

# Tratamiento conservador del queratoquiste odontogénico recurrente mediante enucleación y 5-fluorouracilo tópico. Reporte de un caso

## Conservative treatment of recurrent odontogenic keratocyst using enucleation and topical 5-fluorouracil: A case report

Alan Polanco<sup>1</sup> Carlos Arroyo<sup>1</sup> José Hidalgo<sup>1</sup> Alejandro Rivera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Diagnóstico y Ciencias Quirúrgicas, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Hospital Dr. Sotero del Río, Santiago, Chile.

Correspondence

Alan Polanco  
Universidad de los Andes  
O'Higgins 070  
Santiago  
CHILE

E-mail: alan.polanco.95@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3883-7733

**POLANCO A, ARROYO C, HIDALGO J, RIVERA A.** Tratamiento conservador del queratoquiste odontogénico recurrente mediante enucleación y 5-fluorouracilo tópico. Reporte de un caso. *Craniofac Res.* 2024; 3(1):48-53.

**RESUMEN:** El queratoquiste odontogénico es una lesión intraósea generalmente asintomática, ubicada comúnmente en la región posterior de la mandíbula. Es el tercer quiste más prevalente en la cavidad bucal y el más estudiado en la actualidad debido a su comportamiento agresivo y elevada tasa de recidiva. Para reducir la tasa de recidiva de la lesión, se ha propuesto el uso de 5-fluorouracilo tópico como alternativa de tratamiento coadyuvante a la enucleación debido a la tasa de éxito demostrada en carcinomas de células basales, entidad cuya patogénesis molecular es similar a la del queratoquiste odontogénico. Se presenta el caso de un paciente de 54 años de edad con una lesión intraósea ubicada en la rama mandibular derecha, la cual fue diagnosticada como queratoquiste odontogénico recurrente y cuyo tratamiento realizado fue mediante enucleación quirúrgica y aplicación de 5-fluorouracilo tópico al 5% a través de una gasa empaquetada durante 24 horas. No presentó recidiva de la lesión después de 14 meses de seguimiento.

**PALABRAS CLAVE:** Tratamiento, queratoquiste odontogénico, 5-fluorouracilo

### INTRODUCCIÓN

El queratoquiste odontogénico (QO) es una patología benigna que afecta a los huesos maxilares cuyo origen proviene a partir de los restos de la lámina dental durante el desarrollo dentario (Hjorting-Hansen *et al.*, 1969; Stoelinga, 1976; Rajendra Santosh, 2020; Soluk-Tekkesin & Wright, 2022). Su incidencia se estima en un 10 % aproximadamente, siendo el tercer quiste más prevalente en la cavidad oral (Soluk-Tekkesin & Wright, 2022). La entidad afecta a todas las edades, sin embargo, su pico de aparición oscila entre la tercera y cuarta década de vida (Jones *et al.*, 2006; Boffano *et al.*, 2022; Soluk-Tekkesin & Wright, 2022). El área comúnmente afectada corresponde a la región posterior mandibular y en la mayoría de los casos, la entidad es asintomática, la cual se pesquisa en exámenes radiográficos de rutina

(Brannon, 1976; Soluk-Tekkesin & Wright, 2022). En casos de patologías con sintomatología, las manifestaciones clínicas se asocian a dolor, parestesia de labio inferior, crepitación y asimetría facial (Rajendra Santosh, 2020; Soluk-Tekkesin & Wright, 2022; Roman *et al.*, 2022; Berberi *et al.*, 2023). Radiográficamente la entidad se observa como una radiolucidez unilocular o multilocular con límites netos corticalizados bien definidos, la cual produce desplazamiento dentario. (Borghesi *et al.*, 2018). El 30 % de las lesiones se relaciona a un diente incluido, generalmente tercer molar inferior, y en casos de gran tamaño se podría observar reabsorción radicular y perforación de cortical (Sánchez-Burgos *et al.*, 2014; Borghesi *et al.*, 2018; Ac *et al.*, 2023; Berberi *et al.*, 2023). La terapéutica de la lesión se basa en

alternativas conservadoras como la enucleación, generalmente acompañada de solución de carnoy modificada, osteotomía periférica o descompresión, sin embargo, la tasa de recidiva con los tratamientos mencionados es elevada (Al-Moraissi *et al.*, 2017; Chrcanovic & Gomez, 2017).

