

Casos Clínicos

Casos Clínicos de Baja Frecuencia



Dr. Claudio Molina Castillo
Magíster en Patología Oral
Facultad de Odontología, Universidad Mayor

Summary

Some cases of bone pathology of the maxillofacial territory are presented, being selected because their low prevalence or interesting clinical presentation.

Caso Clínico 1

Corresponde a un hombre de 48 años, con lesiones bilaterales asociadas a terceros molares inferiores incluidos, absolutamente asintomáticas y que fueron hallazgo radiográfico (Figura 1A). Las hipótesis diagnósticas que se consideraron fueron combinaciones de: quiste dentígero, queratoquiste, ameloblastoma o queratoquistes bilaterales (¿síndrome nevoide basocelular?). Ambas muestras histológicas fueron esencialmente similares, revelando la presencia de lesiones quísticas, revestidas por un epitelio pluriestratificado de pocas capas celulares, estrato basal cúbico, sin formación de queratina, compatibles con quistes dentígeros (Figuras 1B y 1C). El diagnóstico definitivo del cuadro clínico fue de quistes dentígeros bilaterales.

Los quistes dentígeros (quistes foliculares), son lesiones asociadas al desarrollo de las piezas dentarias, rodeando la corona de un diente incluido o impactado. Principalmente asociados a terceros molares inferiores (sobre el 75% de los casos), seguidos en frecuencia por caninos y terceros molares superiores y premolares mandibulares. Desarrollados, probablemente, a partir de la acumulación de líquido entre el epitelio reducido del órgano del esmalte y la corona dentaria⁽¹⁾, los quistes dentígeros ocupan el segundo lugar en incidencia después de los quistes radiculares / residuales, de acuerdo a estadísticas que reúnen información de grandes series de quistes maxilares^(2; 3) y son los quistes odontogénicos del desarrollo más frecuentes. Son diagnosticados en un amplio rango de edad, siendo mayor su incidencia entre la

Resumen

Se presentan varios casos de patología ósea del territorio máxilo-facial, que fueron seleccionados por ser condiciones de baja prevalencia o por lo interesante de su presentación clínica.

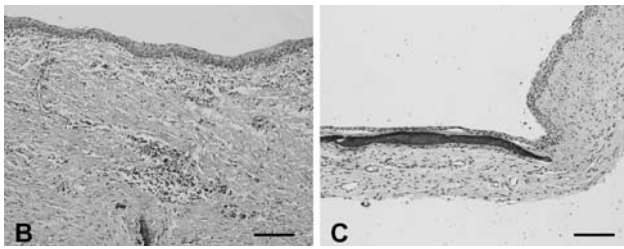
segunda y cuarta décadas⁽²⁻⁴⁾. Su diagnóstico radiográfico diferencial incluye a otras lesiones que pueden presentar imágenes similares: queratoquiste odontogénico, quiste paradentario, ameloblastoma (sólido / uniuquístico) y tumor odontogénico adenomatoide, entre otras. La presentación bilateral de quistes dentígeros no es frecuente y cuando ocurre, habitualmente está asociadas a síndromes: displasia cleidocraneal⁽⁵⁾, mucopolisacaridosis tipo VI^(5; 6). Al año 1999, Ko y colaboradores presentan solamente 10 casos recopilados de la literatura de quistes dentígeros bilaterales no asociados a síndrome⁽⁵⁾.



Figura 1

Imágenes radiográficas e histológicas correspondientes al Caso 1. A) Radiografía panorámica en la que se observan lesiones radiolúcidas bilaterales asociadas a terceros molares inferiores incluidos, los límites radiográficos de las lesiones están marcados con flechas. Obsérvese que la lesión asociada a la pieza 32 (derecha), se extiende desde la escotadura sigmoidea casi hasta el borde basilar, desplazando al tercer molar al borde inferior del cuerpo mandibular y provoca una leve deformación de los bordes anterior y posterior de la rama mandibular.

