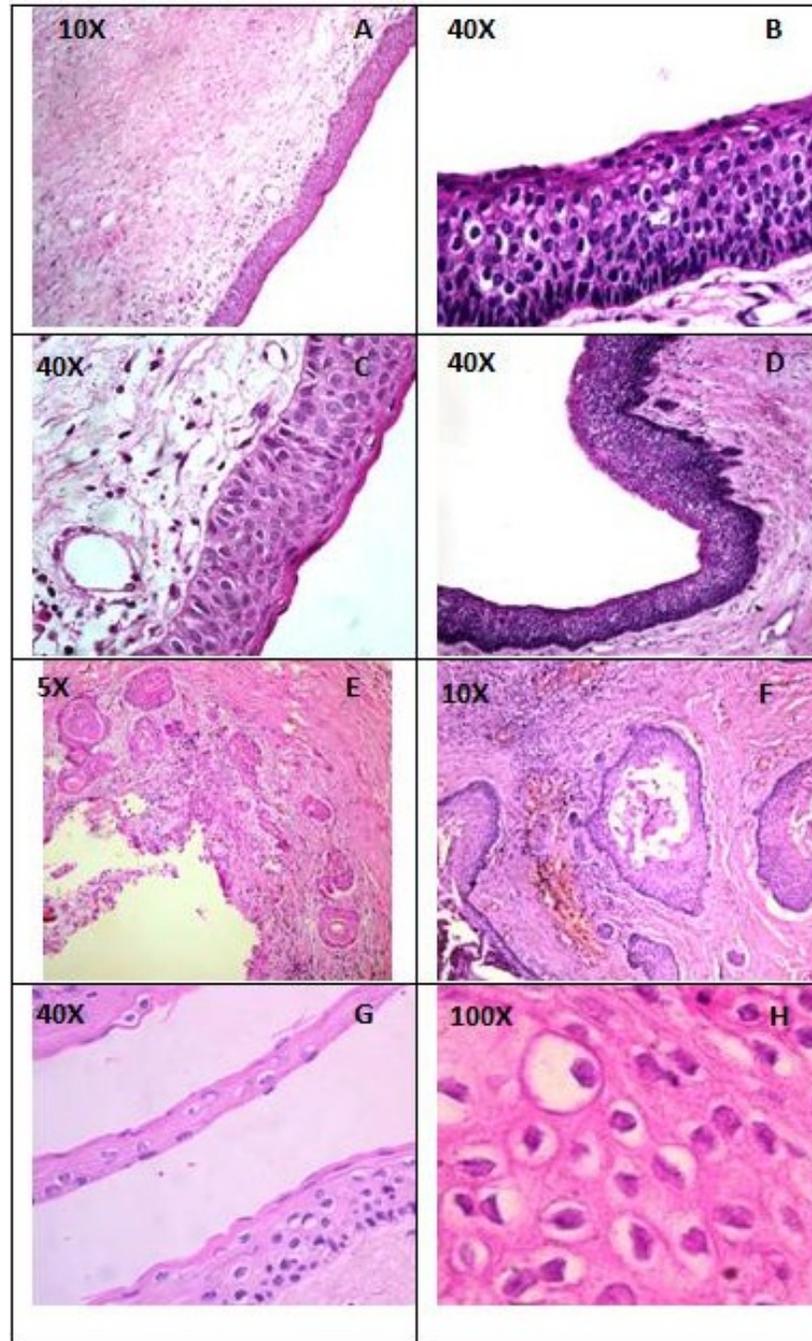
Fuente: Propia de la Investigación

### TABLA N° 1.2. Distribución de Cambios Histológicos en TOQQ

Cambios Histopatológicos de TOQQ	Contenido Luminal		Presencia de Colocitos		Presencia de Quistes Satélites		Presencia de Calcificaciones		Presencia de Nidos Epiteliales	
	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %
Si	17	56,7	26	86,7	16	53,3	11	36,7	13	43,3
No	13	43,3	4	13,3	14	46,7	19	63,3	17	56,7
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Propia de la Investigación

FIGURA N°20  
Cambios Histológicos en TOQQ

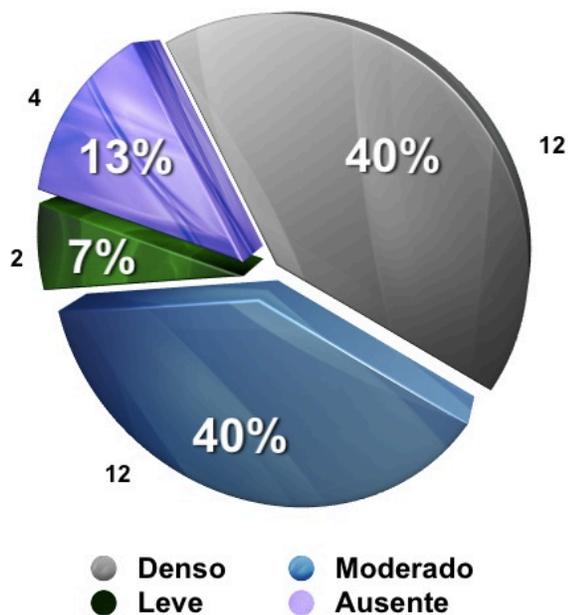


Fuente: Laboratorio de Histopatología "Dr. Pedro Tinoco" Facultad de Odontología  
Universidad Central de Venezuela

9. Distribución del TOQQ según la presencia de Componente Inflamatorio Crónico.

La Figura N° 21, demostró que 12 casos (40%) presentaron un denso infiltrado inflamatorio crónico, mientras que otros 12 casos (40%) presentaron infiltrado inflamatorio moderado, seguido por 2 casos (6,7%) con infiltrado inflamatorio leve y en 4 casos (13,3%) no se evidenció la presencia de infiltrado inflamatorio.

FIGURA N°21  
Distribución del TOQQ según la presencia de Componente Inflamatorio Crónico



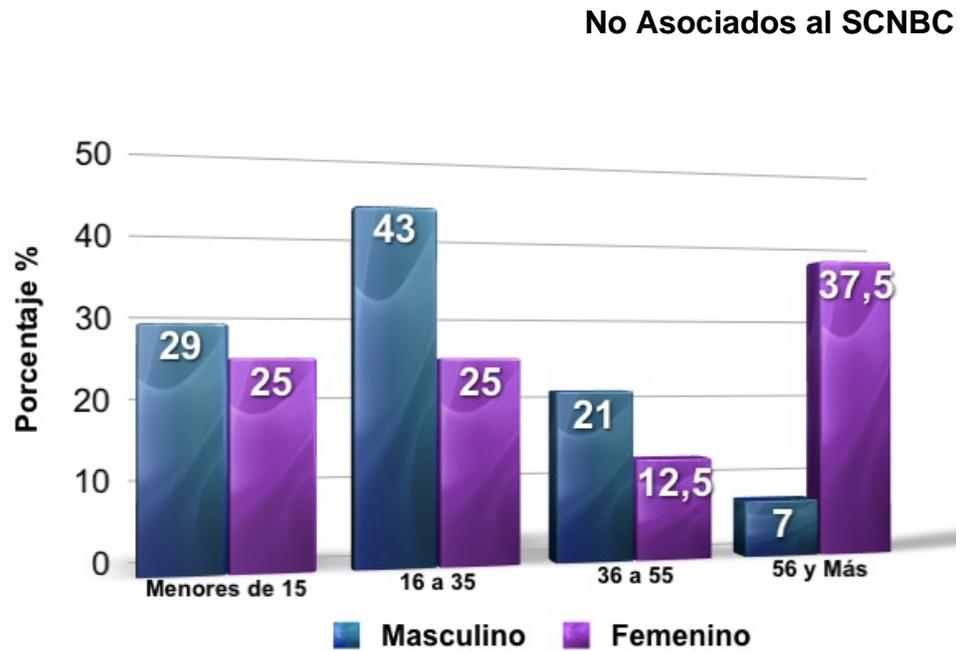
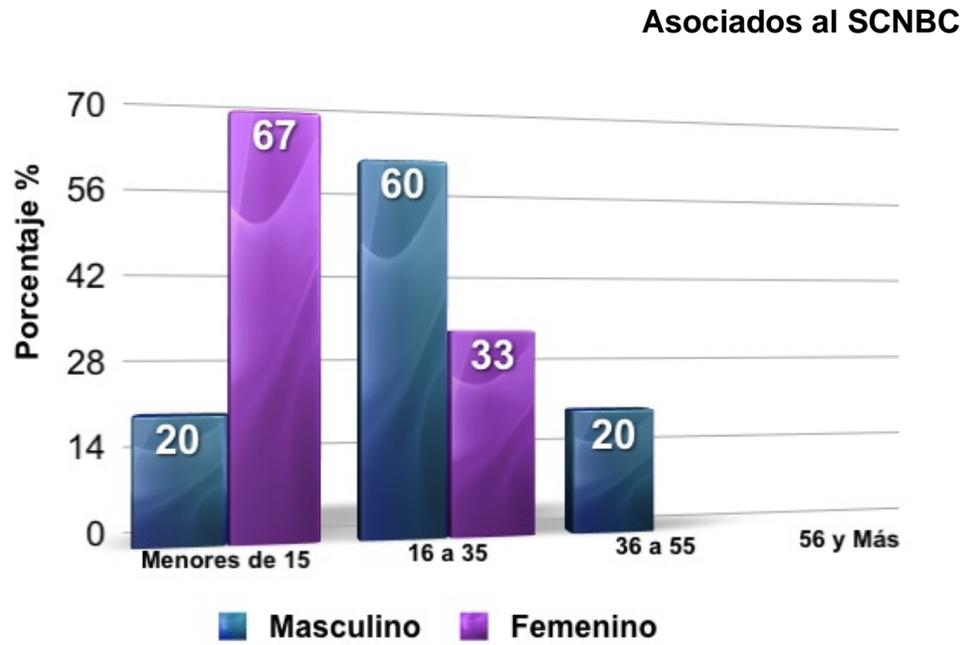
Fuente: Propia de la Investigación

## 10. Distribución del TOQQ, según la Asociación al SCNBC, al Género y a Grupos de Edad.

En la Figura N° 22, se puede observar que de los 30 casos estudiados se encontraron 8 casos asociados al SCNBC, mientras que 22 casos se presentaron en forma esporádica, de los 8 casos asociados al SCNBC, la mayor frecuencia de aparición se presentó en el género masculino con 5 casos (62,5%) en comparación con el género femenino en 3 casos (37,5%). El grupo de edad con el mayor número de casos se ubicó entre 16 a 35 años con 3 casos (75%) en el género masculino y sólo 1 caso (25%) en el femenino, seguido por los menores de 15 años con 2 casos (66,7%) en el género femenino y 1 caso en el género masculino (33,3%), luego de 36 a 55 años de edad se obtuvo solo 1 caso sindrómico masculino, mientras que en el grupo de 56 y más años no se presentaron casos asociados al SCNBC. En cuanto a los TOQQ esporádicos, se puede observar que 14/22 casos (63,6%) pertenecían al género masculino y 8/22 casos (36,4%) al género femenino, ubicándose la mayor frecuencia en las edades comprendidas de 16 a 35 años en el género masculino con 6 casos (75%) y 2 casos (25%) respectivamente en el género femenino, seguido por el

grupo de menores de 15 años con 4 casos (66,7%) masculino y 2 casos (33,3%) en femenino, mientras que en el grupo de edades comprendidas de 36 a 55 años se observaron solo 3 casos (75%) en género masculino y 1 caso (25%) femenino, por último en el grupo de edad de 56 y más años se presentaron casos esporádicos con mayor frecuencia en el género femenino con 3 casos (75%) y 1 caso masculino (25%).

FIGURA N°22  
 Distribución del TOQQ, según la Asociación al SCNBC, Género y Grupos de Edad



Fuente: Propia de la Investigación

## 11. Cambios Histológicos de TOQQ Asociados al SCNBC.

En las Tablas N° 2.1 y 2.2, se observó que los cambios histológicos como, presencia de superficie corrugada, capa basal hipercromática, separación epitelial y polarización de la basal se mostraron en el 100% de los casos esporádicos y asociados al SCNBC, mientras que en cuanto a otros cambios histológicos en los casos asociados al SCNBC, solo 4 casos correspondiente al 23,5% presentaron contenido luminal, en 7 casos equivalentes al 26,9% se evidenció la presencia de cambios coilocíticos, 3 casos correspondientes a un 18,8% presentaron quistes satélites, otros 3 casos representados por un 27,3% mostraron calcificaciones y por último en 3 casos igual al 23,1% se observó la presencia de nidos epiteliales.

TABLA N°2 Cambios Histológicos de TOQQ Asociados al SCNBC

Cambios Histopatológicos de TOQQ Asociados al SCNBC	Capa Basal Hiper cromática		Superficie Corrugada		Separación Epitelial		Polarización de la Basal	
	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %
Si	8	26,7	8	26,7	8	26,7	8	26,7
No	22	73,3	22	73,3	22	73,3	22	73,3
Total	30	100,0	30	100,0	30	100,0	30	100,0

Fuente: Propia de la Investigación

Asociados al SCNBC	Cambios Histopatológicos de TOQQ Asociados al SCNBC																								
	Contenido Luminal					Presencia de Coilocitos					Presencia de Quistes Satélites					Presencia de Calcificaciones					Presencia de Nidos Epiteliales				
	Si	%	No	%	Total	Si	%	No	%	Total	Si	%	No	%	Total	Si	%	No	%	Total	Si	%	No	%	Total
Si	4	23,5	4	30,8	8	7	26,9	1	25,0	8	3	18,8	5	35,7	8	3	27,3	5	26,3	8	3	23,1	5	29,4	8
No	13	76,5	9	69,2	22	19	73,1	3	75,0	22	13	81,2	9	64,3	22	8	72,7	14	73,7	22	10	76,9	12	70,6	22
Total	17	100,0	13	100,0	30	26	100,0	4	100,0	30	16	100,0	14	100,0	30	11	100,0	19	100,0	30	13	100,0	17	100,0	30

Fuente: Propia de la Investigación

12. Distribución del TOQQ asociado al SCNBC y presencia de Infiltrado Inflamatorio Crónico.

En la Tabla N°3, se evidenció que de los 30 casos estudiados (100%) se presentaron 8 casos (26,7%) asociados al SCNBC y 22 casos (73,3%) esporádicos. En cuanto al infiltrado inflamatorio denso se presentó en 12 casos de los

cuales la mayor frecuencia se obtuvo en los TOQQ esporádicos con 8 casos (66,7%) seguido por 4 asociados al SCNBC (33,3%), en cuanto al infiltrado inflamatorio moderado se observó en 12 casos, de los cuales 9 casos (75%) son esporádicos y 3 casos (25%) fueron sindrómicos, mientras que en cuanto al infiltrado inflamatorio leve se obtuvo solo 1 caso (50%) tanto para el TOQQ esporádico como para el asociado al SCNBC. En 4 de los casos no esporádicos no se encontró infiltrado inflamatorio.

TABLA N° 3 Distribución del TOQQ asociados al SCNBC y presencia de Infiltrado Inflamatorio Crónico.