Las terapéuticas actuales se fundamentan en blancos terapéuticos moleculares, con el objetivo de disminuir la recidiva de las entidades. Respecto al QQO, el mecanismo de crecimiento y desarrollo de la lesión se asocia a mutaciones generadas en el receptor Patched1 (PTCH1), el cual es una proteína relacionada a la activación de la vía de señalización Sonic hedgehog (SHH), y cuya activación se ha correlacionado con el desarrollo de varios tipos de cáncer (Skoda *et al.*, 2018; Qin *et al.*, 2020). Recientemente la aplicación de 5-Fluorouracilo (5-FU) tópico se ha propuesto como una alternativa de tratamiento interesante para el QQO (Ledderhof *et al.*, 2017), debido a su elevada tasa de éxito contra el carcinoma de células basales, cuya patología molecular se basa en la vía de SHH, similar a la del QQO (Qu *et al.*, 2015).

En el siguiente estudio se presentó el caso de un queratoquiste odontogénico el cual fue tratado mediante enucleación y aplicación coadyuvante de 5-FU tópico, el cual, hasta la fecha, no ha presentado complicaciones postquirúrgicas y recurrencias.

## CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino de 54 años de edad acudió al servicio de cirugía oral y maxilofacial en la facultad de odontología de la Universidad de los Andes por interconsulta realizada en odontología general debido a hallazgo radiográfico en región posterior mandibular derecha. Paciente relató que

hace 20 años atrás aproximadamente presentaba lesión de similares características el cual fue diagnosticado como queratoquiste odontogénico y tratado mediante marsupialización. No se pesquisó alteraciones extraorales. Al examen clínico intraoral se pesquisó lesión de aspecto nodular en relación a conducto parotídeo izquierdo, de 1 centímetro de diámetro, consistencia firme, base sésil, cubierto por mucosa de aspecto normal, asintomático. Mucosa relacionada a región mandibular derecha no presenta alteraciones, se pesquisa abombamiento óseo a la palpación del reborde óseo. En la radiografía panorámica se observó lesión radiolúcida de aspecto ovalado, unilocular y corticales bien delimitadas ubicadas en rama mandibular, además, se observó lesión de similares características, ubicada en región apical de diente 4.7 (Fig. 1). Para obtener mayor información de las entidades se solicita tomografía computarizada de haz cónico, donde se observó las dimensiones reales en sentido antero-posterior y corono-caudal de ambas lesiones y la estrecha relación de las mismas respecto el canal mandibular inferior (Fig. 2).



Fig.1. Radiografía Panorámica inicial. Lesión radiolúcida de aspecto ovalado, unilocular y límites netos corticalizados ubicada en rama mandibular derecha. Lesión radiolúcida de aspecto redondeado, unilocular y límites netos corticalizados ubicado en región periapical de diente 4.7.

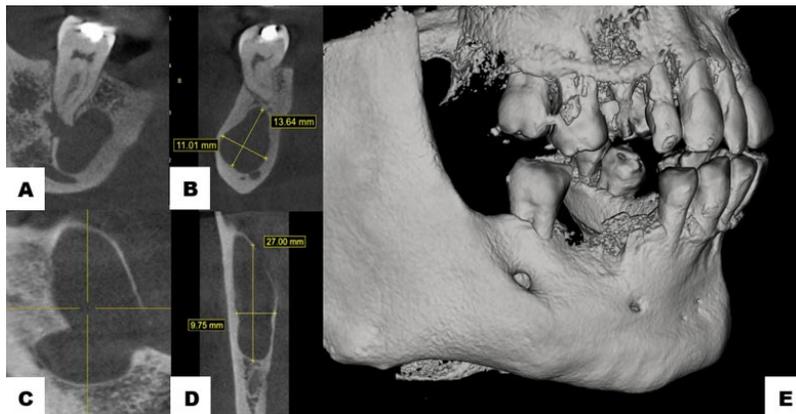


Fig.2. Tomografía computarizada de haz cónico preoperatorio. A) Se observa comunicación entre región periapical de diente 4.7 y lesión radiolúcida. B) Dimensiones a escala de lesión periapical, además, se observa estrecha relación con canal mandibular inferior sin ocasionar perforación. C) Lesión ubicada en rama mandibular, de aspecto radiolúcido y forma ovalada. D) Dimensiones a escala de lesión en rama mandibular. E) Visión lateral derecha de tejido óseo. Se pesquisa perforación de cortical vestibular en relación a lesión periapical de diente 4.7. Cortical ósea relacionada a lesión ubicada en rama mandibular no presenta alteraciones.

