

# Sažetak izmjena u klasifikaciji odontogenih lezija

Lucija Kuterovac, dr. med. dent.<sup>1</sup>  
 izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić<sup>2</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2021./2022.

[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava

## Uvod

Odontogeni tumori čine malu i vrlo heterogenu skupinu lezija koje potječu iz mezenhimalnih i/ili epitelnih odontogenih tkiva. Mogu se pojaviti u različitim formama – od jednostavnih hamartoma, preko benignih neoplastičnih promjena, sve do zloćudnih tumora s raznolikim i nepredvidivim ponašanjem, histologijom, pa i različitom distribucijom (1). Mnogi odontogeni tumori dijele slične kliničko-patološke karakteristike koje zahtijevaju pažljivo postavljanje dijagnoze kako bi se uspostavio pravilan modalitet liječenja, ali i prognoza (2).

Lezije odontogenog porijekla godinama su predstavljale kako kliničke, tako i radiološke i histopatološke izazove (3). Kako bi se osiguralo bolje razumijevanje lezija odontogenog porijekla, stvorila se potreba za klasifikacijom istih. Klasifikacija podrazumijeva proces grupiranja sličnih entiteta u jednu kategoriju radi lakšeg razumijevanja, stoga mora biti jednostavna, sveobuhvatna i univerzalno prihvaćena (4). Da bi takve klasifikacije ušle u svakodnevnu kliničku praksu, važno je da su dostupne i lako shvatljive svim kliničarima (5).

## Povijesni pregled

Prvi zapisi o klasifikaciji odontogenih lezija sežu još iz 1862. godine kada je francuski liječnik Paul Broca predložio klasificiranje odontogenih lezija prema stadiju razvoja zuba u kojemu je

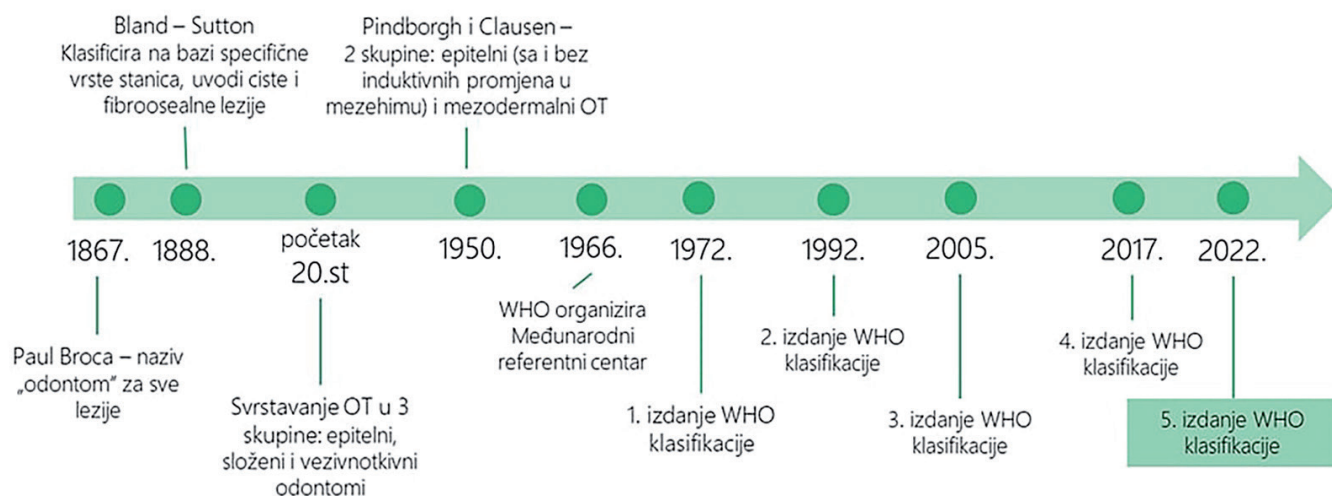
abnormalni rast započeo, a za sve tumore upotrijebio je pojam „odontom“ (6,7). Sredinom 20. stoljeća Pindborgh i Clausen predložili su da recipročna epitelno-mezenhimalna interakcija, koja postoji u normalnoj odontogenezi, može vrlo dobro objasniti neke od staničnih promjena koje se događaju u patogenezi tumora. Na temelju toga istoimeni autori iznijeli su novi prijedlog za klasifikaciju odontogenih tumora na epitelne i mezodermalne tumore. Ovakav vrlo brz razvoj događaja svojevremeno je omogućio da Svjetska zdravstvena organizacija 1966. osnuje Međunarodni referentni centar čija je svrha bila razviti histološke definicije tipova tumora i olakšati usvajanje jedinstvene nomenklature (7).

Tek je 1971. pod okriljem Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), dugogodišnji napor rezultirao prvim sporazumom o taksonomiji odontogenih lezija, a to je označilo početak ere prilično velikog interesa za proučavanje ovog područja oralne patologije (6).

