



FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

Departamento de Estomatología

**AMELOBLASTOMA: PAPEL DE LOS
BIOMARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS
EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ,
TRATAMIENTO, RECURRENCIA Y
MALIGNIZACIÓN**

Autor: Francisco José Benítez Rojas

Tutora: Dra. Isabel Gallardo Castillo

Sevilla, 2018



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Dña. **ISABEL GALLARDO CASTILLO**, profesora del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA:

Que el alumno de Odontología D. **FRANCISCO JOSÉ BENÍTEZ ROJAS** ha realizado bajo su tutela y dirección, el trabajo titulado: “**AMELOBLASTOMA: PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ, TRATAMIENTO, RECURRENCIA Y MALIGNIZACIÓN**”, estando conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado de Odontología. Y para que conste y a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Sevilla a 1 de Mayo de 2018.

Dra. Isabel Gallardo Castillo
Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla. C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla

AGRADECIMIENTOS

*Este trabajo va dedicado a la persona que lleva 14 años a mi lado, permitiendo y facilitando que todos mis sueños se hagan realidad, mi esposa **Laura** y sin la cual todo esto hubiera sido imposible. Por tantos tiempos buenos y malos. Ahora comienza una “doble” nueva etapa.*

Te quiero

*En segundo lugar agradecer a mis padres, **Paco y Puri**, por haberme criado de la manera que lo han hecho, pues gracias a eso soy como soy. Hicieron y siguen haciendo un gran trabajo.*

*A mis suegros, **Manolo y Mari**, que en todo momento me han apoyado a la hora de empezar y por supuesto terminar esta empresa.*

*A mis amigos, **Manu y Aldara**, por tantos viajes y comidas que hemos compartido en estos 5 años y por otras tantas que nos quedan por compartir.*

*A todos y cada uno de mis **compañeros de facultad** los cuales han aportado su granito de arena a lo largo de estos 5 años.*

*Y por último pero no con menos importancia a mi tutora, la doctora **Isabel Gallardo**, que me ha ayudado a poder finalizar no solo este trabajo sino 5 años de carrera.*

ÍNDICE

1. Resumen	1
Abstract	2
2. Introducción	3
a. Definición	3
b. Epidemiología	3
c. Clasificación	4
d. Histopatología	5
e. Clínica	7
f. Diagnóstico	7
g. Tratamiento	8
h. Recurrencia y Malignización	9
3. Objetivos	10
4. Material y Metodología	11
5. Resultados	14
6. Discusión	20
a. Ki 67	21
b. CD10	21
c. Bcl-2	22
d. p53,p15,p63,p73	22
e. Ameloblastina/Amelogenina	23
f. Sistema RANK,RANKL,OPG	23
g. Syndecam- 1 (CD138)	24
h. Metaloproteinasas	25
i. Molécula de Adhesión celular (CAM)	25
j. Citoqueratinas	26
k. BRAFV600E	26
7. Conclusiones	28
8. Bibliografía	29

1. RESUMEN/ABSTRACT

Resumen

Introducción: El ameloblastoma sigue siendo uno de los tumores de cabeza y cuello con mayor prevalencia en la población. Implica una gran afectación del aparato estomatognático a todos los niveles y, a pesar de que se tiene bastante información sobre él, a día de hoy no se consigue llevar a cabo un diagnóstico clínico temprano, por lo que actualmente se están buscando otras vías, no solo para conseguir el diagnóstico precoz sino también para evitar la evolución de tumor.

Objetivos: El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura acerca del ameloblastoma y del papel que juegan los distintos marcadores inmunohistoquímicos en el desarrollo del tumor, así como la actuación de éstos, con el fin de no tener que realizar tratamientos agresivos y preservar la mayor parte de los anejos que se ven implicados durante el crecimiento tumoral y por consiguiente, facilitar los diferentes tratamientos que puedan rehabilitar la cavidad oral.

Material y Método: La base de datos principal utilizada para la búsqueda de información ha sido PubMed, las limitaciones principales usadas han sido: a 5 años (2013-2018) y publicaciones en revistas dentales. Además se han utilizado otras bases de datos como Scopus y Scielo y solo para apoyo a la base de datos principal. En una primera criba se seleccionan 38 artículos, de los cuales finalmente se han usado para este trabajo un total de 20, descartando otros 18, bien porque no aportaban información o porque lo que aportaba era similar a lo que ya se había obtenido.

Conclusiones: A pesar de que el campo de investigación a nivel molecular en el ameloblastoma es muy grande y que se siguen encontrando biomarcadores que pueden tener un papel en la evolución del tumor, todavía no se ha llegado a aislar aquel que pueda ser patognomónico y nos lleve a un control de la patología que impida su evolución, y los que actualmente están identificados solo nos proporcionan una idea de su función. Por ello se sigue investigando con el fin de poder llegar a controlar, o en el caso más óptimo erradicar, estos tumores que tanto afectan a la cavidad oral.

Abstract

Introduction: Ameloblastoma remains one of the head and neck tumours most prevalent in the population. It heavily affects the stomatognathic system at every level. Although there is a lot of information about it nowadays, it is still difficult to achieve an early clinic diagnosis. That is why, another ways to get an early diagnosis are being searched in case the evolution of the tumour is unavoidable.

Objectives: The goal of this work is to carry out a review of the literature related to this topic and the role the different immunohistochemical markers play in the evolution of the tumour. Also, to investigate the way they behave with the aim of not carrying out aggressive treatments and preserve the majority of tissue involved during the tumoral growth. And as result, facilitate the different treatments that could rehabilitate the oral cavity.

Material and Method: The general database used to look for information has been PubMed which main limitations used have been over a period of 5 years (2013-2018) and publications in dental magazines. Furthermore, other databases, such as Scopus and Scielo, have been used and just as an aid to the main one. On a first selection, 38 articles, of which a total of 20 were used and 18 were rejected as they did not provide information or it was similar to the one already obtained.

Conclusions: Despite the field of investigation at a molecular level in ameloblastoma is very vast and we still find biomarkers which might have a role in the evolution of the tumour, we still have not isolated that one, which could be pathognomonic and that could take us to a pathology that prevents its evolution and the ones that are currently identified only provide an idea of its function. Therefore, investigations are still being carried out with the aim of controlling it or even better, eradicate this tumours that affect the oral cavity so seriously.

2. INTRODUCCIÓN

Definición

El ameloblastoma es un tumor odontogénico que se origina a partir del órgano del esmalte del tejido dental. Se trata de una neoplasia benigna, que a pesar de presentar una gran agresividad local y gran potencial de recurrencia locorregional, puede sufrir en algunos casos una transformación maligna y provocar metástasis a distancia.

Fue descrito por primera vez en 1827 por Cusack. En 1885 Malassez introdujo el término “adamantinoma”, aunque actualmente se refiere a una forma rara de cáncer de hueso descrito por Fischer en 1913. Es en 1930, Ivey y Churchill proponen el término ameloblastoma que es el aceptado en la actualidad. En 1937 Robinson lo describe como un tumor benigno “generalmente unicéntrico, no funcional, de crecimiento intermitente, anatomía benigna y clínicamente persistente”.(1)

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) lo definió en 1991 como un tumor benigno localmente invasivo, con una alta tendencia a la recurrencia, que consiste en una proliferación de epitelio odontogénico sobre un estroma fibroso.