En relación a las características clínicas y radiográficas del paciente, las hipótesis diagnósticas fueron: Fibroma irritativo en lesión nodular ubicada en mucosa yugal derecha, queratoquiste odontogénico en lesión ubicada en rama mandibular y quiste apical inflamatorio en lesión relacionada a diente 4.7. En primera instancia se realizó biopsia excisional de lesión ubicada en mucosa yugal y biopsia incisional en conjunto con descompresión de ambas lesiones quísticas durante 3 meses. El análisis histológico de las biopsias realizadas se confirmaron los diagnósticos de fibroma irritativo, queratoquiste odontogénico y quiste apical inflamatorio. El tratamiento definitivo para el queratoquiste odontogénico consistió en enucleación y aplicación de 5-FU tópico, mientras que para el quiste periapical inflamatorio fue mediante exodoncia y enucleación.

El tratamiento quirúrgico definitivo de las lesiones quísticas se realizó en el pabellón central bajo anestesia

general. Se realizó colgajo triangular con descarga distal posterior y exodoncia de diente 4.7 (Fig. 3A). Se realizó enucleación, curetaje y lavado de las cavidades óseas con suero fisiológico. En el lecho quirúrgico relacionado al queratoquiste odontogénico, se aplicó una gasa embebida en 1gr aproximadamente de 5-FU tópico al 5% (Efudix) (Fig. 3B). Finalmente se aplicó membranas de fibrina rica en plaquetas y se reposiciona colgajo con vicryl dejando expuesto 1cm aproximadamente de la gasa con 5-FU para su posterior retiro (Fig. 3C).

El paciente se citó a control 24 horas posterior a la intervención quirúrgica para realizar el retiro de la gasa empaquetada. A la semana postquirúrgica se aprecia una evolución favorable, leve sintomatología dolorosa, apertura bucal sin limitaciones, cicatrización adecuada de los sitios intervenidos, mucosas de coloración normal y ausencia de procesos infecciosos (Fig. 4). El seguimiento