Correspondencia: Alameda 2013, Santiago, 3281771
claudio.molina@umayor.cl



B y C muestran microfotografías de las placas histológicas de las muestras asociadas a la pieza 17 (B) y 32 (C), en ambas se observa una cavidad quística (en la parte superior) rodeada de una pared revestida por epitelio pluriestratificado, de pocas capas, sin formación de queratina. El conjunto subyacente presenta cantidades variables de células inflamatorias crónicas y algunos depósitos de hemosiderina, más evidentes en B. Tinción Hematoxilina - Eosina. Barras en C y D: 500 μ m.

Caso Clínico 2

Corresponde a un hombre de 46 años, quien presentaba un aumento de volumen en la zona anterior del maxilar inferior, que comprometía ambas tablas, asintomático y con una evolución aproximada de un año. Al examen clínico, la lesión era de consistencia dura y estaba cubierta por una mucosa normal. Radiográficamente, la lesión se extendía desde la zona de la pieza 20 a la 29, multiloculada, provocando desplazamiento de las raíces de las piezas anteroinferiores y rizálisis en algunas de ellas (Figura 2A), además de una importante deformación de las tablas vestibular y lingual (Figura 2B). El examen histológico reveló una lesión compuesta fundamentalmente por un tejido con escasas fibras colágenas, de aspecto mucoide, en cuyo interior se observaban células redondas y estrelladas, diagnosticándose como mixoma odontogénico (Figura 2C).

El mixoma odontogénico es una lesión poco frecuente, se considera que se origina del mesénquima no diferenciado de la papila de los dientes en formación. Se presenta usualmente en zonas asociadas a piezas dentarias, aunque puede encontrarse también en tejidos blandos de la cavidad oral. El momento del diagnóstico comprende un amplio rango de edades, aunque la mayoría de ellos se efectúa entre la segunda y tercera décadas, gran parte de las lesiones se observan en el maxilar inferior y se reporta una tendencia a presentarse en mujeres^(7, 8). Es el tumor odontogénico más frecuente después de los ameloblastomas⁽⁸⁻¹⁰⁾. A pesar de presentar una tasa de crecimiento baja, su capacidad de infiltración agresiva del tejido óseo hace que presenten un porcentaje elevado de recidiva⁽¹¹⁾. La lesión se compone de un estroma mixoide que contiene grandes cantidades de condroitin sulfato y ácido hialurónico⁽¹²⁾ que puede incluir cantidades variables de fibras colágenas, capilares sanguíneos e islas de epitelio odontogénico inactivo.

Radiográficamente, los mixomas pueden manifestarse como lesiones radiolúcidas uni o multiloculares, con márgenes bien definidos o difusos, tienden a desplazar

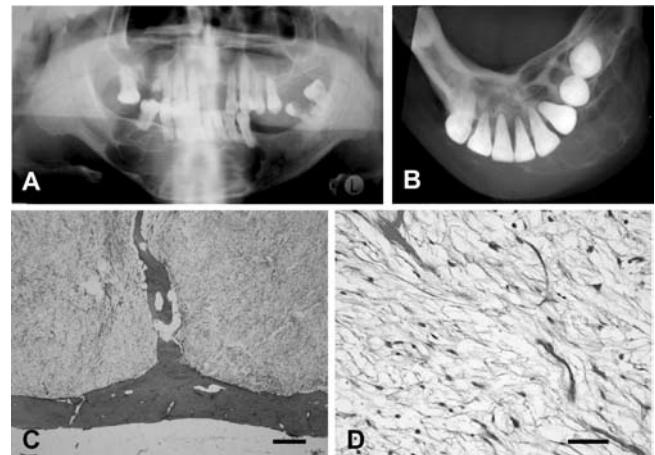


Figura 2

Imágenes radiográficas e histológicas correspondientes al Caso 2. A) Radiografía panorámica, que muestra una lesión radiolúcida multiloculada, que cruza la línea media, provoca desplazamiento y rizálisis de algunas de las piezas dentarias asociadas a la lesión, y deformación de la cortical basilar. B) Radiografía oclusal, que evidencia la extensa deformación de la tabla vestibular y en menor medida la tabla lingual. C) Microfotografía de la biopsia de la lesión, mostrando una zona de la periferia de muestra, en la que se observa una delgada cortical y una trabécula de tejido óseo que se desprende en ángulo recto hacia el interior, la muestra está compuesta por un tejido laxo, pobre en fibras colágenas. D) Ampliación de la zona anterior, en la que se muestran algunas células poligonales y separadas, dispersas en un estroma laxo y poco fibroso. Tinción: Hematoxilina - Eosina. Barras en C: 1000 μ m, D: 100 μ m.

