

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

Joanna Farias da Cunha

**INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS, CIRÚRGICOS E
HISTOPATOLÓGICOS NA TAXA DE RECIDIVA DOS CERATOCISTOS
ODONTOGÊNICOS: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA DE COORTE**

Belo Horizonte

2016

Joanna Farias da Cunha

**INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS, CIRÚRGICOS E
HISTOPATOLÓGICOS NA TAXA DE RECIDIVA DOS CERATOCISTOS
ODONTOGÊNICOS: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA DE COORTE**

Dissertação ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia – área de concentração em Estomatologia Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez
Coorientador: Prof. Dr. Wagner Henriques de Castro

Belo Horizonte

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

C972i
2016
T

Cunha, Joanna Farias da
Influência de parâmetros clínicos, radiográficos, cirúrgicos e histopatológicos na taxa de recidiva dos Ceratocistos Odontogênicos: uma análise retrospectiva de coorte / Joanna Farias da Cunha. – 2016.
60 f.: il.

Orientador: Ricardo Santiago Gomez
Coorientador: Wagner Henriques de Castro

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Cistos odontogênicos. 2. Tumores odontogênicos. 3. Recidiva. I. Gomez, Ricardo Santiago. II. Castro, Wagner Henriques. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK D047

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para a realização desta pesquisa.

Um agradecimento especial aos professores, Ricardo Santiago Gomez e Wagner Henriques de Castro pelos conhecimentos científicos transmitidos, pela disponibilidade, pelo apoio e pela dedicação para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Professores Eugênio Marcos Andrade Goulart e Carolina Cavaliéri Gomes, pela importante colaboração.

Aos demais professores do mestrado que também contribuíram com minha formação.

Ao André, por ter contribuído, de forma especial, no meu estudo.

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas”

Carl Sagan

RESUMO

Influência de parâmetros clínicos, radiográficos, cirúrgicos e histopatológicos na taxa de recidiva dos ceratocistos odontogênicos: uma análise retrospectiva de coorte

Não existe, na literatura, um consenso sobre o protocolo ideal de tratamento do Ceratocisto Odontogênico (CO). Isso se deve a alguns fatores, dentre eles à falta de padronização adequada dos dados avaliados nos trabalhos científicos. Essa falha é, muitas vezes, inerente a estudos retrospectivos. O objetivo deste estudo é avaliar a influência de parâmetros clínicos, radiográficos, cirúrgicos e histopatológicos no índice de recidiva do CO. Como diferencial, foram selecionados casos tratados de maneira uniforme e detalhada, pelo mesmo cirurgião. O tratamento foi a enucleação associada à ostectomia periférica, precedida ou não por descompressão da lesão. A amostra (n=24) foi composta por pacientes, com uma média de idade de 32.1 anos, que se apresentaram para tratamento inicial de uma lesão única de CO. Quatorze lesões (58.4%) foram submetidas a descompressão prévia. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 60.5 meses (DP=31.3). Oito indivíduos (33%) apresentaram recidiva dos Cos e o tempo médio para desenvolvimento da recidiva foi de 19 meses (DP=4.9). Todas as recidivas foram diagnosticadas nos dois primeiros anos de acompanhamento e estavam significativamente associadas com: 1) pobre resposta clínica à descompressão ($p=0.027$); 2) preservação de dentes com evidência radiográfica de envolvimento de lesão entre as raízes dentárias ($p=0.009$) e 3) presença de brotamento epitelial da camada basal com ou sem formação de ilhas epiteliais na cápsula fibrosa ($p=0.019$). Este estudo sugere que parâmetros clínicos, radiográficos e microscópicos podem influenciar a recidiva do CO e têm a possibilidade ser avaliados individualmente como guia terapêutico.

Palavras-chave: Ceratocisto odontogênico; Tumor odontogênico queratocístico; Recorrência; Recidiva; Tratamento.

ABSTRACT

Influence of clinical-radiographic, surgical and histopathological parameters in recurrence rate of Odontogenic Keratocysts: a retrospective cohort analysis

There is no consensus, in the literature, regarding the best protocol of treatment of Odontogenic Keratocyst (OKC). This is due to several factors, including the lack of adequate standardization of data assessed in the studies. This failure is usually inherent to retrospective studies. The objective of this study is to evaluate the influence of clinical, radiographic, surgical and microscopic parameters in the relapse rate of the disease. The differential aspect is in the uniform and detailed treatment applied by the same surgeon in all cases. The treatment applied was the enucleation with peripheral ostectomy, preceded by lesion decompression or not. The sample (n=24) was composed of patients, with a mean age of 32.1 years, presenting for the management of one untreated OKCs. Fourteen lesions (58.4%) were submitted to previous decompression procedure. The mean follow-up time was 60.5 months (SD=31.3). Eight patients (33%) developed recurrent lesions and a mean of disease-free interval for recurrent lesions of 19 months (SD=4.9). All recurrence lesions were diagnosed in two first years of follow-up and were significantly associated with: 1) poor clinical response to decompression (P=0.027); 2) remaining tooth with radiographic evidence of insinuation of the lesion between the dental roots (P=0.009); 3) presence of budding of the basal cells layer together with epithelial islands in the fibrous capsule (P=0.019). Our study suggests that these clinical, radiographic and microscopic parameters could affect relapse rate of patients with OKC and may individually guide the treatment choice.

Key-words: Odontogenic keratocyst; Keratocystic odontogenic tumor; Recurrence; Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Imagens exemplificando o posicionamento do dispositivo obturador para descompressão de um Ceratocisto Odontogênico	26
Figura 2 -	CrITÉrios de definição da amostra	29
Figura 3 -	Imagem radiográfica unilocular e multilocular do Ceratocisto Odontogênico	31
Figura 4 -	Exemplos imaginológicos de Ceratocistos Odontogênicos associados e não a raízes dentários	31
Figura 5 -	Exemplo tomográfico de perfuração de cortical óssea por um Ceratocisto Odontogênico	32
Figura 6 -	Fotomicrografia de lesão de Ceratocisto Odontogênico exemplificando a presença de mucosa bucal na amostra de biópsia incisional para marsupialização	35
Figura 7 -	Fotomicrografia de lesão de Ceratocisto Odontogênico exemplificando a presença de mucosa bucal na amostra de biópsia incisional para marsupialização	37
Figura 8 -	Fotomicrografia de lesão de Ceratocisto Odontogênico mostrando paraqueratinização no revestimento epitelial cístico após a descompressão	38
Figura 9 -	Fotomicrografia de Ceratocisto Odontogênico evidenciando a presença de fenda na interface epitélio/cápsula do revestimento cístico	39
Figura 10 -	Fotomicrografia de lesão de Ceratocisto Odontogênico mostrando brotamento no revestimento epitelial cístico	40
Figura 11 -	Fotomicrografia de Ceratocisto Odontogênico mostrando a presença de ninhos/ilhas epiteliais na cápsula fibrosa do revestimento cístico	41
Figura 12 -	Fotomicrografia de Ceratocisto Odontogênico exemplificando a presença de microcistos	42
Gráfico 1 -	Tamanho dos Ceratocistos Odontogênicos, em centímetros, de acordo com o protocolo de tratamento	33

Gráfico 2 -	Percentual de redução do tamanho dos Ceratocistos Odontogênicos (COs), após descompressão, nos grupos de lesões recorrentes e não recorrentes	34
Gráfico 3 -	Recorrência dos Ceratocistos Odontogênicos (COs) em relação à preservação ou remoção dos dentes associados à lesão.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Período de acompanhamento dos pacientes com Ceratocisto Odontogênico incluídos no estudo	30
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO - Ceratocisto Odontogênico

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CTBMF - Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial

DP - Desvio Padrão

EPA - Agência de Proteção Ambiental

U. S. FDA – *United States Food and Drug Administration*

FO/UFMG - Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais

HC/UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCNA - Antígeno Nuclear de Proliferação Celular

PTCH - Gene Supressor de Tumor Patched

SCNCB - Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais

TC - Tomografia Computadorizada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TOQ - Tumor Odontogênico Queratocístico

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, IMAGINOLÓGICAS E MICROSCÓPICAS DO CERATOCISTO ODONTOGÊNICO	16
2.2	NEOPLASIA CÍSTICA?	17
2.3	COMPORTAMENTO DO CERATOCISTO ODONTOGÊNICO.....	18
2.4	TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	19
2.4.1	Tratamentos Conservadores	19
2.4.2	Tratamentos Agressivos.....	20
3	JUSTIFICATIVA.....	22
4	OBJETIVOS.....	23
4.1	OBJETIVO GERAL	23
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5	HIPÓTESE	24
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
6.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	25
6.2	DESENHO DO ESTUDO	25
6.3	AMOSTRA.....	25
6.3.1	Critérios de inclusão	26
6.3.2	Critérios de exclusão	27
6.3.3	Variáveis do estudo.....	27
6.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
7	RESULTADOS	29
7.1	ACHADOS CLÍNICORADIOGRÁFICOS.....	30
7.2	ACHADOS CIRÚRGICOS	32
7.3	ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS.....	36
8	DISCUSSÃO	43
9	CONCLUSÃO.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	ANEXO A – PARECER DO COEP-UFMG - Nº CAAE 45493715.0.000.5149	55

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE RESIDÊNCIA EM CTBMF DO HC/UFMG.....	56
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO SERVIÇO DE RESIDÊNCIA EM CTBMF DO HC/UFMG	57
APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ORAL SURGERY, ORAL MEDICINE, ORAL PATHOLOGY, ORAL RADIOLOGY	58

1 INTRODUÇÃO

Os cistos odontogênicos representam cavidades patológicas envoltas por epitélio com material fluido ou semissólido em seu interior e são lesões comumente recebidas em serviços de patologia oral. O ceratocisto odontogênico (CO) representa em torno de 8 a 11% desses cistos (JONES *et al.*, 2006^a; ZECHA *et al.*, 2010; LI, 2011) e é uma forma distinta dessas lesões. O termo ceratocisto odontogênico foi inicialmente usado por Philipsen, em 1956, e sua etiopatogenia decorre do epitélio odontogênico da lâmina dentária e de seus remanescentes (SOSKOLNE *et al.*, 1967; BROWNE, 1975) ou mesmo de extensões das células basais epiteliais da mucosa bucal (BROWNE, 1971; STOELINGA, 1976; STOELINGA, 2001). A forma distinta referida anteriormente é representada pelo comportamento clínico agressivo e recidivante, por características histopatológicas únicas e alterações genéticas presentes, além de um mecanismo de crescimento diferenciado.

Com o passar dos anos, alguns autores têm considerado a hipótese do CO como uma condição neoplásica (SHEAR, 2002; GOMES *et al.*, 2009). Esse pressuposto baseia-se nos fatos da expressão aumentada de BCL-2 e de alguns marcadores proliferativos, da perda de heterozigozidade ou metilação de genes supressores de tumores, além da mutação no gene *PTCH1* (GOMES *et al.*, 2009; MOREIRA *et al.*, 2009; DINIZ *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2000; HEIKINHEIMO *et al.*, 2007). Portanto, em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) o renomeou como "Tumor Odontogênico Queratocístico" (TOQ) e o reclassificou entre os tumores odontogênicos epiteliais (BARNES *et al.*, 2005; MADRAS *et al.* 2008). Diante disso, atualmente ele tem sido um dos mais frequentes tumores dos maxilares (MOJSA *et al.*, 2010).

É importante ressaltar que a definição de neoplasia, nos livros de patologia geral, está baseada no fenótipo e comportamento clínico e não em alterações moleculares (WRIGHT *et al.*, 2014). O tecido neoplásico apresenta autonomia de crescimento, não solucionada espontaneamente, diferente do CO que pode regredir após a marsupialização, por exemplo (AUGUST *et al.*, 2003; POGREL *et al.*, 2004; POGREL, 2007; WUSHOU *et al.*, 2014). O CO apresenta características estruturais císticas e comportamento neoplásico. Não há consenso sobre a melhor designação para essa condição, o termo CO ainda é largamente utilizado pela comunidade

científica (SHEAR, 2002; MORGAN *et al.*, 2005; TOLSTUNOV *et al.*, 2008; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010; COTTOM *et al.*, 2012; BHARGAVA *et al.*, 2012) e assim, usamos essa nomenclatura no presente estudo.

O comportamento biológico diferenciado do CO é responsável, não apenas, pelas controvérsias a respeito de sua classificação, mas também pelas divergências que rodeiam suas formas de tratamento. Apesar de estudos experimentais de patologia molecular trazerem alguns avanços sobre o perfil biológico do CO (GOMES *et al.*, 2009), o tratamento adequado para a lesão continua controverso. Diversos tipos de tratamento são descritos na literatura e a taxa de recidiva é extremamente alta e variável (BATAINEH *et al.*, 1998; MAURETTE *et al.*, 2006; MENDES *et al.*, 2010; KACZMARZYK *et al.*, 2012). Há falhas na detecção de parâmetros que indiquem o grau de agressividade da lesão, devido à deficiência metodológica dos estudos disponíveis e à falta de padronização das modalidades de tratamento utilizadas por diferentes cirurgiões, o que resulta em alta variabilidade das taxas de recidiva. Será que tais parâmetros existem? Essa definição seria de extremo valor na escolha do melhor tratamento para determinado CO, de modo a garantir um prognóstico mais favorável.

O presente estudo faz uma análise retrospectiva de uma coorte de casos de COs tratados pelo mesmo cirurgião, usando um protocolo padronizado e tem como objetivo determinar as características clínicas, radiológicas, cirúrgicas e histopatológicas associadas à recorrência da lesão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características epidemiológicas, clínicas, imaginológicas e microscópicas do Ceratocisto Odontogênico

Clinicamente, afeta idades variadas, concentrando-se nas segunda, terceira e quarta décadas de vida, com predileção pela região posterior da mandíbula e por pacientes do gênero masculino (LUO *et al.*, 2009; BOFFANO *et al.*, 2010; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010; ZECHA *et al.*, 2010). Geralmente é uma lesão assintomática e na maioria dos casos não causa expansão da cortical óssea ou aumento de volume (POGREL, 2013). Apresenta-se como uma lesão encapsulada com um conteúdo fluído ou semissólido de coloração branco-amarelada, em seu interior.

Radiograficamente, a sua apresentação é variável. Apresenta-se como imagem radiolúcida/hipodensa unilocular ou multilocular, podendo ou não estar associada a dentes, porém raramente causa reabsorções dentárias. Essas são características imaginológicas comuns também a outras lesões odontogênicas, variando desde cistos dentígeros, radiculares e periodontais laterais até lesões tumorais como ameloblastomas. Por isso, o diagnóstico do CO ainda depende do exame histopatológico (LI, 2011).

Histologicamente, o CO é caracterizado por um epitélio estratificado, pavimentoso, paraceratinizado, corrugado, de espessura uniforme, contendo de 6 a 10 camadas de células, além de interface plana com a cápsula fibrosa delgada (BROWNE, 1971). As células basais colunares apresentam núcleos dispostos em paliçada com polaridade invertida (BRANNON, 1977), o que o distingue de outros cistos maxilares. Restos epiteliais e cistos satélites podem ser encontrados na cápsula de revestimento, essa característica associada à delgacidade e friabilidade da cápsula e do revestimento epitelial são alguns dos fatores responsáveis pelas altas taxas de recidiva do CO.

2.2 Neoplasia cística?

Há algumas controvérsias sobre o CO, pois ele apresenta simultaneamente características clinicopatológicas de lesão cística e de neoplasia benigna (SHEAR, 2002-Part 2). Seu comportamento e características moleculares sugerem um potencial verdadeiramente neoplásico e esse fato levou a OMS a alterar sua classificação para tumor odontogênico benigno intraósseo de comportamento potencialmente agressivo e infiltrativo (BARNES *et al.*, 2005). Mesmo com a resposta positiva do CO a tratamentos conservadores e da terminologia tumor não ser sinônimo de neoplasia, autores defendem essa nomenclatura devido às características específicas dessa lesão. Além do comportamento agressivo, altas taxas de recidiva e características histológicas distintas, o CO apresenta alterações moleculares e genéticas ausentes em outras lesões odontogênicas (HENLEY *et al.*, 2005; GOMES *et al.*, 2007). Um enfoque deve ser dado à mutação do gene supressor de tumor *Patched (PTCH)*, relacionada à patogênese da lesão e de ocorrência não apenas em COs de pacientes com Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais (SCNCB), mas também, em lesões esporádicas (BARRETO *et al.*, 2000). Inicialmente, foi considerada a possibilidade de dois mecanismos distintos de mutação gênica para os tumores em pacientes sindrômicos e não sindrômicos. Mas, Barreto *et al.*, em 2002, demonstraram que cistos esporádicos podem surgir através do mesmo mecanismo responsável pelas anomalias de desenvolvimento presentes na SCNCB.

