

# CONSIDERAÇÕES ATUAIS SOBRE O COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DOS QUERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS

## *Current Considerations about the Biological Behavior of Odontogenic Keratocyst*

Recebido em 20/10/2005  
Aprovado em 10/01/2006

Glaúber Meira Lima\*  
Renato Luiz Maia Nogueira\*\*  
Sílvia Helena Baren Rabenhorst\*\*\*

### RESUMO

O queratocisto odontogênico (QO) é um cisto de desenvolvimento, que possui características clínico-patológicas peculiares. O seu crescimento, em geral, é lento e assintomático, sendo, portanto, diagnosticado quando provoca extensa osteólise. Geralmente, manifesta-se como uma lesão simples; entretanto, cistos múltiplos também podem ocorrer como parte da manifestação da síndrome do carcinoma nevóide basocelular (SCNB). Relatos freqüentes evidenciam que o comportamento desta lesão cística simula um neoplasma benigno. Este trabalho faz uma revisão literária relacionada ao comportamento biológico do QO, com o objetivo de esclarecer detalhes importantes e singulares que o diferenciam dos demais cistos e tumores odontogênicos tais como a alta ocorrência de recidiva, associação com a SCNB e seu potencial para transformação neoplásica.

Descritores: Cistos odontogênicos. Síndrome do nevo basocelular.

### ABSTRACT

The odontogenic keratocyst (OK) is a developmental cyst that owns special characteristics. Its growth, is slow and asymptomatic; therefore, it is diagnosed only after it has cause extensive osteolysis. Generally it expresses itself as a simple lesion; however, multiple cysts can occur as part of the expression of the basal cell nevus syndrome (BCNS). Frequent reports evidenciate that the behavior of this cystic lesion simulates a benign neoplasia. In this work a review the literature about the biological behavior of the OK is done, with the purpose of to clarifying important and singular details that differentiate it from other cysts and odontogenic tumors such as high recurrence rate, association with BCNS and vulnerability malign transformation.

**Descriptors:** Odontogenic cysts. Basal cell nevus syndrome.

### INTRODUÇÃO

O queratocisto odontogênico (QO) é um cisto de desenvolvimento, que acomete unicamente o complexo maxilomandibular e corresponde de 5,4 a 18,7% de todos os cistos odontogênicos (Tabela 1). Preferencialmente, ocorre na região posterior da mandíbula e está, em muitos casos, associado a um dente

incluso. Esta lesão tem curso assintomático, provocando extensas reabsorções ósseas antes de seu diagnóstico. Clinicamente, pode-se manifestar como um aumento de volume loco-regional, e, na radiografia, é percebida uma imagem radiolúcida uni ou, por vezes, multiloculada. (AHLFORDS et al., 1984, BARNNON; COLONEL, 1976, EL-HAJJ; ANNEROTH, 1996, HSUN-

\* Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

\*\* Prof. Assistente de Patologia Bucal/Estomatologia da Universidade Federal do Ceará.

\*\*\* Profa. Adjunta de Genética Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

TAU, 1998, NEVILLE et al., 1995, SAPP et al. 1997). Trata-se de uma lesão simples, entretanto cistos múltiplos podem ocorrer como parte da manifestação da síndrome do carcinoma nevóide basocelular (SCNB). As características histopatológicas do QO estão bem definidas e são de fundamental importância para um correto diagnóstico. Uma conduta terapêutica adequada pode prevenir recidivas, seqüelas pós-cirúrgicas, e mesmo, mais raramente, transformações neoplásicas.

Autores	Total de cistos odontogênicos	QO	%
Barnnon <i>et al.</i> (1976)	2972	312	10.5
Ahlfors <i>et al.</i> (1984)	5914	319	5.4
Woolgar <i>et al.</i> (1987)	243	16	6.6
Kondell <i>et al.</i> (1988)	531	29	5.4
Silva <i>et al.</i> (1999)	1917	172	9
Ledesma-Montes <i>et al.</i> (2000)	304	57	18.7
<b>Total</b>	<b>11881</b>	<b>905</b>	<b>7.6</b>

**Tabela 1. Frequência de QOs em vários estudos.**

Algumas proteínas relacionadas com a fase replicativa celular têm sido utilizadas como marcadores e identificadas por técnicas imunohistoquímicas (DE PAULA et al., 2000; EL MURTADI et al., 1996; LI et al., 1994, 1995a, 1995b, 1996, LOBARDI et al., 1995, LO MUZIO et al., 1999, PIATTELLI et al., 1998, WANG et al., 1998).