Presencia de Componente Inflamatorio crónico	Asociación al Síndrome SCNBC		N° Total de Casos
	Si	No	
Denso	4 33,3%	8 66,7%	12 100,0%
Moderado	3 25,0%	9 75,0%	12 100,0%
Leve	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
No se presentó	0	4 100,0%	4 100,0%
Total	8 26,7%	22 73,3%	30 100,0%

Fuente: Propia de la Investigación

13. Distribución de los TOQQ Asociados al SCNBC según la Asociación Dentaria.

De los 30 casos estudiados, se encontró que 22 casos (73,3%) fueron esporádicos y que de estos 17 casos (70,8%) tenían asociación dentaria, seguido por 5 casos sin asociación dentaria, mientras que de 8 casos (26,7%) asociados al SCNBC, 7 (29,2%) presentaron asociación dentaria y 1 solo caso (16,7%) sin asociación.

TABLA N°4 Distribución de los TOQQ Asociados al SCNBC según la Asociación Dentaria

Asociación Dentaria	Asociación al SCNBC		N° Total de Casos
	Si	No	
Si	7 29,2%	17 70,8%	24 100,0%
No	1 16,7%	5 83,3%	6 100,0%
Total	8 26,7%	22 73,3%	30 100,0%

Fuente: Propia de la Investigación

#### 14. Distribución del TOQQ Asociados al SCNBC, según Grupos de Edad.

En la Tabla N° 5, se pudo observar que en 8 casos (26,7%) asociados al SCNBC la mayor frecuencia se ubicó en el grupo correspondiente de 16 a 35 años con 4 casos (33,3%), seguido por los menores de 15 años con una frecuencia de 3 casos (33,3%), 1 caso (20%) en el grupo de 36 a 55 años, mientras que en el grupo de 56 y mas años no se presentaron casos sindrómicos.

Al analizar a los casos esporádicos, la mayor frecuencia se obtuvo en el grupo de 16 a 35 años de edad con una frecuencia de 8 casos (66,7%) seguido por el grupo de menores de 15 años con una frecuencia de 6 casos (66,7%), mientras que en el grupo de 36 a 55 años se presentaron 4 casos (80%) y para el grupo de 56 y más años se evidenciaron 4 casos (100%).

TABLA N°5 Distribución del TOQQ Asociados al SCNBC, según Grupos de Edad

Asociación al Síndrome SCNBC	Grupos de Edad				N° Total de Casos
	Menores de 15	16 a 35	36 a 55	56 y Más	
Si	3 33,3%	4 33,3%	1 20,0%	0	8 26,7%
No	6 66,7%	8 66,7%	4 80,0%	4 100,0%	22 73,3%
Total	9 100,0%	12 100,0%	5 100,0%	4 100,0%	30 100%

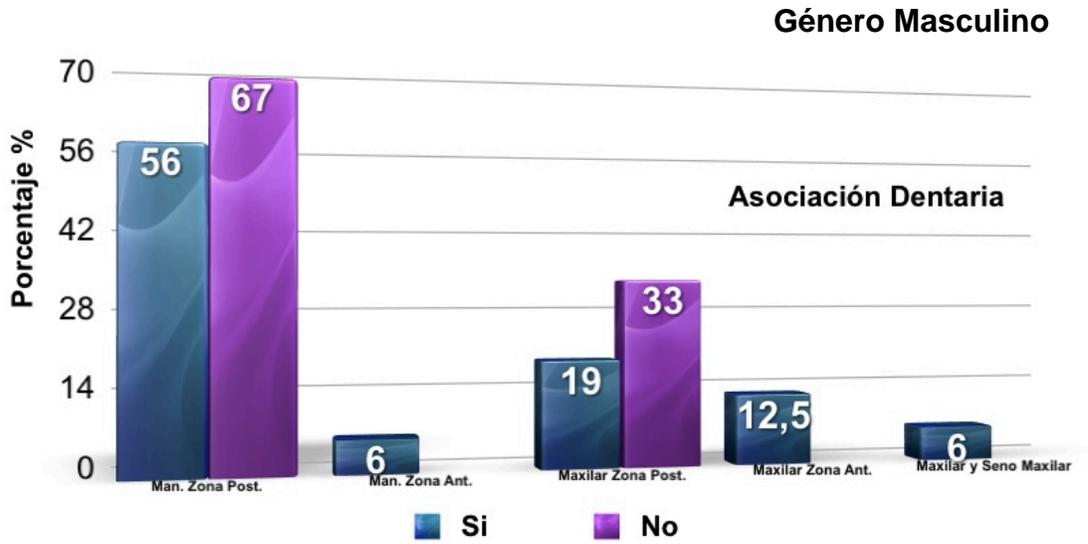
Fuente: Propia de la Investigación

15. Distribución de los TOQQ de acuerdo al género, asociación dentaria y localización anatómica.

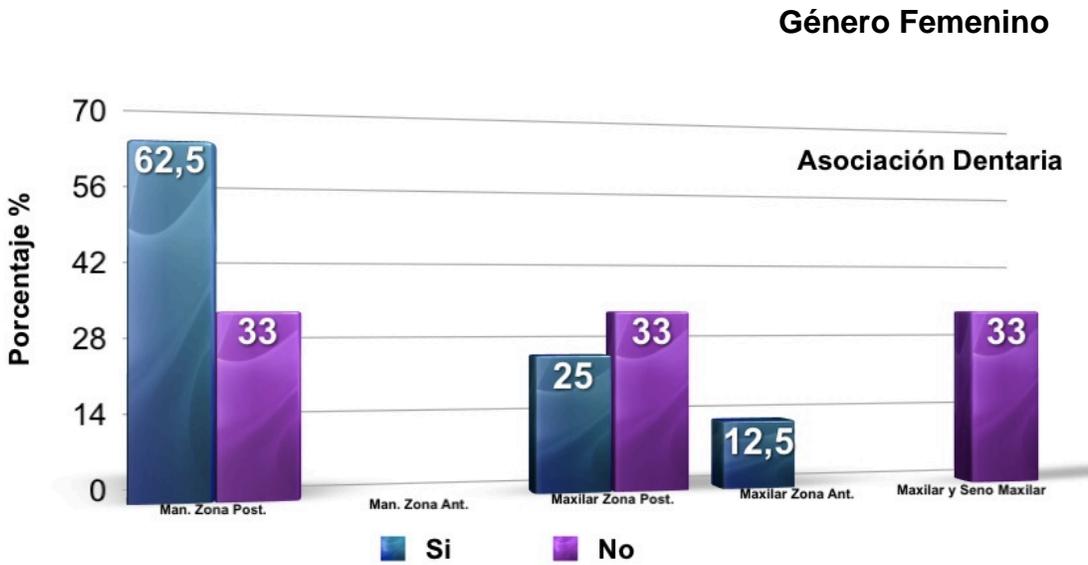
La Figura N° 23, representa la relación entre género, asociación dentaria y localización anatómica donde 19/30 casos se ubicaron en el género masculino con la mayor frecuencia de aparición de TOQQ en la zona posterior mandibular con 11/19 casos (57,9%), encontrándose 9 de estos casos (56,3%) asociados a estructuras dentarias y 2 casos (66,7%) no asociados, la segunda zona de mayor frecuencia de aparición para el género masculino fue la zona posterior del maxilar con 4/19 casos (21,1%) de los cuales 3

casos (18,8%) presentaron asociación dentaria y solo 1 caso (33,3%) no estuvo asociado, seguido por la zona anterior del maxilar con 2/19 casos (10,5%) y solo 1 caso (5,3%) tanto para la zona mandibular anterior como para la zona del seno maxilar. En cuanto al género femenino se obtuvieron 11/30 casos con la mayor frecuencia de aparición en la zona posterior de la mandíbula con 6/11 que representan 54,5%, de estos 5 casos (62,5%) se encontraron asociados a estructuras dentarias y solo 1 caso (33,3%) no asociado, seguido por la zona posterior del maxilar con 3/11 casos equivalente al 27,3%, de los cuales 2 de ellos (25%) presentaron asociación dentaria y solo 1 caso (33,3%) no la presentó, mientras que para la zona anterior del maxilar se obtuvo solo 1 caso (9,1%) y asociado a estructura dentaria, también 1 solo caso (9,1%) para la zona del seno maxilar pero sin asociación dentaria. En el género femenino no hubo casos localizados en la zona anterior de la mandíbula.

**FIGURA N°23**  
 Distribución de los TOQQ de acuerdo al género, asociación dentaria y localización anatómica



Fuente: Propia de la Investigación



Fuente: Propia de la Investigación

## 16. Distribución de TOQQ de acuerdo al Género, Asociación Dentaria y Grupos de Edad.

En la Tabla N°6, se pudo observar que 19/30 casos se ubicaron en el género masculino con la mayor frecuencia de aparición de TOQQ en el grupo de edad comprendido entre 16 a 35 años con 9/19 casos representando el 47,4%, encontrándose 8 de estos (50%) asociados a estructuras dentarias y solo 1 (33,3%) no presentó asociación, seguido por el grupo de menores de 15 años con 5/19 casos (26,3%) de los cuales se evidenció en 4 casos (25%) asociación dentaria y 1 solo caso (33,3%) no asociado, posteriormente el grupo de 36 a 55 años con 4/19 casos (21,1%), de los cuales 3 casos (18,8%) con asociación dentaria y solo 1 caso (33,3%) no asociado. En el grupo de 55 y mas años se obtuvo solo 1 caso (5,3%) el cual se presentó con asociación dentaria. En cuanto al género femenino se evidenció en 11/30 casos, con la mayor frecuencia de aparición en el grupo de menores de 15 años con 4/11 casos que representan el 36,4%, de estos se encontró que en 3 casos (37,5%) están asociados a estructura dentaria y solo 1 caso (33,3%) estaba no asociado, seguido por el grupo de edad comprendidas entre 16 y 35 años en 3/11 casos, representando el 27,3%, los cuales todos presentaron

asociación dentaria, mientras que para el grupo de 56 y mas años se observaron 3 casos (27,3%), de los cuales solo 1 caso (12,5%) en asociación dentaria y 2 casos (66,7%) sin asociación, sin embargo para el grupo de 36 a 55 años se observó solo 1 caso (9,1%) el cual presentó asociación dentaria.

TABLA 6 Distribución de TOQQ de acuerdo al Género, Asociación Dentaria y Grupos de Edad

Género	Grupos de Edad				N° Total de Casos		
	Menores de 15	16 a 35	36 a 55	56 y Más			
Masculino	Asociación Dentaria	Si	4 25,0%	8 50,0%	3 18,8%	1 6,3%	16 100,0%
		No	1 33,3%	1 33,3%	1 33,3%	0 ,0%	3 100,0%
	Total	5 26,3%	9 47,4%	4 21,1%	1 5,3%	19 100,0%	
Femenino	Asociación Dentaria	Si	3 37,5%	3 37,5%	1 12,5%	1 12,5%	8 100,0%
		No	1 33,3%	0 ,0%	0 ,0%	2 66,7%	3 100,0%
	Total	4 36,4%	3 27,3%	1 9,1%	3 27,3%	11 100,0%	

Fuente: Propia de la Investigación

17. Distribución de TOQQ de acuerdo al Aspecto Radiográfico y Grupos de Edad.

En la Tabla N° 7, se pudo observar el aspecto radiográfico unilocular en 24/30 casos, correspondiente al 80%; mientras que el aspecto multilocular se presentó en 6/30 casos equivalente al 20% de los TOQQ estudiados. De acuerdo al aspecto unilocular la mayor frecuencia se presentó en el grupo de edades comprendidas entre 16 a 35 años con 9/24 casos (30%), seguido por el grupo de menores de 15 años con 8/24 casos (26,7%), luego 4/24 casos (13,3%) en el grupo de 36 a 55 años y por último en 3/24 casos en el grupo de 56 y mas años. En relación al aspecto multilocular la mayor frecuencia se ubicó en el grupo de 16 a 35 años con 3/6 casos (10%) seguido por 1 solo caso (3,3%) para cada uno de los tres grupos restantes.

TABLA 7 Distribución de TOQQ de acuerdo al Aspecto Radiográfico y Grupos de Edad

Aspecto Radiográfico	Grupos de Edad				N° Total de casos
	Menores de 15	16 a 35	36 a 55	56 y Más	
Unilocular	8 26,7%	9 30,0%	4 13,3%	3 10,0%	24 80,0%
Multilocular	1 3,3%	3 10,0%	1 3,3%	1 3,3%	6 20,0%
<b>Total</b>	9 30,0%	12 40,0%	5 16,7%	4 13,3%	30 100,0%

Fuente: Propia de la Investigación

## 18. Distribución de TOQQ, según Localización Anatómica y Grupos de Edad.

En la Tabla N° 8, se pudo analizar que 17/30 casos se encontraron en la zona posterior de la mandíbula representando el 56,7%, con mayor frecuencia de estos ubicada en el grupo de edades comprendidas entre 16 y 35 años con 6/17 casos (20%), seguido por el grupo de menores de 15 años con 5 casos (16,7%), luego 3 casos (10%) tanto para el grupo de 36 a 55 años como para el de 56 y más años, mientras que en la zona posterior del maxilar se encontraron 7/30 casos correspondientes al 23,3% distribuyéndose estos en 4 casos (13,3%) en el grupo de menores de 15 años y seguido por 3 casos (10%) en el grupo de edades entre 16 y 35 años. En cuanto a la ubicación en la zona anterior del maxilar se evidenciaron 3/30 casos equivalente al 10%, los cuales se ubicaron en el grupo de 16 a 35 años, en la zona de seno maxilar se presentaron 2/30 casos correspondientes al 6,7% divididos en 1 caso (3,3%) tanto para el grupo de 36 a 55 años como para el grupo de 55 y más años. Por último la zona de menor frecuencia de aparición para el TOQQ, fue la zona anterior de la mandíbula con solo 1/30 caso (3,3%) el cual se ubicó en el grupo de edades correspondientes entre 36 y 55 años.

TABLA N°8 Distribución de TOQQ, según Localización Anatómica y Grupos de Edad

Localización Anatómica		Grupos de Edad				N° Total de Casos
		Menores de 15	16 a 35	36 a 55	56 y Más	
Localización Anatómica	Mandíbula Zona Posterior	5	6	3	3	17
		16,7%	20,0%	10,0%	10,0%	56,7%
	Mandíbula Zona Anterior	0	0	1	0	1
				3,3%		3,3%
	Maxilar Zona Posterior	4	3	0	0	7
	13,3%	10,0%			23,3%	
	Maxilar Zona Anterior(Premolares y Caninos)	0	3	0	0	3
			10,0%			10,0%
	Maxilar y Seno Maxilar	0	0	1	1	2
				3,3%	3,3%	6,7%
Total		9	12	5	4	30
		30,0%	40,0%	16,7%	13,3%	100,0%

Fuente: propia de la Investigación

19. Distribución de la Inmunoreacción de los Marcadores de acuerdo a la Localización Anatómica en TOQQ.

La Tabla N° 9 representa la inmunoreactividad de los marcadores y la localización anatómica de los casos estudiados pudiendo evidenciarse que 18/30 casos estuvieron ubicados en mandíbula, se estos 13/18 se mostraron negativos para el gen PATCHED mientras que 5/18 fueron positivos para este marcador, observandose en cuanto a la intensidad que 4 casos presentaron células debilmente

marcadas y solo 1 caso con células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión se observaron 2 casos con escasas células marcadas y 3 casos con todas las células marcadas. En los 12/30 casos ubicados en maxilar, 7/12 casos se mostraron negativos para el gen PATCHED, y 5/12 casos fueron positivos. En cuanto a la intensidad 3 de estos mostraron células debilmente marcadas y 2 casos células moderadamente marcadas; mientras que en cuanto a la extensión 2 casos mostraron escasas células marcadas y 3 casos con más o menos el 50% de células marcadas.