las raíces más que producir rizálisis, la presencia de un trabeculado óseo fino más que grandes tabiques es una característica que ayuda en el diagnóstico radiográfico diferencial, que incluye: ameloblastoma, queratoquiste odontogénico, quiste óseo aneurismático, hemangioma central, granuloma central de células gigantes, querubismo y metástasis⁽¹³⁾. La expansión de las corticales es un hallazgo clínico frecuente.

Bast y colaboradores investigaron acerca de los mecanismos que favorecían el crecimiento neoplásico de los mixomas, evaluando la expresión de proteínas reguladoras del ciclo celular (Ki-67), de apoptosis (Bcl-2, Bcl-XL, Bak y Bax) y enzimas que degradan matriz extracelular (MMP-2, MMP-3 y MMP-9), concluyendo que el crecimiento de

estas neoplasias se debería principalmente a evasión de apoptosis, a través de la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y Bcl-X, mientras que la invasión se explicaría fundamentalmente a una mayor expresión de MMP-2⁽¹⁴⁾.

Caso Clínico 3

Se trata de una mujer de 32 años, quien en Junio de 2003, presentaba un aumento de volumen indoloro, en la zona mandibular anterior, que comprometía ambas tablas, asociado a un canino incluido (Figuras 3A y 3B). Algunas de las piezas asociadas a la lesión presentaban rizálisis. La lesión fue tratada y la paciente no se presentó a control; y vuelve después de casi tres años, manifestando un aumento de volumen aún mayor que el inicial, asintomático, con marcada deformación de las corticales vestibular y lingual (Figura 3C). La muestra histológica estaba compuesta por un tejido esencialmente sólido con pequeñas áreas quísticas. En el estroma fibroso había epitelio odontogénico con un aspecto similar a células basales, polaridad invertida y con núcleos intensamente teñidos (Figura 3D). Se diagnosticó la lesión como ameloblastoma de células basales.

Los ameloblastomas son neoplasias benignas, localmente agresivas, en donde las células que proliferan guardan una semejanza importante con el tejido epitelial del órgano del esmalte. Este tipo de lesiones comprende el segundo tipo de tumor odontogénico más frecuente después de los odontomas^(9; 10; 15-17), aunque algunos trabajos realizados en África, lo muestran como el de mayor prevalencia⁽⁸⁾. No poseen características inductivas, por lo que son incapaces de promover la formación de tejido dentario como esmalte, dentina o cemento. Los esquemas de clasificación han ido variando con el tiempo, actualmente, los ameloblastomas se dividen en⁽¹⁵⁾:

- Sólido / Multiquístico	- Periférico
- Uniquístico	- Maligno
- Desmoplásico	

Aparecen en la tercera a cuarta década con mayor frecuencia, aunque se han reportado desde las segunda a novena décadas, sin predilección por género. La zona posterior y rama del maxilar inferior son las zonas más frecuentemente afectadas, con un porcentaje de incidencia

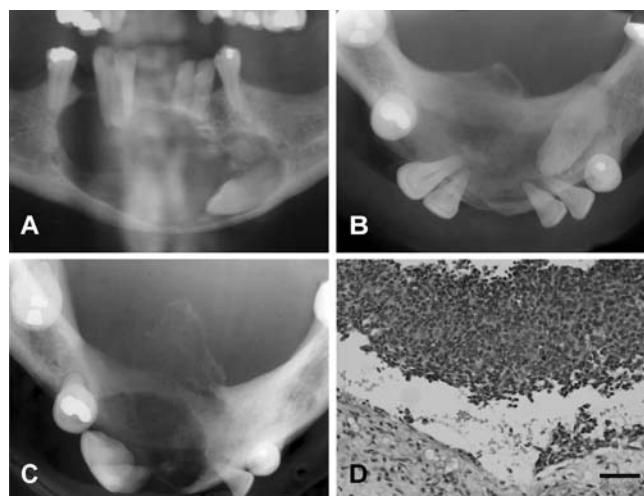


Figura 3

Imágenes radiográficas e histológicas correspondientes. Las radiografías en A y B fueron tomadas en el año 2003.

