**RESUMO**

As lesões odontogênicas compreendem um grupo diversificado de lesões que comumente acometem a cavidade oral e são derivadas dos tecidos que originam o dente. Seus mecanismos de desenvolvimento e progressão ainda não são completamente conhecidos, porém alguns estudos investigam a participação de algumas proteínas especificas nesses eventos. O objetivo desse estudo é investigar a expressão da proteína K-RAS nestas patologias e correlacionar a expressão protéica com o comportamento das lesões estudadas. A análise imunohistoquímica foi realizada em 20 casos de cisto dentígero (CD) queratocisto odontogênico (CO) e ameloblastoma (Am), totalizando 60 casos analisados. Considerando-se a imunoexpressão de K-RAS na camada basal do CD, 11 (55%) casos apresentaram hiperexpressão (score 3), já na camada suprabasal em 13 (65%) dos casos. O mesmo foi observado na análise do CO, nos quais a camada suprabasal obteve 8 (40%) dos casos com score 3, enquanto a camada basal atingiu esse nível em apenas 5 (25%) dos casos. Em relação ao Am a hiperexpressão foi observada em 6 (30%) dos casos. Portanto acredita-se que a expressão de K-RAS nas lesões odontogênicas seja inversamente proporcional ao comportamento agressivo dessas lesões.

***Palavras-chave****: K-RAS, lesões odontogênicas, imunohistoquímica*

**Introdução**

Lesões odontogênicas são derivadas dos tecidos que dão origem ao dente e constituem um grupo diversificado de patologias bucais [1]. Podem se originar a partir do epitélio, ectomesênquima e/ou mesênquima da região [2]. Seu desenvolvimento e a sua progressão estão associados a diversos eventos, sendo relacionados a enzimas que degradam material extracelular, a adesão entre as moléculas e fatores de proliferação, angiogênese e osteólise [3].

A proteína K-RAS é membro da família das pequenas proteínas G que se liga aos nucleotídeos trifosfato de guanosina (GTP) e difosfato de guanosina (GDP) e está associada à regulação da resposta celular aos estímulos extracelulares [4]. Em seu estado normal, essa proteína pode ser inativa, quando ligadas ao GDP, ou ativa, quando ligada ao GTP. Uma vez ativada, estimula os reguladores sequencialmente da proliferação, tais como a MAPK, que envia sinais ao núcleo e favorecendo a proliferação celular [5]. A ativação dessa proteína foi observada tanto como um evento precoce durante a tumorigênese, quanto como um evento tardio [6,7]. Em uma reação imunohistoquímica, a K-RAS foi detectada em ambos os casos, em epitélio normal e epitélio odontogênico neoplásico [8]. Sandros et al sugeriram que a expressão do gene K-RAS pode ser usado como um marcador para auxiliar na detecção do comportamento biológico e no prognóstico dos ameloblastomas.

Estudos revelam a relação dessa proteína com o crescimento do ameloblastoma, sugerindo que as funções de K-RAS é regular a proliferação e diferenciação celular no epitélio odontogênico normal e neoplásico. Entretanto, a literatura é escassa quando se trata da relação entre a proteína K-RAS, as lesões odontogênicas.

**Material e métodos**

**Análise clinicopatológica**

As fichas anátomo-clínicas dos pacientes com o diagnóstico de ameloblastoma, ceratocisto odontogênico e cisto dentígero diagnosticados no laboratório de Histopatologia do Departamento de Biociênicas e Diagnóstico Bucal do Instituto de Ciências e Tecnologia/Unesp São José dos Campos, no período de 1980 a 2015, foram retrospectivamente revisados. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do ICTSJC/UNESP (CAAE: 55685816.3.0000.0077)

Os dados coletados incluem sexo, idade, localização e outras características clínico-imaginológicas, quando estivessem disponíveis. Excluiu-se os casos que não tiveram as lâminas de H&E e os bloco em parafina disponíveis.