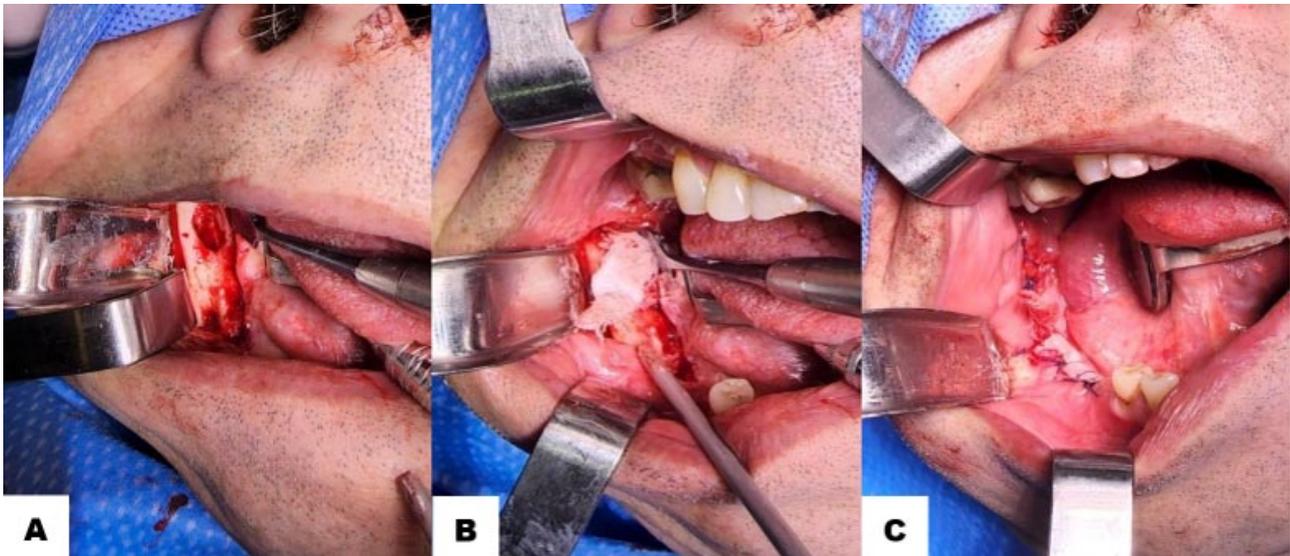


Fig. 3. A) Exposición de lesiones quísticas mediante colgajo triangular. B) Aplicación de gasa embebida en 5-FU tópico al 5% en cavidad ósea posterior a enucleación de queratoquiste odontogénico. C) Exposición de 1cm de gasa aproximadamente posterior a la reposición de colgajo.



Fig. 4. Control de 7 días posterior a intervención quirúrgica. Se observa adecuado proceso de cicatrización de los tejidos, cierre de herida parcial con integridad de bordes mucosos, coloración normal y ausencia de procesos infecciosos.

fue realizado cada 3 meses. Durante los primeros 9 meses se pesquiza disestesia intermitente en tejido cutáneo relacionada a zona de diente 4.7, para la cual se mantuvo una postura expectante. Al año y 2 meses paciente refiere ausencia de disestesia descrita en controles anteriores, además, en la radiografía panorámica de control se observa adecuado proceso de aposición ósea y ausencia de recidivas de ambas lesiones (Fig. 5). Actualmente el paciente sigue en control radiográfico cada 3 meses hasta concluir un periodo de seguimiento de 3 años.



Fig. 5. Radiografía panorámica de control 1 año y 2 meses posterior a intervención quirúrgica. Se observa correcta aposición ósea en relación a cavidades óseas relacionadas al queratoquiste odontogénico y quiste periapical inflamatorio, con densidad ósea aparentemente mayor en relación a la cavidad tratada mediante la aplicación de 5-FU tópico.

## DISCUSIÓN

El QGO es una entidad prevalente en la cavidad bucal y representa el 10 % de todos los quistes maxilares (Soluk-Tekkesin & Wright, 2022). La mayoría son asintomáticas y son detectadas en radiografías panorámicas de rutina mediante una radiolucidez unilocular o multilocular con límites netos corticalizados, ubicadas en región posterior mandibular (Borghesi *et al.*, 2018). En casos de gran tamaño se podría observar reabsorción radicular, expansión de corticales óseas vestibular y lingual y compromiso de canal mandibular inferior, generando manifestaciones clínicas de neuropatías del nervio alveolar inferior (Borghesi *et al.*, 2018; Ac *et al.*, 2023; Berberi *et al.*, 2023). Además, en pacientes con carcinoma nevoide de células basales, también denominado síndrome de Gorlin Goltz, se podría observar la presencia de múltiples QGO que afectan el hueso mandibular, maxilar o ambos (Rao & Taksande, 2022). La disposición histopatológica clásica

de la lesión consiste en un epitelio escamoso paraqueratinizado con 5 a 10 células de espesor, células basales cilíndricas hiper cromáticas de polarización inversa y un tejido conectivo adyacente carente de células inflamatorias (Soluk-Tekkesin & Wright, 2022). En ocasiones se puede observar la presencia de quistes satélites (Jahanshahi *et al.*, 2023).