A) Corresponde a un acercamiento de una radiografía panorámica, que muestra una extensa lesión radiolúcida, aparentemente unilocular asociada a un canino incluido (pieza 27), rizálisis y deformación de la cortical basilar.

B) Proyección oclusal para evidenciar el compromiso principal de la tabla lingual.

C) Radiografía oclusal de la lesión del año 2006, nótese el mayor compromiso de la tabla lingual y la ausencia de las piezas 27 y 25.

D) Muestra histológica obtenida de la lesión en el año 2006, en la que se observa una proliferación de epitelio odontogénico, tipo ameloblastos, con aspecto similar a células basales, sobre un tejido conjuntivo fibroso con escasas células inflamatorias crónicas. Algunas de las células de la lesión mostraban un marcado hiperchromatismo nuclear, aunque sin otras atipias. Tinción: Hematoxilina – Eosina. Barra en D: 100 μ m.

cercano al 80%.^(9; 15; 16; 18). Los ameloblastomas tienden a presentarse asociados a piezas dentarias incluidas, especialmente terceros molares inferiores, siendo descubiertos muchas veces en exámenes radiológicos de rutina. Menos frecuentemente se presentan como aumentos de volumen y/o deformidad facial, sin sintomatología dolorosa asociada⁽¹⁶⁾.

La imagen radiográfica no es patognomónica, aunque habitualmente son lesiones radiolúcidas, bien definidas y con un borde esclerótico. Las lesiones iniciales son uniloculares y pueden ser confundidas con quistes dentígeros o sacos pericoronarios ensanchados. A medida que van creciendo, la imagen se transforma en multilocular (a excepción de los ameloblastomas uniuquísticos, que además se presentan en personas más jóvenes).

Una excepción interesante son los ameloblastomas desmoplásicos, que pueden presentar un patrón radiográfico mixto (radiolúcido/radiopaco), con márgenes poco definidos similares a una lesión fibroósea. Muestran una predilección por el maxilar inferior, en el sector anterior y de premolares.^(15; 19)

Los ameloblastomas pueden presentar algunas variantes de acuerdo al patrón de crecimiento y al tipo celular. Según la disposición de las células neoplásicas en el tumor, se dividen en foliculares y plexiformes. En ambos casos, pueden observarse variantes histológicas de acuerdo al tipo de células presentes⁽¹⁵⁾:

- Acantomatoso	- Queratoameloblastoma y papilífero
- Células Granulares	- Diferenciación mucosa
- Desmoplásico	- Hemangiomaso
- Células basales	- Extragnático
- Células claras	

Caso Clínico 4

Hombre de 14 años que presentaba un aumento de volumen de consistencia dura, que nacía de la rama mandibular derecha y se extendía hasta la fosa temporal del mismo lado. Entre los antecedentes médicos, se menciona la pérdida del globo ocular contralateral por neoplasia ocular. La imágenes radiográficas y de scanner mostraban una extensa lesión mixta, que provocaba una notable deformación de la rama mandibular derecha (Figura 4A), extendiéndose hasta la fosa temporal ipsilateral (Figura 4B). Histológicamente, la muestra estaba formada por una proliferación de células atípicas, con marcado pleomorfismo celular y nuclear. En grandes zonas la lesión mostraba la presencia de osteoide atípico e irregular con osteoblastos prominentes (Figura 4C), mientras que en otras se observaba la presencia de cartílago también

Al igual que lo mencionado previamente para los mixomas, se ha encontrado que el índice proliferativo de los ameloblastomas es bastante bajo, y a veces no mayor que otras lesiones no neoplásicas^(20; 21). Regezzi menciona en su revisión de lesiones óseas del territorio máxilo facial, que probablemente la expansión de los ameloblastomas puede deberse a la expresión de factor de crecimiento fibroblástico, interleuquinas y metaloproteinasas de matriz extracelular⁽²²⁾.