**Reação imuno-histoquímica**

Cortes de 3 um foram pré-aquecidos a 56 o C por 12 horas, as lâminas foram submetidas ao Trilogy ® (Cell Marque Rocklin, USA) 1:100 em panela de pressão por 15 minutos. O bloqueio da peroxidase endógena se realizou com solução de peróxido de hidrogênio 3% (Merck) em tampão TBS durante 15 minutos a temperatura ambiente. As proteínas foram bloqueadas com reagente comercial específico após 20 minutos de tratamento a temperatura ambiente. Em seguida, as lâminas foram cobertas com o anticorpo primário K-RAS (Abcam, Cambridge, MA, EUA) previamente diluído em diluente 1:100 (Dako;DakoCytomation) e incubadas por duas horas a temperatura ambiente. A detecção da reação foi feita com o sistema comercial estreptoavidina biotina-peroxidase de acordo com as especificações do fabricante (EnVision, Dako;DakoCytomation), utilizando o substrato cromogênico DAB (diaminobenzidina,DakoCytomation). Por fim, os cortes foram contra-corados com hematoxilina de Harris.

A marcação citoplasmática foi classificada em scores, segundo a classificação modificada de Vered et al, 2009 [10], em 1 (0-10%), 2 (11-50%) e 3 (51-100%). A contagem foi realizada em microscópio de luz (Zeiss Axioplan2), aumento de 400x, dividindo-se cada corte em 5 áreas aleatoriamente selecionadas com pelo menos 100 células, as quais foram classificadas em marcação positiva ou negativa. Nos casos de cisto dentígero e ceratocisto odontogênico, a contagem foi ainda subdividida entre camada basal e suprabasal e realizada separadamente. Além disso, a intensidade de marcação foi analisada subjetivamente.

**Análise estatística**

Associações entre as variáveis em tabelas de contingências de 2x2 foram realizadas com uso do teste exato de Fisher ou X2, e o nível de significância de 5% foi considerado para todos os testes.

 **Resultados**

Os resultados clinico-patológicos e imunohistoquímicos estão resumidos na Tabela 1(A, B e C). Pacientes do sexo masculino foram os mais afetados no CD, CO e Am representando 13 (65%), 11 (55%) e 13 (65%) casos, respectivamente. Em relação a faixa etária, 10 (50%) casos de cisto dentígero analisados acometeram crianças e jovens, com até 20 anos. A idade média examinada foi de 25,85 anos, variando de 5 à 64 anos de idade. Para o CO, a idade média de acometimento foi de 34,4 anos, variando de 18 à 63 anos. Já nos casos de Am, a idade mínima foi de 18 e a máxima 82, sendo a média de 40,5 anos de idade.

Radiograficamente, todos os 20 (100%) casos de cisto dentígero apresentaram-se como uma imagem radiolúcida unilocular bem delimitada, 14 (70%) casos de ameloblastoma e 10 (50%) de ceratocisto odontogênico exibiram área radiolúcida multilocular e demais casos não havia exame radiográfico. As três lesões foram predominantes em pacientes leucodermas na região de posterior mandíbula.

Microscopicamente, nos casos de CD, observou-se a presença de um epitélio pavimentoso estratificado delgado, não queratinizado e, por vezes regiões de espessamento epitelial, encontradas em 6 (30%) dos casos (Figura 1A). Vinte e cinco por cento dos casos apresentaram áreas degeneração hidrópica na camada suprabasal. As cápsulas de tecido conjuntivo fibroso exibiram em 2 (10%) dos casos áreas com hemorragia e ilhas de epitélio odontogênico. A inflamação foi ausente em 13 (65%) das lâminas analisadas e, quando encontrada, consistia em um discreto infiltrado inflamatório crônico.

Nos casos de CO, 20 (100%) exibiram epitélio pavimentoso estratificado com poucas camadas, enquanto os outros 7 (35%) exibiram um epitélio mais espesso. Todos os cortes apresentaram a camada de paraqueratina e superfície epitelialcorrugada. As células da camada basal do epitélio variaram entre cúbicas e colunares e apresentaram-se dispostas em paliçada com núcleo hipercromático (Figura 1B) . A camada suprabasal exibiu áreas de degeneração hidrópica e acantólise em 9 (45%) e 5 (25%) dos casos, respectivamente. Na cápsula de tecido conjuntivo fibroso, foram observados focos de hemorragia em 4 (20%) dos cortes e discreto infiltrado inflamatório crônico em 9 (45%).