A detecção do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) e a do Ki-67 é importante marcador relacionado à proliferação celular. Estes marcadores protéicos são expressos durante o ciclo celular, estando ausentes em G<sub>0</sub> (RABENHOST et al., 1993, RABENHOST et al., 1994). Inúmeros trabalhos utilizam estes testes na avaliação de lesões benignas e malignas da cavidade oral (ALISSON; BEST, 1998, OLIVER et al., 1999, TSUJI et al., 1995).

Relatos literários, avaliam o comportamento dos QOs, sindrômicos ou não, utilizando marcadores relacionados à carcinogênese (LI et al., 1995a, 1995b, 1996; OGDEN et al., 1992). A marcação da p53 tem sido detectada em muitos estudos destas lesões. A proteína p53 é um supressor tumoral frequência, associa-

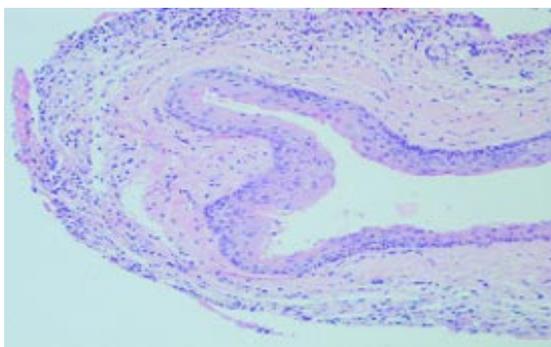
das à SNCB (NEVILLE et al., 1995). O QO se desenvolve praticamente, em qualquer ponto dos maxilares, sendo que em 2/3 dos casos acomete a mandíbula, preferencialmente na região de corpo e ramo (BARNNON; COLONEL, 1976, EL-HAJJ; ANNEROTH, 1996, HSUN-TAU, 1998, REGEZI; SCIULBA, 2002, ZACHARIADES et al., 1985, WOOLGAR et al., 1987). Hsun-Tau (1998), avaliou 70 casos de QOs, destes, 48 (68,5%) foram encontrados na mandíbula, dos quais 35 ocorreram na região posterior e 9 acometeram a região anterior e posterior, e 37 pacientes apresentavam 46 lesões associadas a dentes inclusos. Ahlfords et al. (1984) observaram 319 QOs em 255 pacientes; a maioria das lesões acometia a mandíbula (75%), e 95% destas ocorriam em região posterior aos caninos.

Lesões de pequenas dimensões são freqüentemente assintomáticas, sendo somente diagnosticada através de um exame radiográfico de rotina. O QO tem um notável potencial de crescimento, invadindo, inicialmente, os espaços medulares no sentido antero-posterior. A expansão óssea ocorre em lesões de grandes dimensões. A infecção secundária pode provocar dor, tumefação e, em alguns casos, drenagem (BARNNON; COLONEL, 1976; HSUN-TAU, 1998; SAPP et al., 1997; ZACHARIADES et al., 1985; WOOLGAR et al., 1987).

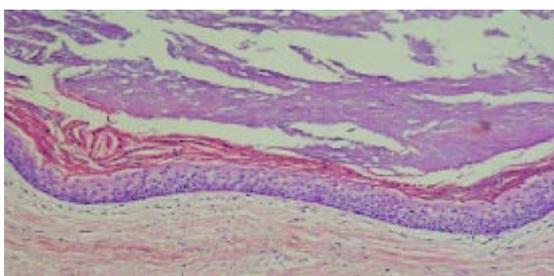
Radiograficamente, apresenta-se como uma radiotransparência bem circunscrita com margens regulares e limites radiopacos delgados, multiloculações podem estar presentes, e tendem a ser vistas em lesões maiores (BARNNON; COLONEL, 1976, ÉZSIAS, 2001, SAPP et al., 1997). Em 25 a 40% dos cistos, um dente incluso mostra-se envolvido na lesão (NEVILLE et al., 1995). Outros achados incluem, deslocamento dental, mobilidade dental, reabsorção radicular, divergência radicular e extrusão dental (AHLFORDS et al., 1984).

