



Queratoquiste Odontogénico, ¿Verdadera neoplasia de histogénesis odontogénica o lesión quística?

Adriana Figueroa

Helen Rivera ¹.

María Correnti ².

¹riverahelen@gmail.com

²Odontólogos

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 05 de Abril del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Se presenta una revisión actualizada del Queratoquiste Odontogénico, sus aspectos clínicos, radiográficos, histopatológicos y terapéuticos; realizando énfasis en la controversia que se ha generado en los últimos años sobre las modalidades de tratamiento quirúrgico, empleadas en base a la alta tasa de recurrencia que presenta esta entidad. Igualmente, se presenta la actual nomenclatura en la clasificación propuesta por el Consenso de expertos de la OMS para Tumores Odontogénicos, que aparecen en el libro de patología y genética de tumores de cabeza y cuello del 2005, los cambios por ellos sugeridos en base a las evidencias obtenidas en los últimos estudios moleculares y las recomendaciones para su incorporación en la práctica diaria de patología bucomaxilofacial.

PALABRAS CLAVE: Queratoquiste odontogénico, clasificación, nomenclatura, tumor odontogénico quístico queratinizante

ODONTOGENIC KERATOCYST: A TRUE ODONTOGENIC BENIGN NEOPLASIA OR A CYSTIC LESION?

SUMMARY

A review on the current aspects of Odontogenic Keratocyst (OKC) is presented. The most striking clinical, radiological, histopathological and therapeutical features are discussed. The controversy on the nomenclature and classification of Odontogenic Cysts and Tumors is described. The molecular approach as well as the recommendations for the daily use of the updated classification by the surgical oral pathologists and oral surgeons is emphasized.

KEY WORDS: Odontogenic keratocyst, classification, nomenclature, keratinizing odontogenic tumor

GENERALIDADES DE QUISTES

El quiste puede definirse como una cavidad patológica, revestida de epitelio, que contiene material líquido o semisólido en su interior. ^(1, 2) Estas lesiones poseen tres estructuras fundamentales: una cavidad central (lumen), un revestimiento epitelial y una pared exterior (cápsula). La cavidad quística contiene material líquido o semisólido, por ejemplo, restos celulares, queratina o moco. El revestimiento epitelial difiere entre los distintos tipos de quistes y puede ser plano estratificado queratinizado o no queratinizado, seudoestratificado, cilíndrico o cuboidal. La pared quística esta formada por tejido conjuntivo que contiene fibroblastos y vasos sanguíneos. Los quistes suelen presentar grados variables de inflamación que pueden alterar su morfología fundamental, ocultando en ocasiones sus rasgos característicos. La inflamación intensa puede destruir parcial o totalmente el revestimiento epitelial.⁽²⁾

Los quistes pueden tener diversos orígenes, son lesiones frecuentes y clínicamente importantes ya que pueden presentar un comportamiento agresivo. Producen signos y síntomas clínicos significativos, especialmente cuando se hacen expansivos, perforan las corticales o se infectan. ⁽²⁾ Son los quistes odontogénicos las lesiones mas frecuentes en la práctica diaria del Cirujano Bucal y Maxilofacial de allí la importancia de su reconocimiento y su correcto diagnóstico para implementar un plan de tratamiento adecuado. De este grupo de lesiones es el Queratoquiste Odontogénico (QQO) el que ha generado más controversia en cuanto a su comportamiento biológico y su manejo quirúrgico. La presente revisión tiene como objetivo aportar conocimientos acerca del cambio de nomenclatura propuesto para esta entidad.

QUERATOQUISTE ODONTOGÉNICO (ASPECTO CLÍNICO)

El Queratoquiste Odontogénico (QQO) fue descrito por primera vez por Phillipsen en 1956, quien estudio el origen de estas lesiones determinando su origen odontogénico y no inflamatorio. ^(3,4) Se considera que es derivado de 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 mas activa en esta zona y en la edad en que los pacientes desarrollan estos quistes. ⁽³⁾ Por otra parte,

Marx y Stern, 2003⁽¹⁾ señalan que el 40% de los QQOs surge del epitelio reducido del esmalte del folículo dental, explicando de esta forma el origen dentígero de los QQOs. Esta identificación clínica es de alguna importancia ya que se ha observado mayor recurrencia después del tratamiento de los QQOs del tipo primordial, que es aquel que se forma en lugar de un diente.