Entretanto, a mutação decorrente da perda de heterozigidade do *PTCH*, também pode ocorrer em outras lesões, como Cisto Odontogênico Ortoqueratinizado e o Cisto Dentígero (PAVELIC *et al.*, 2001; GOMES, 2011). No CO, a perda de heterozigidade também pode ser observada em outros genes supressores de tumores, como por exemplo; *P16*, *P53* e *MCC* (AGARAM *et al.*, 2004; HENLEY *et al.*, 2005; GOMES *et al.*, 2007), além de metilação nos genes *P21* (MOREIRA *et al.*, 2009) e do aumento na expressão de alguns outros genes em 12q13 (HEIKINHEIMO *et al.*, 2007). Essas alterações genéticas demonstram a instabilidade nucleotídea do CO, como evidência científica, o que aponta para a natureza neoplásica da lesão (GOMES *et al.*, 2007). Análises biomoleculares e epigenéticas adicionais são necessárias para, quem sabe num futuro próximo, permitir o tratamento dos COs com abordagens moleculares.

2.3 Comportamento do Ceratocisto Odontogênico

Além de alterações genéticas e comportamento agressivo, o potencial neoplásico destas lesões também pode ser caracterizado por outras evidências histológicas e imunohistoquímicas. Dentre elas, inclui-se o alto índice mitótico, hiperosmolalidade intraluminal, atividade colagenolítica na parede do cisto, síntese de interleucina-1 e interleucina-6 por queratinócitos, aumento da expressão da proteína relacionada ao hormônio da paratireóide e a maior expressão do PCNA - antígeno nuclear de proliferação celular (KOLOKYTHAS *et al.*, 2007; GOMES *et al.*, 2009; KAPLAN *et al.*, 2004; LI *et al.*, 1994).

Apesar de seu crescimento lento e não expansivo, com tendência típica de invasão medular, a evidência clínica do comportamento agressivo do CO tem sido apoiada em relatos de casos que envolvem a perfuração do osso cortical adjacente e a extensão para os tecidos moles adjacentes (CHI *et al.*, 2005; GIULIANI *et al.*, 2006), além é claro, das altas taxas de recidiva registradas. A literatura cita taxas de recidiva diversas, de acordo com o tratamento cirúrgico aplicado ao CO, ficando grande parte concentrada nos primeiros 5 anos de acompanhamento (DAMMER *et al.*, 1997; BATAINEH *et al.*, 1998; KINARD *et al.*, 2013). Mesmo com ocorrência precoce das recidivas, muitas vezes ela é detectada tardiamente devido ao crescimento lento da lesão e, principalmente, quando não há um acompanhamento rigoroso dos pacientes. Sua taxa de recorrência varia de 0% a 100% (MENDES *et al.*, 2008), o que ilustra os desafios enfrentados pelos clínicos que manejam os COs.

Há algumas teorias sobre as altas taxas de recidiva do CO. Woolgar *et al.*, em 1987, descreveram três: a primeira envolve a remoção incompleta da cápsula do cisto de origem; a segunda envolve o crescimento de um novo CO através de pequenos cistos satélites ou restos odontogênicos epiteliais deixados após tratamento cirúrgico e a terceira envolve o desenvolvimento de uma nova lesão em região adjacente que é interpretada como recidiva. A primeira e a segunda teorias se referem à remoção incompleta do revestimento cístico e/ou de remanescentes epiteliais/cistos satélites. Além dessas, Nayak *et al.*, em 2013, destaca no epitélio cístico: o alto nível de atividade celular proliferativa; o brotamento na camada basal; a paraqueratinização superficial e a divisão supra e subepitelial, normalmente presentes.

2.4 Tratamento e Prognóstico

Vários métodos de tratamento são aceitos e recomendados, na tentativa de erradicar completamente o componente cístico epitelial e, assim, minimizar as taxas de recidiva. A remoção da mucosa de cobertura, quando há perfuração da cortical óssea, é considerada por Stoeltinga, em 2005, como um passo importante para prevenir recidiva (STOELINGA, 2005). Isso se deve ao brotamento da camada basal do epitélio cístico e à presença de ilhas epiteliais ocorrer principalmente perto da mucosa subjacente (STOELINGA, 2001). Além disso, a remoção de dentes associados à lesão é outro fator importante na prevenção de recidiva (CHIRAPATHOMSAKUI *et al.*, 2006).

As formas de tratamento disponíveis são usualmente classificadas como “conservadoras”, que incluem geralmente curetagem e/ou enucleação e marsupialização e “agressivas” que incluem tratamentos adjuntos após a enucleação e também a ressecção (BOFFANO *et al.*, 2010; MOJSA *et al.*, 2010; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010). Considerando, as características benignas e comportamentais dessa lesão, a prioridade no tratamento deve ser discutida a partir da tentativa de manutenção da qualidade de vida dos pacientes, observando que a taxa de recidiva nem sempre é o fator principal (NAKAMURA *et al.*, 2002).

2.4.1 Tratamentos Conservadores

A marsupialização tem sido utilizada de modo a reduzir o tamanho do cisto, limitando a extensão da cirurgia ou levando a remissão completa da lesão (NAKAMURA *et al.*, 2002; POGREL, 2007). Em sua forma clássica, a marsupialização é a criação de uma ampla abertura cirúrgica, no cisto, para comunicá-lo à cavidade bucal, através da sutura da cápsula cística na mucosa bucal adjacente. Por outro lado, na descompressão, uma pequena abertura é feita e um dispositivo obturador é mantido no local evitando o fechamento (BRONDUM e JENSEN, 1991; MARKER *et al.*, 1996). Nos dois procedimentos, uma abertura permanente é criada no cisto e muitas vezes as duas expressões são usadas indistintamente nos artigos. A redução do diâmetro da lesão pode ser total ou parcial, a segunda possibilidade é um ponto negativo dessa alternativa de tratamento. As possíveis desvantagens da

marsupialização ou descompressão são, além da provável necessidade de dois procedimentos cirúrgicos, o maior tempo de tratamento. A primeira desvantagem deixa de existir quando o procedimento é realizado durante a biópsia incisional. A descompressão associada à cistectomia residual é um tratamento com baixa morbidade e nível aceitável de recidiva, principalmente se comparada a outros tratamentos conservadores (MARKER *et al.*, 1996; ENISLIDIS *et al.*, 2004; POGREL *et al.*, 2004; MYOUNG *et al.*, 2006). Ela reduz as complicações associadas à enucleação simples, especialmente quando é realizada após redução acentuada do volume da lesão (ZHAO *et al.*, 2002). Além disso, a marsupialização promove metaplasia do epitélio cístico e o interrompimento da produção de citoqueratina-10, em grande parte das lesões, tornando-as menos agressivas (MEISELMAN, 1994; NAKAMURA *et al.*, 2002) e aumentando a espessura da cápsula cística, o que pode facilitar a enucleação cirúrgica (TELLES *et al.*, 2013). A taxa de recidiva varia na literatura, chegando a 40% (ZECHA *et al.*, 2010).

A enucleação é o tratamento que mais apresenta variações nas taxas de recidiva, que estão entre 17% e 56% (BLANAS *et al.*, 2000). Essa variação está relacionada a diversos fatores, entre eles manutenção de fragmentos de cápsula retidos e presença de cistos satélites, presença de SCNCB, técnica cirúrgica, extração de dentes associados, espessura da cápsula, presença de marsupialização prévia, perfuração de cortical, entre outros. Kinard *et al.*, em 2014, compararam a marsupialização com cistectomia residual e a enucleação associada a terapias adjuntas encontrando taxas de recidiva comparáveis, entretanto a marsupialização foi considerada menos eficiente pela maior complexidade do tratamento.

2.5 Tratamentos Agressivos

A enucleação quando associada a terapias adjuvantes passa a ser considerada tratamento “agressivo” (BOFFANO *et al.*, 2010; MOJSA *et al.*, 2010; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010). O objetivo das terapias adjuvantes é minimizar as taxas de recidiva eliminando os ninhos epiteliais e microcistos na tentativa de erradicar completamente o componente cístico epitelial (STOELINGA, 2005; TOLSTUNOV e TREASURE, 2008). As taxas de recidiva encontradas são menores, contudo se mantêm variáveis. Os tratamentos adjuntos mais comuns são: ostectomia periférica, que consiste na

remoção de 1 a 2mm de osso para além da margem visível da lesão e tratamento químico da loja cirúrgica com Solução de Carnoy, por 3-5 minutos. Quando associado a ostectomia periférica as taxas de recidiva encontradas são de 18.2% (MORGAN *et al.*, 2005; KOLOKYTHAS *et al.*, 2007). Já o tratamento químico da loja cirúrgica com Solução de Carnoy (álcool absoluto, clorofórmio, cloreto férrico e ácido acético glacial) apresenta menores taxas de recidiva, variando de 2.5% a 14.3% (STOELINGA, 2001; STOELINGA, 2005; GOSAU *et al.*, 2009), entretanto o seu uso ainda é controverso. A Solução de Carnoy é neurotóxica e contém originalmente em sua fórmula o clorofórmio, classificado como cancerígeno pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA) e banido para uso, pelo órgão do governo americano responsável pela Administração de Alimentos e Drogas – U.S. FDA (POGREL, 2013).

Já a ressecção está associada a índices de 0% de recidiva, embora também à alta morbidade (BATAINEH *et al.*, 1998; ZHAO *et al.*, 2002; KINARD *et al.*, 2013). Esse método pode acarretar transtornos funcionais e estéticos ao paciente, que incluem deformidade facial e comprometimento da função mastigatória, respiratória e fonatória, além de prejuízo psicossocial. Dessa forma, a ressecção em bloco deve ser reservada para lesões comprovadamente agressivas (WILLIAMS e CONNOR, 1994; TOLSTUNOV e TREASURE, 2008).

3 JUSTIFICATIVA

As taxas de recidiva alcançadas por diferentes tipos de tratamento e muitas vezes pelo mesmo tipo de tratamento são apresentadas por diversos estudos, entretanto não há consenso sobre um protocolo de tratamento uniforme para COs, o que mantém a controvérsia do tema. A alta variação dos índices de recidiva ocorre, pois grande parte dos estudos são revisões retrospectivas de casos, com falhas metodológicas inerentes, como a falta de padronização da amostra. Além disso, é importante considerar amostras operadas por diferentes cirurgiões e a falta de descrição detalhada do tratamento aplicado, o que dificulta a distinção entre recidivas reais ou relacionadas à ablação cirúrgica inadequada da doença.

Diante desse contexto, justifica-se avaliar através de um estudo do tipo coorte retrospectivo, no qual um tratamento uniforme foi aplicado pelo mesmo cirurgião, a possível influência de parâmetros clínicos, radiográficos, cirúrgicos e histopatológicos na taxa de recidiva e no prognóstico desta doença.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Correlacionar determinadas variáveis com a evolução dos COs, após o tratamento uniforme, através de uma análise retrospectiva de uma coorte de pacientes tratados na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO/UFMG) e/ou no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), pelo Serviço de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial (CTBMF) do HC/UFMG.

4.2 Objetivos específicos

- Estimar a taxa de recidiva da doença, de acordo com o tratamento aplicado;
- Identificar variáveis clínicas, radiográficas e histopatológicas da lesão;
- Identificar variações específicas na técnica cirúrgica aplicada;
- Definir a existência de uma ou de algumas destas variáveis associadas com a recorrência da doença;
- Definir a existência de variações específicas na técnica cirúrgica associadas com a recorrência da doença.

5 HIPÓTESE

A hipótese do estudo é que em pacientes portadores de CO tratados segundo um protocolo único e por um mesmo cirurgião e, desta forma, excluindo o viés relacionado ao tipo de tratamento, exista um conjunto, composto por pelo menos uma variável, que está associado à recidiva da doença e que sendo detectado, poderá vir a guiar e modificar condutas, com intuito de melhorar o prognóstico do tratamento.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Aspectos Éticos

Esta pesquisa segue as normas exigidas pela legislação brasileira, conforme resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Este projeto intitulado “Influência de variáveis clínicas na taxa de recidiva do Ceratocisto Odontogênico” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, no Parecer CAAE – 45493715.0.0000.5149 (ANEXO A).

6.2 Desenho do estudo

O estudo é observacional analítico, do tipo coorte retrospectivo, com uma amostra de conveniência que envolveu todos os casos operados para o tratamento de CO, pelo Serviço de Residência em CTBMF do HC/UFMG, entre 2002 e 2012. Os dados foram coletados a partir do prontuário de cada paciente. A análise dos prontuários foi autorizada pela coordenadoria do Serviço de Residência em CTBMF do HC/UFMG, por meio de carta de anuência (ANEXO B).

6.3 Amostra

Os indivíduos que se apresentaram ao Serviço de Residência CTBMF do HC/UFMG, de fevereiro de 2002 a dezembro de 2012, independente de gênero, raça ou idade, para tratamento de COs foram selecionados. Todos os participantes incluídos na pesquisa tinham o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), anexado ao prontuário (ANEXO C).

6.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os gêneros e qualquer idade que apresentavam TCLE no prontuário, lesão única de CO e que foi tratada pelo mesmo cirurgião (W. H. C.) com o mesmo protocolo. O protocolo de tratamento adotado foi enucleação associada à ostectomia periférica, com remoção de 2mm de osso a partir das margens ósseas visíveis da lesão. Em caso de perfuração de alguma cortical óssea, a mucosa de revestimento foi devidamente removida.

Alguns dos pacientes foram submetidos à descompressão, previamente ao tratamento. Essa decisão baseou-se em três parâmetros: 1) decisão do paciente; 2) possibilidade de retorno a cada três meses e 3) tamanho primário da lesão. Lesões maiores do que 5cm foram inicialmente descomprimidas, antes da enucleação cirúrgica completa. Para a descompressão, na biópsia incisional, um dispositivo obturador de silicone foi posicionado e mantido na cavidade cística, em torno de 12 meses (FIGURA 1). Os pacientes foram instruídos e orientados a irrigar o dispositivo e a cavidade cística, duas vezes ao dia, após a higienização da cavidade bucal e a entrar em contato em caso de dúvidas ou questionamentos. É importante salientar que não foram reportadas dificuldades na higienização.

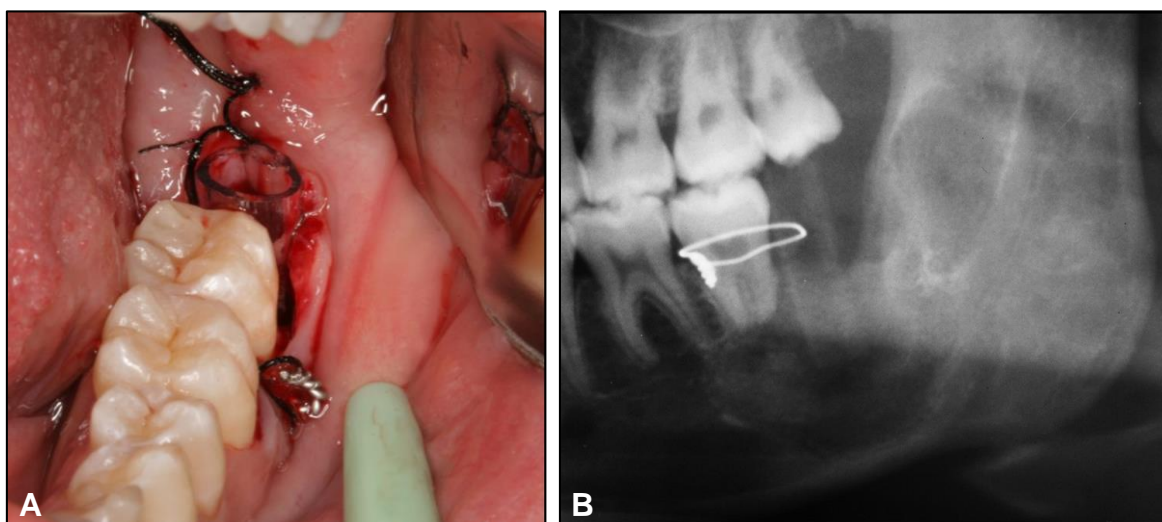


Figura 1 - Imagens exemplificando o posicionamento do dispositivo obturador para descompressão de um Ceratocisto Odontogênico:

A) clínica

B) radiográfica

Fonte: cortesia do Dr. Wagner Henriques de Castro.

6.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo: 1) pacientes previamente tratados em outra instituição; 2) pacientes tratados com técnica cirúrgica diferente da padronizada; 3) pacientes com diagnóstico de SCNCB; 4) pacientes indisponíveis para acompanhamento ou cuja coleta de dados estava incompleta e 5) os pacientes com menos de 12 meses de acompanhamento.