No ameloblastoma o padrão folicular foi predominante sendo observado em 12 (60%) dos casos, seguido pelo plexiforme em 8 (40%). No padrão folicular, observou-se a formação de ilhas de células epiteliais colunares, com núcleo em polarização invertida e hipercromáticos, semelhante a ameloblastos, circundando as células fusiformes frouxamente arranjadas semelhante ao retículo estrelado (Figura 1C) No padrão plexiforme também obervou-se a formação das ilhas epiteliais que desenvolveram anastomoses, formando longos cordões epiteliais.

Em relação à expressão da K-RAS, dos 60 casos analisados, 48 (80%) apresentaram marcação positiva independentemente da intensidade. O CD foi a lesão odontogênica que mais fortemente a expressou, com uma média de 11,6 (58%) e 12 (60%) casos com forte marcação nas camadas basal e suprabasal, respectivamente (Figura 1D). No CO, a forte marcação foi observada na camada suprabasal, com uma média de 8 (40%) casos, enquanto a camada basal apresentou apenas 5 (25%) (Figura 1E). Nos casos de Am a média de expressão forte observada foi de 8,6 (43%) casos (Figura 1F).



Figura 1. Fotomicroscopia demonstrando as características histopatológicas dos casos de CD(A): epitélio pavimentoso estratificado delgado, não queratinizado; CO(B): epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado delgado, com superfície corrugada e células da camada basal dispostas em paliçada com núcleo hipercromático; Am(C): padrão folicular com a formação de ilhas de células epiteliais colunares, núcleo em polarização invertida e hipercromáticos. A expressão imunohistoquímica de K-RAS no CD(D): forte marcação nas camadas basal e suprabasal; CO(E) com marcação mais evidente na camada suprabasal; Am(F): maior marcação nas células periféricas .

 No CD, 11 (55%) e 13 (65%) dos casos foram classificados com score 3, na camada basal e suprabasal, respectivamente. No CO, a camada suprabasal em 8 (40%) dos casos >50% das células foram positivas, enquanto a camada basal atingiu esse nível em apenas 5 (25%) dos casos. Em relação ao Am, a superexpressão foi observada em 6 (30%) dos casos.

Não houve correlação entre a expressão de K-RAS, a idade (p=0,339) e sexo (p=0,668) dos pacientes. Foi observada uma maior expressão na camada basal dos casos de CD quando comparados ao CO, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significante (p=0,057). Em relação, à camada suprabasal não houve diferença estatisticamente significante (p=0,357). Comparando as três lesões sem estratificação das camadas entre os grupos também não houve diferença estatísticamente significante (p=0,623).

**Discussão**

As lesões odontogênicas estão entre as patologias mais encontradas na cavidade bucal e tem sido estudadas em diversas partes do mundo [11]. O CD é o mais comum de todos os cistos odontogênicos de desenvolvimento, representando de 20 a 24% dos casos. Ele se desenvolve em torno da coroa de um dente não erupcionado a partir do acúmulo de líquido entre o epitélio reduzido do órgão do esmalte e o dente impactado [12, 13]. [Demirkol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Demirkol%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24966756) et al revelaram uma maior prevalência do CD em pacientes do sexo masculino com uma proporção aproximada M:F de 1,5:1 e o mesmo foi o observado nos nossos casos. As demais características clínicas e histológicas obtidas também condizem com os dados presentes na literatura. O CD foi comumente encontrado em pacientes jovens, com até 30 anos de idade, em mandíbula posterior, próximo a região de terceiro molar, sendo radiograficamente representado por uma imagem radiolúcida unilocular bem definida associada a um dente impactado [12,13,14].