Para el marcador PCNA, de los 18 casos en mandibula 2 casos fueron negativos para este marcador, en cuanto a la intensidad 3 casos presentaron células debilmente marcadas, 5 casos células moderadamente marcadas y 8 casos células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 5 casos con escasas células marcadas, 6 casos con más o menos el 50% de células marcadas y 5 casos con todas las células marcadas. De los 12 casos ubicados en el maxilar, en cuanto a la intensidad se observaron 2 casos con células débilmente marcadas, 4 casos con células moderadamente marcadas y 6 casos con células fuertemente marcadas y en cuanto a la

extensión del marcaje 4 casos con escasas células marcadas, 3 casos con más o menos el 50% de células marcadas y 5 casos con todas las células marcadas.

En cuanto a la expresión de la molécula Ki-67, de los 18 casos localizados en mandíbula y de acuerdo a la intensidad 1 caso presento células moderadamente marcadas y 13 casos células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 1 caso mostró escasas células marcadas, 9 casos más o menos el 50% de células marcadas y 4 casos todas la células marcadas. Cuatro casos se mostraron negativos para este marcador. Por otra parte de los casos ubicados en el maxilar y de acuerdo a la intensidad se encontraron 1 caso con células debilmente marcadas, 3 casos con células moderadamente marcadas y 7 casos con células fuertemente marcadas, de acuerdo a la extensión 1 caso presentó escasas células marcadas, 4 casos más o menos el 50% de células marcadas y 6 casos todas las células marcadas, 1 caso se mostró negativo para Ki-67.

Para el oncogen p53, 12/18 casos en mandíbula no presentaron expresión para este marcador, en cuanto a la

intensidad en 2 casos se evidenció células debilmente marcadas, 2 casos células moderadamente marcadas y 2 casos células fuertemente marcadas, de acuerdo a la extensión se observó que 2 casos presentaron escasas células marcadas, 3 casos más o menos el 50% de células marcadas y 1 caso con todas las células marcadas. En los casos maxilares, se observó en intensidad que en 3 casos hubo células debilmente marcadas, 1 caso células moderadamente marcadas y 1 caso con células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 1 caso con escasas células marcadas, 3 casos con más o menos el 50% de células marcadas y 1 caso con todas las células marcadas, 7 casos fueron negativos para la expresión de p53.

El relación al bcl-2, de los 18 casos de TOQQ ubicados en mandibula, de acuerdo a la intensidad 5 casos con células debilmente marcadas, 8 casos con células moderadamente marcadas y 3 casos con células fuertemente marcadas, para la extensión se observó 3 casos con escasas células marcadas, 5 casos con más o menos el 50% de células marcadas y 8 casos con todas las células marcadas, 2 no presentaron inmunoreacción a este marcador. En los casos ubicados en el

maxilar, de acuerdo a la intensidad se encontraron 3 casos con células debilmente marcadas, 1 caso con células moderadamente marcadas y 5 casos con células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión se observó 1 caso con escasas células marcadas, 3 casos con más o menos el 50% de células marcadas y 5 casos con todas las células marcadas, se evidenciaron 3 casos negativos para bcl-2.

Para el oncogen p21 se pudo observar que en 18/30 casos ubicados en mandibula, en cuanto a la intensidad 1 caso con células debilmente marcadas, 8 casos con células moderadamente marcadas y 1 caso con células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión se observaron 6 casos con más o menos 50% de células marcadas y 4 casos con todas las células marcadas, 8/18 se mostraron negativos. En cuanto a los casos ubicados en el maxilar, en cuanto a la intensidad 4 casos con células debilmente marcadas, 2 casos con células moderadamente marcadas y 3 casos con células fuertemente marcadas, y de acuerdo a su extensión se observaron 2 casos con escasas células marcadas, 5 casos con más o menos el 50% de células marcadas y 2 casos con todas las células marcadas, 3/12 fueron negativos.

En cuanto a la expresión de la Calretinina, de los 18 casos ubicados en mandíbula, de acuerdo a la intensidad 4 casos con células debilmente marcadas, 4 casos presentaron células moderadamente marcadas y solo 1 caso células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 3 casos presentaron escasas células marcadas, 1 caso con más o menos el 50% de células marcadas y 5 casos todas la células marcadas, 9 casos fueron negativos. En el maxilar, en intensidad se encontraron 5 casos con células debilmente marcadas y 1 caso con células fuertemente marcadas, de acuerdo a la extensión 2 casos con escasas células marcadas, 3 casos con más o menos el 50% de células marcadas y solo 1 caso con todas las células marcadas, 6 casos fueron negativos para Calretinina.

TABLA N°9 Distribución de la Inmunoreacción de los Marcadores de acuerdo a la Localización Anatómica de TOQQ estudiados

M A R C A D O R E S																
Localización Anatómica	PATCHED				PCNA				Ki 67				p53			
	Intensidad		Extensión		Intensidad		Extensión		Intensidad		Extensión		Intensidad		Extensión	
	Marcaje	fi	Marcaje	fi	Marcaje	fi	Marcaje	fi	Marcaje	fi	Marcaje	fi	Marcaje	fi	Marcaje	fi
Mandibula	0	13	0	13	0	2	0	2	0	4	0	4	0	12	0	12
	1	4	1	2	1	3	1	5	1	0	1	1	1	2	1	2
	2	0	0	0	2	5	2	6	2	1	2	9	2	2	2	3
	3	1	2	3	3	8	3	5	3	13	3	4	3	2	3	1
		18		18		18		18		18		18		18		18
Maxilar	0	7	0	7	0	0	0	0	0	1	0	1	0	7	0	7
	1	3	1	2	1	2	1	4	1	1	1	1	1	3	1	1
	2	2	2	3	2	4	2	3	2	3	2	4	2	1	2	3
	3	0	3	0	3	6	3	5	3	7	3	6	2	1	3	1
		12		12		12		12		12		12		12		12
Bcl-2				p21				Calretinina								
Mandibula	0	2	0	2	0	8	0	8	0	9	0	9				
	1	5	1	3	1	1	1	0	1	4	1	3				
	2	8	2	5	2	8	2	6	2	4	2	1				
	3	3	3	8	3	1	3	4	3	1	3	5				
		18		18		18		18		18		18				
Maxilar	0	3	0	3	0	3	0	3	0	6	0	6				
	1	3	1	1	1	4	1	2	1	5	1	2				
	2	1	2	3	2	2	2	5	2	0	2	3				
	3	5	3	5	3	3	3	2	3	1	3	1				
		12		12		12		12		12		12				

Fuente: Propia de la Investigación

1/ Expresión de los Marcadores:

Intensidad: 0: No hubo marcaje; 1: "+" Células debilmente marcadas; 2: "++" Células moderadamente marcadas; 3: "+++ " Células fuertemente marcadas

Extensión: 0: No hubo marcaje; 1: "+" Escasas Células marcadas; 2: "++" Más o menos el 50% de las Células marcadas; 3: "+++ " Todas las Células marcadas

fi: Número de casos

## 20. Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores Estudiados de acuerdo a la Localización Anatómica de TOQQ.

La Tabla N° 10 representa la expresión de los marcadores de acuerdo a la localización anatómica de los casos estudiados, se pudo observar que para la expresión del Gen PATCHED se encontraron en mandíbula 5/18 casos positivos (27,8%) y 13/18 casos negativos (72,2%) y en el maxilar 5/12 casos positivos (41,7%) y 7/12 casos negativos (58,3%). En cuanto a la molécula PCNA se encontraron en mandíbula 16/18 casos positivos (88,9%) y 2/18 casos negativos (11,1%), en maxilar los 12 casos fueron positivos. En cuanto a Ki-67 se encontraron en mandíbula 14/18 casos positivos (77,8%) y 4/18 casos negativos (22,2%) y en el maxilar 11/12 casos positivos (91,7%) y 1/12 casos negativos (8,3%). Para p53 se encontraron en mandíbula 12/18 casos negativos (66,6%) y 6/18 casos positivos (33,4%), y en maxilar 5/12 casos negativos (41,7%) y 7/12 casos positivos (58,3%). Para el marcador bcl-2 se observaron en mandíbula 16/18 casos positivos (88,9%) y 2/18 casos negativos (11,1%) y en maxilar 9/12 casos positivos (75%) y 3/12 casos negativos (25%). Para p21 se hallaron en mandíbula 10/18 casos positivos (56,6%) y 8/18 casos negativos (44,4%) y para el

maxilar 9/12 casos positivos (75%) y 3/12 casos negativos (25%). En cuanto a la Calretinina se encontraron en mandíbula 9/18 casos positivos (50%) y 9/18 casos negativos (50%) y en maxilar 6/12 casos positivos (50%) y 6/12 casos negativos (50%).

TABLA N°10 Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores Estudiados de acuerdo a la Localización Anatómica de TOQQ

Localización Anatómica	MARCADORES1/																							
	PATCHED				PCNA				Ki 67				p53											
	Intensidad		Extensión		Intensidad		Extensión		Intensidad		Extensión		Intensidad		Extensión									
Marcaje	fi	%	Marcaje	fi	%	Marcaje	fi	%	Marcaje	fi	%	Marcaje	fi	%	Marcaje	fi	%							
Mandibula	0	13	72,2	0	13	72,2	0	2	11,1	0	2	11,1	0	4	22,2	0	4	22,2	0	12	66,6	0	12	66,6
	1	5	27,8	1	5	27,8	1	16	88,9	1	16	88,9	1	14	77,8	1	14	77,8	1	6	33,4	1	6	33,4
		18	100,0		18	100,0		18	100,0		18	100,0		18	100,0		18	100,0		18	100,0		18	100,0
Maxilar	0	7	58,3	0	7	58,3	0	0	0	0	0	0	0	1	8,3	0	1	8,3	0	5	58,3	0	5	58,3
	1	5	41,7	1	5	41,7	1	12	100,0	1	12	100,0	1	11	91,7	1	11	91,7	1	7	41,7	1	7	41,7
		12	100,0		12	100,0		12	100,0		12	100,0		12	100,0		12	100,0		12	100,0		12	100,0
-----																								
	Bcl-2				p-21				Calretinina															
Mandibula	0	2	11,1	0	2	11,1	0	8	44,4	0	8	44,4	0	9	50,0	0	9	50,0						
	1	16	88,9	1	16	88,9	1	10	55,6	1	10	55,6	1	9	50,0	1	9	50,0						
Maxilar	0	3	25,0	0	3	25,0	0	3	25,0	0	3	25,0	0	6	50,0	0	6	50,0						
	1	9	75,0	1	9	75,0	1	9	75,0	1	9	75,0	1	6	50,0	1	6	50,0						

Fuente: Propia de la Investigación

Resultado del Marcaje: 0:Negativo; 1: positivo

fi: Número de Casos

## 21. Distribución de la Localización de la Inmunotinción de los Marcadores en el TOQQ de acuerdo a los Grupos de Edad.

En la Tabla N° 11, se pudo evidenciar que la mayor frecuencia del marcaje para el gen PATCHED se ubicó en el grupo de edad de 16 a 35 años en 12/30 casos correspondiente al 40% de los casos estudiados, de los cuales 4/12 casos (33,3%) mostraron su marcaje en la capa basal, solo 1/12 de los casos (8,3%) en basal y parabasal, y en 7/12 casos (58,3%) no se observó marcaje, el grupo de menores de 15 años presentó 9/30 casos equivalente al 30% de los casos en estudio, donde se observó que 3/9 casos (33,3%) expresó positividad solo en la capa basal, en 1/9 caso (11,1%) en las capas basal y parabasal, y 5/9 casos (55,6%) no presentaron marcaje, mientras que en el grupo de edad comprendida de 36 a 55 años se encontraron 5/30 casos representados por el 16,7% siendo estos negativos para el Gen PATCHED, a diferencia del grupo de 56 y mas años donde se observaron 4/30 casos correspondiente al 13,3% de los casos estudiados donde en 3/4 casos (75%) se mostraron negativos para este marcador y solo 1/4 casos (25%) presentó marcaje en la capa de células basales.

El marcador PCNA mostró su mayor inmunopositividad para el grupo de edades comprendidas entre 16 y 35 años con 12/30 casos representando el 40%, donde 6/12 casos (20%) mostraron su expresión en la capa basal, 3/12 casos (10%) en las capas basal y parabasal, 2/12 de los casos (6,7%) en las capas basal, suprabasal y parabasal; mientras que 1/12 casos (3,3%) fue negativo, para el grupo de menores de 15 años se presentaron 9/30 casos representando el 30% de los casos estudiados, donde 7/9 casos (23,3%) demostraron inmunoreacción en la capa basal y solo 1/9 casos (3,3%) en las capas basal y parabasal como también en conjunto para las capas basal, suprabasal y parabasal, para el grupo de edades comprendidas de 36 a 55 años se observó 5/30 casos correspondiente al 16,7% de los casos estudiados donde los 5 casos fueron positivos en la capa basal, mientras que para el grupo de 56 y más años se presentaron 4/30 casos representando el 13,3% de los casos estudiados distribuyendose 1 caso (3,3%) para cada una de las localizaciones estudiadas.

En cuanto al marcador Ki-67, se obtuvo la misma frecuencia de distribución de acuerdo a los grupos de edad

que en el PCNA pero variando la localización de su marcaje, para el grupo de edades comprendidas entre 16 y 35 años el marcaje se ubicó en la capa basal con 5/12 casos (16,7%), seguido por 4 casos (13,3%) en la basal y parabasal, 1 caso (3,3%) para basal, suprabasal y parabasal y 2 casos (6,7%) donde no hubo marcaje, para el grupo de menores de 15 años el mayor marcaje se obtuvo con 3/9 casos (10%) en la basal, suprabasal y parabasal, seguido por 2/9 casos (6,7%) tanto para basal como para basal y parabasal, al igual que 2/9 casos (6,7%) donde no hubo marcaje, en cuanto al grupo de 36 a 55 años 3/5 casos (10%) mostraron su inmunopositividad en la capa basal y parabasal y 2/5 casos (6,7%) solo en la basal, mientras que el grupo de 56 y más años mostró su marcaje en 2/4 casos (6,7%) en la capa basal y parabasal, solo 1/4 casos (3,3%) para suprabasal y también 1 caso (3,3%) donde no hubo marcaje.

En cuanto al oncogen p53 se evidenció inmunopositividad localizada en la capa basal en 10/30 casos representando por el 33,3%, encontrándose la mayor frecuencia de inmunopositividad estos en el grupo de edad comprendido entre 16 y 35 años con 6/10 casos (20%), seguido por el grupo

de 56 y más años con 2/10 casos (6,7%) y solo 1/30 casos (3,3%) tanto para el grupo de menores de 15 años como en el grupo de 36 a 55 años, mientras que solo 1/30 casos correspondiente al 3,3% en las capas basal y parabasal se ubicó en el grupo de menores de 15 años, para el resto de los casos específicamente un 19/30 (63,3%) fueron negativos.

Al analizar la proteína bcl-2, la mayor frecuencia de marcaje se obtuvo en las capas basal, suprabasal y parabasal con 7/30 casos representado el 23,3%, distribuidos 2/7 casos (6,7%) para cada uno de los primeros 3 grupos de edad, mientras que para el último grupo que corresponde a 56 y más años solo se observó expresión en 1/7 casos (3,3%). En cuanto a la localización en las capas basal y suprabasal de la inmunoreacción se encontraron 5/30 casos (16,7%), donde 3/5 casos (10%) pertenecen al grupo de edad comprendida entre 16 a 35 años, y solo 1/5 casos (3,3%) para los menores de 15 años al igual que para el grupo de 36 a 55 años. Y no hubo marcaje para el cuarto grupo en esta localización, se obtuvo 1/30 casos correspondiente al 3,3% tanto para la localización suprabasal ubicado en el cuarto grupo de edad, como para la

basal y parabaasal también en el cuarto grupo de edad y por último 6/30 casos representado por el 20% no hubo marcaje.