Aspecto Clínico

Clínicamente, el QQO es una entidad patológica bien definida entre los quistes odontogénicos, los cuales podrían ocurrir como lesiones solitarias o múltiples de los maxilares. El QQO, requiere de especial consideración ya que es una forma distinta de quiste odontogénico, con características específicas histopatológicas y comportamiento clínico - biológico agresivo, alta tasa de recurrencia de un 5% a un 65% y en ocasiones puede asociarse al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (SCNBC)^(3, 5, 6).

Suele presentarse en un amplio rango de edades, encontrando su pico de incidencia entre la segunda y tercera décadas de la vida,^(7, 2) con una declinación gradual después de esta⁽⁸⁾.

Se presenta con una ligera predilección por el género masculino y localización en la mandíbula en un 60% a un 80% de los casos, con una marcada incidencia en la zona del tercer molar y rama ascendente mandibular. ^(5, 6, 7) Neville y col. (1997) ⁽⁹⁾, reportan la aparición de QQO en la línea media maxilar, debido a este hallazgo poco usual, es importante para el clínico considerar al QQO como diagnóstico diferencial de lesiones en la línea media maxilar, particularmente cuando ellas ocurren en pacientes mayores.

A menudo estas lesiones son asintomáticas; y son descubiertas durante el examen radiográfico de rutina. ^(6, 10) Los QQOs de gran tamaño podrían causar expansión y movilidad dentaria. Algunos se rompen y drenan queratina al tejido circundante, provocando una intensa respuesta inflamatoria que causa dolor y tumefacción. ⁽¹⁾

Otra manifestación clínica importante es la implicación neurológica. Este hallazgo es comúnmente asociado con lesiones malignas en la mandíbula. Además, cuando los síntomas de la afección neurológica son clínicamente evidentes, la posibilidad de QQO debe ser considerada en el diagnóstico diferencial. ⁽⁸⁾

La reabsorción ósea puede incluir la cortical ósea y el borde inferior de la mandíbula, pero con una evolución más lenta que el hueso trabecular intermedular, el cual es menos denso. Por esta razón ellos se extienden más anteroposteriormente que bucolingualmente. ⁽¹⁾

Se ha estimado que en un 5% de los casos pueden presentarse múltiples Queratoquistes Odontogénicos asociados al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (SCNBC), en estos casos se deben realizar estudios complementarios para descartar el mismo. ^(6, 8, 11)

ASPECTO RADIOGRÁFICO E HISTOPATOLÓGICO

Radiográficamente, el QQO no parece tener un rasgo característico confiable para distinguirlo de otras lesiones radiolúcidas de la mandíbula. ⁽⁸⁾ Puede aparecer como un hallazgo radiográfico

en el que se observa una imagen radiolúcida de bordes generalmente definidos y frecuentemente corticados, que se puede encontrar desplazando los dientes adyacentes, o reabsorbiendo los mismos en un patrón suave y regular, aunque con menor frecuencia que los quistes dentígeros y radicales. Esta imagen por lo general es unilocular, pero en ocasiones también se presenta multilocular. Se puede encontrar asociado a la corona de un diente no erupcionado en un 25% a 40% de los casos. ^(1, 2,6)



Imagen radiolúcida multilocular de un QQO con marcada expansión y perforación del borde inferior mandibular.

Fuente: Laboratorio de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco", UCV.