La variedad de células basales es poco frecuente y ocurre sólo en aproximadamente el 2% de los casos⁽²³⁾. Sandra y colaboradores, utilizando marcadores de proliferación celular (PCNA y Ki-67), encontraron que la variedad de células basales presentó el mayor índice de marcación, revelando una gran capacidad de crecimiento y probablemente el más inmaduro entre los ameloblastomas analizados⁽²⁴⁾. Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta diferencia en potencial proliferativo⁽²⁵⁾.

Un trabajo reciente utilizando análisis de microarreglos, encontró un número importante de genes sobre expresados en ameloblastomas (empleando quistes dentígeros como controles) que podrían explicar su comportamiento agresivo. Aunque este tipo de técnicas requiere de la confirmación mediante otros ensayos, constituye un acercamiento importante para el estudio de la biología, diagnóstico precoz y pronóstico de estas neoplasias⁽²⁶⁾.

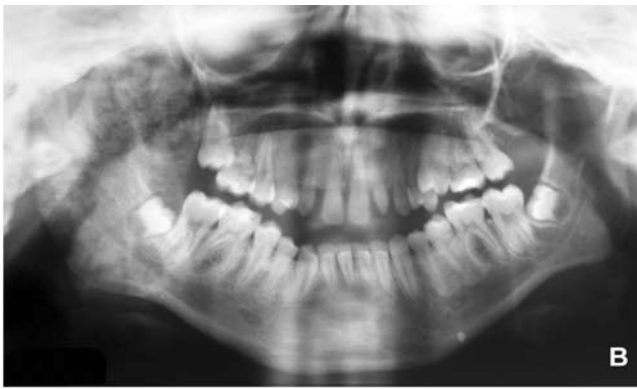
atípico (Figura 4D). La muestra se diagnosticó como Osteosarcoma (asociado a retinoblastoma).



Figura 4

Imágenes radiográficas e histológicas

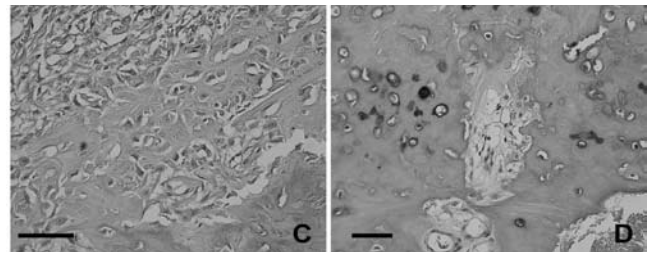
A) Radiografía panorámica que muestra una extensa lesión mixta, que compromete toda la rama, ángulo y la zona posterior del cuerpo mandibular del lado derecho del paciente, además, existe una evidente deformación de la rama mandibular. Advértase la pérdida del globo ocular izquierdo en la primera imagen a la izquierda



B) Reconstrucción tridimensional a partir de exámenes de tomografía axial computarizada. Nótese la extensa deformación que provoca la lesión y su extensión hacia la fosa temporal.

El osteosarcoma es una neoplasia maligna de tejido mesenquimático caracterizada por la producción de tejido óseo u osteoide. Los osteosarcomas de los maxilares representan aproximadamente un 6 – 7% de todos los que se presentan en el organismo. Componen aproximadamente un 2% de las lesiones formadoras de hueso, cartílago o cemento en el territorio oral, de acuerdo a Matsuzaka y colaboradores⁽²⁷⁾.