En cuanto al marcador p21, la mayor frecuencia de marcaje se obtuvo en la capa basal con 9/30 casos que representan el 30%, de los cuales 6/9 casos (20%) corresponden al grupo etario entre 16 y 35 años, seguido por 2/9 casos (6,7%) en el grupo de 56 y más años y solo 1/9 casos (3,3%) en los menores de 15 años, mientras que 5/30 casos equivalente a 16,7% se presentaron tanto para basal y parabaasal como en la parabaasal y 11/30 casos representado por el 36,7% mostraron negatividad para este marcador.

En cuanto a la expresión del marcador Calretinina, se observó que en 8/30 casos correspondiente a 26,7% de los TOQQ estudiados estuvo ubicada dicha inmunoreactividad en la capa basal en 5/8 casos (16,7%) en el grupo de 16 a 35 años, seguido por 2/8 casos (6,7%) en los menores de 15 años y solo 1 caso (3,3%) en el grupo de 56 y más años, mientras que 5/30 casos equivalente al 16,7% de los TOQQ presentó su marcaje en las capas basal y parabaasal en 2/5 casos (6,7%)

distribuidos en el segundo y tercer grupo de edad y en 1/5 casos (3,3%) en el grupo de los menores de 15 años, se evidenciaron 2/30 casos correspondiente a 6,7% con marcaje en las capas basal, suprabasal y parabasal que se ubicaron en el primer grupo de edad y 15/30 casos equivalente al 50% se observaron negativos para calretinina.

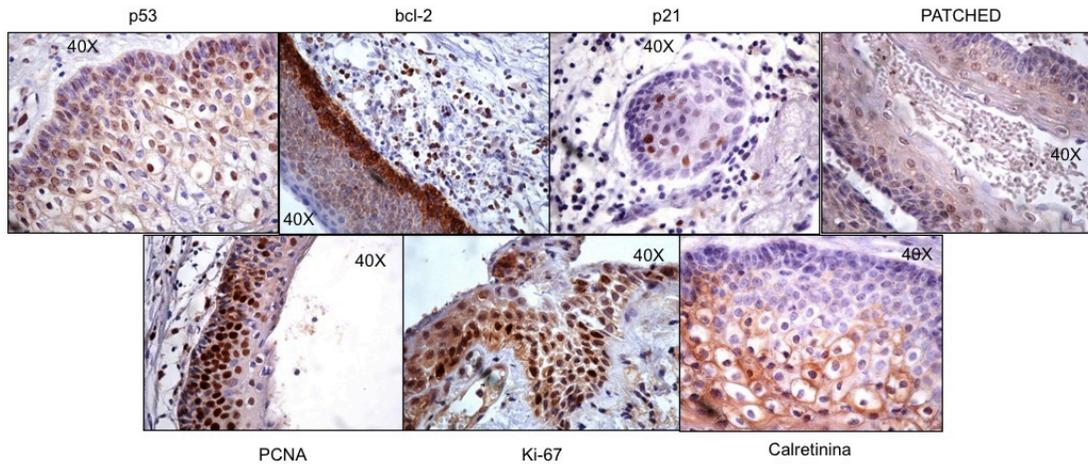
TABLA N°11 Distribución de la Localización de la Inmunotinción de los Marcadores en el TOQQ de acuerdo a los Grupos de Edad

Marcador / Localización Epitelial	Grupos de Edad				N° de Casos	%
	1	2	3	4		
<b>PATCHED</b>						
Basal	3	4	0	1	8	26,7
Basal y Parabasal	1	1	0	0	2	6,7
No Hubo Marcaje	5	7	5	3	20	66,7
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>PCNA</b>						
Basal	7	6	5	1	19	63,3
Basal y Parabasal	1	3	0	1	5	16,7
Basal, Suprabasal y Parabasal	1	2	0	1	4	13,3
No Hubo Marcaje	0	1	0	1	2	6,7
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>k67</b>						
Basal	2	5	2	0	9	30,0
Basal y Parabasal	2	4	3	2	11	36,7
Basal, Suprabasal y Parabasal	3	1	0	0	4	13,3
Suprabasal	0	0	0	1	1	3,3
No Hubo Marcaje	2	2	0	1	5	16,7
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>p53</b>						
Basal	1	6	1	2	10	33,3
Basal y Parabasal	1	0	0	0	1	3,3
No Hubo Marcaje	7	6	4	2	19	63,3
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>Bcl-2</b>						
Basal	5	3	1	1	10	33,3
Basal y Parabasal	0	0	0	1	1	3,3
Basal, Suprabasal y Parabasal	2	2	2	1	7	23,3
Suprabasal	0	0	0	1	1	3,3
Basal y Suprabasal	1	3	1	0	5	16,7
No Hubo Marcaje	1	4	1	0	6	20,1
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>p-21</b>						
Basal	1	6	0	2	9	30,0
Basal y Parabasal	4	1	0	0	5	16,7
Parabasal	2	1	2	0	5	16,7
No Hubo Marcaje	2	4	3	2	11	36,6
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>Calretinina</b>						
Basal	2	5	0	1	8	26,7
Basal y Parabasal	1	2	2	0	5	16,7
Basal, Suprabasal y Parabasal	2	0	0	0	2	6,6
No Hubo Marcaje	4	5	3	3	15	50,0
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Propia de la Investigación

1/ Grupo de Edad: 1: Menores de 15; 2: De 16 a 35; 3: De 35 a 55 y 4: De 56 y Más

**FIGURA N°24**  
**Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores en TOQQ**



**22. Distribución de la Expresión de los Marcadores en TOQQ Asociados al SCNBC.**

En la Tabla N° 12.1, se pudo observar que para el Gen PATCHED se mostró positividad en 2/8 casos representando el 25% de los TOQQ asociados al SCNBC, de los cuales en cuanto a la intensidad 1/2 casos (12,5%) con células debilmente marcadas y otro caso con células moderadamente marcadas, y en cuanto a la extensión 1/2 casos (12,5%) con escasas células marcadas y el otro caso con más o menos el 50% de células marcadas, también se observó que 8/22 casos esporádicos mostraron positividad para este gen, distribuyendose en cuanto a la intensidad 6/8 casos (27,4%) con células débilmente marcadas y 1/8 caso (4,5%) con células moderadamente marcadas al igual que otro caso con células

fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 5/8 casos (22,7%) con escasas células marcadas, 2/8 casos (9,1%) con más o menos el 50% de células marcadas y 1/8 caso (4,6%) con todas las células marcadas.

Para el marcador PCNA los 8 casos sindrómicos se mostraron positivos correspondiente al 100% de los mismos, distribuyéndose en cuanto a la intensidad del inmunomarcaje en 3/8 casos (37,5%) con células moderadamente marcadas y 5/8 casos (62,5%) con células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 2/8 casos (25%) con escasas células marcadas, 3/8 casos (37,5%) con más o menos el 50% de células marcadas y 3/8 casos (37,5%) con todas las células marcadas, mientras que 20/22 casos esporádicos fueron positivos para PCNA equivalente al 90,9% de los casos, donde de acuerdo a su intensidad 5/20 casos (22,7%) mostraron células debilmente marcadas, 6/20 casos (27,3%) células moderadamente marcadas y 9/20 casos (40,9%) células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 7/20 casos (31,8%) con escasas células marcadas, 6/20 casos (27,3%) con más o menos el 50% de células marcadas y en 7/20 casos (31,8%) con todas las células fuertemente marcadas.

Para la molécula Ki-67 se observó que 5/8 casos fueron positivos, representando el 62,5% de los TOQQ asociados al SCNBC, ubicandose de acuerdo a su intensidad 1/5 casos (12,5%) con células debilmente marcadas y 4/5 casos (50%) con células fuertemente marcadas, de acuerdo a la extensión 1/5 casos (12,5%) con escasas células marcadas, 1/5 casos (12,5%) con más o menos el 50% de células marcadas y 3/5 casos (37,5%) con todas las células marcadas, para los casos esporádicos se notó expresión en 20/22 casos equivalente al 90,9% de los mismos, revelando la intensidad en 4/20 casos (18,2%) con células moderadamente marcadas y 16/20 casos (72,4%) con células fuertemente marcadas, de acuerdo a la extensión en 1/20 casos (4,5%) presentó escasas células marcadas, 12/20 casos (54,5%) más o menos el 50% de células marcadas y 7/20 casos (31,8%) todas las células marcadas.

En cuanto al oncogen p53 se observaron 3/8 casos positivos correspondiente al 37,5% de los TOQQ asociados al SCNBC, que de acuerdo a la intensidad 1/3 casos (12,5%) presentó células debilmente marcadas y 2/3 casos (25%) células fuertemente marcadas, en extensión se notó que en 1/3

casos (12,5%) mostró escasas células marcadas y 2/3 casos (25%) más o menos el 50% de células marcadas, de los casos esporádicos 8/22 casos equivalente al 36,4% mostró positividad para p53, encontrándose de acuerdo a su intensidad 4/8 casos (18,2%) con células debilmente marcadas, 3/8 casos (13,7%) con células moderadamente marcadas y 1/8 casos (4,5%) con células fuertemente marcadas, en extensión se observó 2/8 casos (9,1%) con escasas células marcadas, 4/8 casos (18,2%) con más o menos el 50% de células marcadas y 2/8 casos (9,1%) con todas las células marcadas.

TABLA N°12.1 Distribución de la Expresión de los Marcadores en TOQQ Asociados al SCNBC

Inmunopositividad del Marcador		Relación con el Síndrome				Total	%
		Si	%	No	%		
<b>PATCHED</b>							
Intensidad	-	6	75,0	14	63,6	20	66,7
	+	1	12,5	6	27,4	7	23,3
	++	1	12,5	1	4,5	2	6,7
	+++	0	0,0	1	4,5	1	3,3
	<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>
Extensión	-	6	75,0	14	63,6	20	66,7
	+	1	12,5	5	22,7	6	20,0
	++	1	12,5	2	9,1	3	10,0
	+++	0	0,0	1	4,6	1	3,3
	<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>
<b>PCNA</b>							
Intensidad	-	0	0,0	2	9,1	2	6,7
	+	0	0,0	5	22,7	5	16,7
	++	3	37,5	6	27,3	9	30,0
	+++	5	62,5	9	40,9	14	46,6
	<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>
Extensión	-	0	0,0	2	9,1	2	6,7
	+	2	25,0	7	31,8	9	30,0
	++	3	37,5	6	27,3	9	30,0
	+++	3	37,5	7	31,8	10	33,3
	<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>
<b>ki67</b>							
Intensidad	-	3	37,5	2	9,1	5	16,7
	+	1	12,5	0	0,0	1	3,3
	++	0	0,0	4	18,2	4	13,3
	+++	4	50,0	16	72,7	20	66,7
	<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>
Extensión	-	3	37,5	2	9,2	5	16,7
	+	1	12,5	1	4,5	2	6,7
	++	1	12,5	12	54,5	13	43,3
	+++	3	37,5	7	31,8	10	33,3
	<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>
<b>p53</b>							
Intensidad	-	5	62,5	14	63,6	19	63,3
	+	1	12,5	4	18,2	5	16,7
	++	0	0,0	3	13,7	3	10,0
	+++	2	25,0	1	4,5	3	10,0
	<b>Total</b>		<b>8</b>		<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>
Extensión	-	5	62,5	14	63,6	19	63,3
	+	1	12,5	2	9,1	3	10,0
	++	2	25,0	4	18,2	6	20,0
	+++	0	0,0	2	9,1	2	6,7
	<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>

Fuente: Propia de la Investigación

**Intensidad del Marcador:** -: Negativo; +: Célula debilmente marcada; ++: Células moderadamente marcadas; +++: Células fuertemente marcadas.

**Extensión del Marcador:** -: Negativo; +: Escasas células marcadas; ++: Más o menos el 50% de las células marcadas; +++: Todas las células marcadas.

En la Tabla 12.2, se observó que para la proteína bcl-2 se mostraron 6/8 casos positivos correspondiente al 75% de los TOQQ asociados al SCNBC, de acuerdo a la intensidad se evidenciaron 1/6 casos (12,5%) con células debilmente marcadas, 1/6 casos (12,5%) con células moderadamente marcadas y 4/6 casos (50%) con células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión de inmunotinción 1/6 casos (12,5%) con escasas células marcadas, 1/6 casos (12,5%) con más o menos el 50% de células marcadas y 4/6 casos (50%) con todas las células marcadas, en cuanto a los TOQQ esporádicos se mostraron positivos para bcl-2 19/22 casos estudiados, donde la intensidad se distribuyó en 7/19 casos (31,8%) con células debilmente marcadas, en 8/19 casos (36,4%) con células moderadamente marcadas, en 4/19 casos (18,4%) con células fuertemente marcadas, de acuerdo a la extensión 3/19 casos (13,6%) con escasas células marcadas, 7/19 casos (31,9%) con más o menos el 50% de células marcadas y 9/19 casos (40,9%) con todas las células marcadas.

Al estudiar la expresión del oncogen p21 se encontraron 5/8 casos positivos correspondiente al 62,5% de los TOQQ

asociados al SCNBC, de acuerdo a la intensidad se observaron 1/5 casos (12,5%) con células debilmente marcadas, 3/5 casos (37,5%) con células moderadamente marcadas y 1/5 casos (12,5%) con células fuertemente marcadas, en cuanto a la extensión 1/5 casos (12,5%) con escasas células marcadas, 3/5 casos (37,5%) con más o menos el 50% de células marcadas y 1/5 casos (12,5%) con todas las células marcadas, en relación a los TOQQ esporádicos se mostraron positivos para p21 14/22 casos estudiados, donde la intensidad se distribuyó 4/14 casos (18,2%) con células debilmente marcadas, 7/14 casos (31,8%) con células moderadamente marcadas, 3/14 casos (13,6%) con células fuertemente marcadas, de acuerdo a la extensión 1/14 casos (4,5%) con escasas células marcadas, 8/14 casos (36,4%) con más o menos el 50% de células marcadas y 5/14 casos (22,7%) con todas las células marcadas.

En cuanto a la inmunoreacción del marcador Calretinina, 2/8 casos fueron positivos representados por el 25% de los TOQQ asociados al SCNBC, ubicandose de acuerdo a su intensidad 1/2 casos (12,5%) con células debilmente marcadas y 1/2 casos (12,5%) con células fuertemente marcadas, de

acuerdo a su extensión 1/2 casos (12,5%) con escasas células marcadas y 1/2 casos (12,5%) con todas las células marcadas, para los casos esporádicos se presentaron 13/22 casos equivalente al 59,1% de los mismos, hallandose en cuanto a su intensidad 8/13 casos (36,4%) con células debilmente marcadas, 4/13 casos (18,2%) con células moderadamente marcadas y 1/13 casos (4,5%) con células fuertemente marcadas, de acuerdo a su extensión 4/13 casos (18,2%) presentó escasas células marcadas, 4/13 casos (18,2%) más o menos el 50% de células marcadas y 5/13 casos (22,7%) todas las células marcadas.