Na microscopia convencional, o QO, freqüentemente, revela um forro estreito, uniforme e corrugado, do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado, com 6 a 10 camadas de espessura.

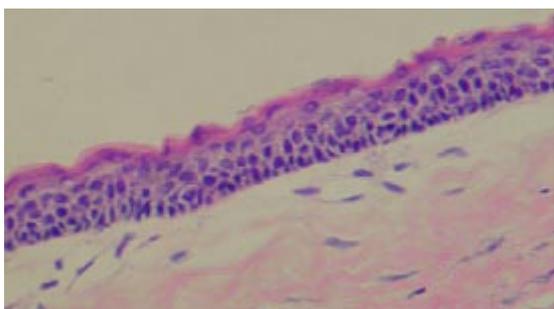
A camada basal é composta de células colunares ou cúbicas, dispostas em paliçada, polarizada, muitas vezes, com hiperchromatismo, e a interface epitélio/conjuntivo é plana. A cápsula conjuntiva bem vascularizada, fina e friável, em geral, livre de inflamação (BARNNON; COLONEL, 1976, EL-HAJJ; ANNEROTH, 1996, REGEZI; SCIULBA, 1999) (Figuras 1, 2, 3, 4 e 5). Outras características, que podem ser observadas, incluem revestimento formado por focos de epitélio ortoceratinizado, cristas epiteliais, além de restos de epitélio odontogênico e formação de cistos satélites na cápsula cística, além da presença de infiltrado inflamatório de ocasional a intenso (BARNNON; COLONEL, 1976, SAPP et al., 1997) (Figura 6).



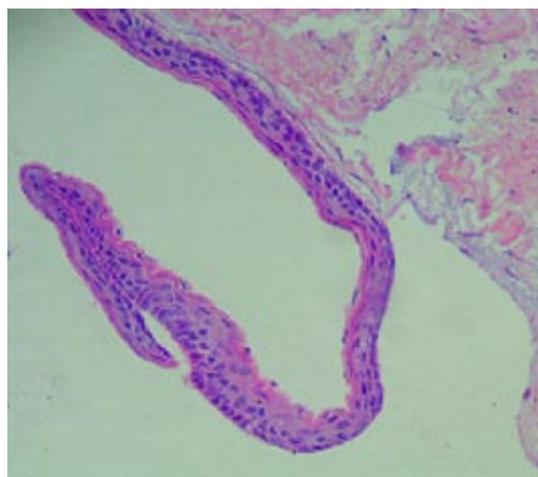
**Figura 1 – HE (40x), Limitante epitelial fino, circundado por cápsula de tecido conjuntivo.**



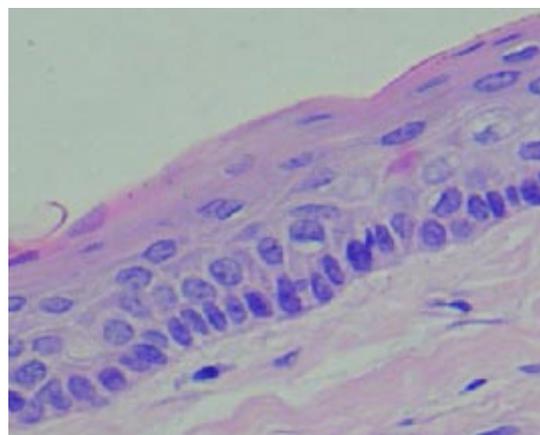
**Figura 2 – HE (40x) Forro epitelial estratificado sem projeções epiteliais. Lúmen do cisto preenchido por queratina descamada.**