Se piensa que estos tumores se originan a partir de los ameloblastos, ya que estas células tienen un origen epitelial y pueden expresar amelogenina, precursor del esmalte.(2)

Epidemiología

El ameloblastoma representa el segundo tumor odontogénico más común, después del tumor odontogénico queratoquístico. Representa aproximadamente el 10% de todos los tumores de los maxilares, sin embargo en algunas zonas geográficas como en la zona oeste africana puede representar hasta el 50% de tumores de la cabeza y el cuello.(2)

Johnson et al. realizaron una revisión sistemática de la literatura desde 1993 hasta 2011. Examinaron la frecuencia de los quistes y tumores odontogénicos más frecuentes. En la búsqueda preliminar se tomaron 5.231 estudios, de los cuales 26 cumplieron los criterios de inclusión.(3)

Al combinar los resultados de los 26 estudios, encontraron 18.297 quistes odontogénicos y 4.948 tumores odontogénicos. Tras aplicar la clasificación de 2005 de la OMS del queratoquiste odontogénico como tumor, había un total de 8.129 tumores odontogénicos, Encontraron que el tumor más frecuente fue el ameloblastoma (37.9%), seguido por el tumor odontogénico queratoquístico (36.6%).

Esta revisión proporciona una visión de la frecuencia global de los quistes y tumores odontogénicos más comunes en todo el mundo. Además viene respaldada por McClary et al., los cuales encontraron que es el primero en algunas zonas geográficas tales como China y África, mientras que es el segundo más común en Estados Unidos y Canadá. La incidencia global se ha estimado en 0,5 casos por millón de personas/año.(4)

En relación al sexo y a la edad, la mayoría de los estudios han observado que el ratio mujer:hombre es 1:1, aunque algunos autores describen un ratio 2.67:1.(4,5,6) El rango de edad varía desde los 4 años hasta los 92, aunque la mayoría de los casos se diagnostican entre los 30 y 60 años de edad, con una edad media de presentación de 35 años(2,4), y sólo el 10-15% de los casos se desarrollan en edad pediátrica.(7)

A pesar de que en la literatura no encontramos coincidencia en los porcentajes de presentación anatómica, los números se encuentran en unos intervalos muy parecidos. Diversos artículos muestran que se localiza de forma más común a nivel mandibular entre un 75-85%, de los cuales el 80% de estos surgen en la región de la rama ascendente asociado a un molar, y a nivel maxilar entre 15-25% siendo solo de un 5% la presentación del tumor en otras localizaciones diferentes a la descritas(2)(5).

Clasificación

En enero de 2017 se publica la cuarta clasificación de la O.M.S. con respecto a los tumores de cabeza y cuello, y en la cual el ameloblastoma se ve ligeramente afectado debido a los avances en el campo de la genética en asociación a este tumor. El debate se desarrollaba en torno al comportamiento benigno o maligno, debido a su agresividad local y su tendencia a la recidiva. Finalmente se mantiene como un ente benigno, a pesar de su variante de comportamiento mucho más agresivo.

La clasificación del 2005 de la O.M.S. lo clasificó en 4 subtipos: sólido/ multiquístico, extraóseo o periférico, desmoplástico y uniuístico, pero actualmente se ha simplificado llamándose ameloblastoma convencional, ameloblastoma uniuístico y ameloblastoma extraóseo/periférico. De forma que se retira el adjetivo sólido multiquístico para el ameloblastoma convencional ya que no tiene relevancia biológica alguna, y así también se evita que pueda haber confusión entre este y el uniuístico. Por último, el tipo desmoplástico ya no se considera una entidad patológica y se clasifica como un subtipo histológico.

El odontoameloblastoma se mantiene en la clasificación del 2005 porque sigue siendo aceptada la relación entre ameloblastoma y odontoma, pero no como una entidad individual, sino más bien como dos situaciones que se dan al mismo tiempo.(8)

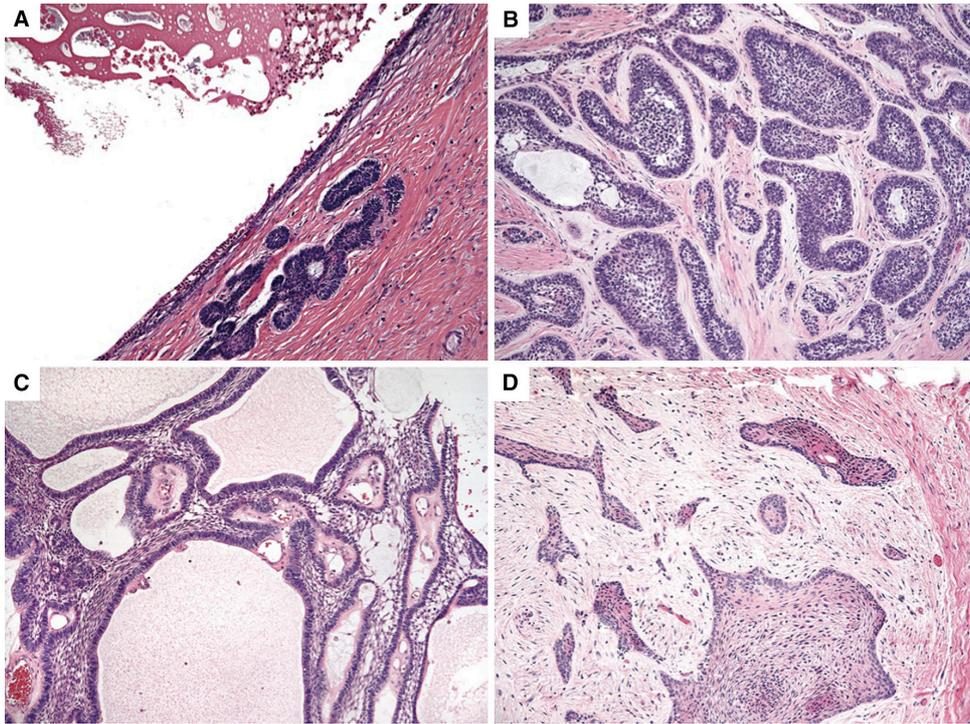
En cualquiera de los casos y dada la reciente modificación recordaremos en este apartado los 4 tipos recogidos en la clasificación del 2005 señalando los cambios producidos en 2017 entre paréntesis.

- Ameloblastoma Sólido/Multiquístico (Ameloblastoma Convencional): Es el tipo más común de presentación. Presenta una proliferación celular neoplásica inherente con invasión transmural. Se han descrito 6 subtipos histológicos, aunque la evidencia actual no sugiere que estos tengan influencia en el tratamiento o en el pronóstico.
- Ameloblastoma Uniuístico: Representa el 5-15% de los casos y es el que más afecta a la población joven. Posee variaciones histológicas intraluminal e intramural.
- Ameloblastoma Extraóseo/Periférico: Representa solo un 1% y se da predominantemente entre la 5ª y la 7ª décadas de la vida.
- Ameloblastoma Desmoplástico (Subtipo histológico): Actualmente recogido en la literatura unos 100 casos escasos. (2)

Histopatología

Desde el punto de vista histopatológico, el ameloblastoma se va a asemejar al epitelio del esmalte y al ectomesénquima. Durante la odontogénesis, diferentes interacciones dan lugar al desarrollo del germen dentario.