TABLA N°12.2 Distribución de la Expresión de los Marcadores en TOQQ Asociados al SCNBC

Inmunopositiva del Marcador	Relación con el Síndrome				Total	%	
	Si	%	No	%			
Continuación.....							
<b>Bcl-2</b>							
Intensidad	-	2	25,0	3	13,6	5	16,7
	+	1	12,5	7	31,8	8	26,7
	++	1	12,5	8	36,4	9	30,0
	+++	4	50,0	4	18,2	8	26,6
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
Extensión	-	2	25,0	3	13,6	5	16,7
	+	1	12,5	3	13,6	4	13,3
	++	1	12,5	7	31,9	8	26,6
	+++	4	50,0	9	40,9	13	43,4
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>p21</b>							
Intensidad	-	3	37,5	8	36,4	11	36,7
	+	1	12,5	4	18,2	5	16,7
	++	3	37,5	7	31,8	10	33,3
	+++	1	12,5	3	13,6	4	13,3
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
Extensión	-	3	37,5	8	36,4	11	36,7
	+	1	12,5	1	4,5	2	6,6
	++	3	37,5	8	36,4	11	36,7
	+++	1	12,5	5	22,7	6	20,0
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
<b>Calretinina</b>							
Intensidad	-	6	75,0	9	40,9	15	50,0
	+	1	12,5	8	36,4	9	30,0
	++	0	0,0	4	18,2	4	13,3
	+++	1	12,5	1	4,5	2	6,7
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>
Extensión	-	6	75,0	9	40,9	15	50,0
	+	1	12,5	4	18,2	5	16,7
	++	0	0,0	4	18,2	4	13,3
	+++	1	12,5	5	22,7	6	20,0
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Propia de la Investigación

**Intensidad del Marcador:** -: Negativo; +: Célula debilmente marcada; ++: Células moderadamente marcadas; +++: Células fuertemente marcadas.

**Extensión del Marcador:** -: Negativo; +: Escasas células marcadas; ++: Más o menos el 50% de las células marcadas; +++: Todas las células marcadas.

### 23. Comparación de la Expresión de los Marcadores Vs. Tasa de Recurrencia, Asociación Dentaria y Localización Anatómica.

Al analizar los resultados de los Odds Ratios calculados según el caso, se puede apreciar que indiferentemente de que el valor del odds ratio haya resultado:  $OR > 1$  ó  $OR < 1$ , como en todos los casos excepto el último el límite inferior del Intervalo de Confianza (IC95%) es menor que uno entonces se acepta la hipótesis nula: De no Asociación entre las variables en estudio.

Por otro lado, las conclusiones señaladas al respecto, referidas al cálculo de los Odds Ratio, se ven ratificadas mediante el empleo del Test Exacto de Fisher en la tabla N°13, donde podemos observar en las dos últimas columnas que efectivamente, en todos los casos excepto el último, referido a la asociación entre las Variables: Tasa de Recurrencia y Asociación al Síndrome, la Hipótesis es rechazada ya que el p-valor asociado al estadístico del contraste es menor que el nivel de significación fijado ( $p < 0,05$ ), siendo para el resto aceptada la hipótesis nula de no asociación entre las variables.

TABLA N°13 Comparación de la Expresión de los Marcadores Vs. Tasa de Recurrencia, Asociación Dentaria y Localización Anatómica

C a s o s	Odds Ratio IC95%	p-valor *	Resultado
<b>a.- Expresión del Marcador PCNA Vs. Tasa de Recurrencia:</b>			
<b>Intensidad:</b>		1,00	p> 0,05
<b>Extensión:</b>		1,00	p> 0,05
<b>b.- Expresión del Marcador ki67 Vs. Tasa de Recurrencia</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 0,211 ; IC95%: (0,028 ; 1,57)	0,143	p> 0,05
<b>c.- Expresión del Marcador PCNA Vs. Asociación Dentaria:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 4,6 ; IC95%: (0,244 ; 86,64)	0,366	p> 0,05
<b>d.- Expresión del Marcador ki67 Vs. Asociación Dentaria:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 3,5 ; IC95%: (0,435 ; 28,14)	0,254	p> 0,05
<b>e.- Expresión del Marcador PCNA Vs. Localización Anatómica:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>		0,503	p> 0,05
<b>f.- Expresión del Marcador ki67 Vs. Localización Anatómica:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 3,5 ; IC95%: (0,435 ; 28,14)	0,254	p> 0,05
<b>g.- Expresión del Marcador PATCHED Vs. Asociación Dentaria:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 0,583 ; IC95%: (0,094 ; 3,60)	0,682	p> 0,05
<b>h.- Expresión del Marcador p53 Vs. Tasa de Recurrencia:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 0,381 ; IC95%: (0,063 ; 2,29)	0,419	p> 0,05
<b>i.- Expresión del Marcador Bcl-2 Vs. Tasa de Recurrencia:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 1,882 ; IC95%: (0,18 ; 19,68)	1,00	p> 0,05
<b>j.- Expresión del Marcador p21 Vs. Tasa de Recurrencia:</b>			
<b>Intensidad = Extensión</b>	OR: 2,625 ; IC95%: (0,437 ; 15,78)	0,419	p> 0,05
<b>k.- Asociación: Aspecto Radiográfico Vs. Tasa de Recurrencia</b>			
	OR: 2,5 ; IC95%: (0,248 ; 25,15)	0,637	p> 0,05
<b>l.- Tasa de Recurrencia Vs Asociación al Síndrome:</b>			
	OR: 7,5 ; IC95%: (1,25 ; 45,15)	0,032	p< 0,05

Fuente: Propia de la Investigación

Para p> 0,05 se acepta la hipótesis de independencia

## VII. DISCUSIÓN

El TOQQ es una entidad que puede presentarse en dos formas bien sea de forma solitaria o esporádica y asociada al SCNBC. Histopatológicamente puede presentarse como una lesión tipo quística, pero que clínicamente posee un comportamiento biológico agresivo, diferenciandola de otras lesiones patológicas en los maxilares. Se puede presentar en un amplio rango de edad con un promedio de incidencia entre la segunda y tercera década de la vida.

En el presente estudio el rango de edad de los 30 pacientes estudiados se presentó entre los 7 y los 79 años, con un promedio de 29 años y 6 meses; este resultado aunque menor coincide con el de otros estudios como el realizado por Zhao (2002), 484 pacientes en el cual la edad media fue ligeramente mayor con 31 años y 2 meses, a su vez este autor comparó sus resultados con lo de Brannon (1976), donde el rango de edad era de 7 a 93 años y obtuvo un promedio de 37 años y 9 meses. González-Alva y col. (2008) analizaron un total de 183 casos, en un rango de edad entre los 6 y 78 años

con un promedio de edad de 32 años y 8 meses, similar a los resultados obtenidos en esta investigación.

Al evaluar la distribución del TOQQ de acuerdo a los grupos de edad, se puede observar que el mayor número de pacientes (12/30) se ubicó en el grupo correspondiente entre 16 años y 35 años lo que indica que el promedio de aparición de esta lesión se encuentra entre la segunda y tercera década de la vida, en concordancia con lo reportado por Brannon (1976), quién señala que se puede presentar una declinación gradual en la aparición de los TOQQ posterior a estas edades.

Con respecto a la distribución por género en los 30 TOQQ evaluados, el 63,3% pertenece al género masculino, mientras que el 36,7% al género femenino. La proporción fue 1,72 veces más en el género masculino con respecto al femenino (1,72:1) Estos resultados indican una ligera predilección por el género masculino en los TOQQ estudiados, estos datos coinciden con la serie de Brannon (1976), quién obtuvo una relación masculino-femenino de 1.35:1, y con la serie de Zhao y col. (2002), González-Alva y col. (2008),

Neville y col. (2009), Figueroa y col. (2010), quienes reportan una ligera predilección por el género masculino en los TOQQ.

De acuerdo a la distribución por localización anatómica de los TOQQ en el presente trabajo, 60% fueron localizados en la mandíbula y 40% en el maxilar, la proporción mandíbula-maxilar fue 1,5 veces mayor en mandíbula que en maxilar (1,5:1), siendo la zona de mayor aparición la zona posterior mandibular con un 56,7% de los casos, en cuanto a zona posterior la proporción fue de 2,43 mayor en zona de mandíbula que en maxilar (2,43:1); estos datos concuerdan con los resultados por González-Alva y col. (2008) en un total de 183 casos, con el 70,5% de los TOQQ ubicados en mandíbula, en la zona de molares y estos estudios a su vez coinciden con Agaram y col. (2004), Neville y col. (2009), Figueroa y col. (2010) que los TOQQ son más frecuentes en mandíbula que en el maxilar, con predominio de la zona posterior, y con Barnes y col. (2005) quienes describen que el porcentaje de incidencia de los TOQQ en la mandíbula varía de 65% a 83%.

El TOQQ puede presentarse en asociación a estructuras dentarias, en la presente investigación se obtuvo en los 30 pacientes estudiados, un 80% de los casos asociados a dientes mientras que un 20% no se asoció, no se evidenció reabsorción radicular; Giuliani y col. (2006) señalan que el TOQQ puede asociarse a dientes erupcionados o retenidos, en este caso debe ser claramente distinguido del quíste dentígero u otras lesiones que también se asocian a estructura dentaria. Amaral y col. (2010) realizan una revisión bibliográfica donde se evidencia que el TOQQ a pesar de no presentar características radiográficas patognomónicas suele estar asociado a estructura dentaria, asignándole entre un 25 a un 40% a esta asociación, principalmente de dientes retenidos sin excluir los dientes erupcionados. Zhao y col. (2002), realizaron un estudio en 255 pacientes asiáticos, donde 173 de los TOQQ (35,38%) presentaron asociación dentaria. Agaram y col. (2004), reportaron que de 10 casos estudiados 4 presentaron asociación dentaria, específicamente con la corona de los dientes adyacentes y en un 10% a 15% presentaron reabsorción radicular.

Se ha reportado que el TOQQ puede presentarse clínicamente con similitud al quiste dentígero, asociándose a dientes retenidos, sin embargo se sabe que histopatológicamente son lesiones diferentes. Browne (1971), establece que existe una estrecha relación entre ambas entidades, indicando que el epitelio adyacente al diente es simple y de tipo no queratinizado lo cual sugiere su origen extrafolicular con subsecuente fusión del epitelio reducido del esmalte y el epitelio del TOQQ, enfatizando que la pared fibrosa de tejido conectivo separa la cavidad quística del diente. Para Brannon (1976), esta hipótesis no es válida, en su estudio observó que el epitelio se encontraba paraqueratinizado y adherido a la unión amelocementaria y la pared del quiste o capsula adherida firmemente al cuello del diente, su hallazgo fue similar al de Payne (1972) refutando así que exista alguna relación entre el quiste dentígero y el TOQQ, en relación a la asociación dentaria.

Chirapathomsakul y col. (2006), realizan un estudio en 51 TOQQ, donde obtuvieron que el 33% de los casos presentó asociación dentaria, también se evidenció reabsorción radicular en 1,3% de los casos, que aunque es un valor bajo

no se puede considerar insignificante. En dicha investigación se plantean diversas modalidades de tratamiento para el TOQQ, donde los autores sugieren que de acuerdo a las características de la lesión debe plantearse el tratamiento a realizar, sugiriendo la enucleación como tratamiento quirúrgico con especial atención a las zonas dentadas y remover los dientes asociados a la lesión con el objeto de evitar dejar tejido patológico que pueda causar la recurrencia de la misma.

El TOQQ se presenta generalmente en forma esporádica o solitaria, así como múltiple en los maxilares asociado al SCNBC. De los 30 pacientes evaluados, en este estudio un 26,7% presentaron asociación al síndrome mientras que un 73,3% se presentaron de forma esporádica. Este resultado del 26,7% de pacientes con el SCNBC y presentación de múltiples TOQQ es similar a los resultados obtenidos por Browne (1970) quién reportó una incidencia del 20,7%, pero no solo en pacientes con el síndrome sino también incluyendo pacientes que presentaban múltiples TOQQ sin ninguna otra característica del SCNBC. El grupo de pacientes evaluados por Brannon (1976), con SCNBC y los que no lo presentaban pero si tenían múltiples TOQQ conformaron el 7,4% del total del

número de pacientes, esta incidencia más baja podría ser atribuida al gran número de casos incluidos en dicha serie, cifras similares fueron reportadas por Amaral y col. (2011) quienes realizan un estudio en 183 pacientes con TOQQ donde solo 11 pacientes (6%) presentaron asociación al SCNBC, observándose múltiples lesiones en todos estos casos. Para Agaram y col. (2004) alrededor del 5% de los TOQQ están asociados al SCNBC.

En cuanto a la presentación del TOQQ como lesión única o solitaria de los 22 casos esporádicos se observó que la mayor frecuencia se ubica en el género masculino con 14 casos (63,6%) y menor frecuencia en el género femenino con 8 casos (36,4%), muy similar a lo obtenido de los 8 casos asociados al SCNBC donde igual prevalece el género masculino con 5 casos (62,5%) seguido por el género femenino con 3 casos (37,5%); esto representa un predominio de pacientes de género masculino tanto para TOQQ asociados al SCNBC como para los no asociados; estos resultados difieren de otros estudios como el descrito por Brannon (1976), quién observó una relación inversa femenino-masculino (1.71:1) en los pacientes con múltiples TOQQ incluyendo aquellos

asociados al síndrome y los no asociados pero con múltiples lesiones. Sin embargo, Figueroa y col. (2010) observaron en su estudio que los casos esporádicos se presentaron con ligero predominio en el género masculino, en una relación masculino-femenino (1.4:1) siendo inverso para los casos asociados al SCNBC donde reportan un predominio en género femenino (2:1). Por otra parte, Bakaeen y col. (2004), indican que el SCNBC se presenta con la misma frecuencia en ambos géneros.

Radiográficamente, el TOQQ se presenta como una imagen radiolucida, generalmente unilocular aunque pudiera presentarse multilocular, rodeada por un halo radiopaco, que puede involucrar o extenderse a estructuras anatómicas (piso de fosas nasales, piso de seno maxilar, desplazar el conducto del nervio alveolar inferior), reabsorbiendo raíces de los dientes adyacentes y con relativa frecuencia asociado a un diente retenido. En aquellos casos en los que el TOQQ alcanza un gran tamaño se recomienda realizar estudios de imagenología complementarios como la tomografía computarizada, con el fin de observar con mayor precisión la

relación de la lesión con las estructuras anatómicas adyacentes.

En este estudio el 80% de los casos se presentó con un aspecto radiográfico unilocular y solo el 20% presentó un aspecto multilocular. De acuerdo a estos la mayoría de los TOQQ presentan un aspecto radiográfico unilocular, esto coincide con los hallazgos de Brannon (1976), en él cual se obtuvo un 61,5% de casos uniloculares y 23% multiloculares, similar a los estudios de Boffano y col. (2010) quienes consiguieron en su investigación de 261 TOQQ estudiados un 83,5% de casos con aspecto radiográfico unilocular y solo un 16,5% con aspecto radiográfico multilocular. Zhao y col. (2002) hallaron en su estudio que el aspecto unilocular predomina sobre el aspecto multilocular en una proporción de 5.6:1.