La planificación del tratamiento quirúrgico se debe realizar en relación a las características clínicas, radiográficas e histológicas de la entidad. Se ha documentado que lesiones relacionadas a parestesias, aspecto multilocular y presencia de quistes satélites en el tejido conectivo, tienen un comportamiento agresivo y mayores tasas de recidiva (Chrcanovic & Gomez, 2017; Jahanshahi *et al.*, 2023). Hasta la fecha, se han propuesto varias alternativas de tratamiento dirigidas al QGO. Generalmente el tratamiento conservador mediante enucleación acompañado de ostectomía periférica, solución de Carnoy, solución de Carnoy modificada, crioterapia o descompresión, son la primera opción de tratamiento sobre la resección quirúrgica, debido al impacto psicológico, funcional y estético asociado a la misma, sin embargo, la tasa de recidiva documentada mediante tratamientos conservadores es poco prometedora. Mediante una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Al-Moraissi (2017) concluyeron que el tratamiento de marsupialización tiene la tasa de recidiva más alta entre los terapias conservadoras, con un porcentaje de 32,3 %, en segundo lugar la enucleación sin terapias coadyuvantes, con una tasa de recidiva del 23,1 %, en tercer lugar, enucleación con ostectomía periférica con un 17,4 %, en cuarto lugar, marsupialización y enucleación con un 14,6 %, en quinto lugar, enucleación y crioterapia con un 14,5 %, en sexto lugar, enucleación con aplicación de solución de Carnoy con un 11,5 % y finalmente la resección quirúrgica con un porcentaje de 8,4 % (Al-Moraissi *et al.*, 2017).

Un estudio similar demuestra mayores tasas de recidivas con el tratamiento de marsupialización y enucleación cuando se utilizan como terapias únicas (Chrcanovic & Gomez, 2017) respaldando los resultados obtenidos por Al-Moraissi (2017). En este informe, el paciente refiere historia previa de queratoquiste hace 20 años aproximadamente en la misma región anatómica donde se encontraba la lesión actual, el cual fue tratado mediante marsupialización, y debido a la alta tasa de recidiva

documentada con dicha técnica quirúrgica, consideramos la lesión actual como un queratoquiste odontogénico recurrente.

Debido a la tasa de éxito cuestionable con los tratamientos conservadores descritos previamente y a la morbilidad generada mediante la resección quirúrgica, se han propuesto alternativas de tratamientos conservadores interesantes cuyo blanco terapéutico se relaciona a la patogénesis molecular del QO. La evidencia actual sugiere que mutaciones en el gen PTCH, el cual codifica la proteína transmembrana PTCH1 es responsable, en parte, del crecimiento y desarrollo de la lesión. PTCH1 es un activador de la vía de señalización SHH, vía relacionada al desarrollo de varios tipos de cáncer (Skoda *et al.*, 2018; Qin *et al.*, 2020). En términos simples, el receptor PTCH1 mutado mantiene la vía de señalización SHH constantemente activada, lo que permite la fosforilación intracelular de la proteína Smoothed (SMO). El SMO fosforilado se transloca hacia el cilio primario de la membrana citoplasmática por medio de vesículas intracelulares e inhibe la fosforilación de la proteína oncogen asociado a glioma la cual se encuentra unida al supresor de homólogo fusionado (SUFU), formando un complejo proteico (Sigafos *et al.*, 2021). Glioma se desprende de SUFU, se transloca al núcleo celular y permite la transcripción de genes específicos cuya función es la proliferación celular e inhibir la apoptosis. (Kaczmarzyk *et al.*, 2018; Skoda *et al.*, 2018; Qin *et al.*, 2020; Sigafos *et al.*, 2021). Se ha documentado que la aplicación de 5-FU tópico ha demostrado excelentes resultados como tratamiento para el carcinoma de células basales, cuya patogénesis molecular se relaciona a la activación de la vía de señalización SHH (Qu *et al.*, 2015), similar a lo que ocurre en el QO.

El 5-FU es un compuesto aromático heterocíclico análogo del uracilo, cuyo mecanismo de acción consiste en alterar la síntesis del ADN y ARN a través de sus metabolitos activos, ocasionando citotoxicidad y apoptosis celular (Zhang *et al.*, 2008), acción contraria a lo que ocurre mediante la activación de la vía de señalización SHH. Ledderhof (2017) demuestran que la enucleación quirúrgica y aplicación de 5-FU tópico al 5 % mediante una gasa empaquetada durante 24 horas tiene mejores resultados postquirúrgicos y nula recidiva en comparación con la enucleación y solución de carnoy modificada. Ac-

tualmente se ha demostrado que la aplicación de 5-FU tópico al 5 % posterior a la enucleación quirúrgica es el tratamiento con menor tasa de recidiva, con un porcentaje aproximado del 1 % (Al-Moraissi *et al.*, 2023). En el caso clínico documentado se realizó el tratamiento de enucleación y aplicación de 5-FU tópico al 5 % debido a la historia de recurrencia previa. Hasta la fecha el paciente tiene una evolución favorable donde no se han observado recidivas de la lesión. Los controles radiográficos se realizan cada 3 meses y concretado un periodo de seguimiento de 3 años, se planificará alternativas de tratamiento para rehabilitar y entregar función masticatoria.