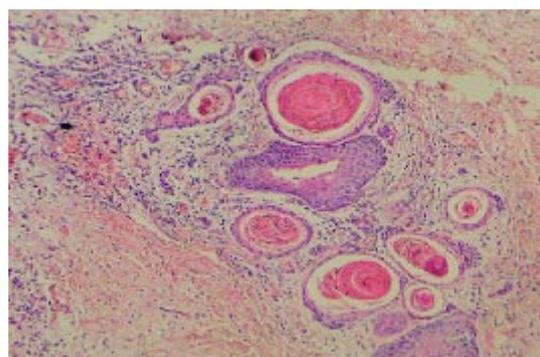
**Figura 3 – HE (100x), O limitante epitelial é fino, mostrando uma superfície paraceratinizada com aparência corrugada ou "ondulada".**



**Figura 4 – HE (40x), A ligação epitélio/conjuntivo é fraca, e muitas vezes leva à separação dos dois tecidos.**



**Figura 5 – HE (400x), A camada basal do epitélio é composta por células colunares, em paliçadas e hiperchromáticas.**



**Figura 6 – HE (40x), múltiplos cistos satélites numa área de espessamento fibroso da cápsula cística.**

O comportamento localmente agressivo é justificado, em parte, por suas características histopatológicas, que revelam grande atividade forro-capsular com proliferação celular evidente, que mais se assemelha a um neoplasma benigno (AHLFORDS

et al., 1984, SAPP et al., 1997, ZACHARIADES et al., 1985). Silva et al. (2002), utilizando marcadores epiteliais de queratinização terminal e de maturação da matriz extracelular, observaram que tanto o forro epitelial como a cápsula conjuntiva dos QOs são instáveis e imaturas, justificando o comportamento biológico neoplásico-símile desta lesão.

Estudos imunohistoquímicos, avaliando a capacidade proliferativa do QOs pela marcação do PCNA e do Ki-67, demonstram que esta lesão possui índice de proliferação celular superior ao de outros cistos odontogênicos, como o cisto dentífero e o cisto radicular (LI et al., 1994, 1995a; PIATTELLI et al., 1998, WANG et al., 1987). Li et al. (1995a) compararam o QO com o ameloblastoma, e observaram que a variante sólida apresentava maior capacidade proliferativa, mas a variante unicística apresentou número de células PCNA<sup>+</sup> similar ao do QO.

De Paula et al. (2000) avaliaram os efeitos da inflamação sobre os QOs, utilizando marcadores de proliferação celular (PCNA, Ki-67 e AgNORs). Segundo os autores, os resultados sugerem a existência de uma maior atividade de proliferação celular no revestimento epitelial de QOs inflamados, e isso pode ser associado à alteração na estrutura típica do revestimento dos QOs inflamados.

O tratamento convencional é a enucleação cirúrgica, que pode estar associada à cauterização com agentes químicos, a osteotomia periférica e/ou a crioterapia, a fim de reduzir a frequência de recorrência (ÉZSIAS, 2001, HSUN-TAU, 1998, KONDELL; WINBERG, 1998, STOELINGA, 2001, WOOLGAR et al., 1987). A marsupialização seguida de enucleação é indicada em lesões de grandes proporções (MARKER et al., 1996).

Um dos mais importantes aspectos do comportamento biológico do QO é a recidiva após o tratamento. Relatos de recorrência que variam de 8.5 a 40% (Tabela 2) têm sido reportados após ressecção em bloco, enucleação com ou sem terapia adjuvante (agentes químicos) ou marsupialização. Algumas teo-

rias têm sido propostas para explicar a tendência do QO recidivar. Relatos atribuem essas teorias às propriedades físicas da lesão (cápsula friável), sua extensão e localização, e sugerem que a persistência está relacionada a um tratamento inadequado. Outras apontam para a presença de restos epiteliais ou microcistos em tecidos circunjacentes como fatores importantes. Tem sido notado, em particular, que o QO paraceratinizado comporta-se de forma mais agressiva que a variante ortoceratinizada (BARNNON; COLONEL, 1976, SCHARFFETTER et al., 1989, ZACHARIADES et al., 1985).