Aspecto Histopatológico

Para 1962 ,los criterios histológicos para el diagnóstico de QQOs según Pindborg y col, eran los siguientes: el epitelio de revestimiento es usualmente muy delgado y de espesor uniforme con ligera presencia o ausencia de mamelones epiteliales; presenta una capa de células basales bien definidas, estas células son de forma cuboidal o columnar, a menudo ordenadas en empalizada; presenta una capa delgada de células espinosas las cuales con frecuencia muestran transición directa desde la capa de células basales; las células de la capa espinosa frecuentemente exhiben edema intracelular; el patrón de queratinización es corrugado y predominantemente paraqueratinizado, aunque puede también presentarse ortoqueratinizada. La pared fibrosa del quiste es delgada y no presenta inflamación. ^(12, 13)

Los QQOs asociados al SCNBC tienden a presentar más quistes satélites, islas sólidas de proliferación epitelial, y restos de epitelio odontogénico dentro de la cápsula fibrosa que los QQOs solitarios. ⁽⁶⁾



Figura 2. Queratoquiste Odontogénico variante paraqueratinizada, se observa como se desprende el epitelio de revestimiento (Magn. x10). Fuente: Laboratorio de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco", UCV.

ASOCIACIÓN DE QOO CON EL SÍNDROME DE CARCINOMA Y NEVO BASOCELULAR (SCNBC)

El síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (SCNBC), también conocido como síndrome de Gorlin-Goltz, es un desorden autosómico dominante con una penetración completa y expresividad variable, esto es causado por la mutación de un gen supresor de tumores (PTCH) que ha sido mapeado en el cromosoma 9q22.3-q3. En ocasiones puede no presentar historia familiar por lo que el síndrome podría ser esporádico y ocurrir por mutación espontánea. ⁽⁶⁾

Los múltiples queratoquistes odontogénicos constituyen la anomalía mas constante presente en el síndrome, ocurriendo en un 65% a 100% de los pacientes y apareciendo entre la segunda y tercera década de la vida. ⁽¹⁴⁾

El tratamiento definitivo para el SCNBC aun no ha sido establecido, pero su diagnóstico temprano es muy importante.

Es importante para el odontólogo, estar en la capacidad de reconocer cuando un paciente presenta múltiples queratoquistes odontogénicos e investigar la posible presencia del síndrome. Es recomendado realizar una evaluación radiográfica por medio de una radiografía panorámica dental cada 12-18 meses iniciando a la edad de 8 años ⁽¹⁵⁾, ya que el monitoreo y la evaluación de por vida es esencial para el manejo de estos pacientes. ⁽¹⁶⁾

TRATAMIENTO

La controversia en el tratamiento del Queratoquiste Odontogénico consiste en reducir la tasa de recurrencia con la aplicación de distintas técnicas quirúrgicas, con el fin de eliminar la lesión completamente y disminuir la recurrencia. Existen variaciones en el tratamiento, tales como, diferencias en la localización del quiste, presencia o ausencia de infección, asociación a un diente

retenido, implicación de la mucosa, tamaño de la lesión, y asociación con el SCNBC que podrían tener impacto en la posibilidad de recurrencia. ⁽¹⁷⁾

El enfoque general para el tratamiento del QQQ es la enucleación y el curetaje. Las terapias alternativas de marsupialización y resección son también válidas pero tienen sus indicaciones limitadas y específicas. ⁽¹⁾

Desde hace algún tiempo se han presentado discusiones respecto al manejo clínico más apropiado del QQQ. Generalmente se ha pensado que esta entidad representan una forma más agresiva de quiste odontogénico. En particular, la variante paraqueratinizada se piensa que tiene una tasa de recurrencia mayor que la variante ortoqueratinizada. Debido a estos hallazgos se ha aconsejado un tratamiento más agresivo que la simple enucleación.