Postoje pojedini entiteti koji su niz godina bili u centru pažnje brojnih znanstvenika – što zbog svoje kompleksnosti i raznolikosti, a što zbog nedostatne dokumentacije, zbog čega su često bivali reklasificirani iz jedne skupine u drugu.

Odontogena keratocista (OKC) jedan je od takvih entiteta. Godine 1992. WHO prvi put uvodi pojam „odontogena keratocista“ kao sinonim za

„primordijalnu cistu“. Međutim, 2005. s obzirom na visok rizik od recidiva, agresivan klinički tijek, pojavu satelitskih cista, mutacije u tumor supresorskom genu (PTCH1) te pojave u sklopu Gorlin-Goltz sindroma, WHO je reklasificirao ovu patologiju u benigni keratocistični odontogeni tumor. Već 2017., kao rezultat pojave novih dokaza o morfogenezi i ponašanju OKC-a, došlo je do njihove ponovne reklasifikacije u kategoriju odontogenih cista. Primjere, Speight i sur. (8) u istraživanjima navode kako mutacija PTCH1 gena nije specifična za OKC, a može se pronaći i u drugim neneoplastičnim lezijama, uključujući i folikularnu cistu. Ovisno o tome je li lezija sporadična ili povezana s Gorlin-Goltzovim sindromom, promjene PTCH1 opažene su u 30 – 85 % OKC-a, s preferencijom u sindromskim oblicima. Također je utvrđeno da OKC imaju tendenciju povlačenja nakon dekompresije ili marsupijalizacije te da epitel ciste spontano prelazi u normalni oralni epitel, što svakako nije kompatibilno s neoplastičnim procesom (9). Stoga je, zbog nedostatka dokaza da se gore navedena patologija kategorizira kao neoplastična lezija, odontogena keratocista od 2017. pa do danas zadržana u kategoriji razvojnih cista. Navedene promjene u nomenklaturi utjecale su na strategiju liječenja OKC-a, iako niti autori klasifikacije iz 2022., kao i autori iz 2017., nisu donijeli jedinstveni konsen-



Slika 1. Vremenski prikaz promjena u klasifikaciji odontogenih lezija

zus oko smjernica za liječenje OKC-a.

Iz kategorizacije ameloblastoma u 2017. i 2022. pojmovi „solidni/multicistični“ zamijenjeni su pojmom „konvencionalni“, jer svi pokazuju određeni stupanj cistične degeneracije pa je taj naziv irelevantan. Također, nekadašnji dezmodoplastični ameloblastom izbačen je iz klasifikacije te se danas, kao i folikularni, pleksiformni i ostali, smatra samo histološkom varijantom identičnom konvencionalnom ameloblastomu (8). Tako se ameloblastom u najnovijoj klasifikaciji iz 2022. godine dijeli u 5 tipova: konvencionalni, ekstraosalni/periferni, unicistični, metastazirajući i adenoidni ameloblastom.

Adenoidni ameloblastom jedini je novi entitet uvršten u klasifikaciju 2022. godine i predstavlja najznačajniju izmjenu u tom izdanju. To je hibridni odontogeni tumor koji pokazuje histopatološke karakteristike i ameloblastoma, i adenomatoidnog odontogenog tumora (AOT). Da bi se lezija definirala kao adenoidni ameloblastom, ona mora uključivati prisutnost: bilo kojeg histopatološkog podtipa ameloblastoma, barem jednu od značajki AOT-a npr. strukture nalik na duktuse, i mora sadržavati dentinoid u zreloj fibroznoj stromi (10). Nedostatak BRAF reaktiv-

nosti karakteristične za ameloblastom i pronalazak nuklearnog beta katenina u najnovijem izdanju dovodi u pitanje povezanost adenoidnog ameloblastoma s konvencionalnim i nalaže daljnja istraživanja (9).

Unicistični ameloblastom kao podvrsta ameloblastoma postoji već duže vrijeme, kao i njegovi podtipovi – luminalni, intraluminalni i muralni. Luminalni i intraluminalni nikada nisu bili kontroverzni i dobro su proučeni. Luminalni tip je u biti jednostavna cista obavijena ameloblastoznim epitelom, dok je kod intraluminalnog još prisutna i proliferacija istog u lumen cistične šupljine. Oba su povezana s dobrom prognozom i jednostavnom konzervativnom kirurškom terapijom. Problem je oduvijek predstavljao treći, muralni tip. Pokazalo se da muralna proliferacija povećava stopu recidiva kao kod konvencionalnog ameloblastoma, dok su luminalna i intraluminalna varijanta pokazale stopu recidiva ispod 10 %. Posljedično tome, WHO klasifikacija iz 2017. preporučuje da se muralni tip UAM smatra jednakovrijednim konvencionalnom ameloblastomu zbog vrlo visoke stope recidiva, a rasprave o tome treba li se muralni tip klasificirati kao varijanta unicističnog ameloblastoma ili kao konvencionalni

ameloblastom protežu su se i u najnovijem izdanju klasifikacije, iako je i dalje odlučeno da će ostati podtipom UAM-a (8, 11).