De acuerdo a la apariencia radiográfica en los TOQQ, siendo esta una radiolucencia unilocular o multilocular con márgenes bien definidos, y principalmente localizada en el área posterior mandibular, que puede presentarse asociada o no a estructuras dentarias, debe diferenciarse de otras

lesiones que se presentan de forma radiográfica similar como el quiste dentígero, quiste óseo traumático, quiste periodóntico apical, lesión central de células gigantes, malformaciones arteriovenosas, ameloblastoma, tumor odontogénico quístico calcificante, tumor odontogénico adenomatoide, fibroma ameloblástico y plasmocitoma. También se deben considerar lesiones radiolucidad que se encuentren en el maxilar como el quiste del conducto nasopalatino entre otros. La correlación del aspecto radiográfico, clínico e histopatológico permitirán realizar el diagnóstico definitivo del TOQQ.

Es importante mencionar que el TOQQ es una entidad que exhibe una alta tasa de recurrencia reportada entre un 5% y 65%, con predilección por localización anatómica en la zona posterior mandibular, seguida por la zona canina maxilar y zona posterior maxilar. En el presente estudio del total de 30 casos estudiados, 9 pacientes presentaron TOQQ recurrentes, representando un 30% de la muestra evaluada. Brannon (1976) hace referencia a la variación de valores que se obtienen en cuanto a la tasa de recurrencia en TOQQ que puede ir desde

13,2% a 62,5%, evidenciando en su estudio de 283 casos una tasa de recurrencia del 12%.

Se ha reportado que la tasa de recurrencia se debe considerar posterior a los 10 años o más de haber eliminado quirúrgicamente la lesión, sin embargo es bastante frecuente la recurrencia en los primeros 5 años de realizado el tratamiento, como se observó en el presente estudio, donde los casos recurrentes se presentaron en el transcurso de los 5 años posterior al tratamiento quirúrgico de la lesión inicial, coincidiendo con autores como Chuong y col. (1982) cuyas series evidenciaron recurrencia a los primeros 5 años posterior a su tratamiento.

La causa de la alta tasa de recidivas en el TOQQ varía de acuerdo a los estudios, histopatológicamente la presencia de polarización de la capa basal, una delgada capa espinosa y superficie paraqueratinizada pueden ser causa de recidivas, así como la presencia de quistes satélites en la pared del tumor. Antiguamente cuando el TOQQ era considerado una lesión quística presentaba dos modalidades la variante

ortoqueratinizada y la variante paraqueratinizada que es la actualmente considerada TOQQ. Brannon (1976) sugirió que la variante ortoqueratinizada presentaba menor tendencia a recurrir en comparación con la variante paraqueratinizada, evidenciándolo en los resultados obtenidos en su estudio. De igual forma, Chirapathomsakul y col. (2006) demostraron en su estudio de 51 casos que las lesiones ortoqueratinizadas presentaron menor recurrencia que las paraqueratinizadas, sin embargo la relevancia histopatológica no está clara con respecto al comportamiento de ambas entidades.

Gosau y col. (2009) reportan que la recurrencia ocurre más a menudo en lesiones de gran tamaño que las de menor tamaño, sin embargo, Kuroyanagi y col. (2009) sugiere que el tamaño de la lesión no está relacionado a la tasa de recurrencia. Por otro lado, Woolgar y col. (1987) añaden 3 posibles hipótesis que explican la alta tasa de recurrencia en el TOQQ, entre estas señalan la inadecuada remoción quirúrgica de la lesión; el crecimiento de una nueva lesión a expensas de los quistes satélites que se encuentran en la pared del tumor o de restos de epitelio que hayan quedado tras el tratamiento quirúrgico y el desarrollo de un TOQQ no

relacionado en la región adyacente a los maxilares. González-Alva y col. (2008) añade que la alta recurrencia en el TOQQ no puede ser solo una consecuencia de un procedimiento quirúrgico, pero puede ser el reflejo de la naturaleza de la lesión por si misma.

Por otro lado, Amaral y col. (2010) reportan que la recurrencia es mayor en los casos de TOQQ asociados al SCNBC, estudios histopatológicos sugieren que la paraqueratinización, remanentes intramurales y quistes satélites son mas frecuentemente observados en los casos asociados al síndrome, no obstante se puede presentar recurrencia también en lesiones esporádicas y lesiones múltiples no asociadas al SCNBC.

Basado en la alta tasa de recurrencia del TOQQ, los investigadores, entre ellos Giuliani y col. (2006) sugieren la enucleación radical para lesiones pequeñas uniloculares y sugieren la resección y colocación de injerto óseo para las lesiones de gran tamaño. Se sabe que en las lesiones grandes, multiloculares y ubicadas en la rama mandibular la eliminación

quirúrgica debe ser cuidadosa a pesar de su dificultad, y cuando se incluye el proceso condilar de la mandíbula se puede requerir su desarticulación y reconstrucción con injerto óseo aun causando daños funcionales y estéticos que generalmente en pacientes jóvenes conlleva a una deficiente calidad de vida.

El aspecto microscópico en el TOQQ es diagnóstico y se caracteriza por presentar un revestimiento delgado y uniforme de epitelio escamoso paraqueratinizado, por lo general de 6 a 10 células de espesor, una capa hipercromática en empalizada de células basales cuboidales, una capa de paraqueratina corrugada en su superficie luminal y ausencia de papilas. Generalmente hay una separación focal del revestimiento epitelial y el tejido conjuntivo adyacente, el cual suele ser laxo y fibrilar. La luz del quiste contiene cantidades variables de paraqueratina descamada. Otras características que se pueden observar son residuos de la lámina dental, presencia de calcificaciones, formación de nidos epiteliales y quistes satélites. También puede presentarse componente inflamatorio asociado.

En esta investigación se encontraron presentes todas las características histopatológicas diagnósticas del TOQQ en asociación o no al SCNBC, algunas de ellas en el 100% de los casos como la capa basal hipercromática, superficie corrugada de paraqueratina, separación epitelial y polarización de la capa basal. También se encontró en un 53,3% de los casos la presencia de quistes satélites; de un 43,3% nidos epiteliales, un 36,7% de presencia de calcificaciones y en un 56,7% contenido luminal. Otra característica histopatológica importante en este estudio fue la presencia de coilocitosis en un 86,7% de los TOQQ observados, siendo este un hallazgo generalmente asociado a la presencia de virus papiloma humano (VPH), el cual se puede considerar como un posible factor asociado para el TOQQ. González-Alva y col. (2008) reportan en su estudio de 183 casos de TOQQ que un 17,1% de estos presentó coilocitosis, hallazgos previos observados por Cox y col. (1991). Ahlfors y col. (1984) mencionan que esta característica forma parte de las variaciones morfológicas del epitelio en esta lesión.

Woolgard y col. (1987) sugieren que la presencia de coilocitosis no es mas que un aumento en la capacidad

proliferativa del epitelio odontogénico en pacientes con TOQQ asociados al SCNBC, sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se observó que la coilocitosis se presentó en 7/8 casos asociados al SCNBC, como en 19/22 casos esporádicos, lo que demuestra que es una característica comun que pudo evidenciarse en ambas formas de presentación del TOQQ.

A pesar de no ser un característica histopatológica constante en el TOQQ cabe destacar que se evidenció la presencia de cuerpos hialinos en uno de los casos estudiados, conocidos también como cuerpos hialinos de Rushton, los cuales no son mas que acumulos de estructuras laminares en forma de semiluna y se consideran inespecificos, probablemente derivados de células queratinizadas o trombos intracapilares e incluso glóbulos rojos desnaturalizados y transformados. Brannon (1977) observó en su estudio un 11,2% de los casos con presencia de cuerpos hialinos, lo cual coincide con las observaciones de Browne (1971) atribuyendo este hallazgo con las áreas de inflamación presentes en el TOQQ y donde argumenta que su significado es desconocido pero puede ser de interés para futuras investigaciones. Se

encontraron igualmente calcificaciones presentes en un 36,7% de los casos, considerándose esta característica inusual en el TOQQ y como una influencia epitelial desconocida. Brannon (1977) reportó de 312 casos estudiados solo 53 con presencia de calcificaciones y 30 de esos 53 casos presentaron adicionalmente nidos epiteliales. González-Alva y col. (2008) reportan que la presencia de los cuerpos hialinos y calcificaciones son escasas en el TOQQ con un rango de incidencia de 7% a 32% y 10% a 21% respectivamente.

El tejido conectivo tiende a ser fibroso y delgado presentando áreas de infiltrado inflamatorio crónico difuso. En los resultados de este estudio se observó que 86,7% de los casos presentó un componente inflamatorio, mientras que en un 13,3% no se evidenció. Otro aspecto histopatológico importante observado fue la presencia de quistes satélites, también denominados quistes hijos, en un 53,3% de los casos estudiados, donde solo en 3/8 casos asociados al SCNBC los presentaron y en 13/22 casos esporádicos. La incidencia de quistes satélites esta reportada en un rango de 7% a 30,1%. Para González-Alva y col. (2008) en su investigación se presentó solo en el 6% de los casos examinados. Para

muchos autores la presencia de quistes satélites y restos de epitelio odontogénico esta asociada a la alta tasa de recurrencia. Brannon (1977) en su estudio de 312 casos, reporta que solo 9 de 51 casos recurrentes presentaron quistes satélites, mientras que el 86,8% de los TOQQ con quistes satélites no fueron recurrentes, de acuerdo a sus resultados y análisis el autor sugiere que no existe una correlación significativa entre la presencia de quistes satélites y la recurrencia del TOQQ.

Además de las distintas características histopatológicas del TOQQ también se presenta su asociación al SCNBC lo que podría variar el comportamiento biológico de esta lesión en cuanto a su asociación o no, se pretende evaluar por medio de análisis inmunohistoquímico si existe alguna diferencia en el comportamiento biológico de la lesión y este debe considerarse en el tratamiento. Melo y col. (2004), Marx y Stern (2003), señalan que los TOQQ asociados al SCNBC tienden a presentar más quistes satélites, nidos espiteliales y restos de epitelio odontogénico dentro de la cápsula fibrosa que los TOQQ esporádicos no asociados, esto podría ser una

de las posibles causas de la alta tasa de recurrencia reportada en los TOQQ asociados al SCNBC.

Distintos estudios se han realizado en el área de la patología bucomaxilofacial empleando marcadores moleculares, con el fin de ayudar a determinar el comportamiento y definir el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchas lesiones. Los marcadores de pronóstico utilizados en esta investigación fueron PCNA, Ki-67, p53, bcl-2, p21, PATCHED y Calretinina; expresándose cada uno en distintas fases del ciclo celular pudiendo su expresión indicar alguna alteración en particular.

El antígeno nuclear de proliferación celular o PCNA, es una proteína esencial para la síntesis de ADN, su expresión es máxima durante la fase S del ciclo celular y declina durante la fase G2. Es un marcador de proliferación celular y también se ha asociado con el proceso de reparación de ADN. Los resultados del análisis inmunohistoquímico usando PCNA, demostraron que de los 30 casos estudiados, el 93,3% fueron positivos y el 6,7% fueron negativos para la expresión del

mismo, estos resultados sugieren un elevado índice de proliferación celular en el TOQQ, apoyando lo indicado por autores como Shear (2001), Thosaporn y col. (2004), Kaplan y col. (2004), quienes asocian la expresión de PCNA en el epitelio del TOQQ con la actividad proliferativa que presentan las células en las neoplasias. La principal localización del inmunomarcaje se ubicó en la capa basal con el 63,3% de los casos. Evidenciándose este marcaje en los pacientes más jóvenes, ubicados en los primeros tres grupos de edad.

Gaiger y col. (2008), realizan un estudio evaluando la expresión de PCNA en lesiones odontogénicas donde obtuvieron que todas las lesiones fueron positivas para este marcador, específicamente todos los TOQQ estudiados, siendo las capas basal y suprabasal donde se notó principalmente el marcaje, esto sugiere que la proliferación celular de esta lesión predomina en estas capas considerándose parte de su comportamiento, por lo cual los autores añaden que el potencial proliferativo es mayor en la capa basal y suprabasal del TOQQ más que el tejido epitelial sano. Lo Muzio y col. (1999) realizan un estudio donde observan la expresión de PCNA en 32 casos de TOQQ asociados al SCNBC y

esporádicos, obteniendo en sus resultados el 100% de positividad de los casos, distribuido el marcaje en las capas basal, parabasal y suprabasal, destacando que en los casos asociados al síndrome se obtuvo un marcaje de mayor intensidad que en los casos esporádicos, coincidiendo con la presente investigación donde los casos asociados al SCNBC mostraron células de moderada a fuertemente marcadas, mientras que en los casos esporádicos se pudo apreciar negatividad en algunos casos con escasas células marcadas y otros de moderada a fuertemente marcados.

La molécula Ki-67 es un antígeno nuclear que se evidencia en las fases G1, S, G2 y mitosis, su expresión proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento tisular, ya que no es detectada en la fase G0, por lo tanto este anticuerpo monoclonal Ki-67 permite la detección inmunohistoquímica de células que completan un ciclo. De los 30 casos estudiados se demostró positividad de Ki-67 en un 83,3%, localizándose dicho marcaje en las capas basal y parabasal con fuerte intensidad y abundantes células marcadas. La molécula Ki-67 mostró su expresión tanto en intensidad como en extensión en forma similar tanto en casos

asociados al SCNBC como en los esporádicos. Amaral y col. (2011), estudiaron la expresión de Ki-67 en 20 casos de TOQQ, donde un 88,9% de los casos demostraron fuerte positividad para este marcador, localizándose en la capa suprabasal lo que difiere en los resultados de esta investigación.

Se han realizado estudios donde se observa la sobreexpresión de los marcadores en las distintas capas, basal, parabasal y suprabasal, Gurged y col. (2008) reportaron que en los TOQQ esporádicos las células con inmunotinción para Ki-67 se ubicaban predominantemente en la capa suprabasal, mientras que en los pacientes con SCNBC el inmunomarcaje se evidenciaba en todas las capas del epitelio quístico. Lo Muzio y col. (1999) sugieren que la expresión de los marcadores de proliferación celular en pacientes sindrómicos refleja el comportamiento agresivo de estas lesiones, sobre todo en su tendencia a recurrir. Sin embargo, en el presente estudio la molécula Ki-67, mostró positividad en intensidad y extensión de manera similar tanto en los TOQQ esporádicos como en los asociados al SCNBC.

La expresión de la molécula de PCNA como la de Ki-67 indican el aumento de la tasa de proliferación celular, sin embargo cada una de estas moléculas se expresa en distintos puntos del ciclo celular y dependiendo cual de estos este afectado se observará su expresión. Generalmente la positividad para ambos marcadores se presenta de forma similar en la mayoría de los estudios, no obstante se han reportado investigaciones con resultados que contrastan como el de Li y col. (1995) y Figueroa y col. (2010) quienes obtuvieron en su estudio mayor marcaje para PCNA que para Ki-67.

La proteína p53 es el producto de un gen supresor de tumores. Se encarga de regular la iniciación de la fase S del ciclo celular y asegurar la replicación del ADN intacto, en caso de no ser posible envía la célula a apoptosis (Shear, 2001).

En el presente estudio se observó que de los 30 TOQQ evaluados solo el 36,6% fueron positivos para p53, localizandose la inmunoreacción en las capas basal y parabasal principalmente, distribuyendose en los distintos

grupos de edad con la mayoría de los casos en los dos primeros grupos, es decir en pacientes jóvenes, y donde solo 3 de los 8 casos sindrómicos fue positivo para este marcador. El 63,3% de los casos fueron negativos para la oncoproteína p53. Este resultado aunque con cifras menores es similar al obtenido por Piatelli y col. (2001), quienes al evaluar la expresión de p53 en los TOQQ, observaron el 45% de positividad, además encontraron en un 80% de estos TOQQ que presentaron positividad para p53, características de displasia siendo este un hallazgo que solo se evidenció en el 10% de los TOQQ que no resultaron positivos para p53, la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa, indicando un posible potencial de transformación del epitelio en estas lesiones, sin embargo en este investigación no se evidenció ningún tipo de cambios o displasia epitelial en el epitelio de los TOQQ positivos para p53.