6.4 Variáveis do estudo

A variável dependente é a presença ou ausência de recidiva. Este estudo avaliou um conjunto heterogêneo de variáveis independentes, que foram agrupadas em diferentes categorias, dentre elas os aspectos clínicos, radiográficos, cirúrgicos e histopatológicos.

As *variáveis clínicas* foram idade e gênero. As *variáveis radiográficas* incluíram:

- localização da lesão (maxila ou mandíbula);
- tamanho da lesão na radiografia panorâmica (maior diâmetro da lesão em qualquer dimensão);
- associação com raízes dentárias (envolvimento radiográfico da lesão entre as raízes dentárias);
- locularidade (aparência radiográfica unilocular ou multilocular);
- evidência de perfuração cortical na tomografia computadorizada (TC).

As *variáveis cirúrgicas* foram:

- descompressão prévia;
- porcentagem de redução no tamanho da lesão após descompressão (subtração do maior diâmetro da lesão em qualquer dimensão, na radiografia panorâmica, antes e após a descompressão);
- tempo total de descompressão;
- remoção de dente associado a lesão;
- tempo livre de doença (tempo da data da cirurgia até a data do diagnóstico da recidiva ou do último retorno sem doença);
- tempo de acompanhamento total.

A duração do acompanhamento foi registrada com o número total de meses entre o tempo de tratamento e a consulta de acompanhamento mais recente. Para o grupo dos pacientes que passaram por descompressão, a data da cirurgia foi definida na data de remoção do aparato obturador e do tratamento definitivo, com enucleação e ostectomia periférica.

As *variáveis histopatológicas* foram a presença de microcistos, brotamento epitelial da camada basal com ou sem a presença de ilhas/ninhos epiteliais e a presença de fendas na interface epitélio/cápsula. As variáveis histopatológicas foram analisadas nas biópsias incisionais e excisionais em todos os casos.

Todos os dados foram obtidos do prontuário dos pacientes e das radiografias panorâmicas e TCs, tiradas antes, durante e após o tratamento dos pacientes, no período de acompanhamento. As TCs foram solicitadas, usualmente, em dois momentos: antes do tratamento definitivo e dois anos após o tratamento. As medidas realizadas nas radiografias foram feitas com calibração examinadora e com padronização de instrumental. Dois pesquisadores independentes avaliaram os arquivos e em caso de não concordância, um terceiro pesquisador previamente calibrado foi requisitado. O diagnóstico definitivo de cada lesão foi confirmado por exame histopatológico.

6.5 Análise estatística

As informações foram coletadas e registradas em um formulário de coleta de dados padrão, que foram inseridos em uma planilha do programa *Excel (Microsoft Office 2007)*. A planilha foi transformada em banco de dados estatísticos, no programa *SPSS (SPSS Statistics 17.0 version)*. A presença de recidiva foi avaliada em relação as variáveis categóricas; gênero, localização da lesão, associação com raízes dentárias, descompressão prévia e todas as variáveis histopatológicas através do Teste Exato de Fisher. As médias das variáveis numéricas (idade, tamanho da lesão e porcentagem de redução após descompressão) foram comparadas em dois grupos (grupo recorrente e não recorrente), usando Análise de Variância – ANOVA. O percentual de redução também foi correlacionado com idade e tamanho inicial da lesão, através da Análise de Regressão Linear Simples. O nível de significância utilizado nos testes foi de 5% ($P < 0.05$).

7 RESULTADOS

Durante o intervalo do estudo (2002-2012), 39 pacientes com 49 COs foram avaliados e tratados pelo Serviço de Residência em CTBMF do HC/UFMG. Foram excluídos do estudo quinze pacientes. A amostra final foi composta por 24 pacientes, com 24 COs, não tratados previamente, conforme critérios de definição da amostra (FIGURA 2).

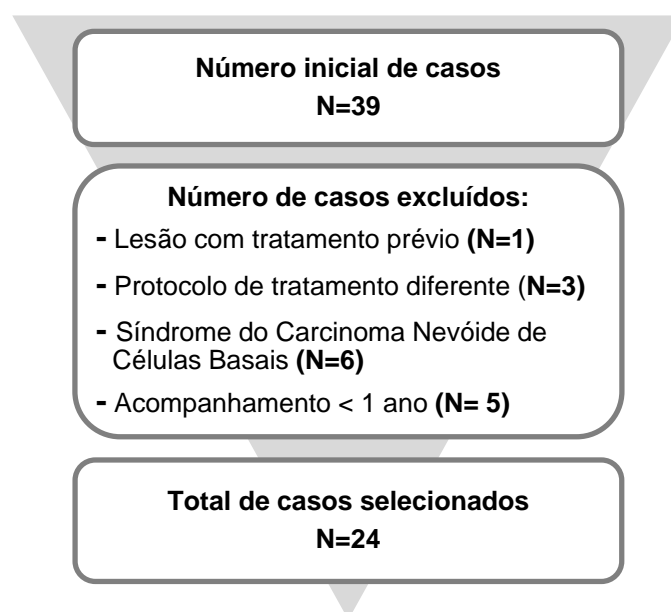


Figura 2 - Critérios de definição da amostra
Fonte: da autora.

Oito pacientes apresentaram lesões recidivantes, representando um índice de recorrência de 33%. O tempo médio de acompanhamento foi de 60.5 meses, com mediana de 64.4 meses (DP = 31.3 meses). A TABELA 1 detalha o tempo de acompanhamento dos pacientes. Todas as recidivas ocorreram nos dois primeiros anos de acompanhamento. O tempo médio livre de doença foi de 19 meses, com mediana de 17 meses (DP = 4.9 meses).

Tabela 1 - Período de acompanhamento dos pacientes com Ceratocisto Odontogênico incluídos no estudo

Tempo de acompanhamento (meses)	Número de Pacientes	Percentual de Pacientes (%)
12 – 24	2	8.3%
25 - 48	7	29.2%
Mais de 49	15	62.5%
Total	24	100.0%

Fonte: da autora.

7.1 Achados clínicorradiográficos

A média de idade dos pacientes foi de 32.1, variando de 8 a 80 anos (DP=17.3 anos). O índice homens/mulheres acometidos foi de 1.7/1, com a maioria das lesões localizadas na mandíbula (83.4%, n=20). Não houve associação significativa entre recorrências e as variáveis clínicas. De acordo com as variáveis radiográficas, 45.8% (n=11) eram lesões uniloculares e 54.2% (n=13) multiloculares (FIGURA 3A e 3B), enquanto 25% das lesões (n=6) não apresentavam associação com raízes dentárias e 75% (n=18) apresentavam associação (FIGURA 4A e 4B). A maior parte da lesões, 62.5%(n=15), eram grandes (>5cm). A média do tamanho das lesões foi de 5.64cm ± 2.06cm. Metade das lesões (n=12) apresentavam evidência tomográfica de perfuração de cortical óssea (FIGURA 5) Apesar do maior número de lesões grandes, multiloculares e associadas a dentes encontradas no grupo que recidivou, não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (P>0.05).

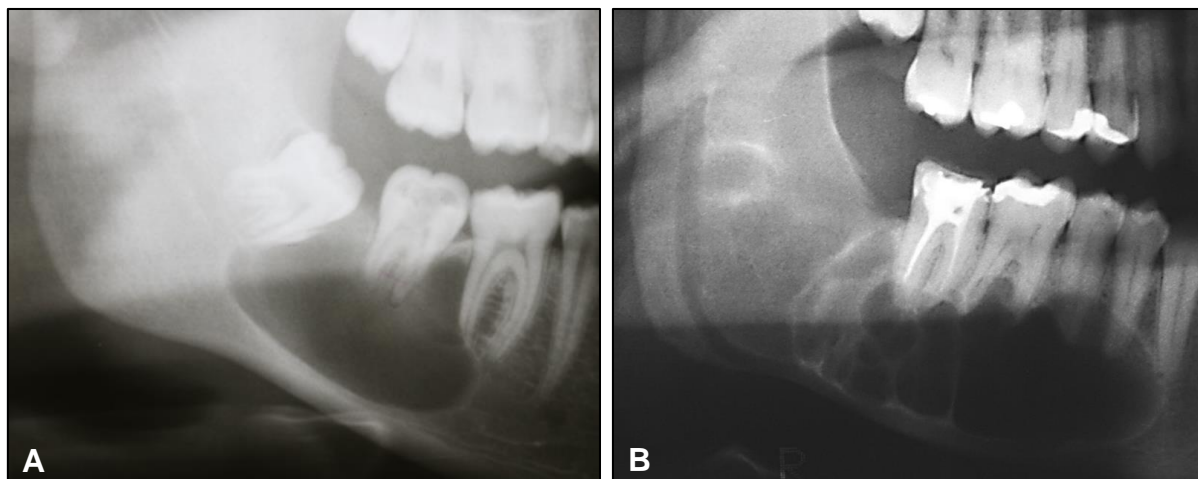


Figura 3 - Imagem radiográfica do Ceratocisto Odontogênico:

- A) unilocular
- B) multilocular

Fonte: dados da pesquisa.

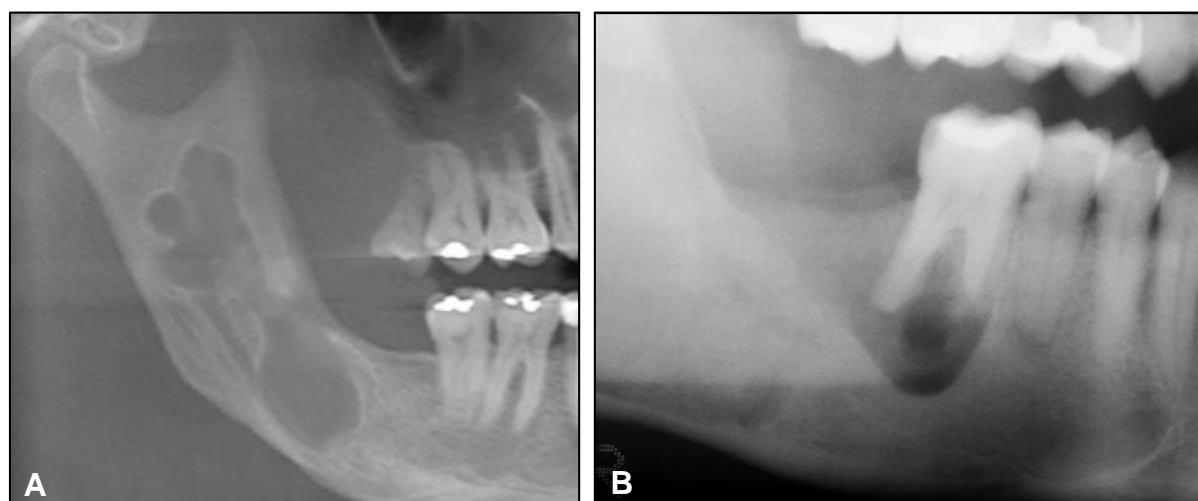


Figura 4 - Exemplos imaginológicos de Ceratocistos Odontogênicos associados e não a raízes dentárias:

- A) sem envolvimento a raízes dentárias
- B) com envolvimento a raízes dentárias

Fonte: dados da pesquisa.

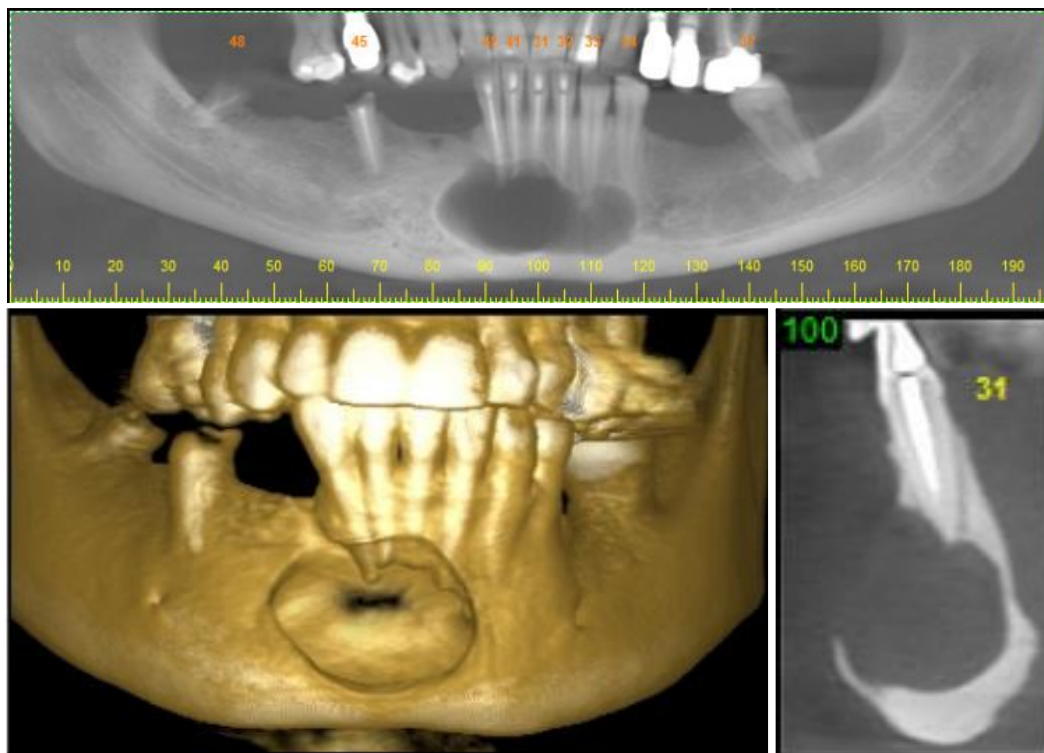


Figura 5 - Exemplo tomográfico de perfuração de cortical óssea por um Ceratocisto Odontogênico

Fonte: dados da pesquisa.

7.2 Achados cirúrgicos

De acordo com o protocolo usado, 14 lesões (58.4%) foram submetidas a descompressão prévia ao tratamento definitivo. Quase todos os pacientes, com exceção de um indivíduo, submetidos à descompressão prévia tinham lesões maiores do que 5cm (GRÁFICO 1). A dimensão das lesões foi obtida por imagens de radiografia panorâmica.

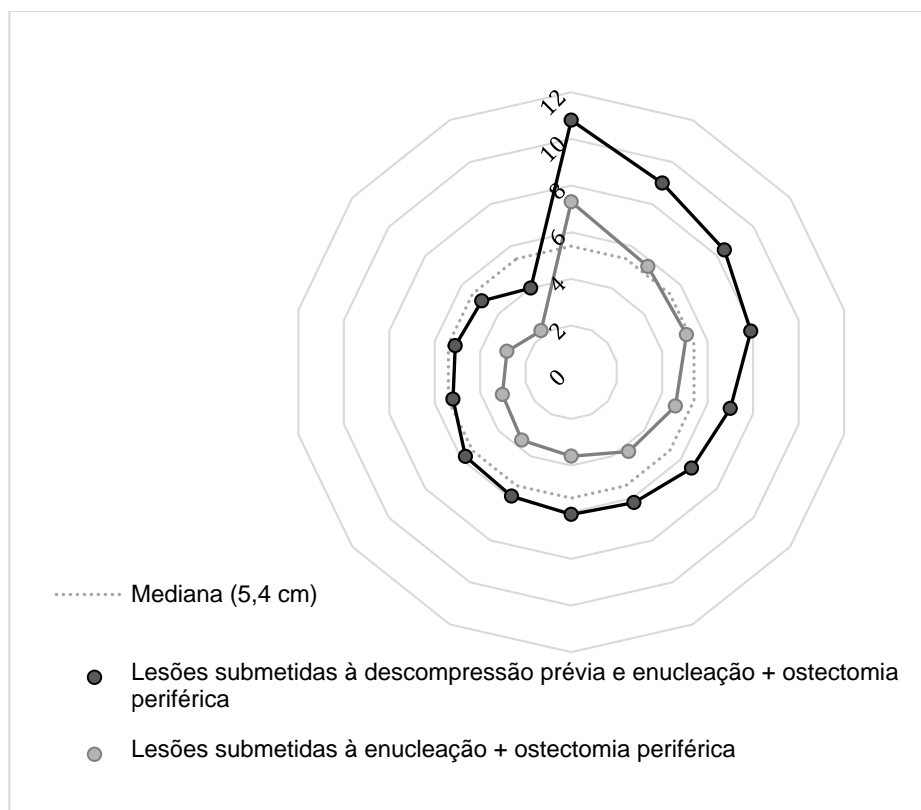


Gráfico 1 - Tamanho dos Ceratocistos Odontogênicos, em centímetros, de acordo com o protocolo de tratamento - lesões maiores foram previamente submetidas à descompressão comparativamente às lesões menores

Fonte: da autora.