<b>Autores</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Nº de recorrência</b>	<b>%</b>
Barnnon <i>et al.</i> (1976)	283	34	12
Ahlfors <i>et al.</i> (1984)	255	69	27
Zachariades <i>et al.</i> (1985)	16	4	25
Woolgar <i>et al.</i> (1987)	682	95	14
Kondell <i>et al.</i> (1988)	29	7	24
Berrone <i>et al.</i> (1994)	62	18	29
Marker <i>et al.</i> (1996)	23	2	8.5
El-Hajj <i>et al.</i> (1996)	62	25	40
Hsun-Tau <i>et al.</i> (1998)	70	7	10
Stoelinga <i>et al.</i> (2001)	82	9	11
<b>Total</b>	<b>1564</b>	<b>270</b>	<b>17</b>

**Tabela 2. Recorrência de QOs em vários estudos.**

Stoelinga et al. (2001) avaliaram a conduta terapêutica para 82 QOs diagnosticados em 80 pacientes e relataram que a aplicação de solução de Carnoy (Álcool absoluto 6ml, cloroforme 3ml, ácido acético glacial 1ml e cloreto férrico 1g) na cavidade óssea, após a enucleação cística, é uma manobra eficaz na prevenção de recidivas.

Marker et al. (1996), realizaram trabalho avaliando o comportamento de QOs de grandes dimensões, submetidos à descompressão e posterior enucleação. Dos 23 casos acompanhados, apenas 2 recidivaram. No artigo, é relatado, que apesar do tratamento exigir um maior compromisso, tanto por parte do paciente como do profissional, as vantagens são animadoras para ambas as partes; isto ocorre, pois, além da diminuição da lesão, o contato direto da cavi-

dade cística com o meio bucal provoca alterações estruturais tanto no epitélio quanto na cápsula conjuntiva.

Independente da técnica realizada para o tratamento do QO, autores ressaltam a importância de um acompanhamento criterioso (HSUN-TAU, 1998, KONDELL; WINBERG, 1998, MARKER et al., 1996, STOELINGA, 2001). A frequência de recidiva é maior nos primeiros 5 anos, mas casos após 10 anos têm sido relatados por Barnnon et al. (1976) e Berrone et al. (1994). Stoelinga et al. (2001) relataram 1 caso de recorrência após 25 anos (Tabela 3).

Autores	Recorrência	Tempo em anos		
		≤ 5	5–10	≤ 10
Barnnon <i>et al.</i> (1976)	28	18	3	3
Ahfors <i>et al.</i> (1984)	69	96	---	---
Zachariades <i>et al.</i> (1985)	4	4	---	---
Woolgar <i>et al.</i> (1987)	95	66	*	*
Berrone <i>et al.</i> (1994)	15	11	1	3
Marker <i>et al.</i> (1996)	2	2	---	---
Hsun-Tau <i>et al.</i> (1996)	7	6	---	1
Stoelinga <i>et al.</i> (2001)	9	6	1	2
<b>Total</b>	<b>214</b>	<b>171</b>	<b>**</b>	<b>**</b>

\* 84 casos recidivaram até 7 anos.

\*\* dados não computados, pois a referência 4 não forneceu informações suficientes

**Tabela 3. Tempo de recorrência em vários estudos.**

O tratamento preconizado para as lesões recidivantes deve ser o mesmo das lesões solitárias, pois trabalhos, comparando ambas as lesões, não observaram distinção em seus aspectos clínicos, histopatológicos e em sua capacidade proliferativa (LI et al., 1995, LOBARDI et al., 1995, WOOLGAR et al., 1987). Li et al. (1995) realizaram um estudo imunohistoquímico, utilizando Ki-67 em QOs recorrentes e não recorrentes, não sendo observada diferença na capacidade proliferativa entre estas lesões.