Estudios en TOQQ demuestran una fuerte positividad para p53 en áreas con intensa expresión de marcadores de proliferación celular como PCNA y Ki-67. Aunque aún se considera que la expresión de p53 es controversial, Lo Muzio y

col. (1999), Li y col. (1995), Amaral y col. (2010), sugieren que la sobreexpresión de p53 en el TOQQ probablemente resulta del aumento brusco de p53 relacionado al aumento de la proliferación celular observada en estas lesiones.

Amaral y col. (2011) determinan la expresión de p53 y Ki-67 en 20 casos de TOQQ, donde obtuvieron positividad en un 83,3% de los casos para Ki-67 y un 73,3% de positividad para el marcador p53, reportando que dichos resultados no son estadísticamente significativos y no existe asociación entre los mismos, a diferencia de Sloomweg (1995) quién reporta en su estudio una asociación entre ambos marcadores con elevada positividad de ambos en las áreas de proliferación celular.

Desde la pasada década, ha aumentado el interés en una nueva categoría de oncogenes, considerados genes reguladores de la muerte celular, entre estos esta el gen bcl-2, localizado en el cromosoma 18q21 (Korsmeyer 1992). Entre los distintos proto-oncogenes el bcl-2 es caracterizado por su principal acción la cual es detener la muerte celular programada sin promover la proliferación celular. El bcl-2 es

una proteína fisiológicamente expresada tanto en todos los precursores del linaje hematopoyético como en la capa basal epitelial de la nasofaringe y piel. La sobreexpresión de bcl-2 liderizada como la inmortalización celular ha sido reportada en muchas neoplasias de bajo grado en humanos. La inhibición de la apoptosis constituye una de las más comunes vías de la génesis tumoral (Joensuu y col, 1994; Hellemans y col, 1995).

De acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación para el marcaje de bcl-2, se observó positividad en un 83,3% de los casos observados, localizado en todas las capas del epitelio, con predominio de localización en la capa basal. Siendo el 75% de los casos asociados al SCNBC positivo para bcl-2 y al 86,4% de positividad en los casos esporádicos. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Lo Muzio y col. (1999) donde la expresión de la oncoproteína bcl-2 fue positiva y similar para ambos grupos de TOQQ asociados y esporádicos, localizados en la capa basal del epitelio, pudiendo concluir en su estudio que la inmunoreacción para bcl-2 no fue estadísticamente significativa para los grupos estudiados.

La proteína p21 se considera una importante proteína que actúa en la progresión desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular, interviene en la proliferación y crecimiento celular y se considera un oncogen por su actividad antiapoptótica. Además, se ha evidenciado su participación en la génesis tumoral; alteraciones de p21 se han observado en distintos tipos de cáncer a pesar de ser poco frecuente su mutación. La expresión del p21 puede ser regulada por el gen supresor de tumores p53 en respuesta a un daño del ADN. Sin embargo, la expresión de p21 también puede ser independiente de la oncoproteína p53.

En la presente investigación se evaluó la expresión de p21, obteniendo que el 63,4% de los casos se mostraron positivos para este marcador y un 36,6% negativos, observando que la localización de la inmunotinción se distribuyó en las distintas capas del componente epitelial con predominio de la capa basal. El 62,5% de los casos asociados al SCNBC presentó positividad para p21 y también un 63,3% de los casos esporádicos con una extensión de más del 50% de las células marcadas. Yanamoto y col. (2002), evaluaron la correlación de la expresión de proteínas asociadas al ciclo

celular p53, MDM2 y p21, con factores clinicopatológicos en 69 casos pero de otras entidades tales como carcinoma oral de células escamosas y de 10 casos de mucosa sana, obteniendo como resultado un 63,8% de expresión para p53, 36,2 % para MDM2 y 53,6 % para p21 en carcinoma de células escamosas.

Actualmente, las investigaciones están siendo orientadas hacia la búsqueda de nuevos marcadores, específicos como el p21, que contribuyan a determinar el grado de alteración celular y permitan una mayor aproximación al conocimiento del grado de transformación maligna. El TOQQ como su nombre lo indica es un tumor odontogénico, con una elevada tasa de recidiva y un comportamiento biológico particular por lo cual debe ser considerada la posibilidad de transformación y malignización, por lo cual la evaluación de este marcador es empleado en la presente investigación. Hasta la fecha no se han reportado estudios sobre la expresión de p21 en TOQQ esporádicos o asociados al SCNBC.

Sonic Hedgehog (SHH) es un morfogen el cual participa en la diferenciación celular, formación y crecimiento de

numerosos tejidos incluyendo los dientes, regulando su crecimiento y determinando su forma pero no es esencial para la diferenciación de ameloblastos u odontoblastos (Dassule y col. 2000). El gen PATCHED codifica la proteína transmembrana PTCH la cual es receptora para el morfogen SHH. PTCH juega un papel importante en la regulación de SHH y se considera uno de los reguladores determinantes de la transformación oncogénica. Recientes estudios han demostrado que PATCHED es el gen responsable del SCNBC aunque su papel en el TOQQ no está bien definido, sin embargo se piensa que la activación de este puede estar relacionada al comportamiento clínico de esta lesión.

En el presente estudio se investigó la expresión inmunohistoquímica del gen PATCHED en los TOQQ esporádicos y asociados al SCNBC con el objeto de clarificar la intervención del mismo y su responsabilidad en la alta tasa de recurrencia de esta lesión. De los 30 casos estudiados se obtuvo que el 33,3% fueron positivos para PATCHED mientras que el 66,7% fueron negativos, localizándose su marcaje en las capas basal y parabasal, distribuido principalmente en los dos primeros grupos de edad, es decir, pacientes jóvenes. En

cuanto a la asociación al SCNBC se observó que solo el 25% de los casos sindrómicos fue positivo para PATCHED mientras que para los casos esporádicos se observó positividad en un 36,4% de los casos. Barreto y col. (2002) realizaron un estudio donde evaluaron la expresión inmunohistoquímica de PATCHED en distintas lesiones de origen odontogénico incluyendo en ellas 29 TOQQ esporádicos y asociados al SCNBC, obteniendo en sus resultados positividad de este marcador para todos los casos a diferencia de los resultados de investigación, sin embargo coincide con el hecho de que PATCHED fue positivo tanto en casos esporádicos como en los asociados al síndrome, localizándose el marcaje en las capas superficial e intermedia de estas lesiones.

Yagyuu y col. (2008) analizan los factores responsables de la alta tasa de recurrencia en el TOQQ evaluando la expresión inmunohistoquímica de PATCHED, SHH y Smoothed (SMO) en 23 casos de esta lesión y el aspecto radiográfico y tamaño de las mismas, obteniendo en sus resultados que la expresión de SMO fue elevada para los casos recurrentes mientras que SHH y PATCHED no presentaron asociación con la recurrencia, por lo cual

concluyen en su estudio que la recurrencia del TOQQ esta asociada a otros factores como la multilocularidad en lesiones de gran tamaño y la elevada intensidad de SMO, sugiriendo ampliar estudios en marcadores como el PATCHED y SHH.

El comportamiento clínico-biológico, agresividad y naturaleza neoplásica del TOQQ lo hace una lesión de interés para el empleo de marcadores pronóstico utilizados en patologías con potencial de malignización y transformación por técnicas de inmunohistoquímica. Otro de los marcadores empleados en este estudio fue la Calretinina, proteína fijadora de calcio la cual se expresa particularmente en tejido nervioso central y periférico, por esta razón su expresión ha sido de uso particular en el campo de la neuroanatomía, sin embargo recientes estudios han demostrado su expresión en diferentes tumores. Se ha documentado la expresión de Calretinina en el epitelio odontogénico durante el desarrollo de los dientes, en el órgano del esmalte y odontogénesis.

En el presente estudio se analizó la expresión de Calretinina, donde de los 30 TOQQ estudiados, el 50% resultó

ser positivo para este marcador, localizándose su marcaje en las distintas capas del epitelio con predominio de la capa basal, lo que coincide aunque en menor porcentaje con Piatelli y col. (2003) quienes estudiaron la expresión de Calretinina en 12 casos de TOQQ obteniendo inmutividad en 8 de esos casos. Sin embargo, estos resultados difieren de los observados por Coleman y col. (2001) y De Villiers y col. (2008) los cuales estudiaron la expresión de Calretinina en TOQQ y ameloblastomas unguísticos, observando la positividad de este marcador solo en los casos de ameloblastomas y no en TOQQ, por lo cual lo sugieren como un marcador para establecer diagnóstico diferencial entre ambas lesiones.

Mientras que las propiedades bioquímicas de la calretinina están bien definidas, su rol biológico sigue siendo desconocido. Se han postulado sus funciones como regulador de calcio y regulador de apoptosis, sin embargo no todos los estudios confirman estas hipótesis, se considera un marcador altamente sensible y específico para epitelio ameloblástico, por lo cual puede ser empleado para el diagnóstico diferencial

de lesiones quísticas de origen odontogénico y tumores ameloblásticos.

Al evaluar todos los marcadores, se observó que las moléculas de proliferación PCNA y Ki-67 fueron las que expresaron con mayor intensidad de marcaje con un 93,3% y 83,3% respectivamente, sin embargo la expresión de p53 fue de menor intensidad con solo 36,7% de los casos, lo cual difiere de estudios como Amaral y col. (2010) quienes encontraron similar intensidad en los estos tres marcadores, concluyendo que p53, PCNA y Ki-67 son los marcadores mayormente expresados en el TOQQ, incluso más que en otras lesiones de origen odontogénico. Gaiger y col. (2008) evaluaron la expresión de PCNA y p53 en TOQQ asociados al SCNBC analizando que existe una correlación directa y significativa entre ambos marcadores, las células tumorales tienen un alto potencial proliferativo y p53 se encuentra relacionado a esa proliferación sin embargo, por ser el TOQQ asociados al SCNBC una lesion tumoral se debe considerar la posibilidad de presentarse mutaciones de esta proteína.

Es importante destacar que el empleo de marcadores como p21, calretinina y PATCHED por medio de técnicas de inmunohistoquímica en este estudio, y los resultados obtenidos de los mismos, es un aporte innovador para el estudio en TOQQ esporádicos y asociados al SCNBC.

Al comparar la posible asociación entre el resultado de la expresión en intensidad y extensión de todos los marcadores con la tasa de recurrencia, lo cual demostró no ser estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) lo que indica que no existe relación entre ambas variables.

La recurrencia en TOQQ puede no ser consecuencia de un procedimiento quirúrgico mal realizado, si no ser el reflejo de su naturaleza tumoral. Numerosos estudios han empleado marcadores de proliferación y oncogenes con el objeto de elucidar alguna relación entre las características histopatológicas y el potencial biológico del TOQQ (Amaral y col. 2010). Aunque poco se sabe sobre la relación entre los marcadores y la recurrencia en TOQQ, Kuroyanagi y col. (2009) sugieren que la expresión de los marcadores en TOQQ,

al mismo tiempo que el diagnóstico se pueden considerar de complemento adjunto al procedimiento quirúrgico para evitar la recurrencia y se pueden emplear como marcadores pronósticos para esta lesión.

Otro aspecto considerado a estudiar fue la asociación entre el aspecto radiográfico y la tasa de recurrencia, de acuerdo a lo observado en los resultados de esta investigación el aspecto radiográfico predominante fue el aspecto unilocular con un 80% de los casos, con resultados estadísticamente no significativos, demostrando que no existe relación entre el aspecto radiográfico y la recurrencia en TOQQ, estos resultados difieren de los obtenidos por Yagyuu y col. (2008) quienes en su estudio observaron que la recurrencia en las lesiones de aspecto multilocular fue mas frecuente que en las uniloculares, concluyendo en su estudio que la recurrencia esta asociada con la multilocularidad en el TOQQ.

Es importante destacar que se evaluó la alta tasa de recurrencia en el TOQQ versus su asociación al SCNBC, donde se observaron diferencias estadísticamente

significativas ( $p < 0,05$ ), lo cual indica que existe relación entre la recurrencia de esta lesión y su asociación al síndrome. Shear (2002), Myoung y col. (2001) reportan que la recurrencia es mas frecuente en los TOQQ asociados al SCNBC, sumado a esto estudios histopatológicos sugieren que la presencia de paraqueratinización, remanentes epiteliales intramurales y quistes satélites características mas observado en estos casos, sin embargo, en pacientes con TOQQ recurrentes y con evidencia de estas características histopatológicas pero en lesiones solitarias puede considerarse que esta sea su unica manifestación sindrómica por lo cual requieren la eliminación quirúrgica cuidadosa de la lesión para lograr un tratamiento exitoso. Stoelinga (2001), Woolgar y col. (1987) analizan que la mayor tasa de recurrencia se presenta entre los primeros 5 y 7 años de tratamiento del TOQQ, sin embargo Brannon (1976) sugiere que estos pacientes deben mantenerse en evaluación indefinida.

Finalmente, al correlacionar la expresión de los marcadores de proliferación celular y PATCHED con la asociación dentaria y localización anatómica, se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, Boffano y col.

(2010) analizan que generalmente los TOQQ se derivan de restos de la lámina dental, implantación traumática o invaginación de las células de la capa basal de la superficie del epitelio y que su comportamiento clínico agresivo, potencial neoplásico y alta tasa de recurrencia esta confirmada por sus características, incluyendo alta tasa de mitosis, actividad colagenolítica en la pared de la lesión y el incremento de la proliferación celular, la cual puede ser evidenciada por el uso de los marcadores pronóstico en las distintas localizaciones donde se pueda presentar.

## VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- ✓ En el presente estudio el Tumor Odontogénico Queratoquístico se presentó con predilección por el género masculino, en los casos esporádicos y en los asociados al SCNBC, afectando a individuos en un amplio rango de edad.
  
- ✓ La localización anatómica más frecuentemente observada para la ocurrencia de esta lesión fue la mandíbula, principalmente en la zona posterior, área de terceros molares y rama ascendente.
  
- ✓ El aspecto radiográfico más frecuente observado fue el de imagen radiolúcida uni o multilocular, con bordes definidos y asociada a estructuras dentarias.
  
- ✓ La principal asociación fue a dientes retenidos, predominantemente el tercer molar, por lo cual se recomienda la realización de la odontectomía por parte del especialista en pacientes jóvenes, y así descartar otras entidades odontogénicas.

- ✓ De igual manera en los casos de TOQQ asociados a estructuras dentarias se sugiere la eliminación quirúrgica de la lesión con extracción de los dientes asociados en un mismo acto quirúrgico, así como de la osteotomía periférica a fin de disminuir el alto riesgo de recurrencia que esta patología presenta.
  
- ✓ Los marcadores más expresados en el TOQQ, fueron los de proliferación celular PCNA y Ki-67, indicando una alta proliferación en el epitelio de esta entidad. El TOQQ asociado al SCNBC presentó un mayor potencial proliferativo que los TOQQ no asociados al SCNBC.
  