 O antigo tumor odontogênico ceratocístico foi reclassificado pela OMS em 2017, retornando à classe de cisto odontogênico [15,16,17] como CO. Dentre as justificativas para essa mudança está o fato da marsupialização ser um método de tratamento eficaz para o CO, onde após a descompressão, o epitélio de revestimento se assemelha mais com a mucosa oral do que com o epitélio característico dessa patologia, característica normalmente não associada às neoplasias [16,17]. Vázquez-Romero et al descreveram essa lesão como predominantemente encontrada em leucodermas do sexo masculino, assim como foi verificado neste presente estudo.

 O CO ocorre principalmente na mandíbula, em particular na região do terceiro molar, ângulo e ramo mandibular, com uma proporção mandíbula-maxila de 2:1. Pode aparecer em qualquer idade, no entanto, é mais frequente em adultos jovens entre 20 e 30 anos [18]. Características semelhantes as descritas na literatura foram observadas, 13 (65%) dos casos de CO ocorreram na região de mandíbula posterior, em pacientes com idade média de 34,4 anos, sendo a faixa etária entre 21 e 40 anos a mais comumente encontrada.

 O Am representa cerca de 1% de todos os tumores de cabeça e pescoço e 9-11% dos tumores odontogênicos. Geralmente apresenta crescimento lento porém é localmente invasivo [19]. Sua maior incidência está entre a terceira e quarta décadas de vida e a predileção entre sexo masculino e feminino varia de acordo com a região na qual o estudo é realizado, sendo a proporção 1:1 frequentemente observada ou com uma ligeira predileção pelo sexo masculino, como na população indiana, por exemplo [19,20]. Em relação aos casos de Am analisados no presente estudo, a idade média de acometimento foi de 40,5 anos, sendo a faixa etária entre 21 e 40 anos a mais prevalente (40%). Dos 20 casos analisados, 13 foram em pacientes do sexo masculino, demonstrando uma ligeira predileção por esse gênero. É mais comum na região posterior da mandíbula e radiograficamente pode se apresentar como uma imagem radiolúcida unilocular ou multilocular, com aspecto de bolhas de sabão, sendo a última a mais comumente observada [20, 21, 22]. Milman at al verificaram, microscopicamente, uma prevalência pelo padrão histológico folicular, seguido pelo plexiforme e mais raramente o padrão desmoplásico. Os casos de Am estudados evidenciam as características descritas na literatura, sendo 95% em mandíbula posterior. Dos 20 casos, 14 (70%) apresentaram aspecto radiográfico multilocular e 12 (60%) com padrão histológico folicular, sendo o restante com padrão plexiforme (40%).

A K-RAS é uma das proteínas que participa da regulação do ciclo de proliferação celular [23]. Mutações nesse oncogene estimulam as GTPases e foram documentadas em 30% de todos os cânceres humanos sendo, por vezes, associadas a resistência à quimioterapia e terapia-alvo [24]. Cox et al sugerem que as mutações do gene K-RAS são eventos genéticos iniciais na progressão do tumor e que sua expressão contínua é necessária também para a manutenção do mesmo [25]. Na literatura, inúmeras pesquisas demonstram as ligações entre o gene mutado e lesões malignas, entretanto, não existem evidências que mostrem a marcação da proteína em lesões benignas como os cistos e tumores odontogênicos. A camada basal dos casos de CD apresentou maior expressão de K-RAS quando comparada aos casos de CO, porém essa diferença não foi estatisticamente significante, mas foi *borderline* (p=0,057), provavelmente por conta do pequeno número de amostras (n=20). Essa diferença não foi estatisticamente significativa para a camada suprabasal dos casos por conta dos aspectos microscópicos dos casos de CD, nos quais o epitélio foi, por vezes, muito delgado, dificultando a estratificação das camadas. No CO, a hiperexpressão foi observada na camada suprabasal. A expressão de K-RAS, geralmente, é restrita às células da camada basal ou foliculares da pele de camundongos, fato que pode sugerir falta da capacidade de renovação destas células enquanto a expressão em outros compartimentos do epitélio pode sugerir a iniciação e progressão de algumas neoplasias [26]. Já na camada basal da epiderme, a hiperexpressão de K-RAS pode ser suficiente para a transformação maligna, pois nesta camada há a presença de células tronco [27].