## CONCLUSIÓN

En la actualidad existen numerosas técnicas para el tratamiento del queratoquiste odontogénico. La mayoría de los casos se decide realizar técnicas conservadoras como primera opción y evitar la resección quirúrgica debido al impacto psicológico posterior al tratamiento, sin embargo, la tasa de recidiva mediante técnicas conservadoras es elevada. La aplicación de 5-FU tópico como coadyuvante al tratamiento de enucleación es una opción a considerar debido a su mecanismo de acción, fácil de utilizar, económico y escasa recurrencia.

**Contribuciones de los autores:** Alan Polanco: Contribuciones: Escritura - Revisión y edición. Redacción: preparación del borrador original. Metodología. Administración de proyecto. Carlos Arroyo: Edición, redacción. José Hidalgo: Edición, redacción. Alejandro Rivera: Edición, redacción.

**Conflicto de Interés:** No existen conflictos de intereses en la publicación de este trabajo.

**Fuente de financiamiento:** La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

**Aprobación ética:** Se obtuvo el consentimiento informado del sujeto involucrados en el estudio. Los pacientes fueron debidamente informados sobre la información utilizada.

**POLANCO A, ARROYO C, HIDALGO J, RIVERA A.** Conservative treatment of recurrent odontogenic keratocyst using enucleation and topical 5-fluorouracil: A case report. *Craniofac Res.* 2024; 3(1):48-53.

**ABSTRACT:** Odontogenic keratocyst is a generally asymptomatic intraosseous lesion, commonly located in the posterior mandibular region. It is the third most prevalent cyst in the oral cavity and the most studied currently due to its aggressive behavior and high recurrence rate. To reduce the rate of lesion recurrence, the use of topical 5-fluorouracil has been proposed as an alternative adjuvant treatment to enucleation due to the success rate demonstrated in basal cell carcinomas, an entity whose molecular pathogenesis is similar to that of odontogenic keratocyst. The case of a 54-year-old patient with an intraosseous lesion located in the right mandibular ramus is presented, which was diagnosed as a recurrent odontogenic keratocyst and whose treatment was through surgical enucleation and application of topical 5-fluorouracil 5% to through packed gauze for 24 hours. There has been no recurrence of the lesion after 14 months of follow-up.