Las células del ectomesénquima, que derivan de la cresta neural, y del epitelio ameloblástico interactúan, motivo por el cual se piensa que el ameloblastoma pueda surgir de esa interacción, de restos de células del órgano del esmalte, aunque también a partir de la Vaina de Hertwig o restos de células de Malassez (límite entre el quiste dentífero y el ameloblastoma) e incluso de células basales de la mucosa. (4)



McClary AC, West RB, McClary AC, Pollack JR, Fischbein NJ, Holsinger CF, et al. Ameloblastoma: a clinical review and trends in management. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(7):1649–61.(4)

Vickers y Gorlin en 1970 establecieron los criterios diagnósticos anatomopatológicos para el ameloblastoma: presencia de células basales columnares, con núcleo hiper cromático en empalizada, con polarización, membrana basal hialina y vacuolización. (9)

Actualmente, para la clasificación histológica se usa la realizada por McMillan que fue propuesta en 1971 en la O.M.S.. A partir de ahí se establecieron diferentes patrones anatómicos, de los cuales el folicular es el más habitual. Estos patrones son:

- Folicular: Islas de epitelio odontogénico, con células columnares o cuboidales en su periferia, ordenadas en empalizada y con polarización inversa, que tienen bastante similitud con los ameloblastos o preameloblastos, y una porción con células poliédricas que se asemeja al retículo estrellado.

- Plexiforme: Epitelio que prolifera formando una red de bandas irregulares bordeada por células columnares similares al retículo estrellado. Hay áreas con polarización inversa.
- Acantomatoso: Metaplasia escamosa en la región central con estructura similar al retículo estrellado y con producción de queratina en la zona central.
- De Células Granulares: Masa de células con gran transformación citoplasmática con gránulos eosinófilos que corresponden a abundantes lisosomas.
- De Células Basales: Células basales cuboidales agrupadas en islas, las cuales presentan un estado más primitivo y menos columnar.
- Desmoplásico: Estroma altamente colagenizado entre islas de células epiteliales.
- De Células Claras: Presencia de Células ricas en glucógeno.

Clínica

La clínica del ameloblastoma en general se caracteriza principalmente por la falta de dolor que acompaña al crecimiento de este durante su desarrollo. Pero de manera individual, cada una de sus variantes presenta características propias tal como una malignización precoz o una mayor recurrencia.

Cuando el tamaño de este ha adquirido suficiente volumen, es cuando se hacen presentes las manifestaciones clínicas. Entre ellas podemos destacar la pérdida de piezas dentales, maloclusión, parestesia, dolor, invasión de los tejidos blandos, deformidad facial, limitación en la apertura bucal, dificultad en la masticación e incluso obstrucción de las vías aéreas.(10)

Diagnóstico

A pesar de todos estos signos/síntomas, el ameloblastoma no posee ninguno patognomónico que permita un diagnóstico temprano, por lo que su hallazgo suele ser casual durante procedimientos rutinarios radiológicos. En ellos se suele apreciar zonas radiolúcidas, bien delimitadas y que siguen un patrón según el tipo de ameloblastoma, pero que tampoco es patognomónico.

En el ameloblastoma convencional, es característico observar una imagen radiolúcida multilocular, también llamada “en pompa de jabón” o en “panal de abejas”, y que aparezca de manera unilocular es menos probable.

En el ameloblastoma unicístico, radiográficamente encontramos una zona radiolúcida unilocular bien definida y a menudo asociada a un diente no erupcionado, siendo más frecuente un tercer molar a nivel mandibular.

Por último, en el ameloblastoma de tipo extraóseo, podríamos observar radiográficamente una erosión superficial o una depresión ósea según la evolución.(11)

Generalmente se detectan de manera casual en una ortopantomografía, pero tras su hallazgo la tomografía computerizada (TC) será la que nos dará información del avance y tamaño del tumor, aclarándonos a qué estructuras anatómicas vecinas podría estar afectando.

Si bien las pruebas radiográficas van a ser el primer instrumento para su descubrimiento, no vamos a poder tener una confirmación del ente hasta que no llevemos a cabo una biopsia y su correspondiente estudio histopatológico. Incluso la biopsia inicial solo se va a centrar en el tipo de tumor y no en el subtipo clínico, ya que la parte histológica del diagnóstico solo se puede llevar a cabo cuando se ha extirpado todo el espécimen. Esto ha sido demostrado por Shi et al, los cuales extrajeron la cápside externa de 14 lesiones unicísticas de la parte posterior de la mandíbula, y de las cuales el 21% resultaron ser de tipo ameloblastoma convencional.(2)

Tratamiento

La extirpación quirúrgica completa del tumor y la restauración de la función, son los objetivos principales de la terapia. Las controversias en el tratamiento se encuentran alrededor de algunos temas como puede ser el margen de resección, cuándo utilizar un tratamiento más conservador, gestión del ameloblastoma en niños/adolescentes y el ameloblastoma a nivel del maxilar superior. En líneas generales podemos hablar de tratamientos conservadores vs radicales.

El primero implica la enucleación/curetaje de la cavidad ósea, osteotomía u otras terapias auxiliares tales como la crioterapia o la solución de Carnoy. La solución de Carnoy es un solvente compuesto por etanol, cloroformo, ácido acético y ácido fénico como componentes principales y su uso se rescinde al ámbito maxilofacial ya que su último fin es reducir la recurrencia de quistes o tumores mediante la destrucción de las células de la pared del maxilar.

El tratamiento radical conlleva una intervención radical con márgenes apropiados, a través de osteotomía segmentaria o mandibulectomía/maxilectomía parcial o total.(12)

Cada uno de ellos muestra unos pros y unos contras, que se reflejan en uno de los puntos más importantes y característicos que posee el ameloblastoma: la recurrencia y malignización.(4)

Otros de los puntos importantes en la actualidad acerca del tratamiento, es la rehabilitación protética con implantes en pacientes con afectación mandibular tras una resección segmentaria. Ooi et al. encontraron que los pacientes que se sometieron a la colocación de implantes osteointegrados reportaron una mejoría subjetiva en la masticación en comparación a los que no se sometieron a la cirugía implantaria (13).

Recurrencia y malignización

La recurrencia es quizás uno de los aspectos más importantes que debemos tener presentes cuando hablamos del ameloblastoma. A pesar de que la recurrencia viene dada por aspectos microscópicos y moleculares, a nivel macroscópico está muy ligada al tipo de tratamiento.

Almeida et al. llevan a cabo un meta-análisis sobre la recurrencia y malignización del ameloblastoma en función de los diferentes tratamientos y donde se observa de forma general una recidiva del 55-90% en tratamientos conservadores y de un 15-25% en tratamientos radicales (12), proporciones parecidas a las aportadas en otro meta-análisis realizado por Chae et al. donde encontraron entre un 30-90% de recurrencia en tratamientos de curetaje o enucleación y entre un 0-10% en tratamientos radicales con márgenes de resección de 1-1,5 cm(6).

Los últimos estudios que se están llevando a cabo en relación al pronóstico de los ameloblastomas y como ayuda a la toma de decisiones en cuanto al tipo de tratamiento, van dirigidos a la determinación de ciertas moléculas o biomarcadores que relacionen la agresividad del mismo en cuanto a crecimiento, recidivas y malignización de los mismos. Los biomarcadores que más se están estudiando, son marcadores de proliferación celular (Ki67), activadores de la apoptosis (Bcl-2), supresores tumorales (p53), moléculas de adhesión celular (E-cadherinas), enzimas y proteínas, entre otros, que se analizarán en detalle más adelante.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es revisar la bibliografía científica disponible sobre el ameloblastoma y realizar un acercamiento en el campo del diagnóstico temprano.