Metastaze su obično znak za razlikovanje benignih od malignih tumora. Međutim, neke se bolesti, kao što je i metastazirajući ameloblastom, nazivaju benignim histopatološkim entitetima s pojavom metastaza. Još od 2017. pa do danas je metastazirajući ameloblastom svrstan među podtipove ameloblastoma u kategoriji benignih odontogenih tumora, a važna je činjenica da niti primarna lezija, niti metastaza ne pokazuju znakove atipije (12).


Tako je i adenomatoidni odontogeni tumor dugi niz godina bivao reklasificiran iz skupine mješovitih odontogenih tumora u epitelne i obrnuto, a danas je zadržan u kategoriji odontogenih tumora epitelnog porijekla. AOT je oduvijek stvarao poteškoće prilikom klasifikacije tumora prema njihovu razvojnom histogenetskom porijeklu. Jer, iako se radi o primarno epitelnom tumoru, AOT sadrži manje ili više kalcificiranog matriksa (dentoida ili cementoida) koji zasigurno nije produkt odontogenog epitela (5). Neki autori AOT smatraju pravom benignom, neagresivnom novotvorinom, dok je drugi i dalje smatraju

hamartomom. Ograničena veličina, pojava u ranoj dobi i nepostojanje recidiva čak i nakon nepotpunog uklanjanja ide u korist tome da se AOT definira kao hamartom. Međutim, znanstvenici koji AOT smatraju neagresivnim benignim neoplazmama tvrde da je ograničena veličina AOT-a u većini slučajeva posljedica njihova ranog otkrivanja i uklanjanja prije nego što postignu klinički uočljivu veličinu (13). U novijoj prošlosti neki

su je autori radije nazivali cistom jer su histopatološkim pregledom nalazili cistični lumen, epitelnu ovojniciu i vezivno-tkivnu kapsulu. Je li AOT zaista cista, tumor ili hamartom još uvijek ostaje predmet rasprave za iduće izdanje WHO klasifikacije (11).

### Zaključak

Klasifikacija iz 2017. godine svakako je donijela puno više noviteta i izmjena nego najnovija WHO klasifikacija odon-

togenih lezija iz 2022., koja je na temelju opsežne literature i brojnih znanstvenih i stručnih radova unijela ponajviše neke nove molekularne i genetičke spoznaje. Iako ni trenutna klasifikacija vjerojatno nije idealna, najnovije izdanje iz 2022. zasigurno nije i kraj nomenklature ili klasifikacije odontogenih lezija, a čini se da je rješenje nekih nedoumica i problema klasifikacije pojedinih lezija ostalo prepušteno sljedećem izdanju. 

## LITERATURA

1. Chrysomali E, Leventis M, Titsinides S, Kyriakopoulos V, Sklavounou A. Odontogenic tumors. *J Craniofac Surg.* 2013;24(5):1521–5.
2. Nalabolu GRK, Mohiddin A, Hiremath SKS, Manyam R. Epidemiological study of odontogenic tumours: An institutional experience. *J Infect Public Health.* 2017;10(3):324–30.
3. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A Commentary on the Second Edition. *Cancer.* 1992;70(12):2988–94.
4. Sivapathasundharam B, Biswas PG, Preethy S. The World Health Organization classification of odontogenic and maxillofacial bone tumors: An appraisal. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(2):178–86.

5. Wright JM, Odell EW, Speight PM, Takata T. Odontogenic Tumors, WHO 2005: Where Do We Go from Here? *Head Neck Pathol.* 2014;8(4):373–82.
6. Philipsen HP, Reichart PA. Revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumours. A suggestion. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(5):253–8.
7. Philipsen HP, Reichart PA. Classification of odontogenic tumours. A historical review. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(9):525–9.
8. Speight PM, Takata T. 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.* 2018;472(3):331–9.
9. Soluk-Tekkeşin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2022 (5th) Edition. *Turk J*

10. Jayasooriya PR, Abeyasinghe WAM, Liyanage RLP. Diagnostic Enigma of Adenoid Ameloblastoma: Literature Review Based Evidence to Consider It as a New Sub Type of Ameloblastoma. *Head Neck Pathol.* 2022;16(2):538–9.
11. Soluk-Tekkeşin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2017 (4th) Edition. *Turk J Pathol.* 2018;34(1):1–18.
12. Yang X, Zhou K, Tao Y, Ge S, Shang W, Song K. Treatment efficacy and prognosis of pulmonary metastasizing ameloblastoma: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;51(5):579–90.
13. Siwach P, Joy T, Tupkari J, Thakur A. Controversies in Odontogenic Tumours: Review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2017;17(3):268–76.