O índice de recorrência das lesões tratadas com enucleação e ostectomia periférica (n=10) foi de 50%, enquanto nas lesões tratadas dessa mesma maneira porém com descompressão prévia (n=14) foi de 21.4%, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa (P=0.204).

O percentual médio de redução no tamanho após a descompressão foi de 45.3%, variando de 8 a 88% (DP=21.2%; mediana=42.1%). O GRÁFICO 2 mostra o percentual de regressão no tamanho das lesões que recidivaram versus as que não recidivaram. Uma diferença significativa (P=0.027) na redução do tamanho das lesões foi encontrada no grupo que não recidivou (média 53%; mediana 49%; variando de 27% a 88%), comparada ao grupo que recidivou (média 27%; mediana 29%; variando de 8% a 42%).

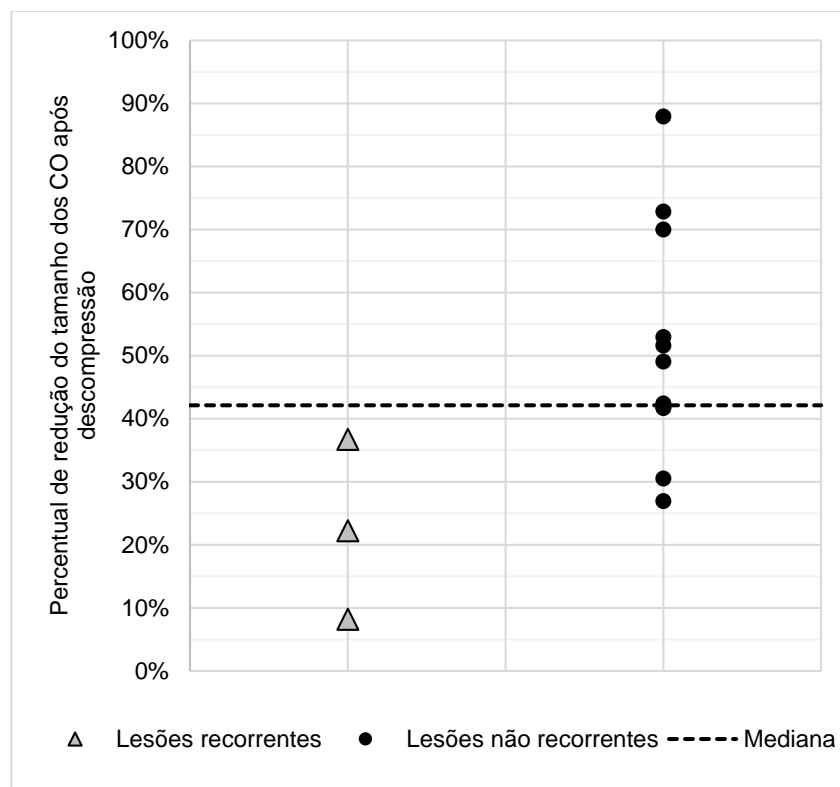


Gráfico 2 - Percentual de redução do tamanho dos Ceratocistos Odontogênicos (COs), após descompressão, nos grupos de lesões recorrentes e não recorrentes:

- (●) redução volumétrica significativamente maior no grupo que não recorreu
- (▲) redução volumétrica significativamente menor no grupo que recorreu

Fonte: da autora.

As médias de porcentagem de redução dos tamanhos das lesões também foram correlacionadas com idade do paciente e tamanho inicial da lesão. Embora a porcentagem de redução do tamanho da lesão após a descompressão estivesse negativamente correlacionada com o tamanho inicial CO, essa correlação não foi estatisticamente significativa ($r = -0.19$; $r^2 = 0.04$; $P > 0.05$). Foi encontrada uma correlação negativa moderada entre a redução do tamanho após a descompressão e a idade do paciente ($r = -0.67$; $r^2 = 0.45$; $P < 0.05$). A idade avançada do paciente foi associada a uma menor porcentagem de redução de tamanho ($r = -0.67$). O tempo médio de descompressão foi de 15.2 meses e a mediana foi de 13.8 meses (DP = 10 meses).

O envolvimento da lesão entre as raízes dos dentes foi observada em 75% (n=18) das lesões (FIGURA 6). O GRÁFICO 3 mostra a recorrência em relação a preservação de dentes com raízes associadas ao CO. Nenhum dos pacientes que tiveram os dentes associados à lesão extraídos, no momento da enucleação, apresentou recidiva (0/9). Por outro lado, 66.7% (6/9) dos casos em que o dente associado à lesão foi preservado durante a cirurgia apresentaram recorrência (P = 0.009).

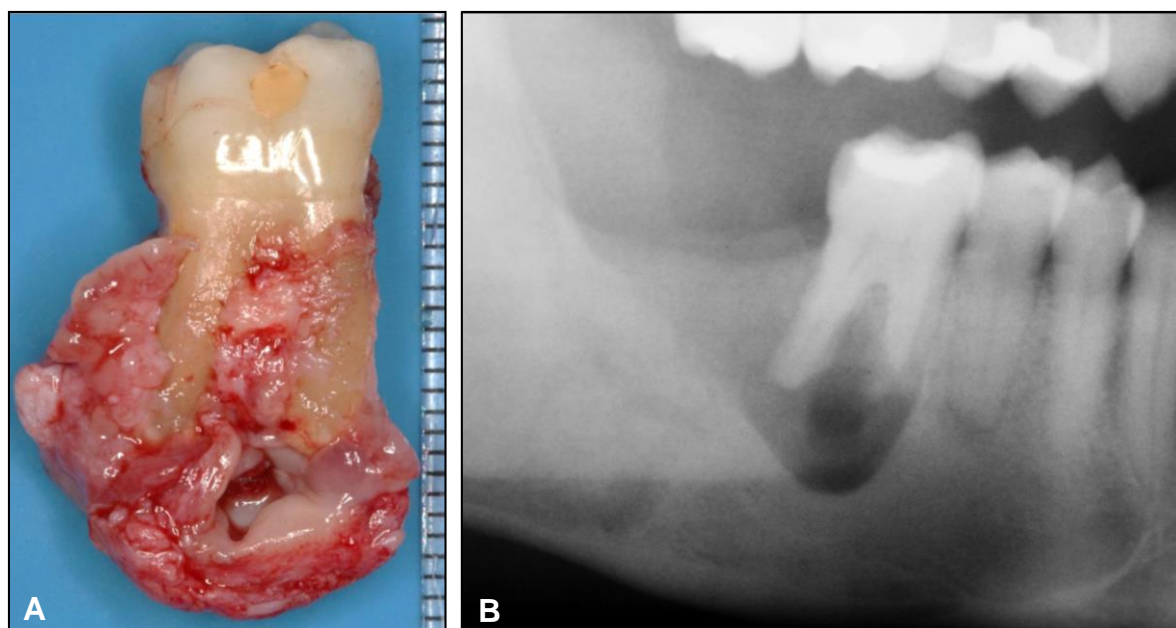


Figura 6 - Exemplo de envolvimento de um Ceratocisto Odontogênico com raízes dentárias:
A) imagem clínica
B) imagem radiográfica

Fonte: cortesia do Dr. Wagner Henriques de Castro.

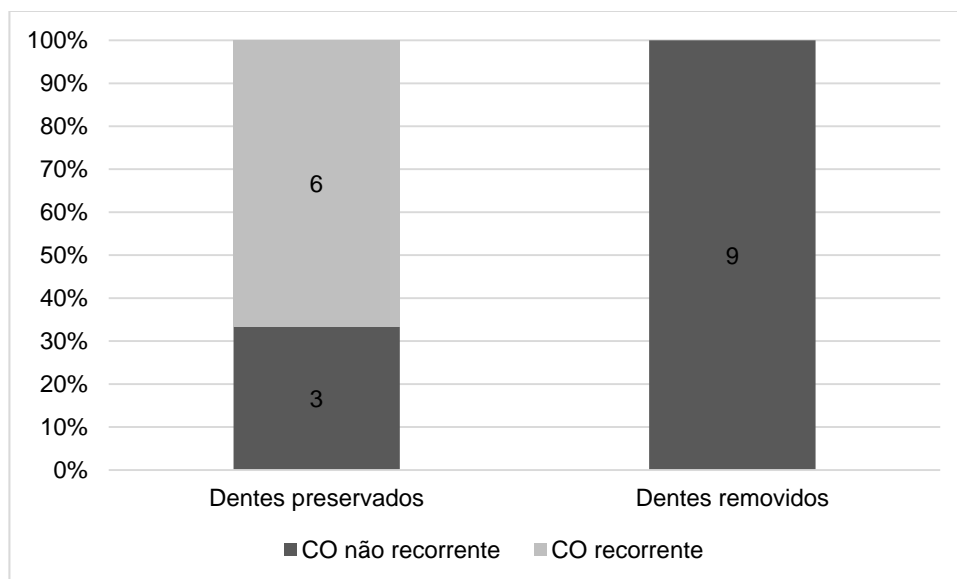


Gráfico 3 - Recorrência dos Ceratocistos Odontogênicos (COs) em relação à preservação ou remoção dos dentes associados à lesão - associação significativa foi estabelecida entre recorrência e lesões com dentes envolvidos preservados

Fonte: da autora.

7.3 Achados histopatológicos

Todas as lesões foram analisadas histopatologicamente, nas biópsias incisional e/ou excisional (n=24). Vinte lesões apresentaram, além do epitélio de revestimento do ceratocisto, fragmento de mucosa bucal (FIGURA 7), em pelo menos uma das biópsias e essas foram abordadas no estudo.

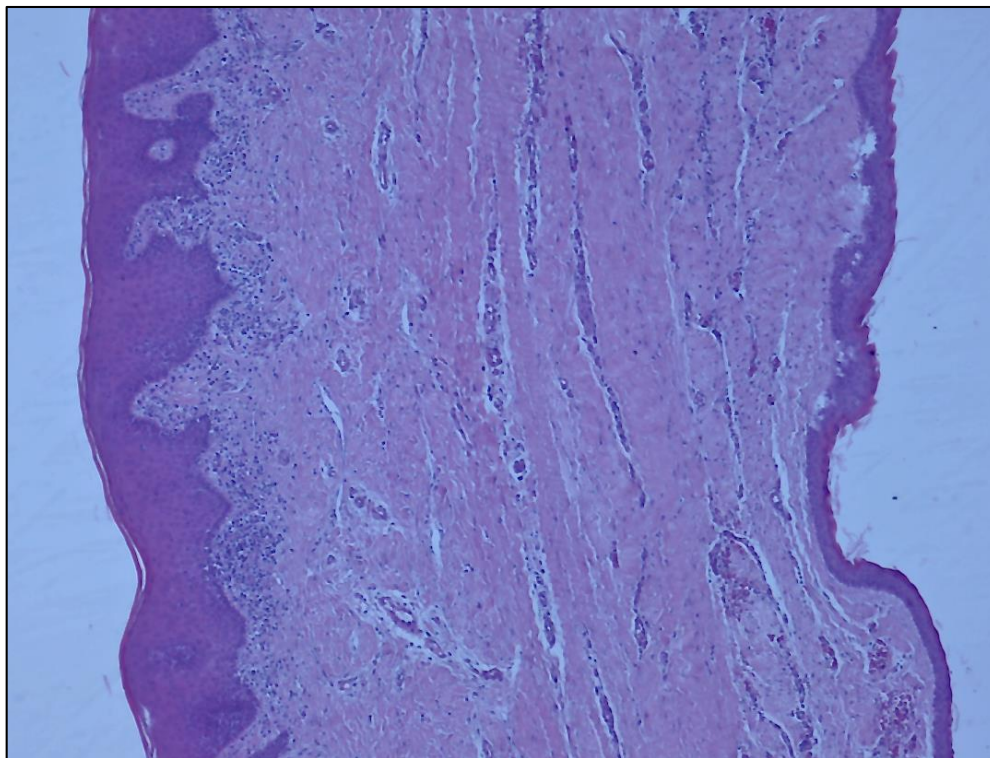


Figura 7 - Fotomicrografia de lesão de Ceratocisto Odontogênico exemplificando a presença de mucosa bucal na amostra de biópsia incisional para marsupialização - Coloração em Hematoxilina e eosina, ampliação original de 10x

Fonte: dados da pesquisa.

Foi observada a manutenção total ou parcial da paraqueratinização epitelial (FIGURA 8) e a presença de fendas na interface epitélio/cápsula do revestimento cístico (FIGURA 9) em todas as lesões, inclusive nas descomprimidas.

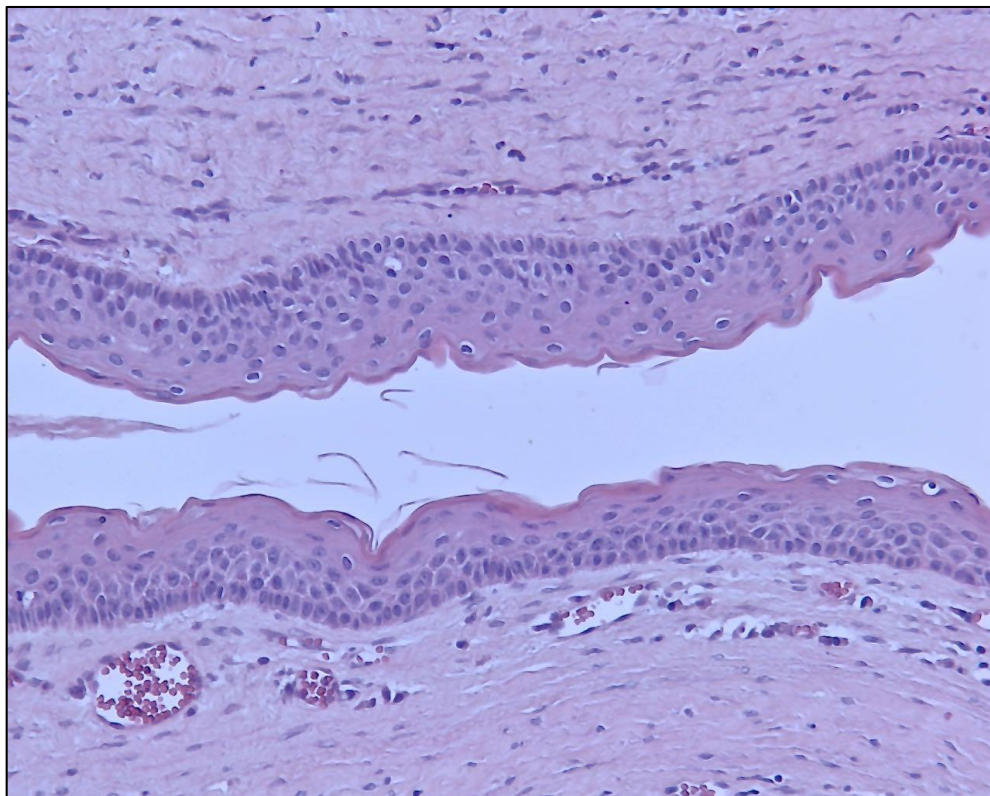


Figura 8 - Fotomicrografia de lesão de Ceratocisto Odontogênico mostrando paraqueratinização no revestimento epitelial cístico após a decompressão. - Coloração em Hematoxilina e eosina, ampliação original de 40x
Fonte: dados da pesquisa.