Los tratamientos recomendados han incluido curetaje con osteotomía periférica, curetaje más crioterapia con nitrógeno líquido, curetaje más aplicación de solución de Carnoy, resección localizada en bloque, y en ocasiones resección mandibular segmentaria. Algunos autores han indicado que estos quistes deberían ser considerados como una neoplasia quística benigna y tratado de una manera más radical que incluiría los dos últimos procedimientos mencionados anteriormente. ⁽¹⁸⁾

Un control periódico con evaluación radiográfica anual por más de 5 años es requerido, para evaluar la recidiva en estas lesiones ⁽¹⁹⁾, y luego una revisión clínica y radiográfica cada dos o tres años a partir de entonces. ⁽²⁰⁾

ESTUDIOS ACTUALES QUE CAMBIAN LA PERSPECTIVA DEL QQQ

Actualmente se presenta la nueva clasificación que fue aprobada por la editorial y el consenso de la conferencia realizada en Lyon, Francia (OMS/IARC) en julio de 2003 en conjunto con la preparación del volumen del *Blue Book* de Patología y Genética de Tumores de Cabeza y Cuello editado en el 2005 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽²¹⁾, donde gracias a muchas investigaciones tanto clínicas, histopatológicas y moleculares se ha decidido incluir al QQQ paraqueratinizado dentro del grupo de los tumores odontogénicos como *Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante* y ha permanecido el Queratoquiste Odontogénico Ortoqueratinizado como una entidad separada dentro de los Quistes Odontogénicos ya existente, es decir uno pasa a ser una neoplasia odontogénica benigna y otro una entidad quística, sin embargo los quistes odontogénicos no aparecen en este libro, y aun no se ha publicado la nueva clasificación de los mismos.

Esta nueva clasificación de los Tumores Odontogénicos es la siguiente:

Neoplasias y lesiones tumorales provenientes del aparato odontogénico:

Benignos:

Epitelio odontogénico, estroma fibroso, sin presencia de ectomesenquima odontogénico:

Ameloblastomas

Sólido / Multiquístico

Extraóseo / Periférico

Desmoplásico

Uniquístico

Tumor Odontogénico Escamoso

Tumor Odontogénico Epitelial Calcificante

Tumor Odontogénico Adenomatoide

Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante ⁽²¹⁾

El cambio de clasificación del QQO de quiste a tumor, se apoya principalmente en estudios realizados, mediante el uso de marcadores moleculares en patología bucomaxilofacial, para la identificación del potencial proliferativo (PCNA, Ki-67) y de transformación (p53) del epitelio de revestimiento de estas lesiones a fin de contribuir al diagnóstico, entender el comportamiento clínico, dar el pronóstico y orientar el tratamiento de muchas lesiones de origen odontogénico.



Figura 3. Expresión de PCNA en el epitelio de revestimiento de QQO (Magn. x40).

Fuente: Laboratorio de Histopatología Bucal
"Dr. Pedro Tinoco", UCV.

Los marcadores pronósticos son moléculas que se expresan durante las distintas fases del ciclo celular, lo que podría indicar la proliferación activa de la célula o la posibilidad de transformación oncogénica. Esta expresión molecular puede ser identificada por medio de técnicas de inmunohistoquímica. Existen algunos estudios de este tipo en quistes odontogénicos. En nuestro país existe solo un estudio previo acerca de la expresión de marcadores de proliferación, apoptosis y transformación oncogénica. ⁽²²⁾

Kaplan y col. (2004) ⁽²³⁾, realizan un estudio en el que investigan el efecto de la inflamación sobre la proliferación epitelial en queratoquistes odontogénicos 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 en algunos casos en áreas focales, la presencia de PCNA fue menor en presencia de inflamación. Áreas de epitelio metaplásico y clásico de revestimiento con la misma densidad de inflamación no mostraron diferencias significativas en los índices de PCNA.

Los resultados del estudio demostraron un incremento en la expresión de Ki-67 en el epitelio metaplásico de los QQOs, 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 casos de QQO. Ellos sugieren que el papel de la inflamación sobre la actividad proliferativa y el comportamiento del QQO deberían ser más investigados.

