

# VU Research Portal

## The Keratocystic Odontogenic Tumor

Amaral Mendes, R.A.

2011

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Amaral Mendes, R. A. (2011). *The Keratocystic Odontogenic Tumor: Clinical Behaviour and Role of COX-2 in the Biological Pathways*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Samenvatting en conclusies

Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) expressie is in verschillende tumoren verhoogd, in het bijzonder in tumoren van de slokdarm, maag, borst, pancreas, long, dikke darm, huid, blaas, prostaat en het hoofd-halsgebied. Waarom COX-2 bij deze tumoren verhoogd tot expressie komt, is niet goed bekend; mogelijk gaat het om mechanismen die in verschillende fasen van de tumor een rol spelen. Uit de literatuur komt naar voren, dat overexpressie van COX-2 een belangrijke rol speelt bij de groei en verspreiding van tumoren door verstoring van verschillende processen zoals celproliferatie, celadhesie, homeostase, apoptose en angiogenese<sup>1-6</sup>. De expressie van COX-2 werpt mogelijk enig nieuw licht op de fysiopathologie en het klinische gedrag van tumoren van het hoofd-halsgebied met inbegrip van de goedaardige dentogene tumoren met een agressief karakter.

In de classificatie van de hoofd-halstumoren, in 2005 gepubliceerd door de Wereldgezondheidsorganisatie, is de in het verleden als parakeratotische dentogene keratocyste aangeduide afwijking gereclassificeerd als een goedaardig gezwel. Als gevolg daarvan wordt thans gesproken over de "keratocystic odontogenic tumor" in het Nederlands aangeduid als keratocysteuze dentogene tumor (KCDT). De reden voor deze reclassificatie was onder andere gelegen in het soms agressieve gedrag van deze aandoening en een hoog recidiefpercentage. Cysteuze dentogene lesies bekleed met orthokeratotisch plaveiselepitheel worden niet gerekend tot de KCDTs. Deze variant van de vroegere dentogene cyste wordt nu aangeduid als "orthokeratinized odontogenic cyst" ofwel orthokeratotische dentogene cyste<sup>7</sup>.

Het recidiefpercentage na conservatieve chirurgische behandeling, zonder adjuvante behandeling, van de KCDT is onderzocht bij 68 patiënten van de afdeling mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie/orale pathologie van het VUmc/ACTA. Het betrof eerder niet behandelde patiënten bij wie de histopathologische criteria van de aandoening pasten bij die van de in 2005 door de WHO opgestelde classificatie. Het betrof patiënten die tussen 1975 en 2009 zijn behandeld. De behandeling heeft bestaan uit enucleatie of marsupialisatie; de gemiddelde controleperiode bedroeg 65 maanden. De bij de KCDT eventueel betrokken gebitselementen werden als regel niet verwijderd, alleen wanneer het om een verstandskies ging of wanneer sprake was van een carieus gebitselement. Na enucleatie bedroeg het

recidiefpercentage 20.7% in een gemiddelde controleperiode van 46 maanden; bij 40% van de patiënten met een gemarsupialiseerde KCDT trad recidief op in een gemiddelde controleperiode van 58 maanden. Bij geen van de patiënten trad blijvende uitval op van één of meer zenuwfuncties.

Mede naar aanleiding van het recidiefpercentage in de huidige studie en het mogelijk nuttige effect van Carnoy's fixatievloeistof, is een overzicht van de literatuur gepresenteerd over de verschillende behandelingsmethoden, variërend van eenvoudige enucleatie tot radicale chirurgie. In het bijzonder is ook gekeken naar de mogelijke betekenis van de Carnoy's fixatievloeistof voor wat betreft het recidiefpercentage. Uit het literatuuroverzicht is niet gebleken, dat de Carnoy's fixatievloeistof daadwerkelijke meerwaarde heeft; deze opvatting werd bevestigd in een recent verschenen studie van de Cochrane groep<sup>8</sup>. Verder bleek uit het literatuuroverzicht, dat er op dit moment geen clinicopathologische of immunohistochemische karakteristieke bevindingen zijn die een voorspellende waarde hebben op het al of niet optreden van recidief van een KCDT.