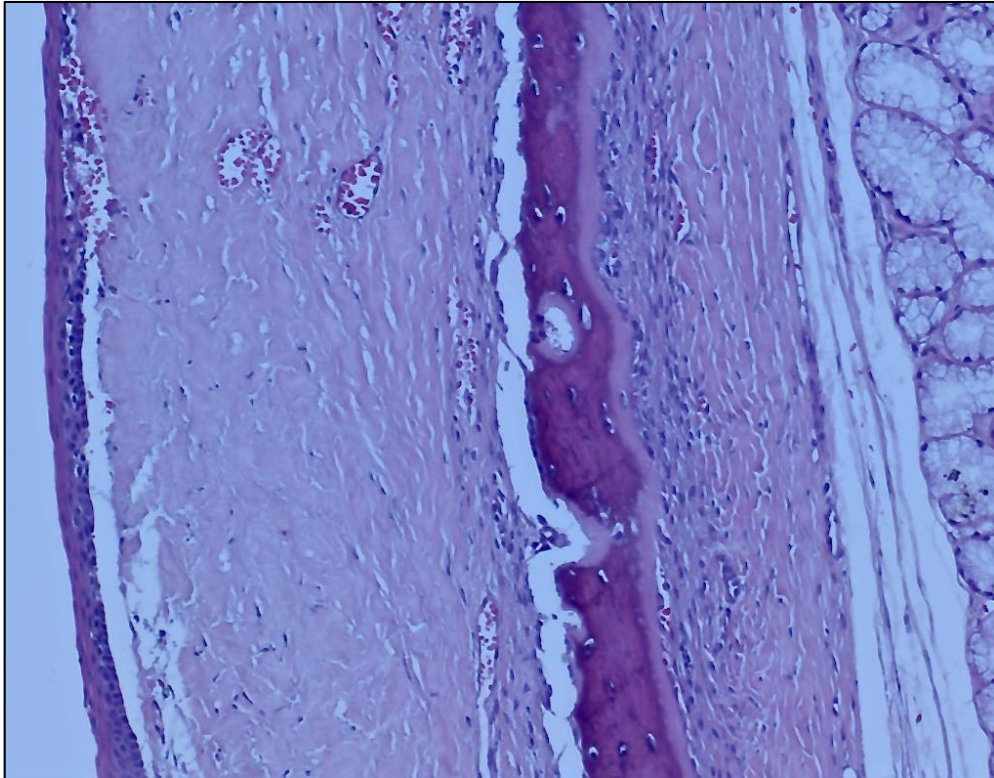


Figura 9 - Fotomicrografia de Ceratocisto Odontogênico evidenciando a presença de fenda na interface epitélio/cápsula do revestimento cístico (lado esquerdo) e ainda a presença de cortical óssea (centro) - Coloração em Hematoxilina e eosina, ampliação original de 10x

Fonte: dados da pesquisa.

Brotamento na camada basal epitelial (FIGURA 10) com a presença de ilhas/ninhos epiteliais (FIGURA 11) foram encontrados, principalmente próximos a mucosa de revestimento, em 2 das 12 lesões que não recidivaram e em 6 das 8 lesões que recidivaram. A presença dessas duas características (brotamento e ilhas/ninhos epiteliais) foram significativamente associados com maior recorrência ($P=0.019$).

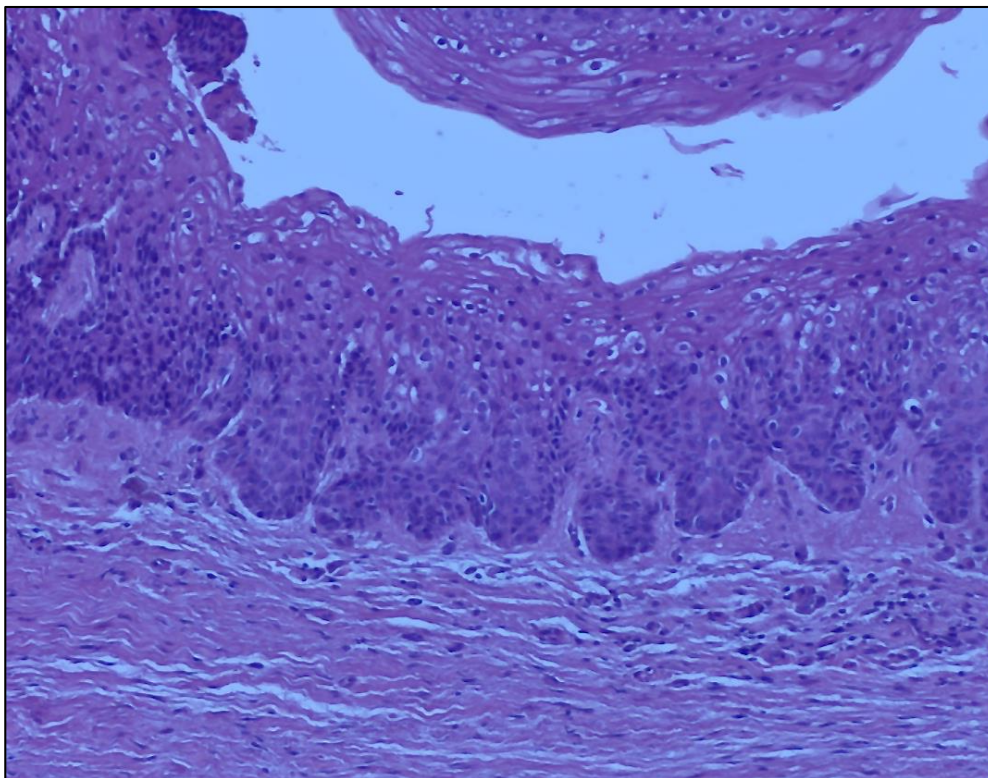


Figura 10 - Fotomicrografia de lesão de Ceratocisto Odontogênico mostrando brotamento no revestimento epitelial cístico - Coloração em Hematoxilina e eosina, ampliação original de 10x

Fonte: dados da pesquisa.

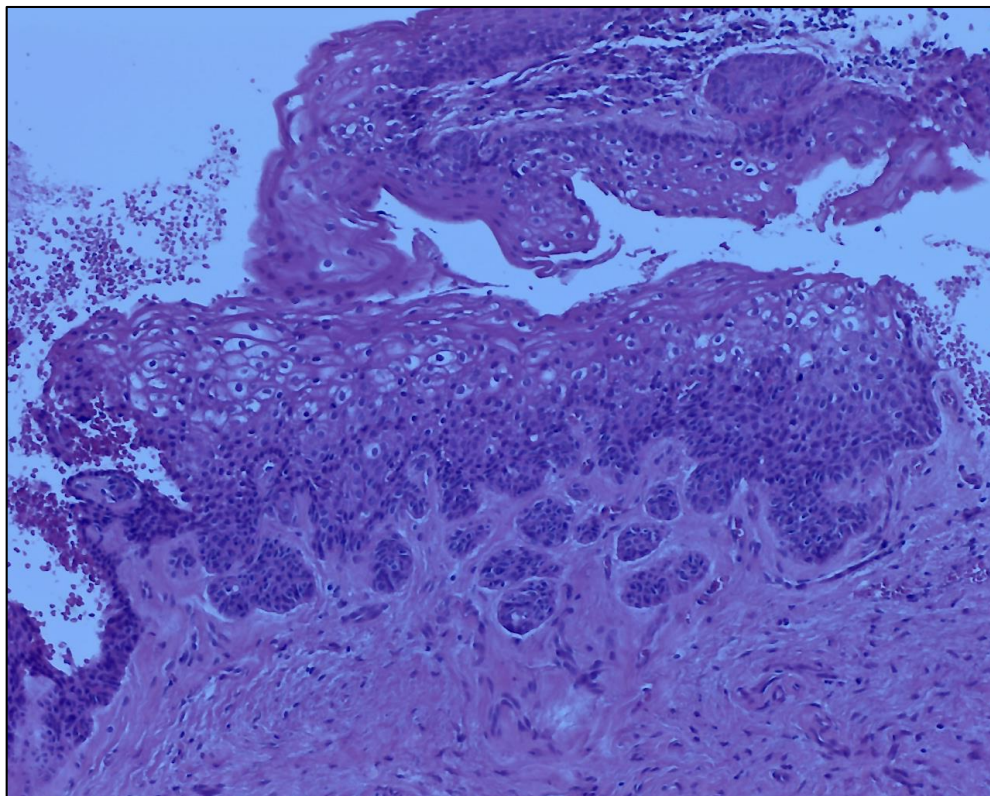


Figura 11 - Fotomicrografia de Ceratocisto Odontogênico mostrando a presença de ninhos/ilhas epiteliais na cápsula fibrosa do revestimento cístico - Coloração em Hematoxilina e eosina, ampliação original de 10x

Fonte: dados da pesquisa.

Microcistos foram encontrados em apenas 3 casos, em duas lesões que recidivaram e em uma que não apresentou recidiva (FIGURA 12).

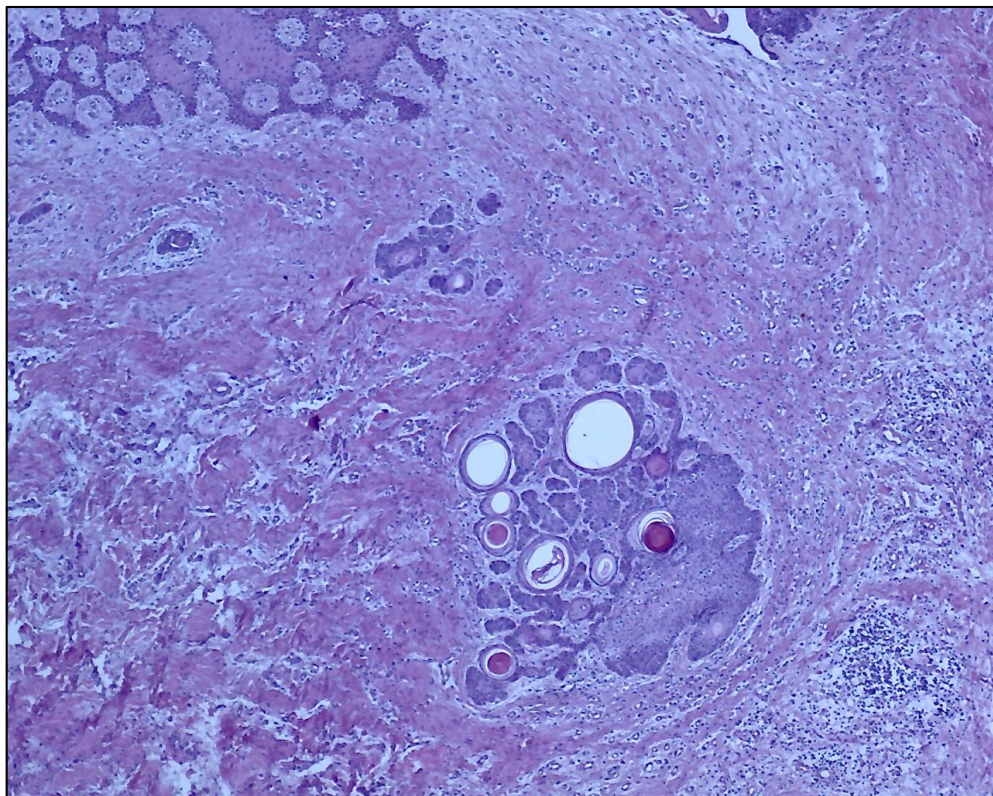


Figura 12 - Fotomicrografia de Ceratocisto Odontogênico exemplificando a presença de microcistos - Coloração em Hematoxilina e eosina, ampliação original de 10x
Fonte: dados da pesquisa.

8 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi realizada uma análise retrospectiva de uma coorte de casos de COs, tratados pelo mesmo cirurgião usando um protocolo padronizado. Assim como em outros estudos, o CO acometeu uma ampla faixa etária de pacientes, com maior predominância na terceira década de vida, com uma idade média de 32 anos (MYOUNG *et al.*, 2001; BOFFANO *et al.*, 2010; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010). A proporção de homens para mulheres foi de 1.7: 1, similar a outros estudos (MYOUNG *et al.*, 2001; STOELINGA, 2001; JONES *et al.*, 2006; BOFFANO *et al.*, 2010; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010; ZECHA *et al.*, 2010). Também de acordo com a literatura, a região mais afetada foi a mandíbula, em região de molares (BOFFANO *et al.*, 2010; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010; ZECHA *et al.*, 2010), sendo a maior parte das lesões assintomáticas e encontradas, acidentalmente, durante exames radiográficos de rotina.

O CO é caracterizado por uma taxa de recorrência elevada e variável, após tratamento (BATAINEH *et al.*, 1998; BLANAS *et al.*, 2000; MYOUNG *et al.*, 2001; SHEAR, 2002-Part 1; STOELINGA, 2005; CHAPELLE *et al.*, 2006; MAURETTE *et al.*, 2006; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010; KACZMARZYK *et al.*, 2012). Essa grande variação na taxa de recorrência pode ser parcialmente explicada por algumas falhas metodológicas relacionadas a análises retrospectivas. Por exemplo, tempo de acompanhamento insuficiente ou não detalhado, inclusão de Cisto Odontogênico Ortoqueratinizado e de pacientes com SCNCB, aplicação de diferentes métodos de tratamento variando de marsupialização à ressecção, amostra pequena para cada modalidade de tratamento e alto grau de variabilidade dentro dos grupos de estudo, incluindo a falta de descrição clara do tratamento aplicado e diferentes cirurgiões (BLANAS *et al.*, 2000; KACZMARZYK *et al.*, 2012; JOHNSON *et al.*, 2013). No presente estudo, a padronização rigorosa do protocolo de tratamento e a adoção de critérios de inclusão/exclusão melhorou a confiabilidade dos resultados, entretanto restringiu o número de casos avaliados.

A taxa de recidiva em nosso estudo foi de 33% e o tempo médio de diagnóstico de recorrência foi de 19 meses, variando de 12 a 24 meses (DP: 4.9 meses). O tempo médio de acompanhamento foi de 60.5 meses (DP: 31.3 meses). É importante ressaltar que todos os casos recorrentes foram diagnosticados nos dois primeiros

anos de acompanhamento e, em outras séries, nos primeiros cinco anos após a cirurgia (BLANAS *et al.*, 2000; KOLOKYTAS *et al.*, 2007; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010; COTTOM *et al.*, 2012). Atualmente, o protocolo do Serviço de Residência em CTBMF do HC/UFMG consiste em exame semestral no primeiro ano e depois, exame anual até completar dez anos de acompanhamento. No retorno de dois anos de pós-operatório, uma TC é avaliada. Esse protocolo permite o diagnóstico precoce das lesões recorrentes, ainda em pequeno tamanho, garantindo uma segunda intervenção cirúrgica com maior segurança e menor morbidade.

Algumas outras séries também avaliaram o índice de recidiva após enucleação e ostectomia periférica entre outras modalidades de tratamento. Morgan *et al.*, em 2005, encontraram 18.2% (2/11) de recorrência em uma série de 40 pacientes, sem especificar o período de acompanhamento para cada modalidade de tratamento. Já, Kolokythas *et al.* (2007) não encontraram recidiva (0%) em um grupo de pacientes tratados com enucleação e ostectomia periférica combinado à ressecção e 18.2% (2/11) de recorrência em casos tratados com descompressão prévia e enucleação associada à ostectomia periférica. Neste estudo, a taxa de recorrência, no grupo tratado com descompressão prévia, foi de 21,4% (3/14). Uma menor taxa na recidiva de lesões previamente descomprimidas já foi relatada por alguns autores e pode estar relacionada com a diferenciação epitelial e com o aumento da espessura do revestimento cístico após esse procedimento (BRONDUM e JENSEN, 1991; AUGUST *et al.*, 2003).

O tratamento do CO pode envolver enucleação com terapias adjuvantes, incluindo ostectomia periférica, nitrogênio líquido e Solução de Carnoy (BATAINEH *et al.*, 1998; BLANAS *et al.*, 2000; MORGAN *et al.*, 2005; STOELINGA, 2005; TOLSTUNOV *et al.*, 2008; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010; ZECHA *et al.*, 2010). Essas terapias adjuvantes são realizadas para supostamente eliminar as ilhas epiteliais e microcistos no osso periférico e assim diminuir índice de recorrência (STOELINGA, 2005; TOLSTUNOV e TREASURE, 2008). A enucleação simples apresenta os maiores índices de recorrência (BLANAS *et al.*, 2000; ZHAO *et al.*, 2002; MORGAN *et al.*, 2005), enquanto a ressecção apresenta os menores e está recomendada para lesões mais agressivas ou com múltiplas recorrências, devido à maior morbidade (WILLIAMS e CONNOR, 1994; TOLSTUNOV e TREASURE, 2008; KOLOKYTAS *et al.*, 2007). O protocolo de tratamento, utilizado pelo Serviço de Residência em CTBMF

do HC/UFMG, não incluiu o uso da Solução de Carnoy, devido à possibilidade de dano a tecidos nervosos e adjacentes (FRERICH *et al.*, 1994; STOELINGA, 2005; TOLSTUNOV e TREASURE, 2008) e de toxicidade sistêmica (FISCHER SCIENTIFIC INC., 2007; PITAK-ARNNOP *et al.*, 2010).

Este estudo observa associações interessantes entre algumas características clínicorradiográficas e a evolução e recorrência dos COs. Os termos marsupialização e descompressão têm sido usados, na literatura, indistintamente, entretanto a marsupialização se refere à ressecção de parte da parede cística e sutura das bordas da parede remanescente na mucosa bucal, transformando o cisto em uma cavidade aberta. Já a descompressão, utilizada neste estudo, é outra técnica, descrita por Marker *et al.* em 1996, e é realizada pela ressecção de uma pequena parte da parede cística, a colocação de um tubo de drenagem para manter a abertura e a posterior cistectomia (MARKER *et al.*, 1996). Nas lesões previamente descomprimidas, observou-se uma redução significativa do tamanho das lesões no grupo que não recidivou comparado ao grupo das lesões que recidivaram. O tempo médio de descompressão foi de 15.2 meses e os COs que não recidivaram responderam mais efetivamente à descompressão, apresentando uma maior redução no tamanho da lesão, em um determinado momento.