Li y col. (1995) ⁽²⁴⁾, realizaron un estudio inmunohistoquímico para investigar la proliferación celular por medio de la expresión de la molécula Ki-67 en diferentes tipos de quistes odontogénicos, para lo cual, fueron estudiadas y comparadas muestras de queratoquistes odontogénicos solitarios (10), queratoquistes odontogénicos recurrentes (8), queratoquistes odontogénicos asociados al SCNBC (9), quistes dentígeros (5), quistes radiculares (5) y muestras del epitelio de la mucosa bucal normal (7). De dicha investigación se obtuvo que los queratoquistes odontogénicos recurrentes y no recurrentes no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de la molécula Ki-67 y eran semejantes a las observadas en el epitelio de la mucosa bucal normal, pero se encontró una mayor expresión que en los quistes dentígeros y los quistes radiculares. Las muestras que presentaron mayor expresión de Ki-67 fueron las de los queratoquistes asociados al síndrome.

Recientemente, Kim y col. (2003) ⁽²⁵⁾, analizaron la actividad proliferativa y de apoptosis en queratoquistes odontogénicos asociados a un diente impactado, queratoquistes no asociados y quistes dentígeros, utilizando como marcador el Ki-67. La expresión inmunohistoquímica de Ki-67 se mostró mayor en los queratoquistes odontogénicos que en los quistes dentígeros evaluados, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los queratoquistes asociados a un diente impactado y los no asociados, o entre las variantes radiográficas unilocular o multilocular en términos de actividad proliferativa y apoptosis.

Piattelli y col. (2001) ⁽²⁶⁾, realizaron un estudio donde compararon la expresión de la proteína p53, entre quistes dentígeros, quistes radiculares y queratoquistes odontogénicos obteniendo como resultado; que el 9.1% de los quistes dentígeros, el 8.3% de los quistes radiculares, y el 45% de los queratoquistes odontogénicos expresaron la proteína p53; siendo la diferencia entre estos tres grupos estadísticamente significativa. En 10 casos de QQOs se observó displasia epitelial en algún grado. Uno de los 10 casos sin displasia y 8 de los 10 casos con displasia fueron p53 positivo, la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0.007$).

Slootweg (1995) ⁽²⁷⁾, realizó un estudio de inmunohistoquímica para analizar la presencia de p53 y de Ki-67 en 45 lesiones odontogénicas epiteliales incluyendo ameloblastomas, queratoquistes odontogénicos, quistes dentígeros, quistes radiculares y carcinoma odontogénico, obteniendo como resultado una densa reactividad para la proteína p53 en ameloblastomas, queratoquistes odontogénicos y carcinoma odontogénico. El número de células positivas para Ki-67 en las lesiones estudiadas fue comparada con los resultados obtenidos de p53 observando relación en

la expresión de ambos marcadores, lo que sugiere que la expresión de p53 está relacionado directamente con la proliferación celular en estas lesiones.

Basados en la revisión de los conceptos actuales de los QQOs, donde se evidencia un comportamiento más agresivo del mismo, en comparación con otros quistes odontogénicos, se podría sugerir la incorporación de la nueva clasificación propuesta por el consenso de la OMS para los tumores y quistes odontogénicos por parte del patólogo y del cirujano bucomaxilofacial con el fin de unificar la denominación de esta entidad, y de realizar el tratamiento y control periódico adecuado.