La mayor incidencia de los osteosarcomas del territorio máxilo facial ocurre entre la tercera y cuarta décadas, aproximadamente 10 años más tarde que aquellos del resto del organismo⁽²⁸⁾. La mayoría de los trabajos muestran que se presentan más en hombres que en mujeres, siendo el maxilar inferior más afectado que el superior^(27; 28). La presentación habitual es la de un aumento de volumen doloroso, que puede simular una lesión apical o periodontal; reabsorción radicular y parestesia son otros signos que suelen acompañar el desarrollo clínico de esta neoplasia. Aparte de la mencionada rizálisis, los osteosarcomas pueden presentar en la radiografía un engrosamiento parejo del ligamento periodontal de varias piezas dentarias vecinas, similar a lo observado en escleroderma, sin embargo, en este último se compromete el ligamento de toda la dentadura, mientras que en el osteosarcoma sólo compromete a las piezas dentarias vecinas al tumor. En estados más avanzados puede presentarse como una zona radiolúcida mal definida, con pequeñas zonas de esclerosis semejando motas de algodón (patrón que puede observarse también en la osteomielitis, sarcoma de Ewing y linfomas). El clásico patrón en rayos de sol, muy sugerente de esta patología, no se presenta en todos los casos⁽²⁸⁾. Histológicamente presenta tres variedades de acuerdo al tejido predominante en la lesión: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico.



C) Microfotografía de la muestra histológica, en donde se aprecia la naturaleza osteogénica de la lesión, nótese el marcado pleomorfismo de las células que componen la muestra.

D) Otra zona de la muestra, en donde se observa la formación de tejido osteoide y lagunas de cartílago atípico. Tinción Hematoxilina – Eosina. Barras en C y D: 100 µm.

Se ha asociado la aparición de osteosarcomas a otras condiciones como displasia fibrosa⁽²⁹⁾, radiación⁽²⁸⁾, enfermedad de Paget (en donde el osteosarcoma se desarrolla en pacientes de mayor edad)^(30; 31), síndrome de Li-Fraumeni (asociado a mutaciones heredadas en la proteína reguladora del ciclo celular p53)^(31; 32) y muchas otras más⁽³¹⁾. Algunos osteosarcomas y otras neoplasias aparecen con mayor frecuencia en pacientes que presentan mutaciones en el gen supresor tumoral, Retinoblastoma (Rb). Este gen se ubica en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.1-q14.2), una detallada revisión puede encontrarse en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) de la Universidad Johns Hopkins⁽³³⁾.

El gen Rb es el prototipo de los llamados genes supresores tumorales y fue identificado inicialmente en un tumor de la retina conocido como retinoblastoma. Como todos los genes de supresión tumoral, Rb es dominante, por lo tanto, se requiere de la pérdida de ambos alelos para ayudar al desarrollo de las neoplasias. Se ha reportado que está mutado o perdido en varias neoplasias humanas (retinoblastoma, osteosarcoma y carcinoma pulmonar de células pequeñas) y sus alteraciones heredadas confieren al portador una marcada susceptibilidad a desarrollar cáncer^(34; 35). En condiciones de normalidad, la proteína Rb es responsable del punto de comprobación (checkpoint) de G1, bloqueando la entrada a la fase S del ciclo celular, mediante el secuestro de factores de transcripción (E2F). Bajo el estímulo de señales provenientes del medio extracelular (factores de crecimiento, mitógenos), se induce la formación de complejos ciclinas / quinasas dependientes de ciclinas, que inducen la fosforilación de varias proteínas blanco al interior celular, entre ellas, Rb. La fosforilación de Rb, libera el factor de transcripción E2F, necesario para la síntesis de proteínas involucradas en la

síntesis de DNA y expresión de genes tejido-específicos^(34; 35), ver Figura 5A. Las mutaciones en la proteína Rb que afectan el dominio de unión a E2F, permiten la acción constante de este último favoreciendo su función de manera no regulada. La célula entonces, puede entrar a ciclos replicativos en forma continua, con la consecuente posibilidad de acumular nuevas mutaciones y desarrollar una neoplasia⁽³⁵⁾ (Figura 5B).