Algumas pesquisas abordam os mecanismos subjacentes à redução do tamanho de uma lesão odontogênica após marsupialização ou descompressão (BODNER *et al.*, 1998; AUGUST *et al.*, 2003; OKA *et al.*, 2005; OGATA *et al.*, 2007; ZHAO *et al.*, 2010). Dentre estes mecanismos estão a diferenciação e metaplasia epitelial, com perda da citoqueratina-10 (AUGUST *et al.*, 2003), diminuição de BCL-2 (POGREL e JORDAN, 2004) e de IL-1a (OKA *et al.*, 2005; OGATA *et al.*, 2007). Porém pouco se sabe sobre o fator determinante relacionado com a redução diferenciada do tamanho da lesão em diferentes COs (NAKAMURA *et al.*, 2002). Alguns autores mostram uma diminuição notável na cavidade cística três meses após marsupialização ou descompressão (BODNER *et al.*, 1998; ZHAO *et al.*, 2010), enquanto outros argumentam que cerca de nove meses são necessários para reduzir pela metade o tamanho da lesão (MARKER *et al.*, 1996; SHUDOU *et al.*, 2012). Kubota *et al.* (2013) encontraram uma correlação entre a velocidade relativa de encolhimento após marsupialização e tamanho inicial do CO. Embora não se tenha, neste estudo, encontrado correlação entre a redução do tamanho da lesão, após a

descompressão, e sua dimensão inicial, foi encontrada essa correlação em relação à idade dos pacientes. A maior idade estava associada com uma menor percentagem de redução no tamanho da lesão. Os casos que apresentam resposta pobre ou deixam de apresentar resposta à descompressão podem exigir um procedimento mais agressivo.

Outros estudos mostram que o revestimento epitelial do CO muda de paraqueratinizado para o não queratinizado, juntamente com o espessamento da cápsula fibrosa (MARKER *et al.*, 1996; AUGUST *et al.*, 2003; TELLES *et al.*, 2013). Apesar de não termos realizado medidas na largura da cápsula fibrosa antes e após a descompressão, o cirurgião observou espessamento do revestimento cístico após esse procedimento, e ainda relatou uma maior facilidade na remoção cirúrgica da lesão, como peça única.

Outro achado interessante deste estudo foi relacionado à preservação ou não do dente com raízes associadas à lesão, após a enucleação. Observamos recidiva na maioria dos pacientes que tiveram o dente associado preservado, o que foi também confirmado em estudo anterior (CHIRAPATHOMSAKUL *et al.*, 2006). Chirapathomsakul *et al.*, em 2006, encontraram 71% das recidivas associadas à preservação de dentes, enquanto neste estudo essa associação foi encontrada em 75% das recidivas. Esses achados indicam que o envolvimento do CO entre as raízes de um dente pode aumentar o risco de recorrência. Por conseguinte, o cirurgião dentista deve sempre considerar a extração do dente afetado, em caso de envolvimento das raízes pela lesão. Nesta pesquisa, a decisão final da manutenção ou não do dente foi tomada pelo paciente, depois da explicação dada pelo cirurgião sobre os *prós e contras* de cada situação. Em alguns casos, os pacientes preferiram o risco de recorrência, a perder dentes vitais. Em nossa opinião, a preservação do dente nesses casos pode comprometer a enucleação adequada do CO.

Alguns achados histológicos, incluindo altas taxas de atividade celular proliferativa no epitélio, presença de brotamento na camada de células basais ou microcistos e fendas na interface epitélio/cápsula no revestimento cístico têm sido associados a altas taxas de recorrência (COTTOM *et al.*, 2012). Nós analisamos o impacto de algumas alterações histopatológicas sobre a taxa de recorrência do CO e encontramos que a presença de brotamento epitelial das células da camada basal com ou sem a presença de ilhas epiteliais apresenta significância, assim como foi

mostrado em estudos anteriores (BROWNE, 1971; HARING *et al.*, 1988). Esses dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que essas alterações ou poderiam estar ausentes devido à modificação epitelial que ocorre após a descompressão ou estar presentes em outras partes da lesão, nas zonas não representadas na biópsia, já que essa é uma limitação de análises microscópicas. A presença de brotamento da camada de células basais, em conjunto ou não com ilhas epiteliais foi detectada principalmente próximo à mucosa sobrejacente, assim como foi previamente relatada por Stoelinga (2001). A presença de brotamento epitelial e ilhas próximas da mucosa bucal de cobertura, na maior parte dos casos recorrentes, justifica a ressecção da mucosa nos casos com perfuração de cortical óssea. Além disso, dentes devem ser removidos, se houver qualquer dúvida de tecido patológico remanescente (STOELINGA, 2005).

Enquanto a cura de alguns COs é obtida após abordagens conservadoras, outras lesões apresentam um comportamento mais agressivo recidivando após a utilização desses mesmos métodos terapêuticos. Uma série de aspectos clínicos, microscópicos, radiográficos e cirúrgicos influenciam tal resposta, mas até agora os cirurgiões-dentistas não possuem instrumentos confiáveis para previsão de recidiva (GOMES *et al.*, 2009). Estudos que envolvem a análise clinicopatológica e os aspectos moleculares desta entidade, desde que os parâmetros cirúrgicos sejam controlados, vão permitir o estabelecimento de novos métodos para ajudar os cirurgiões na escolha do tratamento mais adequado para um determinado CO e talvez para as demais lesões que apresentem desregulação das mesmas vias moleculares.

9 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que a recorrência do CO está associada a alguns fatores como a pobre resposta clínica à descompressão, como a preservação de dentes com evidência radiográfica de envolvimento de lesão entre as raízes dentárias e como a presença microscópica de brotamento epitelial da camada basal com ou sem formação de ilhas epiteliais na cápsula fibrosa. Nosso estudo sugere que parâmetros clínicos, radiográficos e histopatológicos podem afetar o prognóstico de tratamento do CO e devem ser levados em conta, podendo, assim, ser avaliados individualmente como guia terapêutico.

REFERÊNCIAS

AGARAM NP, COLLINS BM, BARNES L, LOMAGO D, ALDEEB D, SWALSKY P, FINKELSTEIN S, HUNT JL. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Archives of pathology & laboratory medicine*, v.128, n. 3, p. 313-317, 2004.

AUGUST M, FAQUIN WC, TROULIS MJ, KABAN LB. Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, v.61, n.6, p.678-83, 2003.

BARNES L, EVESON JW, REICHART P, SIDRANSKY D (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and genetics of head and neck tumours* IARC Press: Lyon, Cap 6, p. 283-327, 2005.

BARRETO DC, GOMEZ RS, BALE AE, BOSON WL, DE MARCO L. PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. *Journal of dental research*, v.79, n.6, p.1418-1422, 2000.

BARRETO DC, BALE AE, DE MARCO L, GOMEZ RS. Immunolocalization of PTCH protein in odontogenic cysts and tumors. *Journal of dental research*, v.81, n.11, p.757-760, 2002.

BATAINEH AB, AL QUDAH MA. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.86, n.1, p.42-47, 1998.

BHARGAVA D, DESHPANDE A, POGREL MA. Keratocystic odontogenic tumour (KCOT)—a cyst to a tumour. *Oral and maxillofacial surgery*, v.16, n.2, p.163-170, 2012.

BLANAS N, FREUND B, SCHWARTZ M, FURST IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.;90, n.5, p.553-558, 2000.

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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.68, n.12, p.2994-2999, 2010.

BRANNON RB. The odontogenic keratocyst: a clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, v.43, n.2, p.233-255, 1977.

BRØNDUM N, JENSEN VJ. Recurrence of keratocysts and decompression treatment: a long-term follow-up of forty-four cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, v.72, n.3, p.265-269, 1991.

BROWNE RM. The odontogenic keratocyst. Histological features and their correlation with clinical behaviour. *British Dental Journal*, v.131, p. 249-259, 1971.

BROWNE RM. The pathogenesis of odontogenic cysts: a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v.4, n.1, p.31-46, 1975.

CHAPELLE KA, STOELINGA PJ, DE WILDE PC, BROUNS JJ, VOORSMIT RA. Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.42, n.5, p.381-390, 2004.

CHI AC, OWINGS JR, MULLER S. Peripheral odontogenic keratocyst: report of two cases and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.99, n.1, p.71-78, 2005.

CHIRAPATHOMSAKUL D, SASTRAVAHA P, JANSISYANONT P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.101, n.1, p.5-9, 2006.

COTTOM HE, BSHENA FI, SPEIGHT PM, CRAIG GT, JONES AV. Histopathological features that predict the recurrence of odontogenic keratocysts. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v.41, n.5, p.408-414, 2012.

DINIZ MG, GOMES CC, DE CASTRO WH, GUIMARÃES AL, DE PAULA AM, AMM H, REN C, MACDOUGALL M, GOMEZ RS. miR-15a/16-1 influences BCL2 expression in keratocystic odontogenic tumors. *Cellular Oncology*, v.35, n.4, p.285-291, 2012.

ENISLIDIS G, FOCK N, SULZBACHER I, EWERS R. Conservative treatment of large cystic lesions of the mandible: a prospective study of the effect of decompression. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.42, n.6, p.546-550, 2004.

FISCHER SCIENTIFIC INC.: Material Safety Data Sheet 2007: Carnoy's Solution. Available at: <https://fscimage.fishersci.com/msds/45410.htm> (acessado 28.03.2016)

FRERICH B, CORNELIUS CP, WIETHÖLTER H. Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to Carnoy's solution. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, v.52, n.6, p.599-606, 1994.

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. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, v.64, n.2, p.308-316, 2006.

GOMES CC, GOMEZ RS. Odontogenic keratocyst: A benign cystic neoplasm?. *Oral oncology*, v.43, n.6, p.619-620, 2007.

GOMES CC, DINIZ MG, GOMEZ RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncology*, v.45, n.12, p.1011-1014, 2009.

GOMES CC, GOMEZ RS. PTCH1 gene inactivation is not a Keratocystic odontogenic tumour exclusive alteration. *Oral oncology*, v.47, n.3, p.226-227, 2011.

GOSAU M, DRAENERT FG, MÜLLER S, FRERICH B, BÜRGERS R, REICHERT TE, DRIEMEL O. Two modifications in the treatment of keratocystic odontogenic tumors (KCOT) and the use of Carnoy's solution (CS)—a retrospective study lasting between 2 and 10 years. *Clinical Oral Investigations*, v.14, n.1, p.27-34, 2010.

HARING JI, VAN DIS ML. Odontogenic keratocysts: a clinical, radiographic, and histopathologic study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, v.66, n.1, p.145-153, 1988.

HEIKINHEIMO K, JEE KJ, MORGAN PR, NAGY B, KNUUTILA S, LEIVO I. Genetic changes in sporadic keratocystic odontogenic tumors (odontogenic keratocysts). *Journal of Dental Research*, v.86, n.6, p.544-549, 2007.

HENLEY J, SUMMERLIN DJ, TOMICH C, ZHANG S, CHENG L. MOLECULAR evidence supporting the neoplastic nature of odontogenic keratocyst: a laser capture microdissection study of 15 cases. *Histopathology*, v.47, n.6, p.582-586, 2005.

JOHNSON NR, BATSTONE MD, SAVAGE NW. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v.116, n.4, p.271-276, 2013.

JONES AV, FRANKLIN CD. An analysis of oral and maxillofacial pathology found in adults over a 30-year period. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v.35, n.7, p.392-401, 2006.

KACZMARZYK T, MOJSA I, STYPULKOWSKA J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.41, n.6, p.756-767, 2012.

KAPLAN I, HIRSHBERG A. The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncology*, v.40, n.10, p.985-991, 2004.

KINARD BE, CHUANG SK, AUGUST M, DODSON TB. How well do we manage the odontogenic keratocyst?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.71, n.8, p.1353-1358, 2013.

KINARD BE, CHUANG SK, AUGUST M, DODSON TB. For treatment of odontogenic keratocysts, is enucleation, when compared to decompression, a less complex management protocol?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.73, n.4, p.641-648, 2015.

KOLOKYTHAS A, FERNANDES RP, PAZOKI A, ORD RA. Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, v.65, n.4, p.640-644, 2007.

KUBOTA Y, IMAJO I, ITONAGA R, TAKENOSHITA Y. Effects of the patient's age and the size of the primary lesion on the speed of shrinkage after marsupialisation of keratocystic odontogenic tumours, dentigerous cysts, and radicular cysts. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.51, n.4, p.358-362, 2013.

- LI TJ, BROWNE RM, MATTHEWS JB. Quantification of PCNA+ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. *Journal of oral pathology & medicine*. 1994 Apr 1;23(4):184-9.
- Li TJ. The Odontogenic Keratocyst A Cyst, or a Cystic Neoplasm?. *Journal of dental research*. 2011 Feb 1;90(2):133-42.
- LUO HY, LI TJ. Odontogenic tumors: a study of 1309 cases in a Chinese population. *Oral Oncology*. 2009 Aug 31;45(8):706-11.
- MADRAS J, LAPOINTE H. Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *Texas Dental Journal*, v.125, n.5, p.446, 2008.
- MARKER P, BRØNDUM N, BASTIAN HL. Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy: a long-term follow-up and a histologic study of 23 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.82, n.2, p.122-131, 1996.
- MAURETTE PE, JORGE J, DE MORAES M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*,. v.64, n.3, p.379-383, 2006.
- MENDES RA, CARVALHO JF, VAN DER WAAL I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. *Oral oncology*, v.46, n.4, p.219-225, 2010.
- MOJSA I, KACZMARZYK T. Keratocystic odontogenic tumor versus odontogenic keratocyst—the issue of adequate nomenclature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.69, n.5, p.1267-1268, 2011.
- MOREIRA PR, GUIMARÃES MM, GUIMARÃES AL, DINIZ MG, GOMES CC, BRITO JA, GOMEZ RS. Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocysts. *Journal of oral pathology & medicine*, v.38, n.1, p.99-103, 2009.
- MORGAN TA, BURTON CC, QIAN F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.63, n.5, p.635-639, 2005.
- MYOUNG H, HONG SP. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.91, n.3, p.328-333, 2001.
- NAKAMURA N, MITSUYASU T, MITSUYASU Y, TAKETOMI T, HIGUCHI Y, OHISHI M. Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.94, n.5, p.543-553, 2002.
- NAYAK MT, SINGH A, SINGHVI A, SHARMA R. Odontogenic keratocyst: what is in the name?. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, v.4, n.2, p.282, 2013.

OGATA S, KUBOTA Y, YAMASHIRO T, TAKEUCHI H, NINOMIYA T, SUYAMA Y, SHIRASUNA K. Signaling pathways regulating IL-1 α -induced COX-2 expression. *Journal of dental research*, v.86, n.2, p.186-191, 2007.

OKA S, KUBOTA Y, YAMASHIRO T, OGATA S, NINOMIYA T, ITO S, SHIRASUNA K. Effects of positive pressure in odontogenic keratocysts. *Journal of dental research*, v.84, n.10, p.913-918, 2005.

PAVELIĆ B, LEVANAT S, CRNIĆ I, KOBLER P, ANIĆ I, MANOJLOVIĆ S, ŠUTALO J. PTCH gene altered in dentigerous cysts. *Journal of oral pathology & medicine*, v.30, n.9, p.569-576, 2001.

PHILIPSEN HP. Om keratocyster (kolesteatomer) i kaeberne. *Tandlaegebladet*. v.60, n.963, p.3, 1956.

PITAK-ARNNOP P, CHAINE A, OPREAN N, DHANUTHAI K, BERTRAND JC, BERTOLUS C. Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-year experience with 120 consecutive lesions. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v.38, n.5, p.358-364, 2010.

POGREL MA, JORDAN RC. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.62, n.6, p.651-655, 2004.

POGREL MA. Decompression and marsupialization as definitive treatment for keratocysts—a partial retraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.65, n.2, p.362-363, 2007.

SHEAR M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncology*, v.38, n.3, p.219-226, 2002.

SHEAR M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncology*, v.38, n.4, p.323-331, 2002.

SHUDOU H, SASAKI M, YAMASHIRO T, TSUNOMACHI S, TAKENOSHITA Y, KUBOTA Y, NINOMIYA T, KAWAZU T, MORI Y. Marsupialisation for keratocystic odontogenic tumours in the mandible: longitudinal image analysis of tumour size using 3D visualised CT scans. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.41, n.3, p.290-296, 2012.