La denominación de Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante, podría llevar a la práctica la realización de tratamientos poco conservadores como la resección mandibular, y descartar la realización de tratamientos más conservadores como la marsupialización que en algunos casos de QQO ha demostrado efectividad, por lo que se recomienda que cada caso debe ser evaluado de manera individual, tomando en cuenta factores como el tamaño de la lesión, historia de recurrencia, la edad, colaboración y estado sistémico del paciente, para seleccionar entre todas la mejor alternativa de tratamiento y mejorar así el pronóstico del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marx R, Stern D. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. Chicago Illinois, Editorial Mosby, 2003; p. 590-604.
2. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Madrid España, Harcourt S.A., 2005; p. 38
3. Wright JM, (1981). The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. Oral Surg Oral Med Oral Pathol; 51 (6); 609-18.
4. Li TJ, Kitano M, Chen XM, Itoh T, Kawashima K, Sugihara K, Nozoe E, Mimura T (1998). Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. Histopathology; 32(3):242-51.
5. Kimi K, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K (2001). Immunohistochemical analysis of cell-cycle- and apoptosis-related factors in lining epithelium of odontogenic keratocysts. J Oral Pathol Med; 30(7):434-42.
6. Neville B, Damm D, Allen J, Oral & Maxillofacial Pathology. 2da Edición. Saunders Company. Philadelphia. 2002.
7. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, Lee JH, Choi JY, Seo BM, Kim MJ (2001). Odontogenic Keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 91(3): 328-333.
8. Brannon RB, (1976). The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol; 42(1):54-72.
9. [Neville BW, Damm DD, Brock T](#) (1997). Odontogenic keratocysts of the midline maxillary region. J Oral Maxillofac Surg; (4):340-4.
10. [Vicente-Barrero M, Baez-Marrero O, Alfonso-Martin JL, Knezevic M, Baez-Acosta B, Camacho-García Mdel C, Montenegro-Damaso T \(2004\).](#) Cartilage in the walls of odontogenic keratocyst. Med Oral; 9(3):268-70.
11. Amorin RF, Godoy GP, Galvao, Souza LB, Freitas RA (2004). Immunohistochemical assessment of extracellular matrix components in syndrome and non-syndrome odontogenic keratocysts. Oral Dis; 10(5):265-70.

12. Brannon RB, (1977). The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol; 43(2):233-55.
13. Chi AC, Owings Jr. JR, Muller S (2005). Peripheral odontogenic keratocyst: Report of two cases and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 99 (1): 71-78.
14. Bakaeen G, Rajab L, Salir F, Hamdan M, Dalla L (2004). Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature and report of a case. Int J Paediatr Dent. 14: 279 ? 287.
15. [Pastorino L, Cusano R, Baldo C, Forzano F, Nasti S, Di Rocco M, Carta M, Bricarelli FD, Faravelli F, Scarra GB \(2005\).](#) Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome in infants: improving diagnosis. Child Care Health Dev; 31(3):351-4.
16. Melo SA, Kawamura JY, Alves CAF, Nunes FD, Jorge WA, Cavalcanti MGP (2004). Imaging modality correlations of an odontogenic Keratocyst in the nevroid basal cell carcinoma syndrome: A family case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 98(2): 232-236.
17. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furts IM (2000). Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 90(5):553-8.
18. [Pogrel MA, Jordan RC \(2004\).](#) Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. J Oral Maxillofac Surg; 62(6):651-5; discussion 655-6.
19. Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC (1992). Odontogenic keratocysts: A clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. J Oral Maxillofac Surg; 50(1):22-26.
20. [Chuong R, Donoff RB, Guralnick W \(1982\).](#) The odontogenic keratocyst. J Oral Maxillofac Surg; 40(12):797-802.
21. Barnes L, Evenson J, Reichart P, Sidranski D. World Health Organization Classification of Tumors Pathology & Genetics Head and Neck Tumors. IARC Press. Lyon. 2003.
22. Guzmán Alexander. Marcadores de pronóstico en el tratamiento quirúrgico de los quistes odontogénicos. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cirugía bucal. Diciembre, 2004.
23. Kaplan I, Hirshberg A (2004). The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. Oral Oncol; 40(10):985-91.
24. Li T-J, Browne RM, Matthews JB (1995). Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS) - associated lesions. J Oral Pathol Med; 24: 221-6.
25. [Kim do K, Ahn SG, Kim J, Yoon JH, \(2003\).](#) 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; 44(5):841-6.
26. [Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C \(2001\).](#) P53 protein expression in odontogenic cysts. J Endod; 27(7):459-61.
27. [Slootweg PJ \(1995\).](#) p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. J Oral Pathol Med; 24(9):393-7.