Objetivos secundarios:

- Revisar la nueva clasificación propuesta por la O.M.S. acerca de los tumores de cabeza y cuello y cómo afectan al ameloblastoma los cambios realizados
- Se pretende revisar los diferentes marcadores inmunohistoquímicos empleados hasta la fecha, que permiten acercarnos al pronóstico del ameloblastoma, en el sentido de las recurrencias locales como de la malignización del mismo.
- Determinar la posibilidad de prevenir recurrencias y malignizaciones mediante el uso de estos biomarcadores.
- Valorar si los conocimientos e investigaciones actuales nos permiten conocer el pronóstico del ameloblastoma.

4. MATERIAL Y METODOLOGÍA

La búsqueda se llevó a cabo a través de la base de datos PubMed, escogiendo como palabras claves “Ameloblastoma”, “Review”, “Biomakers”, “Early Diagnosis”, “Immunohistochemical” y sinónimos en combinación, haciendo uso las funciones lógicas “AND” y “OR” (también conocidos como operadores booleanos).

Para acotar los resultados de la búsqueda se establecieron límites en casi todos los procesos a artículos de revistas especializadas en odontología, revisiones, publicados en los últimos 5 años, a excepción de cierta información asociada a clasificaciones mas antiguas en las que hacía falta remontarse un poco más atrás en el tiempo por lo que las limitaciones a 5 años no se usaron para estos casos concretos.

La búsqueda no sólo se acotó a PubMed sino que se realizó también en MedLine. A pesar de que la segunda la podemos encontrar como base de datos perteneciente a la primera, el uso de las mismas palabras claves nos ofrecía unos resultados distintos debido a las diferentes selecciones que hacía el propio buscador.

Con el mismo objetivo se llevó a cabo otra búsqueda en el catálogo FAMA de la biblioteca de la salud de la Universidad de Sevilla lo que nos permitía también la entrada hacia los sistemas de almacenamiento de la base de datos de Scopus. La búsqueda que se realizó en FAMA y Scopus se llevó a cabo sin limitaciones, de forma que se obtuvieron artículos de distintas especializaciones tales como otorrinolaringología o farmacia, lo que resultó eficiente para remarcar aspectos mas generales relacionados con el tema.

Finalmente la selección de los diferentes artículos se realizó a través del reconocimiento, primero del título y su posible relación con el tema, y posteriormente tras la lectura del “Abstract” o resumen del artículo.

No sólo se llevó a cabo la selección de artículos correspondientes a temas inmunohistoquímicos, sino que se tuvieron en cuenta otros artículos en relación a etiología, clasificación y tratamientos que pudieran apoyar o dar continuidad a la base de la revisión.

Los resultados obtenidos tras la búsqueda se describen de la manera siguiente:

PUBMED

Palabras Claves	“Ameloblastoma Review”
Límites Establecidos	5 años + Dental Journal
Resultado de Búsquedas	39 Artículos
Selección de Búsquedas	6 Artículos

Palabras Claves	Ameloblastoma AND Biomakers
Límites Establecidos	5 años + Dental Journal
Resultado de Búsquedas	28 Artículos
Selección de Búsquedas	8 Artículos
Búsqueda Inversa	3 Artículos

Palabras Claves	Ameloblastoma AND Early Diagnosis
Límites Establecidos	5 años + Dental Journal
Resultado de Búsquedas	2 Artículos
Selección de Búsquedas	1 Artículos

Palabras Claves	Ameloblastoma AND Immunohistochemical AND Diagnosis
Límites Establecidos	5 años + Review + Dental Journal
Resultado de Búsquedas	4 Artículos
Selección de Búsquedas	2 Artículos
Búsqueda Inversa	1 Artículos

Palabras Claves	Ameloblastoma AND (Immunohistochemical OR Biomakers)
Límites Establecidos	5 años + Dental Journal
Resultado de Búsquedas	4 Artículos
Selección de Búsquedas	0 Artículos

MEDLINE

Palabras Claves	“Ameloblastoma Review”
Límites Establecidos	5 años + Dental Journal
Resultado de Búsquedas	72 Artículos
Selección de Búsquedas	4 Artículos

FAMA/Scopus

Palabras Claves	“Ameloblastoma Review”
Resultado de Búsquedas	68 Artículos
Selección de Búsquedas	5 Artículos
Búsqueda Inversa	2 Artículos

Otras Busquedas

Scielo	1 Artículo
Libros especializados	Medicina y Patología Oral. José V. Bagán
Otras Fuentes	5 Artículos

Dado el ámbito y la importancia que tiene el Ameloblastoma y sobre todo la cantidad de estudios que hay sobre él, se ha seleccionado un total de 38 artículos para este trabajo, de los cuales sólo se han llegado a utilizar 20, ya que muchos de ellos sólo aportaban información básica y general, información que no era adecuada para este trabajo o simplemente no era aquella que se buscaba. Los 20 artículos seleccionados son los que se centran en el tema principal de este trabajo, que es el diagnóstico precoz a través de biomarcadores y las posibles consecuencias que puede tener tanto a nivel del tratamiento como en la recurrencia y la malignización.

BÚSQUEDA PUBMED

LÍMITES: 5 años + Dental Journal

Palabras Clave	Resultados	Selección
“Ameloblastoma Review”	39 Artículos	6 Artículos
Ameloblastoma AND Biomakers	28 Artículos	8 Artículos
Ameloblastoma AND Early Diagnosis	2 Artículos	1 Artículo
Ameloblastoma AND ((Inmunohistochemical OR Biomakers)	4 Artículos	0 Artículos

BÚSQUEDA MEDLINE

LÍMITES: 5 años + Dental Journal

Palabras Claves	Resultados	Selección
“Ameloblastoma Review”	72 Artículos	4 Artículos

BÚSQUEDA FAMA/SCOPUS

LÍMITACIONES: No se usaron limitaciones

Palabras Claves	Resultados	Selección
“Ameloblastoma Review”	68 Artículos	5 Artículos

5. RESULTADOS

Manikkam S, Masthan KMK, Anitha N, Krupaa J. Ameloblastoma. J Pharm Bioallied Sci [Internet]. 2015;7(5):169.

Revisión sistemática completa del ameloblastoma con un carácter general. Se centra principalmente en la historia y en la clasificación de los diferentes tipos explicando los detalles que los diferencia.

Parmar S, Al-Qamachi L, Aga H. Ameloblastomas of the mandible and maxilla. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2016;24(2):148–54.

Revisión del ameloblastoma, centrándose más en la gestión del tratamiento según el tipo, la historia natural, evolución y potencial de malignización y haciendo hincapié en los beneficios o problemas de llevar a cabo un tratamiento conservador o radical.

Johnson NR, Gannon OM, Savage NW, Batstone MD. Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. J Investig Clin Dent. 2014;5(1):9–14.

Revisión sistemática de los quistes y tumores odontogénicos más comunes. Comprende el periodo desde 1993 hasta 2011 por lo que es uno de los artículos más importantes para la parte epidemiológica ya que recoge los cambios efectuados en el 2005 sobre el queratoquiste y el cambio que supuso en el orden de frecuencia de aparición respecto al ameloblastoma.

McClary AC, West RB, McClary AC, Pollack JR, Fischbein NJ, Holsinger CF, et al. Ameloblastoma: a clinical review and trends in management. Eur Arch Otorhinolaryngology. 2016;273(7):1649–61.

Revisión de la historia natural y las variantes clinicopatológicas, con el fin de centrarse en el tratamiento radical y reconstrucción ósea y poder comparar con los cambios que se han producido en los últimos años y las nuevas vías que están apareciendo a nivel molecular, las cuales podrían permitir personalizar el tratamiento haciéndolo más conservador.