 Alteração na via de sinalização celular, como por exemplo na MAPK, é reportada nos cistos e tumores odontogênicos [28]. A maior ligação da K-RAS e da Raf quinase (BRAF) nos ameloblastomas resulta na maior atividade da ERK 1 e 2 tanto no citoplasma quanto no núcleo [28]. Neste presente estudo, a expressão de K-ras foi semelhante entre os demais cistos odontogênicos quando as camadas foram comparadas de forma agrupada.

**Conclusão**

A expressão de K-RAS nos CD foi predominante nas células da camada basal, enquanto no CO foi na camada suprabasal, mas quando não estratificamos as camadas, a expressão foi semelhante entre CO e Am, podendo sugerir que quanto menor a sua expressão, maior a agressividade da lesão.

**Bibliografia**

1. Neville BD, Damm DD, Allen CM, Bonquot JE. Oral and maxillofacial pathology. In: Neville BD, editors, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders -an Imprint of Elsevier; 2004
2. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics Head and Neck Tumors. Lyon: IARC press, 2005, 430p.
3. de Moraes M, de Lucena HF, de Azevedo PR, Queiroz LM, Costa A de L. Comparative Imunnohistochemical expression of RANK, RANKL and OPG in radicular and dentigerous cyst. [Arch Oral Biol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683340?log$=activity) 2011 Nov;56(11):1256-63
4. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer 2007;7:295–308.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins basic pathology. IN: Elsevier, editor, 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders -an Imprint of Elsevier; 2008
6. Bos JL. The RAS gene Family and human carcinogenesis. [Mutat Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1.%09Bos+JL.+The+RAS+gene+Family+and+human+carcinogenesis.) 1988 May;195(3):255-71.
7. [Quintanilla M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quintanilla%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3014349), [Brown K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brown%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3014349), [Ramsden M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramsden%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3014349), [Balmain A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Balmain%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3014349). Carcinogen-specific mutation and amplification of Ha-ras during mouse skin carcinogenesis. [Nature.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carcinogen-specific+mutation+and+amplification+of+HA-RAS+during+mouse+skin+carcinogenesis.+Nature+322%3A+78-80%2C+1986.) 1986 Jul 3-9;322(6074):78-80.
8. [Kumamoto H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kumamoto%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15200485), [Takahashi N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takahashi%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15200485), [Ooya K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ooya%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15200485). K-Ras gene status and expression of Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling molecules in ameloblastomas. [J Oral Pathol Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200485) 2004 Jul;33(6):360-7.
9. Sandros J, Heikinheimo K, Happonen RP, Stenman G.Expression of P21-RAS in odontogenic tumours. [APMIS.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1704240) 1991 Jan;99(1):15-20.
10. [Vered M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vered%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19473442), [Peleg O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peleg%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19473442), [Taicher S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Taicher%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19473442), [Buchner A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Buchner%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19473442). The immunoprofile of odontogenic keratocyst (keratocystic odontogenic tumor) that includesexpression of PTCH, SMO, GLI-1 and bcl-2 is similar to ameloblastoma but different from odontogenic cysts. [J Oral Pathol Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+immunoprofile+of+odontogenic+keratocyst+(keratocystic+odontogenic+tumor)+that+includes+expression+of+PTCH%2C+SMO%2C+GLI-1+and+bcl-2+is+similar+to+ameloblastoma+but+different+from+odontogenic+cysts) 2009 Aug;38(7):597-604.
11. [Araujo JP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Araujo%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27556683), [Lemos CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lemos%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27556683), [Miniello TG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miniello%20TG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27556683), [Alves FA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alves%20FA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27556683). The relevance of clinical and radiographic features of jaw lesions: A prospective study. [Braz Oral Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27556683) 2016 Aug 22;30(1):e96.
12. [Demiriz](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Demiriz%20L%5Bauth%5D) L,  [Misir](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Misir%20AF%5Bauth%5D) AF,  [Gorur](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gorur%20DI%5Bauth%5D) DI. Dentigerous cyst in a young child. Eur J Dent. 2015 Oct-Dec; 9(4): 599–602.
13. [Kirtaniya BC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kirtaniya%20BC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21157055), [Sachdev V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sachdev%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21157055), [Singla A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singla%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21157055), [Sharma AK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sharma%20AK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21157055). Marsupialization: a conservative approach for treating dentigerous cyst in children in the mixed dentition. [J Indian Soc Pedod Prev Dent.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157055) 2010 Jul-Sep;28(3):203-8.