**KEY WORDS:** Treatment, odontogenic Keratocyst, topical 5-fluorouracil.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ac V, Parihar A, Saxena A. An insight into the effect of odontogenic keratocysts on surrounding structures: Cone beam computed tomography-based analysis of cases. *Cureus.* 2023; 15(6):40488. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.40488>
- Al-Moraissi E A, Dahan AA, Alwadeai MS, Oginni FO, Al-Jamali JM, Alkhatari AS, Al-Tairi NH, Almaweri AA, Al-Sanabani JS. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Maxillofac Surg.* 2017; 45(1):131-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.10.013>
- Al-Moraissi EA, Kaur A, Gomez RS, Ellis E 3rd. Effectiveness of different treatments for odontogenic keratocyst: a network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2023; 52(1):32-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2022.09.004>
- Berberi A, Aoun G, Hjejij B, Hosn MA. Combined conservative treatment of a recurrent mandibular keratocyst by enucleation, diode laser, 5-Fluorouracil and dental implants: a case report with 18 years-follow up. *Med Pharm Rep.* 2023; 96(1):106-10. <http://dx.doi.org/10.1016/10.15386/mpr-2067>
- Boffano P, Cavarra F, Agnone AM, Brucoli M, Ruslin M, Forouzanfar T, Ridwan-Pramana A, Rodríguez-Santamarta T, de Vicente JC, Starch-Jensen T, Pechalova P, Pavlov N, Doykova I, Gospodinov D, Konstantinovic VS, Jovanovic M, Barrabé A, Louvrier A, Meyer C, Tamme T, Rocchetti V. The epidemiology and management of odontogenic keratocysts (OKCs): A European multicenter study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2022; 50(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2021.09.022>
- Borghesi A, Nardi C, Giannitto C, Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo F, Preda L. Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. Insights into imaging, 2018; 9(5):883-97. <http://dx.doi.org/10.1007/s13244-018-0644-z>
- Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1976; 42(1):54-72. [http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220\(76\)90031-1](http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(76)90031-1)
- Chrcanovic BR, Gomez RS. Recurrence probability for keratocystic odontogenic tumors: An analysis of 6427 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017; 45(2):244-251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.11.010>
- Hjorting-Hansen E, Andreasen JO, Robinson LH. A study of odontogenic cysts, with special reference to location of keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1969; 7(1):15-23. [http://dx.doi.org/10.1016/s0007-117x\(69\)80056-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0007-117x(69)80056-9)
- Jahanshahi GR, Keshani F, Mirkazemi Z, Mirkazemi H. Evaluating histopathological factors of predicting the recurrence rate of odontogenic keratocyst. *Dent Res J.* 2023; 20:12. PMID: 36820134
- Jones AV, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35(8):500-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00455.x>
- Kaczmarzyk T, Kisielowski K, Koszowski R., Rynkiewicz M, Gawe?ek E, Babiuch K, Bednarczyk A, Drozdowska B. Investigation of clinicopathological parameters and expression of COX-2, bcl-2, p53 and p53 in primary and recurrent sporadic odontogenic keratocysts. *Clin oral investing.* 2018; 22(9):3097-106. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-018-2400-7>
- Ledderhof NJ, Caminiti MF, Bradley G, Lam DK. Topical 5-Fluorouracil is a Novel Targeted Therapy for the Keratocystic Odontogenic Tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75(3):514-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.039>
- Qin Y, Jiang M, Tuerxung N, Wang H, Zhao F, Zhen Y, Hao J. Sonic hedgehog signaling pathway in Myelodysplastic Syndrome: Abnormal activation and jervine intervention. *Gene.* 2020; 754:144881. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2020.144881>
- Qu J, Yu F, Hong Y, Guo Y, Sun L, Li X, Zhang J, Zhang H, Shi R, Chen F, Li T. Underestimated PTCH1 mutation rate in sporadic keratocystic odontogenic tumors. *Oral oncology.* 2015; 51(1):40-5. <http://dx.doi.org/j.oraloncology.2014.09.016>
- Rajendra Santosh AB. Odontogenic Cysts. *Dent Clin N Am.* 2020; 64(1):105-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.002>
- Rao AR, Taksande, A. A case of Gorlin-Goltz syndrome presented with multiple odontogenic keratocysts in the jaw without skin manifestation. *Cureus.* 2022; 14(5):24666. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.24666>
- Roman CR, Faur CI, Bot,an E, Ghiurca RS, Moldovan MA. Odontogenic keratocyst: The dos and don'ts in a clinical case scenario. *Am J case rep.* 2022; 23:936641. <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.936641>
- Sánchez-Burgos R, González-Martín-Moro J, Pérez-Fernández E, Burgueño-García M. Clinical, radiological and therapeutic features of keratocystic odontogenic tumours: a study over a decade. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6(3):259-64. <http://dx.doi.org/10.4317/jced.51408>
- Sigafoos AN, Paradise BD, Fernandez-Zapico ME. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease. *Cancers.* 2021; 13(14):3410. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13143410>
- Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serma L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18(1):8-20. <http://dx.doi.org/10.17305/bjms.2018.2756>
- Suluk-Tekkesin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of odontogenic lesions: A summary of the changes of the 2022 (5th). *Turk Patoloji Dergisi.* 2022; 38(2):168-84. PMID: 35578902
- Stoelinga PJ. Studies on the dental lamina as related to its role in the etiology of cysts and tumors. *J Oral pathol.* 1976; 5(2):65-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.1976.tb01868.x>
- Zhang N, Yin Y, Xu SJ, Chen WS. 5-Fluorouracil: mechanisms of resistance and reversal strategies. *Molecules.* 2008; 13(8):1551-69. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules13081551>