Een literatuuroverzicht van de histopathologische aspecten, het biologische gedrag van de KCDT, de moleculaire (groeifactoren, p53, PCNA, Ki-67, bcl-2) en genetische (PTCH, SHH) veranderingen die met deze dentogene tumor samenhangen, heeft nader inzicht in het fysiopathologische mechanisme verschaft dat bij de ontwikkeling van deze kaaktumor betrokken is. Er zijn inderdaad significante verschillen op moleculair niveau tussen KCDT en andere dentogene cysteuze afwijkingen, die wijzen op een verschillend biologisch gedrag<sup>7,9</sup>.

De huidige kennis van de mogelijke rol die COX-2 bij het ontstaan van tumoren speelt, maakt dat expressie van COX-2 mogelijk een belangrijke merker is van het biologische gedrag van KCDTs. Om die reden werd een onderzoek uitgevoerd naar de expressie van COX-2 bij 116 patiënten van de afdeling mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie/orale pathologie van het VUmc/ACTA. Geringe tot sterke expressie van COX-2 werd bij 83 (71,6%) van de gevallen aangetroffen, waarvan 34 (29,3%) gering positief en 49 (42,2%) sterk positief waren. COX-2 expressie werd voornamelijk gezien in de epitheelbekleding. De expressie van COX-2 in KCDTs en de huidige kennis over de rol van COX-2 bij het ontstaan van tumoren versterken de hypothese dat een KCDT als een neoplasma moet worden beschouwd.

Expressie van COX-2 is zelden onderzocht bij KCDTs. In ons onderzoek werden statistisch geen significante verschillen gevonden tussen de expressie van COX-2, p53 en Ki-67.

In het huidige onderzoek is ook gekeken naar de expressie van COX-2 in 10 folliculaire cysten; bij zes van de tien bleek COX-2 expressie voor te komen. Deze niet-gepubliceerde bevinding ondersteunt de hypothese, dat SHH een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van dentogene ontwikkelingscysten. De daarbij voorkomende afwijkende expressiepatronen van moleculaire merkers zijn niet het resultaat van genetische veranderingen maar van een versterkt fysiologisch proces.

Zhang et al. hebben recent laten zien, dat er sprake is van immunoreactiviteit voor SHH, PTCH, SMO and GLI1 in het cytoplasma van het epitheel van folliculaire en glandulaire dentogene cysten<sup>10</sup>. Pavelic et al. hebben eveneens PTCH expressie aangetoond in de epitheelbekleding van folliculaire cysten, met daarbij verlies van heterozygositeit voor de D9S287 en/of de D9S180 merker in ongeveer 50% van de gevallen<sup>11</sup>. Daarentegen vonden Barretto et al. geen correlatie tussen immunoreactiviteit voor PTCH in de epitheelbekleding van dentogenen cysten en een daadwerkelijke mutatie van PTCH<sup>12</sup>. Bovendien is overexpressie van zowel p53 als Ki-67 gerapporteerd in ontwikkelingscysten zoals de folliculaire cyste<sup>9</sup>. Naast een belangrijke rol die SHH speelt in het moleculaire netwerk bij het ontstaan van dentogene tumoren, speelt SHH ook een belangrijke rol bij de tandontwikkeling. Dit kan de hypothese van Pavelic ondersteunen, dat een niet goede normale ontwikkeling de oorzaak kan zijn van een folliculaire cyste of van een KCDT<sup>11</sup>. Deze bevindingen kunnen de verklaring zijn voor de carcinomateuze veranderingen in het epitheel van vooral folliculaire cysten en KCDTs<sup>13-21</sup>.