14. [Demirkol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Demirkol%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24966756) M, [Ege](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ege%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24966756) B, [Yanik](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yanik%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24966756) S, [Aras](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aras%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24966756) MH, [Ay](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ay%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24966756) S. Clinicopathological study of jaw cysts in southeast region of Turkey. [Eur J Dent](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4054021/). 2014 Jan-Mar; 8(1): 107–111.
15. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. (Eds): WHO Classification of Head and Neck Tumors (4th edition). IARC: Lyon 2017.
16. [Speight PM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Speight%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28674741), [Takata T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takata%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28674741). New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. [Virchows Arch.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28674741) 2017 Jul 3.
17. [Wright JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wright%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28247226), [Vered M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vered%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28247226). Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and NeckTumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. [Head Neck Pathol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Update+from%C2%A0the%C2%A04th+Edition+of%C2%A0the%C2%A0World+Health+Organization+Classification+of%C2%A0Head+and%C2%A0Neck+Tumours%3A+Odontogenic+and%C2%A0Maxillofacial+Bone+Tumors) 2017 Mar;11(1):68-77.
18. [Vázquez-Romero MD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=V%C3%A1zquez-Romero%20MD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484), [Serrera-Figallo ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serrera-Figallo%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484), [Alberdi-Navarro J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alberdi-Navarro%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484), [Cabezas-Talavero J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cabezas-Talavero%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484), [Romero-Ruiz MM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Romero-Ruiz%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484), [Torres-Lagares D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Torres-Lagares%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484), [Aguirre-Urizar JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aguirre-Urizar%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484), [Gutiérrez-Pérez JL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guti%C3%A9rrez-P%C3%A9rez%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28149484). Maxillary peripheral keratocystic odontogenic tumor. A clinical case report. [J Clin Exp Dent.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28149484) 2017 Jan 1;9(1):e167-e171.
19. [Masthan KM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Masthan%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26015700), [Anitha N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anitha%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26015700), [Krupaa J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krupaa%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26015700), [Manikkam S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manikkam%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26015700). Ameloblastoma. [J Pharm Bioallied Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26015700) 2015 Apr;7(Suppl 1):S167-70.
20. [Krishnapillai R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krishnapillai%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20376369), [Angadi PV](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Angadi%20PV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20376369). A clinical, radiographic, and histologic review of 73 cases of ameloblastoma in an Indianpopulation. [Quintessence Int.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+clinical%2C+radiographic%2C+and+histologic+review+of+73+cases+of+ameloblastoma+in+an+Indian+population) 2010 May;41(5):e90-100.
21. [Milman T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Milman%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27272180), [Ying GS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ying%20GS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27272180), [Pan W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27272180), [LiVolsi V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=LiVolsi%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27272180). Ameloblastoma: 25 Year Experience at a Single Institution. [Head Neck Pathol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ameloblastoma%3A+25+Year+Experience+at+a+Single+Institution) 2016 Dec;10(4):513-520.
22. [da Silva HE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=da%20Silva%20HE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27599548), [Costa Edo S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Costa%20Edo%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27599548), [Medeiros AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Medeiros%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27599548), [Pereira PS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pereira%20PS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27599548). Ameloblastoma during pregnancy: a case report. [J Med Case Rep.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599548) 2016 Sep 6;10(1):244.