Os QOs são lesões que podem apresentar aspectos clínico-radiográficos indistinguíveis de outros cistos e tumores odontogênicos, tais como o cisto dentígero (CD), cisto radicular (CR), ameloblastoma unicístico e o cisto odontogênico ortoceratinizado (AHLFORDS et al., 1984, BARNNON; COLONEL, 1976, DE SOUZA et al., 1994, REGEZI, 2002, SILVA et al.,

2001) sendo necessário uma avaliação histopatológica, além de dados clínicos e imagiológicos para estabelecimento do diagnóstico definitivo e avaliação da correta conduta terapêutica. Barnnon; Colonel (1976) relataram que o diagnóstico clínico de 167 QOs só foi correto em 2 casos, sendo as lesões mais confundidas o CD (42 casos), cisto residual (32 casos) e ameloblastoma (16 casos).

Trabalhos avaliando a proliferação celular do QO pela marcação do PCNA e Ki-67 demonstram que esta entidade patológica é mais proliferante que outros cistos odontogênicos, como o CR e o CD; o estrato mais proliferativo dos QOs é o suprabasal e não, o basal, como constatado nas demais lesões avaliadas e no epitélio da mucosa oral. Estas características são próprias de lesões com alto índice proliferativo, como é o caso dos QOs paraceratinizados (LI et al., 1994, 1995a, SHEAR, 2002).

Os QOs associados ou à SCNB possuem características histológicas semelhantes às lesões isoladas, mas em pacientes síndrômicos é observado um padrão mais agressivo e maior probabilidade de recidiva. O comportamento distinto destas lesões tem sido foco de alguns estudos que demonstram a maior capacidade proliferativa dos QOs síndrômicos (EL MURTADI et al., 1996, LI et al., 1995, LOBARDI et al., 1995, LO MUZIO et al., 1999); mas, no trabalho realizado por Carvalhas et al. (1998), os resultados não apresentaram diferença significativa entre o número de AgNORs por núcleo. Shear (2002) relata que o gene PTCH, associado à SCNB, é um gene supressor tumoral, mapeado no cromossomo 9q 22.3; mutações neste gene têm-se mostrado um importante passo na patogênese dos QOs.

A literatura descreve casos de displasias epiteliais e de carcinomas acometendo o forro epitelial de QOs, embora estes sejam relatos muito raros (AHLFORDS et al., 1984). Proliferações ameloblásticas também foram documentadas (DE SOUZA et al., 1994). O potencial de transformação neoplásica foi avaliado por alguns autores, utilizando a marcação da proteína gerada pelo gene p53, em que foi demonstrado um

baixo potencial de malignização destas lesões (LI et al., 1996; OGDEN et al., 1992).

Li et al. (1996) realizaram estudos utilizando a p53 em QOs (11 solitários, 5 recorrentes e 6 associados à SCNB), CRs e CDs. Foram testados 3 tipos de anticorpos, sendo que o clone BP53-12 apresentou marcação mais intensa e consistente; este foi detectado em todos os tipos de cistos. Para avaliar a presença de mutações do gene p53, foram realizados testes de PCR-SSP em 10 QOs (4 solitários, 2 recorrentes e 2 associados à SCNB) e seqüenciamento direto de 2 espécimes frescos de QOs (1 solitário e 1 sindrômico). Não foi observada anormalidade em nenhum dos casos dos DNAs avaliados, sendo os achados semelhantes ao do gene p53 normal usados como controle. De posse dos resultados, os autores sugeriram que a expressão da proteína p53 no epitélio dos QOs não é reflexo de alterações do gene p53, sendo provavelmente reflexo de uma maior produção e/ou estabilização da p53 normal.

