



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**FRECUENCIA DE AMELOBLASTOMAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA
DURANTE UN PERIODO DE 26 AÑOS**

TESIS DE POSGRADO

**Para obtener el Diploma de Especialista en:
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

JENIFFER CALDERÓN NEVILLE

Médico Residente de Patología Pediátrica

TUTOR

DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES

Jefe del Servicio de Anatomía Patológica UMAE

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Profesor Titular del Curso de Especialización en Patología Pediátrica

ASESOR METODOLÓGICO

DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS

Investigador Clínico Asociado D

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

COLABORADOR

DR. FERNANDO PADILLA SANTAMARIA

Servicio social en investigación

Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco

CDMX, FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen

Introducción: Los ameloblastomas son neoplasias odontogénicas benignas intraóseas de crecimiento progresivo, expansivas, recurrentes localmente y deformante, con incidencia de 0.5/1,000,000 de habitantes, distribución geográfica e índice de recurrencia variables (9.4-88.2% y 8.3-21% respectivamente), sin predilección de género. El pico de incidencia es entre la cuarta y quinta década de vida, los pediátricos representando sólo el 10-15% de estos. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de los ameloblastomas entre los tumores odontogénicos, describir las variantes histopatológicas de estos y sus subtipos clínico-imagenológicos en una población pediátrica en un periodo de 26 años (Enero de 1992 a Diciembre de 2018) por parte del Servicio de Patología Pediátrica en la UMAE de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Metodología:** Fue un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo; se escogió a los pacientes con diagnóstico histopatológico de ameloblastoma, con material histopatológico valorable del espécimen quirúrgico archivado; se realizó por censos consecutivos, del 1 de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2018, en el servicio de Patología Pediátrica de la UMAE PEDIATRÍA del CMNSXXI del IMSS. **Resultados:** Los ameloblastomas correspondieron al 9% (n=10) de los tumores odontogénicos (n=110 casos); sin predilección de género; pico de incidencia de 14 a 16 años; la mitad se localizó en región mandibular derecha, el resto en mandíbula izquierda, maxilar derecho y dos no especificado. La enucleación se realizó en el 50% de los casos, del resto hubo una resección amplia y una biopsia por aguja fina; la mayoría correspondieron al subtipo uniuístico; la variante histológica folicular se observó en el 50%, plexiformes, mixtos y un desmoplásico; recurrieron 4 (mediana de 24 meses entre el tumor primario y la recurrencia). **Conclusiones:** Existen pocos estudios mexicanos de ameloblastomas en edad pediátrica, además de ser una base sólida para estudios posteriores (inmunohistoquímica y moleculares) que sirvan como guía terapéutica por su agresividad, recurrencias y deformidad que generan.

ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES_____	4
II.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN_____	10
III.	JUSTIFICACIÓN_____	10
IV.	OBJETIVOS_____	10
V.	METODOLOGÍA_____	11
VI.	FACTIBILIDAD_____	13
VII.	CUADRO DE VARIABLES_____	14
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS_____	15
IX.	RESULTADOS_____	16
X.	DISCUSIÓN_____	22
XI.	CONCLUSIONES_____	24
XII.	HOJA DE TOMA DE DATOS POR CASO_____	26
XIII.	BIBLIOGRAFÍA_____	27

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

Los ameloblastomas son neoplasias odontogénicas generalmente benignas intraóseas de crecimiento progresivo, expansivas, recurrentes localmente, y por su localización habitual mandibular pueden producir deformidad facial. ¹⁻⁴ Fue descrito por primera vez por Broca en 1868 como un adamantioma, posteriormente fue retomado por Churchill en 1934. ⁵

La incidencia estimada anual de 0.5 casos por millón de población, teniendo una distribución geográfica variable, que se refiere del 9.4% hasta el 88.2% en la literatura mundial, con índice de recurrencia variable del 8.3% hasta 21%. ^{1,6} Los tumores odontogénicos y óseos maxilofaciales forman parte del 1% de todos los tumores sólidos y quísticos localizados en mandíbula, los ameloblastomas son los segundos tumores más comunes después del odontoma, con frecuencia del 10% de los tumores odontogénicos, pero se han reportado hasta 18% en países de África y Asia. ^{1,2,3,7} El pico de incidencia es entre la cuarta y quinta década de vida, con intervalo de edad de 8 a 92 años, sin predilección de género. ^{1,7}