SOSKOLNE WA, SHEAR M. Observations on the pathogenesis of primordial cysts. *British Dental Journal*, v.123, n.7, p.321, 1967.

STOELINGA PJ. Studies on the dental lamina as related to its role in the etiology of cysts and tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v.5, n.2, p.65-73, 1976.

STOELINGA PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.30, n.1, p.14-25, 2001.

STOELINGA PJ. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with Carnoy solution. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.63, n.11, p.1662-1666, 2005.

TELLES DC, CASTRO WH, GOMEZ RS, SOUTO GR, MESQUITA RA. Morphometric evaluation of keratocystic odontogenic tumor before and after marsupialization. *Brazilian Oral Research*, v.27, n.6, p.496-502, 2013.

TOLSTUNOV L, TREASURE T. Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.66, n.5, p.1025-1036, 2008.

WILLIAMS TP, CONNOR FA. Surgical management of the odontogenic keratocyst: aggressive approach. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.52, n.9, p.964-966, 1994.

WOOLGAR JA, RIPPIN JW, BROWNE RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and nonrecurrent odontogenic keratocysts. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v.16, n.3, p.124-128, 1987.

WRIGHT JM, ODELL EW, SPEIGHT PM, TAKATA T. Odontogenic tumors, WHO 2005: where do we go from here?. *Head and Neck Pathology*, v.8, n.4, p.373-382, 2014.

WUSHOU A, ZHAO YJ, SHAO ZM. Marsupialization is the optimal treatment approach for keratocystic odontogenic tumour. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v.42, n.7, p.1540-1544, 2014.

ZECHA JA, MENDES RA, LINDEBOOM VB, VAN DER WAAL I. Recurrence rate of keratocystic odontogenic tumor after conservative surgical treatment without adjunctive therapies—A 35-year single institution experience. *Oral Oncology*, v.46, n.10, p.740-742, 2010.

ZHAO YF, WEI JX, WANG SP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v.94, n.2, p.151-156, 2002.

ZHAO Y, LIU B, HAN QB, WANG SP, WANG YN. Changes in bone density and cyst volume after marsupialization of mandibular odontogenic keratocysts (keratocystic odontogenic tumors). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.69, n.5, p.1361-1366, 2011.

ANEXO A – PARECER DO COEP-UFMG - Nº CAAE 45493715.0.000.5149

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 45493715.0.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Ricardo Santiago Gomez
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia
Odontológicas
Faculdade de Odontologia - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de julho de 2015, o projeto de pesquisa intitulado **"Influência de variáveis clínicas na taxa de recidiva do Ceratocisto Odontogênico"**.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Telma Campos Medeiros Lorentz'.

**Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE RESIDÊNCIA EM CTBMF DO HC/UFMG



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 110 - Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, 30130-100
(31) 3409-9300
SERVIÇO ESPECIAL DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EM ODONTOLOGIA
Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial

Belo Horizonte, 21 de Setembro de 2014.

Carta de Anuência da Coordenação do Serviço de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Autorizo a aluna Joanna Farias da Cunha, mestranda do Programa de Pós-graduação em Estomatologia - Faculdade de Odontologia/UFMG a realizar, no ambulatório de Patologia Oral, que ocorre na clínica de Patologia e Semiologia Odontológicas da Faculdade de Odontologia da UFMG, coleta de dados a partir do prontuário dos pacientes atendidos para tratamento de tumores odontológicos no Serviço de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial do Hospital das Clínicas/UFMG. A utilização dos dados (radiografias, fotografias, modelos, ficha clínica, resultados de exames clínicos e laboratoriais e outras informações que compõe o prontuário) para fins de ensino, pesquisa e publicações tem a anuência do indivíduo e/ou responsável através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, presente no prontuário e assinada antes do início do tratamento e no qual também é garantida a confidencialidade das informações. Os dados coletados serão utilizados para fins do projeto “**Influência de variáveis clínicas na taxa de recidiva do Ceratocisto Odontogênico**” no qual o Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez participa como Pesquisador Responsável.

Prof. Dr. Wagner Henriques de Castro
Coordenador do SEDTO do HC/UFMG
Coordenador do Programa de Residência em CTBMF HC/UFMG

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO SERVIÇO DE RESIDÊNCIA EM CTBMF DO HC/UFMG

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Paciente:.....

Eu, RG.....
 como paciente ou responsável pelo paciente, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, livre e voluntariamente, declaro que fui devidamente informado(a) sobre o meu diagnóstico, plano de tratamento, tempo estimado de duração, custos, riscos e alternativas inerentes aos procedimentos necessários ao meu tratamento. Eu tive a oportunidade de perguntar e discutir sobre a proposta do meu tratamento e recebi respostas satisfatórias. Entendo que não existe garantia absoluta sobre os resultados a serem obtidos.

Autorizo a realização de procedimentos invasivos necessários ao diagnóstico do meu estado de saúde, bem como, execução do tratamento que possa requerer.

O tratamento proposto.....

.....
 a que serei submetido(a) apresenta riscos e a possibilidade de complicações. As principais são: dor pós-operatória, edema, hematoma, hemorragia, trismo, maloclusão, infecção pós-operatória, recidiva, parestesia e/ou paralisia temporária ou permanente pela lesão de nervos existentes na região da cirurgia, perda ou lesão de dentes, fraturas ósseas indesejadas, lesão de tecidos moles, pseudoartrose, má-união óssea, óbito,

Alternativas de tratamento me foram explicadas claramente:.....

.....
 Autorizo qualquer outro procedimento, exame tratamento e/ou cirurgia, incluindo transfusão de sangue e hemoderivados em situações imprevistas que possam ocorrer e que necessitem de cuidados diferentes daqueles inicialmente propostos. Autorizo que qualquer órgão ou tecido removido cirurgicamente seja encaminhado para exames complementares, desde que necessário para o esclarecimento diagnóstico ou tratamento.

Eu entendi que tenho a liberdade de suspender o meu tratamento, e estou ciente de todas as conseqüências que esta decisão poderá acarretar. Eu concordo em cooperar com os profissionais que estão me atendendo e a informá-los a respeito de qualquer sintoma inesperado que tenha relação com os procedimentos realizados em minha pessoa. Eu, voluntariamente, concordo que as radiografias, fotografias, modelos, ficha clínica, resultados de exames clínicos e de laboratórios e outras informações referentes ao diagnóstico, planejamento, e tratamento que compõe meu prontuário deverão ficar sob a guarda desta Instituição e poderão ser usadas para fins de ensino, pesquisa e publicações, garantido o meu direito de não identificação. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas, e eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento e Esclarecido.

Belo Horizonte, de.....de

.....
 Assinatura

Clinicopathologic features associated with recurrence of the odontogenic keratocyst: a cohort retrospective analysis

Joanna Farias Cunha, DDS, MSc,^a Carolina Cavaliere Gomes, DDS, PhD,^b Ricardo Alves de Mesquita, DDS, PhD,^a Eugênio Marcos Andrade Goulart, PhD,^c Wagner Henriques de Castro, DDS, PhD,^a and Ricardo Santiago Gomez, DDS, PhD^a

Objective. The aim of this study was to evaluate the influence of clinical, radiographic, surgical and histopathologic parameters in the recurrence of disease in a series of odontogenic keratocysts (OKCs).

Study Design. The sample comprised 24 sporadic OKC lesions from 24 patients. All patients had no previous treatment history and were treated by the same surgeon using a uniform treatment protocol (enucleation with peripheral osteotomy preceded or not preceded by decompression).

Results. Fourteen lesions (58.4%) were first submitted to decompression procedure. Eight patients (33%) developed recurrent lesions, with a mean follow-up time of 60.5 months (standard deviation [SD] = 31.3) and a mean disease-free interval for recurrent lesions of 19 months (SD = 4.9). Recurrence was significantly associated with poor clinical response to decompression ($P = .027$), remaining tooth with radiographic evidence of insinuation of the lesion between the dental roots ($P = .009$), and the presence of budding of the basal cells layer together with epithelial islands in the fibrous capsule ($P = .019$).

Conclusions. Clinical, radiographic and histopathologic parameters may affect the relapse rate of OKCs and should individually guide treatment choice. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2016;■:1-7)

The odontogenic keratocyst (OKC), a benign jaw neoplasm with potential for aggressive and infiltrative behavior, originates from dental lamina remnants or from the basal cells of the overlying epithelium.¹ OKCs have a predilection for the posterior part of the mandible, a peak incidence in patients aged between 10 and 30 years, and a slight male predominance.²⁻⁵ Radiographically, the lesion's appearance is of a unilocular or multilocular radiolucency, most often surrounded by smooth or scalloped margins with sclerotic borders.⁶

Over the years, some authors have supported the hypothesis that the OKC is a neoplastic condition.^{7,8} This assumption is based on the fact that the lesion shows overexpression of proliferative markers and BCL-2, in addition to loss of heterozygosity or methylation of tumor suppressor genes and mutation of the *PTCH1* gene.⁸⁻¹² Therefore, in 2005, the World Health Organization (WHO) renamed it "keratocystic odontogenic tumor" (KCOT), and it was reclassified as an epithelial odontogenic tumor.¹³ Despite this, there is no consensus about the best designation for this

condition; the term OKC is still largely used by the scientific community,^{3,7,14-17} and we have also used this term in this study.

The OKC shows an aggressive clinical behavior with a high and extremely varied recurrence rate.^{6,18,19} Although experimental molecular pathology studies have brought some insights into the biologic profile of the OKC,⁸ the issue of appropriate treatment for the lesion remains a subject of controversy. Various treatment modalities, generally classified as conservative or aggressive, are reported. "Conservative" treatment usually includes enucleation and/or marsupialization, and "aggressive" treatment includes enucleation accompanied by adjunctive therapies or resection.² The recurrence rate of OKCs varies from 0% to 62%, and there is no adequate evidence in the literature to support any treatment modality as the most effective in lowering morbidity and recurrence rates.^{6,7,17,18,20} Possible reasons for this are the lack of standardization of treatment modalities used by different surgeons, as well as methodologic faults.

^aDepartment of Oral Surgery and Pathology, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

^bDepartment of Pathology, Institute of Biological Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

^cDepartment of Pediatrics, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

Received for publication Oct 6, 2015; returned for revision Jan 13, 2016; accepted for publication Jan 20, 2016.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

2212-4403/\$ - see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2016.01.015>

Statement of Clinical Relevance

Recurrence of the odontogenic keratocyst may be associated with the presence of microscopic budding and epithelial islands in a cystic capsule, poor clinical response to decompression, and remaining tooth with radiographic evidence of insinuation of the lesion between the dental roots.

In the present study, by doing a retrospective analysis of a cohort of OKC cases treated by the same surgeon using a standardized protocol, we aimed to determine relevant clinical, radiographic, surgical, and histopathologic features associated with recurrence of lesions.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed all the patients with OKCs treated in the Maxillofacial Surgery Department of Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, between 2002 and 2012. The university ethics committee (protocol 45493715.0.0000.5149) approved the study, and we followed the Helsinki Declaration guidelines.

Patients eligible for the study were those surgically treated by the same surgeon (WHC) using the same treatment protocol. The treatment consisted of enucleation with peripheral osteotomy and removal of about 2 mm of bone beyond the visible clinical margin with a spherical drill (6.5-mm diameter). In addition, overlying attached mucosa was excised when cortical bone was perforated. In multilocular OKCs, all intralobular septae were removed during peripheral osteotomy. Some of the patients had previously undergone decompression. This decision was based on three parameters: (1) the decision of the patient, (2) the possibility of patient return every 3 months, and (3) the size of the primary lesion. Large lesions (i.e., >5 cm) were initially decompressed before complete surgical enucleation. For decompression, a stent was placed into the lesion at the time of incisional biopsy and was left in place until definitive treatment, for about 12 months. To avoid stent occlusion by detritus and to keep the cystic cavity free of food debris, patients were instructed to irrigate the stent and cystic cavity twice a day. It is worth noting that none of the patients reported difficulty performing routine flushing.

Patients were excluded if they were diagnosed with nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS), if patient records were not available for review or data collection was incomplete, if the lesion had been treated previously, and if the follow-up period was shorter than 12 months.

Data collected included heterogeneous independent variables, which were grouped into different categories. Demographic variables included age and gender, and the radiographic variables included location of the lesion (maxilla or mandible), size of the lesion in centimeters (largest diameter of the lesion in any dimension), association with dental roots (radiographic insinuation of the lesion between the roots), locularity (unilocular/multilocular radiographic aspect), and evidence of cortical perforation on the computed tomography (CT) scan. The surgical variables were previous decompression, percentage of reduction in lesion size after decompression (subtracting the largest diameter

before and after decompression in the panoramic radiographs), decompression time, removal of the associated tooth, disease-free interval (time from the date of operation to the date of diagnosis of a recurrent lesion or the last visit if there was no recurrence), and follow-up time. For the decompression group, surgery date was defined as the date of stent removal and remnant lesion resection. The histopathologic variables were the presence of microcysts, budding of the basal cell layer and/or epithelial islands, and sub-epithelial split of the epithelial lining. The histopathologic variables were analyzed in both incisional and excisional biopsies. The dependent variable was the presence or absence of disease recurrence.

All the data were obtained using panoramic radiography and CT, performed before, during, and after treatment and from medical record notes. CT scans obtained before enucleation of the lesion and 2 years after were requested. Two independent researchers previously calibrated (JFC and WHC) evaluated the patient files, and if agreement could not be reached, advice from a third party was sought. The definitive diagnosis of each lesion was confirmed through histopathologic examination.

Statistical analysis

Recurrence data were analyzed by using SPSS Statistics version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) for categorical variables, that is, patient gender, location of the lesion, association with dental roots, locularity, evidence of cortical perforation, removal of the associated tooth, previous decompression, and all histopathologic variables, by using Fisher's exact test. The means of age, size of the lesion, and percentage rate of reduction size after decompression were compared in the recurrent and nonrecurrent groups by using analysis of variance (ANOVA). This percentage of reduction was also correlated with patient age and initial lesion size through simple linear regression analysis. The significance level used in the tests of hypotheses was 5% ($P < .05$).

RESULTS

During the study interval (2002-2012), 39 patients with 49 OKCs were evaluated and treated at the university service. Six patients affected by NBCCS, five with reduced follow-up time, and four treated by other protocol were excluded from the study. The final sample was composed of 24 patients with 24 previously untreated OKC lesions.

Eight patients developed recurrent lesions, representing a 33% recurrence rate. The mean overall follow-up time was 60.5 months, and the median was 64.4 months (SD = 31.3 months). All the lesions recurred in the first 2 years of follow-up. Table I shows the follow-up time of the patients. The mean of disease-free interval was

Table 1. Follow-up period of patients with odontogenic keratocyst included in the study

Follow-up time (months)	Number of patients (%)
12-24	2 (8.3)
25-48	7 (29.2)
More than 49	15 (62.5)
Total	24 (100)

19 months, and the median was 17 months (SD = 4.9 months).

Clinical and radiographic features

The patients' mean age was 32.1 years, ranging from 8 to 80 years (SD = 17.3 years). The male/female ratio was 1.7:1, with most lesions located in the mandible (83.4%; $n = 20$). There was no significant association between recurrences and demographic variables. According to radiographic data, 54.1% ($n = 13$) were multilocular lesions, 75% ($n = 18$) were associated with dental roots, and 62.5% ($n = 15$) were large lesions (>5 cm). The mean largest radiographic diameter of the defects was $5.64 \text{ cm} \pm 2.06 \text{ cm}$. Half the lesions had radiographic evidence of cortical perforation ($n = 12$). Although a high number of large, multilocular lesions associated with dental roots were found in the group with recurrent disease, no statistical significance was observed ($P > .05$).

Surgical features

According to the protocol used, 14 lesions (58.4%) were subjected to the decompression procedure before total enucleation. All of the patients who had undergone previous decompression, had lesions larger than 5 cm, except one.

The recurrence rate of the lesions treated by enucleation with peripheral ostectomy ($n = 10$) was 50%, whereas it was 21.4% for the lesion with prior decompression ($n = 14$), but this difference was not statistically significant ($P = .204$).

The mean percentage of size reduction after decompression was 45.3% (range 8%-88%; SD = 21.2%; median = 42.1%). Figure 1 shows the percentage of lesion regression after decompression in the recurrence group versus the nonrecurrence group. A significant reduction in lesion size was found in the nonrecurrence group (mean 53%; median 49%; range 27%-88%) compared with the recurrence group (mean 27%; median 29%; range 8%-42%). This difference was found to be significant using the F-test ($P = .027$).