Lo Muzio et al. (1999) avaliaram 32 casos de QOs (16 esporádicos e 16 associados a SCNB) comparando a expressão do PCNA e oncoproteínas p53, bcl-2 (antiapoptótico) e bcl-1 ou ciclina D1 (regulação do ciclo celular). A maioria dos forros epiteliais dos QOs sindrômicos mostrou imunopositividade nuclear para p53, ciclina D1 e maior número de células PCNA+. Todos os QOs esporádicos foram negativos para p53 e Ciclina D1. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na marcação do bcl-2. De posse dos resultados, os autores concluíram que a maior expressão da Ciclina D1 e p53 pode ser considerada um marcador qualificado para fenômenos de mutação celular, assim a principal das hipóteses que justificaria o comportamento clínico agressivo seria devido à desregulação da ciclina D1 e p53, envolvidas no controle da proliferação celular.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O singular comportamento biológico neoplásico-símile do QO, tem-se revelado por sua agressividade

local, alto índice de recidiva, relação com a SCNB, além da remota possibilidade de transformação neoplásica. Este comportamento pode ser justificado pela evidente atividade forro-capsular observada nessas lesões bem como o alto índice de proliferação celular identificado pelos marcadores histoquímicos e imunohistoquímicos.

Os estudos atuais em genética molecular vêm adicionando informações de genes associados à etiologia do QO, principalmente dos associados à SCNB. O gene supressor tumoral PTCH é pauta de estudos indicando que mutações neste gene têm-se mostrado um importante passo na patogênese destas lesões.

## REFERÊNCIAS

- AHLFORDS, E.; LARSSON, A.; SJOGREN, S. The Odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 42, n. 1, p. 10-19, 1984.
- ALISSON, R. T.; BEST, T. p53, PCNA and Ki-67 expression in oral squamous cell carcinomas: the vagaries of fixation and microwave enhancement of immunocytochemistry. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, n. 27, p. 434-440, 1998.
- BARNNON, R. B.; COLONEL, L. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinicl features. **Oral Surg.**, v. 42, n. 1, p. 54-72, 1976.
- BERRONE, S. et al. Le cheratocisti odontogene – Presentazione di una casistica con revisione histológica e controllo clinico a distanza. **Minerva stomatol.**, Torino, v. 43, n. 3, p. 115-126, 1994.
- CARVALHAIS, J. N.; AGUIAR, M. C. F. Estudo das AgNORS em ceratocistos odontogênicos associados e não associados à Síndrome do Carcinoma Basocelular Nevóide. **Arq. Odontol.**, Belo Horizonte, v. 34, n. 1, p. 11-17, 1998.

- DE PAULA, A. M. B. et al. Cell proliferation markers in the odontogenic keratocyst: effect of inflammation. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 29, n. 10, p. 477-82, 2000.
- DE SOUZA, L. B.; PINTO, L. P.; FREITAS, R. A. Ceratocisto Odontogênico com transformação ameloblastomatoso. **Rev. Odonto Ciênc.**, Porto Alegre, n. 18, p. 115-121, 1994.
- EL-HAJJ, G.; ANNEROTH, G. Odontogenic keratocysts: a retrospective clinical and histologic study. **Oral Maxillofac. Surg.**, v. 25, n. 2, p. 125-144, 1996.
- EL MURTADI, A. et al. Proliferating cell nuclear antigen staining in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 81, n. 2, p. 217-220, 1996.
- ÉZSIAS, A. Longitudinal *in vivo* observations on odontogenic keratocyst over a period of 4 years. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 30, p. 80-82, 2001.
- HSUN-TAU, C. Odontogenic keratocyst: a clinical experience em Singapore. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 86, p. 573-577, 1998.
- KONDELL, P.A.; WINBERG, J. Odontogenic keratocysts a follow-up study of 29 cases. **Swedish Dent. J.**, v. 12, n. 1-2, p. 52-62, 1998.
- LEDESMA-MONTES, C.; HERNÁNDEZ-GUERRERO, J. C.; GARCÉS-ORTÍZ, M. Clinico-patologic study of odontogenic cysts in a Mexican sample population. **Arch. Med. Res.**, Mexico, v. 30, p. 373-376, 2000.
- LI, T. J. et al. Qualification of PCNA<sup>+</sup> cells within odontogenic jaw cyst epithelium. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 23, n. 4, p. 184-189, 1994.
- LI, T. J. et al. Epitelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki-67 in simple, recurrent and basal cell neavus syndrome (BCNS)- associated lesions. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 24, n. 5, p. 221-226, 1995a.
- LI, T. J. et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in unicystic ameloblastoma. **Histopathology**, Oxford, v. 26, n. 3, p. 219-228, 1995b.
- LI, T. J. et al. p53 expression in odontogenic keratocyst epithelium. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 25, n. 5, p. 249-255, 1996.
- LOBARDI, T.; ODELL, E. W.; MORGAN, P. R. p53 immunohistochemystry of odontogenic keratocysts in relation to recurrence, basal-cell budding and basal-cell neavus syndrome. **Arch Oral Biol.**, Oxford, v. 40, n. 12, p. 181-184, 1995.
- LO MUZIO, L. et al. Espression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic Keratocysts and odontogenic Keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. **J. Dent. Rest.**, v. 78, n. 7, p. 1345-1353, 1999.
- MARKER, P. et al. Tratament of large odontogenic keratocysts by descompression and later cistectomy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 82, p. 122-131, 1996.
- NEVILLE, B.W. et al. **Pathology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995.
- OGDEN, G. R. et al. p53 protein in odontogenic cysts: increased expression in some odontogenic keratocysts. **J Clin Pathol.**, London, v. 45, n. 11, p. 1007-1010,