23. [Fischer A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fischer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28819643), [Mühlhäuser WWD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C3%BChlh%C3%A4user%20WWD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28819643), [Warscheid B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Warscheid%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28819643), [Radziwill G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Radziwill%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28819643). Membrane localization of acetylated CNK1 mediates a positive feedback on RAF/ERK signaling. [Sci Adv.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28819643) 2017 Aug 11;3(8):e1700475.
24. [Yuan TL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yuan%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Fellmann C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fellmann%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Lee CS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Ritchie CD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ritchie%20CD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Thapar V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thapar%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Lee LC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20LC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Hsu DJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hsu%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Grace D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grace%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Carver JO](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carver%20JO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Zuber J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zuber%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Luo J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [McCormick F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McCormick%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204), [Lowe SW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lowe%20SW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25100204). Development of siRNA payloads to target KRAS-mutant cancer. [Cancer Discov.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yuan%2C+T.+L.+et+al.+Development+of+siRNA+payloads+to+target+KRAS-mutant+cancer.+Cancer+Discov.+4%2C+1182%E2%80%931197) 2014 Oct;4(10):1182-1197.
25. [Cox AD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cox%20AD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25323927), [Fesik SW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fesik%20SW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25323927), [Kimmelman AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kimmelman%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25323927), [Luo J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25323927), [Der CJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Der%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25323927). Drugging the undruggable RAS: Mission possible? [Nat Rev Drug Discov.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cox%2C+A.+D.%2C+Fesik%2C+S.+W.%2C+Kimmelman%2C+A.+C.%2C+Luo%2C+J.+%26+Der%2C+C.+J.+Drugging+the+undruggable+RAS%3A+Mission+Possible%3F+Nat+Rev+Drug+Discov.+13%2C+828%E2%80%93851+(2014).) 2014 Nov;13(11):828-51.
26. [Perez-Losada J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perez-Losada%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12778133), [Balmain A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Balmain%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12778133). Stem-cell hierarchy in skin cancer. [Nat Rev Cancer.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778133) 2003 Jun;3(6):434-43.
27. [Vitale-Cross L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vitale-Cross%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15604235), [Amornphimoltham P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amornphimoltham%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15604235), [Fisher G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fisher%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15604235), [Molinolo AA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Molinolo%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15604235), [Gutkind JS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gutkind%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15604235). Conditional expression of K-ras in an epithelial compartment that includes the stem cells is sufficient to promote squamous cell carcinogenesis. [Cancer Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Conditional+Expression+of+K-ras+in+an+Epithelial+Compartment+that+Includes+the+Stem+Cells+Is+Sufficient+to+Promote+Squamous+Cell+Carcinogenesis) 2004 Dec 15;64(24):8804-7.
28. [Diniz MG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diniz%20MG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28797453), [Gomes CC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gomes%20CC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28797453), [de Sousa SF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Sousa%20SF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28797453), [Xavier GM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xavier%20GM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28797453), [Gomez RS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gomez%20RS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28797453). Oncogenic signalling pathways in benign odontogenic cysts and tumours. [Oral Oncol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oncogenic+signalling+pathways+in+benign+odontogenic+cysts+and+tumours) 2017 Sep;72:165-173.