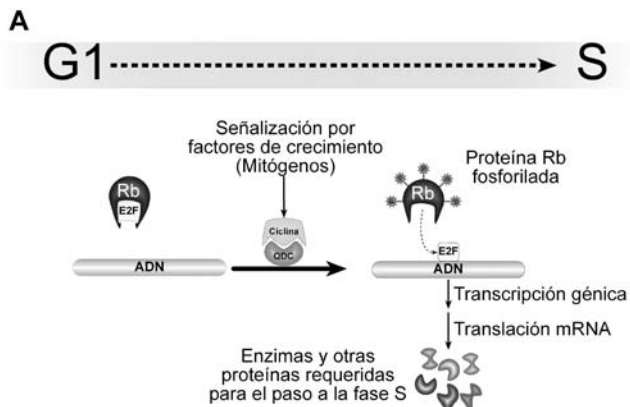
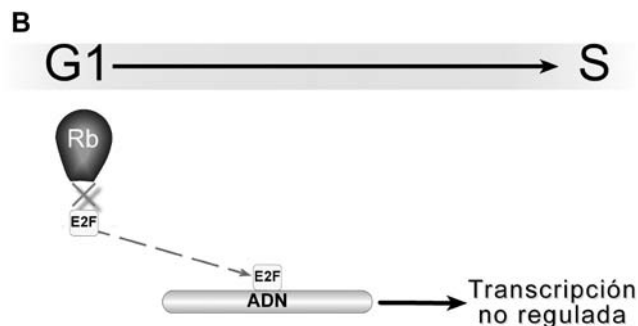


Figura 5

Esquema de la función de la proteína Rb en normalidad y oncogénesis.

A) Normalmente, la proteína Rb detiene el ciclo celular en G0 o G1 temprano mediante la represión del factor de transcripción E2F, las señales intracelulares enviadas por factores de crecimiento u otros mitógenos conlleva la formación de complejos ciclina-quinasa dependientes de ciclinas (QDC), éstos son capaces de fosforilar a Rb, liberando a su vez a E2F, el que promueve la expresión de genes que favorecen la progresión a través de las fases S y G2/M.



B) La pérdida de función de Rb, permite que el factor de transcripción E2F permanezca libre, con la consecuente expresión no controlada de genes que favorecen la proliferación celular. El paso no controlado a través del ciclo celular, impide la correcta reparación del ADN, por ende, acumula mutaciones progresivamente, lo que finalmente favorece el desarrollo de neoplasias.

Agradecimientos:

El autor quiere agradecer a los doctores Benjamín Martínez y Germán Laissle por los casos clínicos y el material fotográfico facilitado, además al Dr. Luis Araneda por sus sugerencias y revisión crítica del manuscrito.

Referencias

- Daley TD, Wysocki GP. The small dentigerous cyst. A diagnostic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79 (1):77-81.
- Jones AV, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med* 2006; 35 (8):500-7.
- Kreidler JF, Raubenheimer EJ, van Heerden WF. A retrospective analysis of 367 cystic lesions of the jaw--the Ulm experience. *J Craniomaxillofac Surg* 1993; 21 (8):339-41.
- Shear M. Dentigerous cyst. In: M Shear, editor, *Cysts of the oral region*. 3rd edn. Oxford: John Wright; 1992; p. 75-98.
- Ko KS, Dover DG, Jordan RC. Bilateral dentigerous cysts--report of an unusual case and review of the literature. *J Can Dent Assoc* 1999; 65 (1):49-51.
- Alpoz AR, Coker M, Celen E et al. The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101 (5):632-7.
- Kaffe I, Naor H, Buchner A. Clinical and radiological features of odontogenic myxoma of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 1997; 26 (5):299-303.
- Adebayo ET, Ajike SO, Adekeye EO. A review of 318 odontogenic tumors in Kaduna, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63 (6):811-9.
- Ochsenius G, Ortega A, Godoy L et al. Odontogenic tumors in Chile: a study of 362 cases. *J Oral Pathol Med* 2002; 31 (7):415-20.
- Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of central odontogenic tumors: a study of 1,088 cases from Northern California and comparison to studies from other parts of the world. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64 (9):1343-52.
- Reichart P, Philipsen H. Odontogenic Myxoma or Myxofibroma. In: P Reichart; H Philipsen, editors, *Odontogenic Tumors and Allied Lesions*. London: Quintessence Publishing Co. Ltd.; 2004; p. 189-97.
- Slootweg PJ, van den Bos T, Straks W. Glycosaminoglycans in myxoma of the jaw: a biochemical study. *J Oral Pathol* 1985; 14 (4):299-306.
- Katz JO, Underhill TE. Multilocular radiolucencies. *Dent Clin North Am* 1994; 38 (1):63-81.
- Bast BT, Pogrel MA, Regezi JA. The expression of apoptotic proteins and matrix metalloproteinases in odontogenic myxomas. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 (12):1463-6.