Torres Lagares D, Infante Cossío P, Hernández Guisado JM, Gutiérrez Pérez JL. Mandibular ameloblastoma. A review of the literature and presentation of six cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2005;10(3):231–8.

Revisión de los conceptos básicos del ameloblastoma y presentación de 6 casos a nivel mandibular, que se analizan de forma individual y donde se llevó a cabo la extirpación siguiendo los criterios de gestión adecuados, tanto conservador como radicales, y posterior seguimiento con el fin de valorar las recidivas.

Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. Head Neck Pathol. 2017;11(1):68–77.

Resumen de los cambios que se llevaron a cabo en la 4ª edición de la O.M.S. sobre la clasificación de los tumores de cabeza y cuello. Los cambios afectaron a los tumores de la cavidad oral y lengua recogidos en el capítulo 4 y los de origen odontogénico recogidos en el capítulo 8, donde el ameloblastoma es uno de los principales tumores modificados. Además se introdujeron los cambios que se realizaron en el 2005 relacionados con los quistes odontogénicos.

Vickers RA, Gorlin RJ. Ameloblastoma: Delineation of early histopathologic features of neoplasia. Cancer. 1970;26(3):699–710.

Quizás uno de los artículos más antiguos (1970) y buscado de manera expresa con el fin de analizar la primera clasificación de las diferentes formas clinicohistopatológicas y compararla con los cambios que se han producido hasta la fecha en la última edición de la O.M.S. en relación al ameloblastoma.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Eds SIA, Health W. World Health Organization Classification of Tumours This book and all other volumes of the series can be purchased from : 2012;8–9.

Artículo con contenido de carácter general sobre le ameloblastoma donde se analiza la histopatología, diagnóstico radiográfico y clínico, de manera independiente de cada uno de los tipos presentación del ameloblastoma, pero con la reciente clasificación realizada en 2017 por la O.M.S.

Almeida R de AC, Andrade ES de S, Barbalho JC, Vajgel A, Vasconcelos BC do E. Recurrence rate following treatment for primary multicystic ameloblastoma: systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2016;45(3):359–67.

Revisión literaria y meta-análisis sobre la evaluación de cómo abordar el ameloblastoma multiquístico primario con la última finalidad de poder medir la tasa de recurrencia que tiene el tumor tras la intervención quirúrgica mediante la aplicación de diferentes técnicas para el manejo del ameloblastoma. El meta-análisis demuestra que hay un RR de 3,15 de recidiva cuando se lleva a cabo un tratamiento conservador en comparación con uno radical.

Ooi A, Feng J, Tan HK, Ong YS. Primary treatment of mandibular ameloblastoma with segmental resection and free fibula reconstruction: Achieving satisfactory outcomes with low implant-prosthetic rehabilitation uptake. J Plast Reconstr Aesthetic Surg [Internet]. 2014;67(4):498–505.

Estudio de 30 pacientes sometidos a tratamientos radicales de mandíbula y posterior reconstrucción. Seguimiento tras la operación con el fin de estudiar los resultados. En varios de ellos se llevó a cabo también la restauración protésica por implantes y por tanto otorga una pequeña visión del avance en el uso de la implantología tras la resección mandibular.

Chae MP, Smoll NR, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Establishing the natural history and growth rate of ameloblastoma with implications for management: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(2).

Revisión literaria y meta-análisis encaminado a ofrecer información acerca del crecimiento del ameloblastoma y su relación con el pronóstico y gestión del tratamiento. El estudio abarca diversos casos de la literatura para esclarecer la mejor metodología en el manejo del tumor. Aclara tanto el tratamiento conservador como el radical y la metodología de reconstrucción ósea más adecuada. Por último refiere los casos con recurrencia.

Gadbail AR, Patil R, Chaudhary M. Co-expression of Ki-67 and p53 protein in ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. Acta Odontol Scand [Internet]. 2012;70(6):529–35.

Estudio que tiene como propósito evaluar las proteínas p53 y el Ki67 en diferentes tumores, incluido el ameloblastomas, con el fin de establecer el papel que pueden tener estas dos moléculas en la recidiva, malignización y tratamiento personalizado. Se centra principalmente en el comportamiento biológico maligno de los tumores que presentan altas tasas de estos.

do Canto AM, Rozatto JR, Schussel JL, de Freitas RR, Hasséus B, Braz-Silva PH. Immunohistochemical biomarkers in ameloblastomas. Acta Odontol Scand. 2016;74(8):585–90.

Artículo que tiene como objetivo revisar los distintos marcadores inmunohistoquímicos que están relacionados con el epitelio tumoral. Analiza las funciones de cada una de ellas y que por consiguiente tienen una alta relación con el pronóstico, la malignización y la metástasis. Además analiza las vías de interacción molecular que se desarrolla entre las células de los tumores. Este artículo nos da una visión global de las diferentes moléculas que actúan sobre el ameloblastoma de una forma ordenada, haciendo referencia a la función y repercusión de su aparición y esclareciendo la situación en la que no encontramos en la actualidad a nivel molecular.

Otero D, Lourenço SQC, Ruiz-Ávila I, Bravo M, Sousa T, de Faria PAS, et al. Expression of proliferative markers in ameloblastomas and malignant odontogenic tumors. Oral Dis. 2013;19(4):360–5.

Artículo que se centra en la actividad proliferativa del ameloblastoma y otros tumores odontogénicos malignos con respecto a la tasa de aparición del marcador Ki67 y mostrar si hay relación entre la sustancia P y el receptor NK-1

Ahlem B, Wided A, Amani L, Nadia Z, Amira A, Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]. 2015;132(5):275–9.

Estudio inmunohistoquímico utilizando los anticuerpos monoclonales Ki67 y CD10 con el fin de estudiar las características epidemiológicas e histológicas del ameloblastoma. Se estudiaron 37 casos con el fin de hallar una correlación significativa entre la alta tasa de estas moléculas y la recurrencia del ameloblastoma. Finalmente el estudio encontró una fuerte relación entre las moléculas y el crecimiento tumoral.

Siar CH, Tsujigiwa H, Ishak I, Hussin NM, Nagatsuka H, Ng KH. RANK, RANKL, and OPG in recurrent solid/multicystic ameloblastoma: Their distribution patterns and biologic significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2015;119(1):83–91.

Estudio con el propósito de analizar el papel del sistema RANK, RANKL y OPG en la reabsorción ósea y metástasis del ameloblastoma. El estudio arrojó datos significativos pues a pesar de haber actividad de la triada molecular en el epitelio ameloblástico las pruebas indicaron que lo que estimula la reabsorción ósea es el propio hueso y no el tumor.

Safadi RA, Quda BF, Hammad HM. Immunohistochemical expression of K6, K8, K16, K17, K19, maspin, syndecan-1 (CD138), α -SMA, and Ki-67 in ameloblastoma and ameloblastic carcinoma: Diagnostic and prognostic correlations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2016;121(4):402–11.

Estudio con el objetivo de visualizar la acción que produce todos los marcadores seleccionados en el ameloblastoma y en el carcinoma ameloblástico así como la posible relación que pueda haber entre ambos y el proceso de malignización. Abarca un amplio abanico de biomarcadores aparte del Ki67 como puede ser el syndecan-1 o Ks.

González-González R, Molina-Frechero N, Damian-Matsumura P, Bologna-Molina R. Molecular markers of cell adhesion in ameloblastomas. an update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014;19(1)

Artículo que basa su contenido en las estructuras de adhesión celular con el fin de relacionar la falta de esta con la recurrencia. El artículo expone todas las moléculas implicadas en las CAM como la E-cadherinas y las cateninas. El artículo demuestra la relación entre la falta de estas y el aumento de la recurrencia.