- ✓ El potencial de transformación oncogénica en el epitelio de los TOQQ asociados al SCNBC, determinado por la expresión de las oncoproteínas p53 y p21, fue leve; siendo mayormente expresados en los casos esporádicos. Es importante destacar que ambos se consideran marcadores de pronóstico tumoral, confirmando el empleo de p21 como marcador pronóstico para TOQQ.

- ✓ La proteína antiapoptótica bcl-2 se observó con mayor frecuencia en los casos esporádicos que en los asociados al SCNBC, indicando que existe un crecimiento progresivo de esta lesión, no solo por la muerte celular. Esta proteína es empleada como marcador pronóstico en neoplasias de bajo grado, y su expresión indica el potencial de transformación en el epitelio de esta lesión por lo cual debe ser cuidadosamente evaluada en los TOQQ.
  
- ✓ El gen PATCHED, que aunque se ha considerado ser el gen responsable del SCNBC se expresó tanto en TOQQ asociados al síndrome como en los esporádicos, sugiriendo que el TOQQ surge de la mutación de este gen, y el mismo interviene en el comportamiento biológico de la misma.
  
- ✓ La Calretinina como marcador puede considerarse pronóstico en el TOQQ, e incluso emplearse para el diagnóstico diferencial del mismo con otros tumores epiteliales como ameloblastoma tipo uniuquistico, y sólido-multiquístico. La expresión de este marcador evidencia anormalidad en el ciclo celular, pudiendo así explicar la

diferencia en el comportamiento clínico-patológico de los TOQQ.

- ✓ Se recomienda la realización de un tratamiento quirúrgico conservador para la eliminación de los TOQQ, evaluando correctamente cada caso en particular, estudiando el tamaño de la lesión, aspecto radiográfico, localización anatómica y asociación dentarias entre otros.
  
- ✓ La enucleación con osteotomía periférica o resección en bloque son los más recomendados para este tipo de lesión. No se sugiere el tratamiento por marsupialización de acuerdo a las características histopatológicas de esta lesión y de potencial de transformación.
  
- ✓ Se debe realizar control radiográfico periódico de por vida (anual o cada 6 meses) a los pacientes que han presentado TOQQ con especial atención a los casos asociados al síndrome, por la alta tasa de recurrencia asociada al SCNBC observada en el presente estudio.

## IX. REFERENCIAS

1. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Segunda edición. Editorial Elsevier. Madrid, España, 2006, p.54-57.
2. Neville B, Damm D, Allen C Bouquot G, Oral & Maxillofacial Pathology. Tercera Edición. Saunders Company. USA, 2009, p.683-686.
3. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidranski D. World health Organization Classification of Tumors Pathology & Genetics Head and Neck Tumors. IARC Press. Lyon 2005. p.284-308.
4. Reichart P, Philipsen H, Sciubba J. The new classification of Head and Neck Tumours (WHO)- any changes?. Oral Oncology 2006; 42: 757-758.
5. Figueroa A, Correnti M, Avila M, Andea A, DeVilliers P, Rivera H. Keratocystic odontogenic tumor associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: Similar behavior

to sporadic type? Otolaryng Head Neck 2010; 142(2):179-83.

6. Gonzalez-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H, Ide F, Yoshifumi T, Kusama K. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. J of Oral Science 2008; 50(2):205-212.
7. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1976; 42(1):54-72.
8. Agaram N, Collins B, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Finkelstein S, Hunt J. Molecular Analysis to Demonstrate That Odontogenic Keratocyst Are Neoplastic. Arch Pathol Lab Med 2004; 128:313-317.
9. Marx R, Stern D. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. Chicago Illinois, Editorial Mosby, 2003; p.p. 590-604.

10. Amaral R, Carvalho J, Van der Waal I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. *Oral Oncology* 2010; 46: 219-255.
11. Chuong R, Donoff RB, Guralnick W. The odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofacial Surgery* 1982; 40(12):797-802
12. Charenkavanich P. Radiographic Multilocularity as a Defining Characteristic of the Keratocystic Odontogenic Tumor. *J oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(9):41.
13. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43(2):233-55
14. Han K, Huat C. Odontogenic keratocyst with dentinoid formation. *Oral Surg Oral Med oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95:602-6.

15. Cavaliéri C, Goncalves M, Santiago R. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncology* 2009; 45:1011-1014.
  
16. Da Silveira G, Terra S, Aver L, Etges A, Chaves S, Neutzling A. A Survey of Oral and Maxillofacial Biopsies in Children. A Single-Center Restrospective Study of 20 years in Pelotas-Brazil. *J Appl Oral Sci.* 2008;16(6):397-402.
  
17. Barroso R, Alves M, Weege C, Maia R, Batista L. Immunohistochemical expression of MMPs 1, 7, and 26 in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 2008;106:99-105.
  
18. Cavaliéri C, Gomez R. Odontogenic keratocyst: A benign cystic neoplasm?. *Oral Oncology* 2007; 43:619-620.

19. Boffano P, Ruga E, Gallesio C. Keratocystic Odontogenic Tumor (Odontogenic keratocyst): Preliminary Retrospective Review of Epidemiologic, Clinical, and Radiologic Features of 261 Lesions from University of Turin. *J Oral Maxillofacial Surg* 2010; 68:2994-2999.
20. Tolstunov L, Treasure T, Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest graft, and dental implants. *J Oral Maxillofacial Surg* 2008; 66:1025.
21. Yagyuu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H. Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinicopathological features and immunohistochemical study of the hedgehog signaling pathway. *Pathobiology* 2008;75:171-176.
22. Morgan T, Burton C, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofacial Surg* 2005; 63:635-639.

23. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocyst and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:5-9.
24. Voorsmit RACA, Stoeltinga PJW, Van Haelst OJGM. The management of keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 1981;9:228-36.
25. Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:151-156.
26. Giuliani M, Grossi GB, Lajolo C, Bisceglia M, Herb KE. Conservative management of a large odontogenic keratocyst: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:308-16.

27. Yuan T-J, Gu X-M, Sun L-S, Zhao H-S. PTCH germline mutations in Chinese nevoid basa cell carcinoma syndrome patients. *Oral Diseases* 2008; 14:174-179.
28. De-Domingo B, González F, Lorenzo P. Gorlin Syndrome (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 321-324.
29. Eslami B, Lorente C, Kieff D, Caruso P, Faquim W. Ameloblastoma associated with the nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *J Oral and maxillofacial pathology* 2008;01:034
30. Habibi A, Jafarzadeh H. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: report of a case with 21- year evaluation. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1982-1986.
31. Barreto DC, Gomez RS, Bale AE, Boson WL, De Marco L. PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. *J Dent Res.* 2000; 79:1418–1422.

32. Bakaeen G, Rajab L, Salir F, Hamdan M, Dalla L. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature and report of a case. *Int J Pediatr Dent* 2004; 14:279-287.
33. Pastorino L, Cusano R, Baldo C, Forzano F, Nasti S, Di Rocco M, Carta M, Bricarelli FD, Faravelli F, Scarra GB. Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome in Infants: improving diagnosis. *Child Care Health Dev* 2005;31(3):351-4.
34. Shear M. Odontogenic keratocyst: natural history and immunohistochemistry. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 2003;15:362-77.
35. Dixit S, Acharya S, Dixit P. Multiple odontogenic keratocyst associated with Gorlin-Goltz syndrome. *Kathmandu University Medical Journal* 2009;7(4),28:414-418.
36. Ross M, Kaye G, Pawlina W. *Histología Texto y Atlas a Color de Biología Celular y Molecular*. Cuarta

Edición. Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2005. p126-158.

37. Geneser F. Histología. Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana, México, 2000. p116-123.
38. Kaplan I, Hirshberg A. The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncol* 2004;40(10):985-91.
39. Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol* 2002;38(4):323-331.
40. Gaiger M, Da silva I, Moraes A, Varvaki P, Sant'Ana M. Immunohistochemical analysis of the patterns of p53 and PCNA expression in odontogenic cystic lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(5):E275-80.
41. Amaral R, Carvalho J, 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.

42. Lazarro B, Cleveland D. P53 and Ki-67 antigen expression in small oral biopsy specimens of salivary gland tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(5):613-617.

43. Amaral R, Carvalho J, Van der Waal I. A comparative immunohistochemical analysis of COX-2, p53, and Ki-67 expression in keratocyst odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:333-339.

44. Kim do K, Ahn SG, Kim J, Yooh JH. Comparative Ki-67 expression and apoptosis in the odontogenic keratocyst associated with or without an impacted tooth in addition to unilocular and multilocular varieties. *Yonsei Med J* 2003;44(5):841-6.

45. Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini P, Bucci E, De Rosa G. Expression of cell cycle

and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocyst and odontogenic keratocyst associated with the nevoid basall cell carcinoma syndrome. *J Dent Res* 1999;78(7):1345-1353.

46. Piatelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. P53 protein expression in odontogenic cyst. *J Endod* 2001;27(7):459-61.

47. McAlinden RL, Maxwell P, Napier S, Hamilton P, Cowan CG, Lundy FT, Lamey P-J, Marley JJ. Bcl-2 expression in sequential biopsies of potentially malignant oral mucosal lesion assessed by immunocytochemistry. *Oral Diseases* 2000;6:318-326.

48. Macleod K, Sherry N, Hannon G, Beach D, Tokino T, Kinzler K, Vogelstein B, Jacks T. p53-Dependent and independent expression of p21 during cell growth, differentiation, and DNA damage. *Genes & Development* 1995;9:935-944.

49. Ma H, Zhou Z, Wei S, Wei Q. Association between p21 Ser31Arg polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Chin J Cancer*; 2011; 30(4):254-263.
50. Yanamoto S, Kawaski G, Yoshitom I, Mizuno A. P53, mdm2, p21 Expression in oral squamous cell carcinomas: relationship with clinicopathologic factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:593-600.
51. Chimenos E, Font I, Lopez J. Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares. *Med. oral patol. oral cir. bucal* 2004;9(5):377-384 .
52. Barreto DC, Bale AE, De Marco L, Gomez RS. Immunolocalization of PTCH protein in odontogenic cysts and tumors. *J Dent Res* 2002;81(11):757-760.
53. Pan S, Dong Q, Sun L, Li T. Mechanism of inactivation of PTCH1 gene in nevoid basal cell

carcinoma syndrome: modification of the two-hit hypothesis. *Clin Cancer Res* 2010; 16(2); 442-50.

54. Yagyuu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H. Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinicopathological features and immunohistochemical study of the Hedgehog signaling pathway. *Pathobiology* 2008;75:171-176.
55. Sun L, Li X, Li T. PTCH1 and SMO gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. *J Dent Res* 2008;87(6):575-579.
56. Gu X, Zhao H, Sun L, Li T. PTCH mutations in sporadic and Gorlin-syndrome-related odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 2006; 85(9):859-863.
57. Coleman H, Altini M, Doglioni C, Favia G, Maiorano E. Use of Calretinin in the differential diagnosis of unicystic ameloblastomas. *Histopathology* 2001;38:312-317.

58. Piatelli A, Fioroni M, Lessi G, Rubini C. Calretinin expression in odontogenic cyst. *J of Endod* 2003;29(6):394-396.
59. Guzman A, Correnti M, Avila M, Rivera H. Expression of PCNA, KI-67, BCL2, and P53 in Odontogenic Cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(2):193
60. De Villers P, Liu H, Suggs C, Simmons D, Daly B, Zhang S, Raubenheimer E, Larsson A, Wright T. Calretinin expression in the differential diagnosis of human ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(2):256-260.
61. González M, Mosqueda A, Esteban F, Gil-Montoya J, Diaz-Franco M, Delgado M, Muñoz M. Cell proliferation associated with actions of the substance P/NK-1 receptor complex in keratocystic odontogenic tumors. *Oral Oncology* 2008; 44:1127-1133.

62. Mohtasham N, Saghravanian N, Esmali H. Evaluation of the role of MDM2 and p53 in the proliferative activity of ameloblastomas and odontogenic keratocyst-keratocystic odontogenic tumor by immunohistochemistry. *Oral Diseases* 2008;14:14-43.
63. Browne, R. The Odontogenic Keratocyst; Clinical Aspects. *Br Dent J* 1970;128:225-231.
64. Browne, R. The Odontogenic Keratocyst; Histological Features and Their Correlation with Clinical Behavior. *Br Dent J* 1971;131:249-259.
65. Payne, T. An analysis of the Clinical and Histopathologic Parameters of the Odontogenic Keratocyst. *Oral Surg* 1972;53:538-546.
66. Gosau M, Draenert F, Muller S, Frerich B, Burgers R, Reichert T. Two modifications in the treatment of keratocyst odontogenic tumors (KCOT) and the use of Carnoy's solution (CS)- a retrospective study lasting between 2 and 10 years. *Clin Oral Investig* 2009.

67. Kuroyanagi N, Sakuma H, Miyabe S, Machida J, Kaetsu A, Yokoi M. Prognostic factors for keratocyst odontogenic tumor: analysis of clinic-pathologic and immunohistochemical findings in cyst treated by enucleation. *J Oral Pathol Med* 2009;38:386-392.
68. Woolgar J, Rippin J, Browne R. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol* 1987;16:124-128.
69. Cox M, Evenson J, Scully C. Human papillomavirus type 16 DNA in an odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol Med* 1991;20:143-145.
70. Ahlfors E, Larsson A, Sjogren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:10-19.
71. Melo E, Kawamura J, Alves C, Nunes F, Jorge W, Cavalcanti M. 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(2):232-236.

72. Thosaporn W, Lamaroon A, Pongsiriwet S, Ng K. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, and ameloblastoma. *Oral Diseases* 2004;10(1):22-26.
73. Gurged C, Ramos E, Azevedo R, Sarmiento V, Da Silva, Carvalho A, Dos Santos J. Expression de Ki-67, p53 and p63 proteins in keratocyst odontogenic tumours: an immunohistochemical study. *J Mol Histo* 2008;39:311-316.
74. Li T, Browne R, Matthews J. Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocyst: a comparative immunocytochemical study of Ki-67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS)-associated lesions. *J Oral Pathol Med* 1995;24:221-226.

75. Slootweg P. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1995;24:393-397.
76. Korsmeyer S. bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulatory of cell death. *Blood* 1992;80:879-886.
77. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1994;145:1191-1198.
78. Hellemans P, Van Dam P, Weyler J, Van Oosterom A, Buytaert P, Van Marck E. Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast cancer. *Br J Cancer* 1995;72:354-360.
79. Dassule H, Lewis P, Bei M, Maas R, McMahon A. Sonic hedgehog regulates growth and morphogenesis of the tooth. *Development* 2000;127:4775-4785.
80. Kuroyanagi N, Sakuma H, Miyabe S, Machida J, Kaetsu A, Yokoi M, et al. Prognosis factors for keratocyst

odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): analysis of clinico-pathologic and immunohistochemical findings in cyst treated by enucleation. J Oral Pathol Med 2009;38:386-392.

81. Myoung H, Hong SP, Hong SD. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91:328-333.

## X. ANEXOS

### Anexo 1

#### Instrumento de Recolección de Datos Clínicos

N° de Caso.	Edad	Genero	Localizacion Anatomica	Aso. Dent.	Dx. Clínico	Dx. Histopat.	Asociasion al SNBC	Aspecto Radiografico

## Anexo 2

### Instrumento de Recolección de Datos Histológicos

	Epit. Revest. Capa Basal.	Cambios coilociticos	Quiestes satelites	Sup. corrugada	Separación epitelial	Basal polarizada.	Calcificaciones	Cont. Lumen	Infiltrado inflamatorio	Nidos epit.	Otros.