Tiene un alto índice de recurrencia del 50 al 80% con tratamiento conservador, requiriéndose cirugía radical en algunas de sus variantes resultado en una alta mortalidad. Los ameloblastomas pueden presentar características histológicas malignas, o sufrir transformación maligna, además de que en raras ocasiones presenta metástasis. ⁸⁻⁹

Los ameloblastomas se localizan habitualmente en la mandíbula (80 a 85% de los casos), en la región posterior, seguido de mandíbula anterior, maxilar posterior y maxilar anterior. ^{1,3} Existen otras localizaciones menos comunes como la extraósea y la periférica. Se originan del epitelio involucrado en la formación del diente: del órgano de cementación, de los restos de Malassez epiteliales y de la superficie de los quistes odontogénicos. ²⁻³ En cuanto a su origen de la lámina dentaria, se ha demostrado por la presencia de marcadores de epitelio dentario primitivo. ¹

Al inicio se presenta como un tumor expansivo de lento crecimiento, el cual posteriormente se puede acelerar. Las complicaciones incluyen pérdida de dientes, maloclusión, parestesia, dolor, invasión de tejidos blandos, deformidad facial y obstrucción de la vía aérea. ¹

En los estudios de imagen se presenta como una lesión multiloculada radiolúcida con imagen en pompas de jabón o en panal de abeja, puede ser unilocular (variante rara) o mixto. La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud, los divide en cuatro subtipos según su presentación clínico-imagenológica: sólido/multiquístico, extraóseo/periférico, desmoplásico y uniquístico. ^{1, 3, 5, 7}

Subtipo sólido/multiquístico: Es el subtipo más común de ameloblastoma (aproximadamente el 80% de los casos) y tiene predilección por la zona posterior de la mandíbula, principalmente en el cuerpo, el ángulo y la rama mandibular. ¹⁰

Subtipo extraóseo / variante periférica: Es un tumor benigno el cual se presenta en los tejidos blandos de la encía o en los alveolos dentarios con características microscópicas de ameloblastoma. Es de 1 a 10% de los ameloblastomas, la media de edad es de 50 a 54 años, no dolorosa, sésil, exofítica, superficie delicada a papilar/granular. Su media de tamaño es de 1.5 cm. La mucosa puede verse normal a rojo oscuro. ¹

Subtipo uniquístico: En 1977, Robinson y Martínez describieron por primera vez el ameloblastoma uniquístico. ^{2, 11} Posteriormente Ackerman y cols. lo clasificaron en tres grupos: 1) simple o tipo luminal; 2) intraluminal; 3) mural o intramural. Este subtipo comúnmente se localiza en la mandíbula, y por lo general en los estudios de imagen muestra una conformación unilocular y presentación a menor edad. ² Existe inconsistencia en la literatura en cuanto a las características clínicas, imagenológicas e histopatológicas. Anne-Frédérique y cols. en el 2016 realizó un estudio retrospectivo con pacientes del Hospital General de Massachusetts, EUA, con ameloblastomas uniquísticos, los compararon con los del estudio previo de Robinson y Martínez, sin encontrar diferencias estadísticas significativas en la clínica, variantes histológicas y tipo de tratamiento. Referente al periodo libre de

enfermedad, hubo diferencia entre sus pacientes (enucleados [7.37%] y resecados [2.63%] y los de Robinson y Martínez (enucleación [100%]), con mayor tiempo libre de enfermedad. ¹¹ Seintou y cols. realizaron una revisión sistemática de la literatura (un total de 25 artículos que describen 51 casos de esta variante), concluyeron que el tratamiento únicamente con enucleación, tiene un mayor riesgo de recurrencia, sin embargo esta variante tiene comportamiento menos agresivo que el plexiforme y el mural. ²

Subtipo desmoplásico: Este subtipo de ameloblastoma tiene predilección por la región anterior de los maxilares. En los estudios de imagen puede tener una apariencia mixta (radiolúcida y radioopaca), semejando a las lesiones fibroósas. Por lo general corresponde a la variante histológica del mismo nombre. ¹

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente son lesiones variables de sólidas a quísticas. ¹ Diversas variantes histológicas de ameloblastoma han sido descritas, la más común es la folicular (64.9%), seguida de la plexiforme (13.0%), desmoplásica (5.2%) y acantomatosa (3.9%), granular, basaloide, metastatizante o maligna y carcinoma ameloblástico. ^{1, 2, 3, 5, 12-14}

Variante folicular: semeja el componente epitelial del órgano de cementación entremezclado con estroma fibroso, las células periféricas son columnares a cuboidales con núcleo hipercromático y patrón de empalizada con polaridad reversa. El centro tiene una estructura laxa de células anguladas. ^{1, 12-13}