1992.

OLIVER, K.U.; MAC DONALD, D.G.; FELIX, D.H. Aspects of cell proliferation in oral epithelial dysplastic lesions.

**J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 29, p. 49-55, 1999.

PIATTELLI, A. et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen in ameloblastoma and odontogenic cysts.

**Oral Oncol.**, Oxford, v. 34, n. 5, p. 408-412, 1998.

RABENHOST, S.H.; BURRINI, R.C.; SCHIMITT, F.C.L.

Marcadores de proliferação celular. **Rev. Bras. Patol. Clin.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 24-28, 1993.

RABENHOST, S.H.; BURRINI, R.C.; SCHIMITT, F.C.L.,

Ciclo celular: mecanismos reguladores e marcadores bioquímicos. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p. 141-147, 1994.

REGEZI, J.A.; SCIULBA, J.J. **Oral Pathology**. 3rd ed.

Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.

REGEZI, J. A. Odontogenic cysts, odontogenic tumors,

fibroosseus, and giant cell lesions of the jaws. **Mod Pathol.**, Baltimore, v. 15, n. 3, p. 331-341, 2002.

SAPP, J.P.; EVERSOLE, L.R.; WYSOCKI, G.P.

**Contemporary Oral e Maxilofacial Patology**. New York: Mosby, 1997.

SCHARFFETTER, K. et al. Proliferation kinetics-study of

the growth of Keratocysts. **J. Cranio-maxillo-fac. Surg.**, Stuttgart, v. 17, n. 5, p. 226-233, 1989.

SILVA, M.J. et al. Immunohistochemical study of the

orthokeratinized odontogenic cyst: a comparison with the odontogenic keratocyst. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 94, n. 6, p.

732-737, 2002.

SILVA, M.J.A. et al. Cisto odontogênico ortoceratinizado: critérios de diagnóstico. **Rev. Pós-Grad. USP**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 121-124, 2001.

SHEAR, M. The aggressive nature of the odontogenic

keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. **Oral Oncol**, Oxford, v. 38, n. 4, p. 323-331, 2002.

STOELINGA, P. J. W. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. **J.**

**Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 14-25, 2001.

TSUJI, T. et al. The significance of PCNA and p53

protein in same oral tumors. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 24, p. 221-225, 1995.

ZACHARIADES, N.; PAPANICOLAOU, S.;

TRIANAFYLLOU, D. Odontogenic keratocysts: Review of literature and report of sixteen cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 43, p. 177-182, 1985.

WANG, E; YU. G; GAO, Y. A study of epithelial cell

kinetics of the odontogenic keratocyst. **Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, v. 33, n. 4, p. 210-212, 1998.

WOOLGAR, J. A.; RIPPIN, J. W.; BROWNE, R.M.

Comparative study of the clinical and histological features of recurrent and no-recurrent odontogenic

keratocysts. **J. Oral Pathol.**, Copenhagen, v. 16, n. 2, p. 49-52, 1987.