Diniz MG, Gomes CC, de Sousa SF, Xavier GM, Gomez RS. Oncogenic signalling pathways in benign odontogenic cysts and tumours. Oral Oncol. 2017;72:165–73.

Artículo que tiene como principal objetivo establecer una relación entre los diferentes marcadores genéticos que pueden estar relacionados con el desarrollo tumoral. Entre ellos encontramos el BRAF, el cual tiene gran implicación en el ameloblastoma.

6. DISCUSIÓN

El diagnóstico del ameloblastoma puede llegar a ser un reto debido no sólo a su clínica silente, sino también a que puede tener un alto grado de crecimiento producido por la mitosis, lo que implica una mayor probabilidad de malignización. Aunque esto último es más difícil que se produzca, nunca se debe olvidar la gran tendencia a la recidiva, a pesar de llevar a cabo un tratamiento de gran agresividad.

Con el fin de conseguir un diagnóstico precoz o un pronóstico más certero, diversos estudios han plasmado en la literatura algunos de los marcadores inmunohistoquímicos asociados con el epitelio del ameloblastoma. La identificación de estos marcadores y su asociación con diferentes signos patológicos, puede ser útil para predecir o elaborar un tratamiento específico.

Dada la gran cantidad de biomarcadores que podemos encontrar, en esta revisión nos centraremos en aquellos que tienen mayor relevancia en la actualidad. Por este motivo, en este trabajo hemos querido seguir el orden que lleva do Canto et al. en su artículo, ya que tras la búsqueda llegamos al criterio de que es el que puede aportar una información más ordenada.(14)

Como bien sabemos, los ameloblastomas provienen del epitelio ectomesenquimal que actúa durante la formación del germen dentario, principalmente de los componentes celulares del órgano del esmalte. Aunque la patogénesis todavía es desconocida, diversos estudios han usado marcadores tumorales que indican la naturaleza del mismo para su diferenciación, con el fin de esclarecer cambios celulares/intracelulares, mutaciones, pérdida de adhesión y aumento de la motilidad de las células epiteliales.

En primer lugar, debemos hacer referencia a la monoclonalidad que posee el ameloblastoma, es decir, los cambios que se producen en el tumor provienen de una sola célula, lo que sugiere que hay un primer cambio molecular para su origen, aunque actualmente no se ha podido determinar ese marcador en concreto..

Ki67

El Ki67 es un marcador de proliferación celular que nos permite establecer el comportamiento del tumor y la recurrencia de este en los tejidos. Esta proteína podemos encontrarla en cualquier célula que este en proceso de actividad mitótica (G1, S, G2 y M) y está ausente en las células inactivas (G0). (15)

El Ki67 se encuentra principalmente en los ameloblastomas de tipo folicular de los periféricos, y en los de células basales y plexiformes de los uniuquísticos.(14)

En los periféricos se encuentra más concentrado en las células de retículo estrellado que en las del folículo central. Además es importante resaltar que el Ki67 tiene mayor expresión en tumores odontogénicos malignos que en ameloblastomas.(16)

Ahlem et al. hicieron un estudio retrospectivo basado en 37 casos y llevando un seguimiento de 9 años, con el objetivo de identificar las características epidemiológicas e histológicas del ameloblastoma asociadas al Ki67 y al CD10, e investigar la posible correlación entre esos dos marcadores y la tasa de recurrencia del tumor. Finalmente el estudio estableció que el índice de proliferación estaba entre el 2 y el 22% con una media del 10,5%, es decir, comparable a lo que habían presentado en otras series publicadas (1,6 y 19,8% con una media de 8,2%) por lo que el Ki67 tenía una fuerte relación con la recurrencia ($p=0,000$). Finalmente concluyeron que la expresión de estos marcadores en el estroma es un indicio de recurrencia e invasión local, por lo que la cirugía radical podía estar indicada en estos casos.(17)

CD10

El CD 10 es otra proteína que tiene gran importancia en el crecimiento y diferenciación celular, pero no es exclusivo del ameloblastoma sino que podemos encontrarlo en otras patologías como puede ser el carcinoma epidermoide, el melanoma o la leucemia linfoblástica aguda.

El CD10 se encuentra en el estroma ameloblástico el 22,7% de las veces en el uniuquístico y periférico, mientras que en el convencional lo encontramos hasta un 60,9%, por lo que este marcador está fuertemente asociado al crecimiento e invasión regional.(14).

Bcl-2

El BCL-2 es quizás una de las proteínas más conocidas en nuestro ámbito. Esta proteína está implicada en el control de la muerte celular programada, proceso también conocido como apoptosis. Es una proteína que actúa evitando la apoptosis (anti-apoptótica) que puede estar provocada por otras proteínas como la BAK (pro-apoptótica). A nivel celular, las proteínas anti-apoptóticas las encontramos en la membrana basal del epitelio que rodea el tumor, mientras que las otras en las zonas centrales del tumor. A pesar de que su papel es evitar la muerte de la célula perpetuando o alargando su vida, los estudios no demuestran que tenga una gran implicación en lo que a recurrencia se refiere.(14)

p53, p16, p63, p73

La proteína **p53** es un producto del gen supresor tumoral p53. El gen p53 tiene como objetivo principal la reparación de daño que se pueda producir a nivel genético durante la fase de mitosis G1 y evitar así que la célula entre en la fase S del ciclo celular con daños en el ADN, o de llevar a la célula dañada hacia la apoptosis.

El estudio realizado por Gadbaill et al. demuestra que la proteína p53 se encuentra en el 100% de los ameloblastomas. Se expresó de forma predominante en las células periféricas y en el área central del folículo ameloblástico. Sin embargo se expresó débilmente en las células similares al retículo estrellado.(15)

La comparación con otros tumores mostró que la expresión es mucho mayor en el ameloblastoma comparado con el queratoquiste o con la mucosa oral normal. Además observaron que existe una gran correlación con el Ki67, lo que podría explicar el poder infiltrativo que posee el ameloblastoma a pesar de su actuación locorregional,(15) pero parece no estar asociado a la naturaleza neoplásica que puede demostrar este tumor.

La proteína **p16** actúa como reguladora de la actividad mitótica, inhibe el ciclo de proliferación celular normal y por tanto, su presencia puede influir en el comportamiento biológico del ameloblastoma y en su naturaleza. Su expresión está aumentada en la zona central de los ameloblastomas con bajo índice de recurrencia, mientras que es similar en la zona central y en la periférica de los tumores más agresivos, lo que podría explicar su carácter infiltrativo.(14)

Por otro lado, resaltar que a pesar de las grandes cantidades encontradas de **p63** y **p73** (miembros de la familia p53) en el ameloblastoma, el papel que está asignado a ellos es el de la diferenciación y proliferación de las células epiteliales odontogénicas.(14)

Ameloblastina/Amelogenina

La ameloblastina es una proteína que se expresa durante la diferenciación del epitelio odontogénico y es primordial para ello. Sin embargo, estas proteínas no se expresan en estos tumores, lo que sugiere que no alcanza la maduración funcional, al contrario que la amelogenina, la cual se expresa en los ameloblastomas diferenciados. Esto hace pensar que la amelogenina está relacionada con el inicio del tumor, mientras que la Ameloblastina tendría un papel protector en el desarrollo de los ameloblastomas (14).