15. Reichart P, Philipsen H. Solid/Multicystic Ameloblastoma. In: P Reichart; H Philipsen, editors, *Odontogenic Tumors and Allied Lesions*. London: Quintessence Publishing Co. Ltd.; 2004; p. 43-58.
16. Sciubba J, Fantasia J, Kahn L. Ameloblastoma. In: J Rosai; L Sobin, editors, *Tumor and cysts of the jaws*. 3rd edn. Vol. 29, *Atlas of tumor pathology*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 2001; p. 71-85.
17. Ladeinde AL, Ajayi OF, Ogunlewe MO et al. Odontogenic tumors: a review of 319 cases in a Nigerian teaching hospital. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99 (2):191-5.
18. Torres-Lagares D, Infante-Cossio P, Hernández-Guisado JM, Gutiérrez-Pérez JL. Mandibular ameloblastoma. A review of the literature and presentation of six cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10 (3):231-8.
19. Philipsen HP, Ormiston IW, Reichart PA. The desmo- and osteoplastic ameloblastoma. Histologic variant or clinicopathologic entity? Case reports. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21 (6):352-7.
20. Ong'uti MN, Cruchley AT, Howells GL, Williams DM. Ki-67 antigen in ameloblastomas: correlation with clinical and histological parameters in 54 cases from Kenya. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26 (5):376-9.
21. Slootweg PJ. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1995; 24 (9):393-7.
22. Regezi JA. Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibrous, and giant cell lesions of the jaws. *Mod Pathol* 2002; 15 (3):331-41.
23. Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S. Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B (2):86-99.
24. Sandra F, Mitsuyasu T, Nakamura N et al. Immunohistochemical evaluation of PCNA and Ki-67 in ameloblastoma. *Oral Oncol* 2001; 37 (2):193-8.
25. Barboza CA, Pereira Pinto L, Freitas Rde A et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and p53 protein expression in ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor. *Braz Dent J* 2005; 16 (1):56-61.
26. Lim J, Ahn H, Min S et al. Oligonucleotide microarray analysis of ameloblastoma compared with dentigerous cyst. *J Oral Pathol Med* 2006; 35 (5):278-85.
27. Matsuzaka K, Shimono M, Uchiyama T et al. Lesions related to the formation of bone, cartilage or cementum arising in the oral area: a statistical study and review of the literature. *Bull Tokyo Dent Coll* 2002; 43 (3):173-80.
28. Sciubba J, Fantasia J, Kahn L. Osteosarcoma. In: J Rosai; L Sobin, editors, *Tumor and cysts of the jaws*. 3rd edn. Vol. 29, *Atlas of tumor pathology*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 2001; p. 181-201.
29. Ebata K, Usami T, Tohnai I, Kaneda T. Chondrosarcoma and osteosarcoma arising in polyostotic fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50 (7):761-4.
30. Ashman S, Lever S, Weiss M. Osteogenic sarcoma and Paget's disease of the mandible: review of the literature and case report. *J Md State Dent Assoc* 1986; 29 (2):53-5.
31. Ferris ITJ, Berbel Tornero O, Ortega Garcia JA et al. [Risk factors for pediatric malignant bone tumors]. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63 (6):537-47.
32. Birch JM, Alston RD, McNally RJ et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20 (34):4621-8.
33. National Center for Biotechnology Information. OMIM - RETINOBLASTOMA; RB1, 2006. (29 October 2006) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=180200>
34. Giacinti C, Giordano A. RB and cell cycle progression. *Oncogene* 2006; 25 (38):5220-7.
35. Knudsen ES, Knudsen KE. Retinoblastoma tumor suppressor: where cancer meets the cell cycle. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231 (7):1271-81.