Although the percentage of size reduction after decompression correlated negatively with the previous

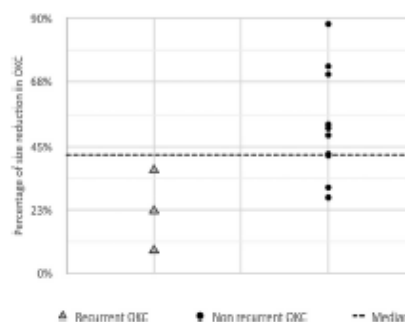


Fig. 1. Percentage of size reduction after marsupialization of recurrent and nonrecurrent odontogenic keratocyst lesions. A significant reduction of lesions size was found in the group that did not recur (●) compared with the recurrent cases (▲) ($P = .027$). OKC, odontogenic keratocyst.

size of the OKC, it was not statistically significant ($r = -0.19$; $r^2 = 0.04$; $P > .05$). A statistically significant negative correlation was found between size reduction after decompression and the age of the patient ($r = -0.67$; $r^2 = 0.45$; $P < .05$). Older patient age was associated with a smaller percentage of size reduction ($r = -0.67$). The mean time of decompression was 15.2 months, and median was 13.8 months (SD = 10 months).

Insinuation of lesions between tooth roots was observed in 18 OKC lesions (Figure 2). Figure 3 shows recurrence in relation to the extraction or remaining of the tooth roots associated with the OKC. None of the patients that had their lesion-associated teeth extracted at the time of enucleation ($n = 9$) presented recurrence. However, 66.7% (6 of 9) of the patients who had teeth associated with lesions preserved during surgery showed recurrence ($P = .009$).

Histopathologic features

Parakeratinization and subepithelial split of the epithelial lining were present in all lesions. Budding in the basal layer of the epithelium (Figure 4A) with the presence of epithelial islands (Figure 4B) was found next to the overlying attached mucosa in 2 of 12 lesions that did not recur (16.7%) and in 6 of 8 of lesions that recurred (75%). The presence of these two features, budding and epithelial islands, was associated to higher recurrence level ($P = .019$). Microcysts were found in two lesions that recurred and in one lesion that did not recur (Figure 4C).

DISCUSSION

In the present study, we performed a retrospective analysis of a cohort of OKC cases treated by the same

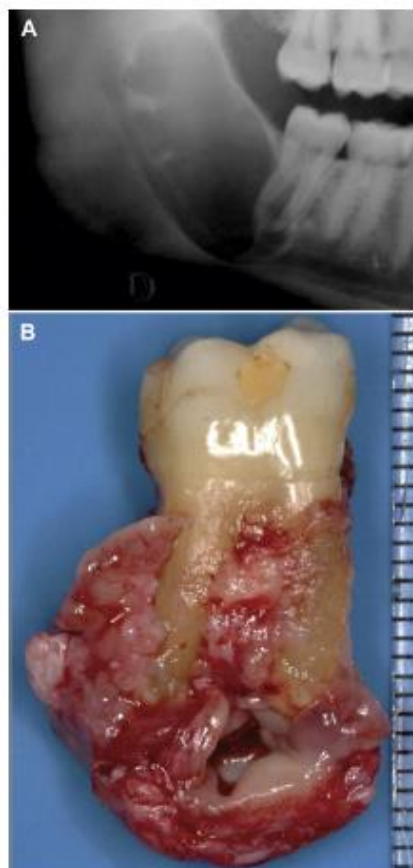


Fig. 2. Examples of insinuation of odontogenic keratocyst between the tooth's roots. A, Radiographic image. B, Clinical image.

surgeon using a standardized protocol. As in other studies where patients with NBCCS had been excluded, OKCs were found to affect patients of a wide age range, with greater predominance in the second and third decades of life and an average patient age of 32 years.^{2,3,23} The ratio of men to women with OKCs was 1.7:1, similar to other studies.^{3-5,21-23} Also in agreement with the literature, the mandible molar region was the most commonly affected site,²⁻⁴ and the majority of lesions were symptom free and were found incidentally during routine radiographic examination.

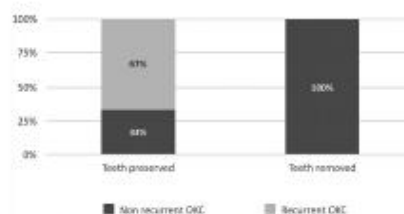


Fig. 3. Recurrence of odontogenic keratocyst in relation to extraction or preservation of the tooth associated with the lesion. A significant association was found between preservation of the tooth with recurrence of the lesion ($P = .009$). OKC, odontogenic keratocyst.

The OKC is characterized by a variable and high recurrence rate after treatment.^{3,6,7,18-23} The reason for the wide variation in the recurrence rate of OKCs reported in the literature may be some methodologic failures related to retrospective analysis, for example, short or unreported follow-up time; inclusion of patients with NBCCS and those with orthokeratinized odontogenic cyst; different methods of treatment, varying from marsupialization to resection; small sample number for each treatment modality; different surgeons; and degree of variability within individual studies, including unclear description of the treatment applied.^{19,20,24} In the present study, strict standardization of the treatment protocol and adoption of inclusion and exclusion criteria restricted the number of evaluated cases but improved the reliability of our results.

The recurrence rate in our study was 33%, and the mean time to recurrence was of 19 months (range 12-24 months; SD 4.9). The average follow-up time was 60.5 months (SD 31.3). It is important to emphasize that all the lesions recurred in the first 2 years of follow-up, whereas in other series, they recurred in the first 5 years after surgery.^{3,14,20,22,25} Currently, our follow-up protocol consists of biannual examination in the first year and annual examination to complete 10 years of follow-up. In the 2-year postoperative return, CT is performed for evaluation. This protocol allows the diagnosis of recurrent lesions while they are still small in size, ensuring a second surgical intervention with greater safety and lower morbidity. Some other series also evaluated the recurrence rate after enucleation and peripheral ostectomy among other modalities of treatment. Morgan et al.¹⁴ found 18.2% (2 of 11) of recurrence in a series of 40 patients, without specifying the follow-up period for each treatment modality. However, Kolokythas et al.²⁵ found no recurrence when combining patients treated by enucleation with peripheral ostectomy and those treated by surgical resection in the same group and

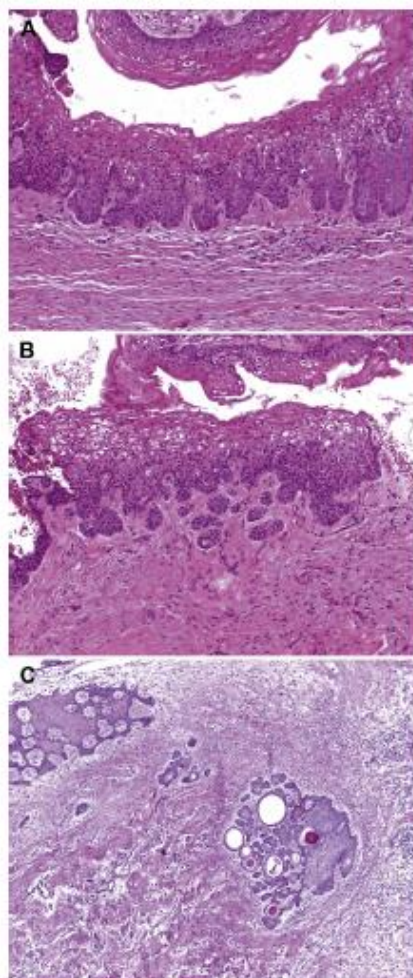


Fig. 4. Photomicrographs of odontogenic keratocyst showing epithelial budding in the basal layer (A), epithelial islands in the fibrous capsule (B) and the presence of microcysts (C). (Hematoxylin and eosin staining; original magnification $\times 10$.)

found 18.2% (2 of 11) of recurrence in cases treated by decompression and enucleation with peripheral osteotomy. In this study, the recurrence rate of the group with prior decompression was 21.4% (3 of 14).

OKC treatment may involve enucleation with adjunct therapies, including peripheral osteotomy, liquid nitrogen, and Carnoy solution.^{3,4,14,16,18,20,23} These adjuncts are supposed to eliminate the epithelial islands and microcysts in peripheral bone and decrease the recurrence rates.^{16,23} Simple enucleation has the highest recurrence rate,^{14,26} and en bloc resection is indicated in cases of multiple recurrences or aggressive cysts.^{16,25} The treatment protocol in the present study did not include the use of Carnoy solution because of the possibility of damage to adjacent tissues and nerves^{23,27} and systemic toxicity.^{3,16}

We report some interesting associations between some clinical and radiologic features and the evolution and recurrence of OKC lesions. In the OKCs that were decompressed, we observed a significant reduction in lesion size in the nonrecurrence group compared with those lesions that recurred. The average decompression time was 15.2 months, and the tumors that did not recur responded faster to decompression, presenting a greater reduction in lesion size in a certain time. Many investigators have studied the mechanisms underlying the reduction in the size of an odontogenic cyst after marsupialization or decompression,²⁸⁻³¹ but little is known about the determinant factor related to cyst reduction. Some authors have shown a remarkable decrease in the cyst cavity 3 months after marsupialization or decompression,^{29,31} whereas some others have argued that approximately 9 months are required for a 50% reduction in lesion size on panoramic radiographs.^{32,33} Kubota et al.³⁴ found a correlation between the relative speed of shrinkage with marsupialization and the initial size of the OKC. Although we did not find a significant relationship between reduction in lesion size after decompression and the initial dimension of the tumor, a significant association was found with age. Older patient's age was associated with a smaller percentage of reduction in lesion size. Cases that do not show response to decompression may require a more aggressive procedure. Other studies have shown that the epithelial lining of the OKC changes from parakeratinized to a nonkeratinized, together with enlargement of the fibrous capsule.^{33,35,36} Although we have not measured the width of the fibrous capsule before and after decompression, the surgeon (WHC) observed its enlargement after this procedure, which facilitated the complete surgical removal of the lesion.

Another interesting finding in our study was related to the preservation or nonpreservation of the tooth after the cyst enucleation. We observed recurrence in most of the patients with preservation of teeth associated with lesions, which confirms the finding of a previous study.³⁷ This finding indicates that the insinuation of the OKC into the root of a tooth may increase the risk of recurrence. Therefore, the oral surgeon should

consider extraction of the affected tooth in cases of root involvement by the lesion. In our study, after the pros and cons against each situation were explained, the patient made the final decision about preservation of the tooth. In some situations, patients preferred the risk of recurrence rather than losing vital teeth. In our view, preservation of the tooth in such cases may compromise proper enucleation of the cyst.

Some histologic OKC findings, including high rates of cell proliferative activity in the epithelium, the presence of budding in the basal cell layer or microcysts in the capsule, and subepithelial split of the epithelial lining, have been linked to high recurrence rates.¹⁵ We analyzed the impact of some histopathologic findings on the OKC recurrence rate and found that the presence of budding of the basal cells layer together with epithelial islands carried significance, in line with previous studies.^{38,39} These data should be interpreted with caution, because these alterations could be present elsewhere in the lesion in areas not represented in the incisional biopsy or could not be detected in the excisional biopsy as a result of epithelial modification following decompression. The presence of these epithelial islands, together with the basal cell layer budding, was detected mainly close to the overlying mucosa, as previously reported by Stoelting.⁴⁰ The presence of epithelial budding and islands close to the overlying oral mucosa in most of the recurrent cases justify the resection of the mucosa in the cases with cortex perforation, and teeth should be removed if there is any doubt that pathologic tissue may be left behind.²³

CONCLUSIONS

Our study shows that the recurrence of OKC lesions is associated with the presence of microscopic budding and epithelial islands in the fibrous capsule, as well as with poor clinical response to decompression and remaining tooth with radiographic evidence of insinuation of the lesion between the dental roots. The therapy of choice for the OKC should take into account these clinical, radiographic, and histopathologic parameters.

We are grateful for the assistance of Gomez RS, Gomes CC, and Mesquita RA, who are research fellows at CNPq (National Council for Scientific and Technological Development) in Brazil.

REFERENCES

- Ahlboms E, Larsson A, Sjogren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg.* 1984;42:10-19.
- Boffano P, Raga 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 Maxillofac Surg.* 2010;68:2994-2999.
- Pitak-Arntop P, Chaine A, Oprean N, Dhanrajai K, Bertand JC, Betolus C. Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-year experience with 120 consecutive lesions. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2010;38:358-364.
- Zecha JA, Mendes RA, Lindeboom VB, Van der Waal I. Recurrence rate of keratocystic odontogenic tumor after conservative surgical treatment without adjunctive therapies—a 35-year single institution experience. *Oral Oncol.* 2010;46:740-742.
- 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;35:500-507.
- Maurizio PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:379-383.
- Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncol.* 2002;38:219-226.
- Gomes CC, Diniz MG, Gomez RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncol.* 2009;45:1011-1014.
- Moreira PR, Guimarães MM, Guimarães ALS, et al. Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:99-103.
- Diniz MG, Gomes CC, de Castro WH, et al. miR-15 a/16-1 influences BCL2 expression in keratocystic odontogenic tumors. *Cell Oncol.* 2012;35:285-291.
- Barnes DC, Gomez RS, Bale AE, Boson WL, De Marco L. *PTCH* gene mutations in odontogenic keratocysts. *J Dent Res.* 2000;79:1418-1422.
- Helkinheimo K, Lee KJ, Morgan PR, Nagy B, Knuutila S, Leivo I. Genetic changes in sporadic keratocystic odontogenic tumors (odontogenic keratocyst). *J Dent Res.* 2007;86:544-549.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC; 2005:306-307.
- Morgan TA, Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:635-639.
- Cotton HE, Bohena FI, Speight PM, Craig GT, Jones AV. Histopathological features that predict the recurrence of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2012;41:408-414.
- Tolmanov L, Treasure T. Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1025-1036.
- Bhargava D, Deshpande A, Pogrel MA. Keratocystic odontogenic tumour (KCOT)—a cyst to a tumour. *Oral Maxillofac Surg.* 2012;16:163-170.
- Barañeh AB, Al Qudab M. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:42-47.
- Kaczmarek T, Mojca I, Stypulowska J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41:756-767.
- Blanas N, Freund B, Schwarz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:553-558.
- Myoung H, Hong SP, Hong SD, et al. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:328-333.
- Chapelle KA, Stoelting PJ, deWilde PC, Brouns JJ, Voorsmit RA. Rational approach to diagnosis and treatment of

- ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42:381-390.
23. Stoelting PJ. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with Carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1662-1666.
 24. Johnson NR, Battstone MD, Savage NW. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116:271-276.
 25. Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A, Ord RA. Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:640-644.
 26. 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.
 27. Pradich B, Cornelius CP, Wietbolter H. Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52:599-606.
 28. Oka S, Kubota Y, Yamashiro T, et al. Effects of positive pressure in odontogenic keratocysts. *J Dent Res.* 2005;84:913-918.
 29. Zhao Y, Liu B, Han Q, Wang S, Wang Y. Changes in bone density and cyst volume after marsupialization of mandibular odontogenic keratocysts (keratocystic odontogenic tumors). *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;69:1361-1366.
 30. Ogata S, Kubota Y, Yamashiro T, et al. Signaling pathways regulating IL-1 alpha-induced COX-2 expression. *J Dent Res.* 2007;86:186-191.
 31. Bodner L, Bar-Ziv J. Characteristics of bone formation following marsupialization of jaw cysts. *Dentomaxillofac Radiol.* 1998;27:166-171.
 32. Shodou H, Sasaki M, Yamashiro T, et al. Marsupialization for keratocystic odontogenic tumors in the mandible: longitudinal image analysis of tumour size using 3 D visualized CT scans. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41:290-296.
 33. Marker P, Brøndam N, Clausen PP, Bastian HL. Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy: a long-term follow-up and a histologic study of 23 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:122-131.
 34. Kubota Y, Imajo I, Itouga R, Takenoshita Y. Effects of the patient's age and the size of the primary lesion on the speed of shrinkage after marsupialization of keratocystic odontogenic tumours, dentigerous cysts, and radicular cysts. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51:358-362.
 35. Telles DC, Castro WH, Gomez RS, Souto GR, Mesquita RA. Morphometric evaluation of keratocystic odontogenic tumor before and after marsupialization. *Braz Oral Res.* 2013;27:496-502.
 36. August M, Faquin WC, Troulis MJ, Kaban LB. Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:678-683.
 37. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansitsyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:5-9.
 38. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol.* 1987;16:124-128.
 39. Hating JJ, Van Dis ML. Odontogenic keratocysts: a clinical, radiographic and histologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66:145-153.
 40. Stoelting PJW. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:14-25.
- Reprint requests:**
 Ricardo Santiago Gomez, DDS, PhD
 Department of Oral Surgery and Pathology
 School of Dentistry
 Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha
 Belo Horizonte – MG 31270-901
 Brazil
 Rigomez@ufmg.br