Sistema RANK/RANKL/OPG

Los osteoclastos y los osteoblastos son células remodeladoras a nivel óseo que tienen un importante papel en el desarrollo del ameloblastoma. El equilibrio que existe en la remodelación ósea viene producido por una serie de receptores, moléculas y ligandos que se encuentran sobre la superficie de estas células. Este conjunto de receptores de citoquinas y sus moléculas, son unos reguladores claves en la formación, diferenciación y actividad de los osteoclastos. Pertenecen a la familia de los TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y se expresan por todo el tejido humano y no sólo a nivel óseo, sino también inmunológico y vascular.

El RANK (Receptor Activator of Nuclear K-b) es una proteína de membrana que se encuentra expresada en la superficie de las células mielocíticas como osteoclastos.

El RANKL (Receptor Activator of Nuclear K-b Ligand) es una molécula que podemos encontrar en las células tales como osteoblastos o células dentales, unidas a su membrana.

Por último, la OPG (Osteoprotegerina) es una glicoproteína soluble expresada en el hueso (osteoblastos, células mesenquimales), en las células del sistema inmune (linfocitos B y T) y en los vasos sanguíneos (endotelio o células musculares lisas). Su objetivo es inhibir la diferenciación de células pro-osteoclasticas en osteoclastos

La diferenciación y activación de los pro-osteoclastos para su maduración a osteoclastos, vienen dadas por la unión del RANKL a RANK, mientras que el papel que juega la OPG es de señuelo en el receptor, inhibiendo esta unión y por lo tanto esta diferenciación.

La regulación de este mecanismo es muy importante, pues su mal funcionamiento ha sido implicado en una serie de enfermedades tanto neoplásicas como no neoplásicas.

Este mecanismo, podría tener un papel fundamental en el crecimiento del ameloblastoma con respecto a su recurrencia.

El indicio que hace partícipe a esta tríada es aquel que muestra que la función de éstos, se desarrolla de manera diferente en el ameloblastoma, a pesar de tener una expresión similar a la de un tejido normal, pero todavía no hay suficientes estudios comparativos acerca de estos marcadores.

Siar et al. llevaron a cabo un estudio acerca de estos marcadores en 15 pacientes con ameloblastomas convencionales recurrentes por lo que el comportamiento podría ser diferente en el ameloblastoma primario. El estudio muestra que hay expresión positiva del RANK y del OPG pero baja o negativa del RANKL, lo que sugiere un desequilibrio en el metabolismo óseo local y no un aumento de la diferenciación de células osteoclasticas, ya que el ligando viene producido por las células que conforman el tejido óseo y no del epitelio del tumor, mientras que un patrón de distribución heterogénea podría extrapolarse a un crecimiento lento del tumor.(18)

Syndecan-1(CD138)

Es un receptor transmembrana extracelular que se une a factores de crecimiento y moléculas de la matriz, iniciando así numerosas cascadas de señalización, además de ser un inhibidor tumoral expresado en gran proporción en fibroblastos y células epiteliales. Cambios a nivel de este receptor conllevan cambios en el comportamiento, forma, crecimiento o migración de células, así como modificaciones en su citoesqueleto. Una disminución de la expresión del CD138 se asocia con un mal pronóstico en diversos tumores como el COCE.

Safadi et al. en su estudio sobre diversos marcadores en el que se incluía el Syndecan-1, llegaron a la conclusión de que la expresión de éste puede llegar a ser potencialmente útil cuando se expresa en el estroma del tumor, dándonos información acerca de un mayor potencial de malignidad; además observaron que hay una menor expresión en los ameloblastomas recurrentes y en el carcinoma ameloblástico que en los no recurrentes. Estas observaciones sugieren que el Syndecan-1 podría ser de ayuda para conocer la agresividad de los tumores en función de su expresión.(19,20)

Metaloproteinasas (MMPs)

Se trata de una familia de enzimas proteolíticas producidas por las células epiteliales y mesenquimales, que tienen como objetivo degradar la matriz extracelular y promover la reabsorción ósea en condiciones patológicas. Existen varios tipos, de los cuales se han relacionado con el proceso de invasión tumoral los tipos 2 y 9, que poseen gran capacidad para la degradación del colágeno. De manera más activa podemos encontrarlas en el ameloblastoma sólido en sus variantes folicular y plexiforme y uniuístico (formas histológicas más comunes de presentación), lo que parece indicar que intervienen en el comportamiento biológico del ameloblastoma así como en su agresividad. También ha encontrado una alta expresión de MMP2 y 14 en tumores primarios de gran tamaño y la recurrencia del ameloblastoma multiquístico.(14)

Moléculas de Adhesión Celular (CAM)

Son moléculas que se encuentran en la superficie de todas las células y que permiten procesos de movilización, desarrollo y mantenimiento, de los tejidos en los que se encuentran. Son esenciales para las estructuras estratificadas pues otorgan un andamiaje y hacen del tejido una estructura sólida.

Han sido identificadas más de 50 CAMs y ordenadas formando superfamilias según distintos criterios. La capacidad infiltrante y recurrente del ameloblastoma esta potencialmente asociada a las CAMs, por lo que diversos estudios se centran en buscar esa correlación definitiva que demuestre el avance del tumor en relación al papel de estas moléculas.

Entre todas las analizadas, las que demuestran una mayor relación con el ameloblastoma son las E-cadherinas (epitelial) y las cuales pueden estar combinadas con α -catenina, β -catenina o γ -catenina.

Las cadherinas juegan un importante papel en la odontogénesis, ya que modulan el desarrollo del diente, participan en la diferenciación del epitelio odontogénico y promueven la adhesión entre las células distantes. Muchos estudios han intentado asociar la E-cadherina a la malignización tumoral por metilación de la molécula, sin embargo han concluido que no hay asociación entre la metilación de la E-cadherina y la progresión tumoral. Sin embargo, ya que es un regulador de la adhesión celular, su ausencia sí podría estar asociada en esta progresión.(20)

Los tumores bien diferenciados muestran cantidades adecuadas de la molécula y por tanto una conservación de la unión entre las células tumorales mientras que en los tumores mal diferenciados o no diferenciados, la expresión de E-cadherinas se encuentra disminuida, lo que reflejaría una falta de unión intercelular. Este resultado podría indicar la capacidad de las neoplasias para difundir y metastatizar.

La β -catenina es una proteína de adhesión célula-célula que interviene en la regulación del crecimiento, polarización y destino celular a través de la vía de señalización Wnt. Varios análisis de esta molécula demuestran anomalías en la expresión nuclear de la β -catenina, sobre todo en variantes del ameloblastoma convencional, lo que podría indicar un fallo en la vía WNT relacionado con la aparición del tumor y la proliferación del ameloblastoma.