**Anexos**

Tabela 1 - A: Dados gerais dos casos de CD analisados.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Casos | Grupo | Idade | Sexo | Raça | Local | RX | *RAS* | Score B | Score SB | Score Am |
| 1 | 1 | 40 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 2 | 1 | 15 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 3 | 1 | 6 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 4 | 1 | 27 | 2 | 1 | 3 | 1 | 4 | 1 | 1 |   |
| 5 | 1 | 64 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 |   |
| 6 | 1 | 53 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 |   |
| 7 | 1 | 50 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 |   |
| 8 | 1 | 31 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 |   |
| 9 | 1 | 13 | 2 | 1 | 4 | 1 | 2 | 3 | 3 |   |
| 10 | 1 | 36 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 |   |
| 11 | 1 | 13 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 |   |
| 12 | 1 | 21 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 13 | 1 | 18 | 1 | 1 | 3 | 1 | 4 | 1 | 1 |   |
| 14 | 1 | 11 | 2 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 | 1 |   |
| 15 | 1 | 11 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 16 | 1 | 17 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 |   |
| 17 | 1 | 14 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 3 |   |
| 18 | 1 | 5 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 19 | 1 | 49 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 20 | 1 | 25 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 |   |

Grupos: 1=CD; 2=CO; 3=Am / Sexo: Masculino=1; Feminino=2 / Raça: Leucoderma=1 Outros=2 / Local: Mandíbula Posterior=1; Mandíbula Anterior=2; Maxila Posterior=3; Maxila Anterior=4 / RX: Unilocular=1; Multilocular=2 / RAS (intensidade de marcação): Forte=1; Média=2; Fraca=3; Inexistente=4

Tabela 1 - B: Dados gerais dos casos de CO analisados.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Casos | Grupo | Idade | Sexo | Raça | Local | RX | *RAS* | Score B | Score SB | Score Am |
| 21 | 2 | 19 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 |   |
| 22 | 2 | 28 | 2 | 1 | 4 | 1 | 3 | 1 | 3 |   |
| 23 | 2 | 56 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 |   |
| 24 | 2 | 62 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 |   |
| 25 | 2 | 20 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 |   |
| 26 | 2 | 14 | 1 | 2 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 |   |
| 27 | 2 | 13 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 2 |   |
| 28 | 2 | 54 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 | 2 |   |
| 29 | 2 | 52 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 |   |
| 30 | 2 | 26 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 |   |
| 31 | 2 | 18 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 |   |
| 32 | 2 | 31 | 2 | 1 | 4 | 1 | 3 | 2 | 2 |   |
| 33 | 2 | 24 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |   |
| 34 | 2 | 63 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 |   |
| 35 | 2 | 35 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 |   |
| 36 | 2 | 52 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 |   |
| 37 | 2 | 18 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 |   |
| 38 | 2 | 22 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 1 | 1 |   |
| 39 | 2 | 56 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 |   |
| 40 | 2 | 25 | 2 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 |   |

Grupos: 1=CD; 2=CO; 3=Am / Sexo: Masculino=1; Feminino=2 / Raça: Leucoderma=1 Outros=2 / Local: Mandíbula Posterior=1; Mandíbula Anterior=2; Maxila Posterior=3; Maxila Anterior=4 / RX: Unilocular=1; Multilocular=2 / RAS (intensidade de marcação): Forte=1; Média=2; Fraca=3; Inexistente=4

Tabela 1 - C: Dados gerais dos casos de Am analisados.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Casos | Grupo | Idade | Sexo | Raça | Local | RX | *RAS* | Score B | Score SB | Score Am |
| 41 | 3 | 48 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 |   |   | 2 |
| 42 | 3 | 23 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |  |  | 2 |
| 43 | 3 | 57 | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 |  |  | 2 |
| 44 | 3 | 20 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |  |  | 3 |
| 45 | 3 | 22 | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 |  |  | 2 |
| 46 | 3 | 43 | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 |  |  | 1 |
| 47 | 3 | 74 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 |  |  | 3 |
| 48 | 3 | 82 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 |  |  | 3 |
| 49 | 3 | 15 | 1 | 1 | 4 | 1 | 3 |  |  | 1 |
| 50 | 3 | 60 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |  |  | 2 |
| 51 | 3 | 34 | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 |  |  | 2 |
| 52 | 3 | 34 | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 |  |  | 1 |
| 53 | 3 | 18 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |  |  | 1 |
| 54 | 3 | 64 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |  |  | 2 |
| 55 | 3 | 18 | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 |  |  | 1 |
| 56 | 3 | 39 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 |  |  | 3 |
| 57 | 3 | 31 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |  |  | 3 |
| 58 | 3 | 40 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |  |  | 2 |
| 59 | 3 | 40 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |  |  | 3 |
| 60 | 3 | 48 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |   |   | 3 |

Grupos: 1=CD; 2=CO; 3=Am / Sexo: Masculino=1; Feminino=2 / Raça: Leucoderma=1 Outros=2 / Local: Mandíbula Posterior=1; Mandíbula Anterior=2; Maxila Posterior=3; Maxila Anterior=4 / RX: Unilocular=1; Multilocular=2 / RAS (intensidade de marcação): Forte=1; Média=2; Fraca=3; Inexistente=4