De veelheid aan merkers die in KCDTs tot overexpressie komen, is suggestief voor wat genoemd wordt een "network addiction" patroon en niet zozeer een afwijkend mechanisme dat afhankelijk is van een specifieke geactiveerd of onderdrukt gen, waardoor het agressieve gedrag kan worden verklaard. Bij de toekomstige behandeling van KCDT zal de sleutel waarschijnlijk liggen in verder inzicht in het biologisch gedrag van deze tumor, die het mogelijk moet maken een meer op maat toegepaste behandeling uit te voeren. Zo zijn er al tamelijk toxische geneesmiddelen gericht tegen p53, SMO of EGFR bij de behandeling van kwaadaardige tumoren. Vermoedelijk kunnen er in de toekomst middelen worden ontwikkeld,

gericht tegen COX-2, als een adjuvante behandeling. Daardoor kan mogelijk aanvullende agressieve chirurgische behandeling worden voorkomen.

## Literatuur

- 1 - Mohan S, Epstein JB. Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: 537-46
- 2 - Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, Dannenberg AJ, Boyle JO. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck* 2002; 24: 792-9
- 3 - Chan G, Boyle JO, Yang EK, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck cancer. *Cancer Res* 1999; 59:991-4
- 4 - Mestre JR, Subbaramaiah K, Sacks PG, Stimson P, Schantz SP, Tanabe T, et al. Retinoids suppress epidermal growth factor-induced transcription of cyclooxygenase-2 in human oral squamous carcinoma cells. *Cancer Res* 1997; 57: 2890-5
- 5 - Tsujii M, DuBois RN. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cell* 1995; 83: 493-501
- 6 - Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000; 105: 1589-94
- 7 - Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. IARC Press: Lyon; 2005
- 8 - Sharif FNj, Oliver R, Sweet C, Sharif MO. Interventions for the treatment of keratocystic odontogenic tumors (KCOT, odontogenic keratocysts (OKC)). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 8;(9):CD008464
- 9 - Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2: proliferation and genetic studies. *Oral Oncol* 2002; 38: 323-31

- 10 - Zhang L, Sun ZJ, Chen XM, Chen Z. Immunohistochemical expression of SHH, PTC, SMO and GLI1 in glandular odontogenic cysts and dentigerous cysts. *Oral Dis.* 2010; 16: 818-22
- 11 - Pavelić B, Levanat S, Crnić I, Kobler P, Anić I, Manojlović S, Sutalo J. PTCH gene altered in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30: 569-76
- 12 - Barreto DC, Bale AE, De Marco L, Gomez RS. Immunolocalization of PTCH protein in odontogenic cysts and tumors. *J Dent Res* 2002; 81: 757-60
- 13 - Makowski GJ, McGuff S, Van Sickels JE. Squamous cell carcinoma in a maxillary odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 76-80
- 14 - Anand VK, Arrowood Jr JP, Krolls SO. Malignant potential of the odontogenic keratocyst. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 124-9
- 15 - Areen RG, McClatchey KD, Baker HL. Squamous cell carcinoma developing in an odontogenic keratocyst. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 568-9
- 16 - Foley WL, Terry BC, Jacoway JR. Malignant transformation of an odontogenic keratocyst: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 768-71
- 17 - MacLeod RI, Soames JV. Squamous cell carcinoma arising in an odontogenic keratocyst. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26: 52-7
- 18 - Moos KF, Rennie JS. Squamous cell carcinoma arising in a mandibular keratocyst in a patient with Gorlin's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 280-4
- 19 - Norris LH, Baghaei-Rad M, Maloney PL, et al: Bilateral maxillary squamous odontogenic tumors and the malignant transformation of a mandibular radiolucent lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 1984; 42:827-34

20 - Gulbranson SH, Wolfrey JD, Raines JM, McNally BP. Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst in a 16-month-old girl. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 463-4

21 - Yasuoka T, Yonemoto K, Kato Y, Tatematsu N. Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 900-5