La α -catenina tiene un papel más involucrado en la organogénesis y morfogénesis, por lo que la disminución de la aparición de esta molécula implica patologías inherentes a la diferenciación celular y por tanto, relacionadas con la malignización y metastatización.(20)

Citoqueratinas

Las citoquinas/citoqueratinas (CK), componen una superfamilia de moléculas que también actúan de intermediarios en las vías de comunicación. Se ha detectado que en el epitelio actúan unas 20 citoquinas, algunas de ellas se encuentran en el epitelio tumoral con más frecuencia dependiendo del grado de diferenciación, como la CK14, mientras que las CK6, 15, 16 y 19 son marcadores que pueden indicar subtipos histológicos y rápido crecimiento.(14)

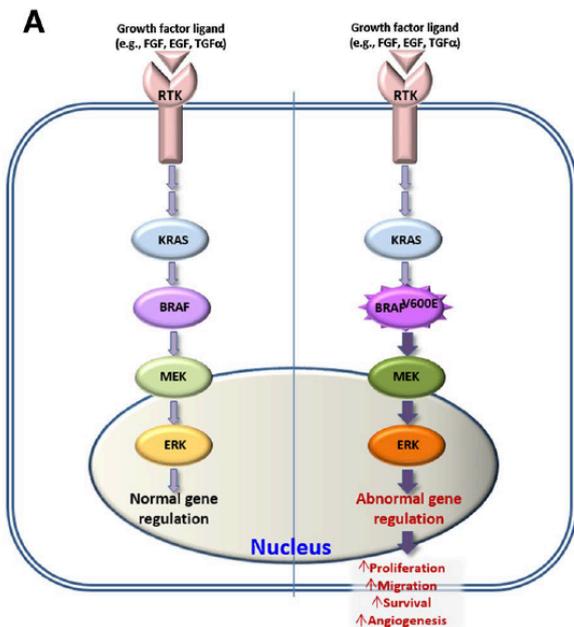
BRAFV600E

La mutación V600E del gen BRAF de la vía MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos), es una mutación activadora que se produce en el 60-80% de los ameloblastomas, independientemente de la presentación histológica, así como en otros tipos de tumores benignos y malignos. Actúa activando una cascada de señales que terminan en un aumento de la proliferación celular, la supervivencia y la transformación neoplásica.(8)

Esta vía fue identificada en las células cerca de la membrana basal del ameloblastoma, al igual que se han detectado en los gérmenes dentarios durante su desarrollo.

Está asociado a los ameloblastomas con un comportamiento más agresivo,(21) sin embargo existen nuevas perspectivas, pues diferentes estudios *in vitro* han demostrado que el Vemurafenib actúa inhibiendo la acción del BRAFV600E en la vía MAPK y disminuyendo ese comportamiento agresivo.

En casos publicados recientemente la combinación de Dabrafenib con Trametinib, inhibidores del BRAF y del MEK, consiguen una mejoría drástica en el tratamiento inicial (14).



Wright JM, Vered M. Head Neck Pathol. 2017;11(1):68–77.(8)

7. CONCLUSIONES

1. Las modificaciones de la última clasificación de la OMS (2017) son: la sustitución del término ameloblastoma sólido/multiquístico por ameloblastoma convencional y la eliminación del ameloblastoma desmoplásico, ya que se considera un subtipo histológico.
2. A pesar de que el ameloblastoma fue descrito hace 190 años, a día de hoy seguimos sin tener una técnica que nos permita detectar de manera precoz el tumor.
3. La comprensión de su génesis y biología molecular están tomando actualmente un papel importante, lo que nos permitirá un abordaje más adecuado no sólo precoz sino también más conservador en función del pronóstico del tumor.
4. El inicio del tumor se relaciona con la amelogenina y con anomalías en la expresión de la β -catenina, mientras que la ameloblastina parece tener un papel protector frente al desarrollo.
5. Los ameloblastomas con mayor agresividad, muestran una mayor expresión de CK18, MMPs, Ki67 y la mutación BRAFV600E.
6. El mayor riesgo de recurrencia e invasión local se relaciona con una mayor expresión de Ki67, CD10, MMP2 y 14, y un desequilibrio de RANK/RANKL/OPG; mientras que la presencia de p16 supone un menor riesgo.
7. Los marcadores que determinarían el potencial de malignización y la capacidad de metastatizar, son: aumento de Syndecan-1 y BRAFV600E, disminución de E-cadherina y α -catenina.
8. Son necesarios más estudios que nos permitan determinar el pronóstico de los ameloblastomas mediante estos biomarcadores, para establecer tratamientos adecuados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Masthan K, Anitha N, Krupaa J, Manikkam S. Ameloblastoma. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2015;7(Suppl. 1):S167-70. Available from: <http://www.jpbonline.org/text.asp?2015/7/5/169/155891>
2. Parmar S, Al-Qamachi L, Aga H. Ameloblastomas of the mandible and maxilla. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2016;24(2):148–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886591>
3. Johnson NR, Gannon OM, Savage NW, Batstone MD. Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. *J Investig Clin Dent*. 2013;4(1):1–7.
4. McClary AC, West RB, McClary AC, Pollack JR, Fischbein NJ, Holsinger CF, et al. Ameloblastoma: a clinical review and trends in management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(7):1649–61.
5. Torres Lagares D, Infante Cossío P, Hernández Guisado JM, Gutiérrez Pérez JL. Mandibular ameloblastoma. A review of the literature and presentation of six cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2005;10:231–8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2005219465>
6. Chae MP, Smoll NR, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Establishing the natural history and growth rate of ameloblastoma with implications for management: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2).
7. Abrahams JM, McClure SA. Pediatric Odontogenic Tumors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2016;28(1):45–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2015.08.003>
8. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):68–77.
9. Vickers RA, Gorlin RJ. Ameloblastoma: Delineation of early histopathologic features of neoplasia. *Cancer*. 1970;26(3):699–710.
10. El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slotweg P. World Health Organization Classification of Tumours This book and all other volumes of the series can be purchased from : 2017.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S a, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours This book and all other volumes of the series can be purchased from : Lyon, France: IARC Press. 2001. 244-53 p.

12. Almeida R de AC, Andrade ES de S, Barbalho JC, Vajgel A, Vasconcelos BC do E. Recurrence rate following treatment for primary multicystic ameloblastoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;45(3):359–67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0901502715014848>
13. Ooi A, Feng J, Tan HK, Ong YS. Primary treatment of mandibular ameloblastoma with segmental resection and free fibula reconstruction: Achieving satisfactory outcomes with low implant-prosthetic rehabilitation uptake. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2014;67(4):498–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2014.01.005>
14. do Canto AM, Rozatto JR, Schussel JL, de Freitas RR, Hasséus B, Braz-Silva PH. Immunohistochemical biomarkers in ameloblastomas. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(8):585–90.
15. Gadbail AR, Patil R, Chaudhary M. Co-expression of Ki-67 and p53 protein in ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2012;70(6):529–35. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00016357.2011.600714>
16. Otero D, Lourenço SQC, Ruiz-Ávila I, Bravo M, Sousa T, de Faria PAS, et al. Expression of proliferative markers in ameloblastomas and malignant odontogenic tumors. *Oral Dis*. 2013;19(4):360–5.
17. Ahlem B, Wided A, Amani L, Nadia Z, Amira A, Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2015;132(5):275–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.016>
18. Siar CH, Tsujigiwa H, Ishak I, Hussin NM, Nagatsuka H, Ng KH. RANK, RANKL, and OPG in recurrent solid/multicystic ameloblastoma: Their distribution patterns and biologic significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2015;119(1):83–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.09.017>
19. Safadi RA, Quda BF, Hammad HM. Immunohistochemical expression of K6, K8, K16, K17, K19, maspin, syndecan-1 (CD138), α -SMA, and Ki-67 in ameloblastoma and ameloblastic carcinoma: Diagnostic and prognostic correlations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2016;121(4):402–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2015.11.015>
20. González-González R, Molina-Frechero N, Damian-Matsumura P, Bologna-Molina R. Molecular markers of cell adhesion in ameloblastomas. an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(1).
21. Diniz MG, Gomes CC, de Sousa SF, Xavier GM, Gomez RS. Oncogenic signalling pathways in benign odontogenic cysts and tumours. *Oral Oncol*. 2017;72:165–73.