Variante plexiforme: compuesta por líneas anastomozantes de epitelio ameloblastomatoso con escaso retículo estrellado y degeneración quística estromal. ¹

Variante desmoplásica: Presenta células periféricas planas a cuboidales con una zona central de células fusiformes con colágeno denso, algunos presentan metaplasia ósea. ¹

Variante acantomatoso: Muestra características histológicas de ameloblastoma, pero con células escamosas bien diferenciadas centrales con formación de queratina. ⁵

Variante granular: conforma el 1 a 5% de los ameloblastomas. Krompcher en 1918 fue el primero que describió el cambio de células granulares eosinófilas y grandes en los ameloblastomas y las nombró células pseudoxantomatosas. Éstas se forman por la transformación de las células epiteliales neoplásicas. Generalmente estas células forman parte central del tumor, de las islas y cordones epiteliales en la periferia de esta islas se observan células columnares altas no granulares. ¹⁵

Variante basaloide: Es una variante rara de ameloblastoma, con pocos casos reportados. Histológicamente está compuesto por células más primitivas con palizada periférica menos evidente. Tiene una apariencia parecida al carcinoma y al adenoma de células basales. El pronóstico de esta variante aún es desconocida por su poca prevalencia. ¹⁶

Variante metastatizante / Maligno: Esta variante de ameloblastoma metastatiza, aunque tiene apariencia histológica benigna. En EUA, la incidencia anual es de 1.79 casos por 10 millones de habitantes y aumenta con la edad. La localización habitual del tumor primario es la mandíbula y presenta una variante sólida/multiquística. La localización más común de las metástasis es el pulmón, seguido de ganglio linfático y hueso. La supervivencia a 5 años es del 70%, pero depende de la localización de las metástasis y su accesibilidad quirúrgica. ¹

Carcinoma ameloblástico: Se define de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud como un tumor que presenta morfología de ameloblastoma con atipia, aumento de mitosis y pleomorfismo, sin importar la presencia o ausencia de metástasis. Se clasifica como primario o secundario, dependiendo de su formación de novo o su origen en un ameloblastoma previo. Su presentación en pacientes pediátricos es excepcional, la media de edad al diagnóstico es de 30 años. Sozzi y cols. realizaron una revisión de estos en un periodo de 80 años (1932 a 2012) y sólo

encontraron 18 casos en edad pediátrica. Las metástasis son vía hematógica y linfática y el órgano más común de éstas es el pulmón. ¹⁴

Según la Organización Mundial de la Salud, las diferentes variantes histológicas no confieren valor pronóstico o predictivo. ¹

El tratamiento actual es la escisión quirúrgica amplia, la cual incluye márgenes óseos, debido al alto rango de recurrencias en las cirugías conservadoras. ^{1,6} Zhang y cols. en el 2009 revisaron los datos clinicopatológicos de niños y adolescentes con diagnóstico de ameloblastoma, con intervalo de edad de los 9 a 18 años, en un periodo de 16 años. Llegaron a la conclusión que el subtipo sólido/multiquístico requiere tratamiento con cirugía radical, debido a su mayor riesgo de recurrencia, mientras que el unquístico puede tratarse de manera conservadora. ⁷ Existe un riesgo de recurrencia posterior a 5 años de la escisión inicial del 50%. ¹

El uso de quimioterápicos puede ser útil en el tratamiento de ameloblastomas que requieran una resección amplia con posterior reconstrucción mayor, con el fin de disminuir el tamaño tumoral antes de la cirugía. ¹

El 90% de los ameloblastomas cuentan con mutaciones de genes de la vía MAPK, siendo la más común de éstas la BRAFV600E, aunque existen otras mutaciones no pertenecientes a la vía MAPK, la vía de Sonic Hedgehog, la vía de WNT, la vía de PI3K/Akt/mTor, y los factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos. ^{1, 3, 6, 17-18} En los otros estudios realizados se han demostrado la presencia de otras variantes del gen RAF, pero aún su significancia clínica y categórica es desconocida. ^{3, 19-20}

Se sabe que la mutación BRAFV600E es un oncogén blanco para el fármaco antineoplásico dabrafenib, el cual se ha utilizado en conjunto con un inhibidor de la MEK en un paciente con ameloblastoma en estadio clínico 4, con buenos resultados. ²¹ También ha propuesto un tratamiento génico con base en la mutación BRAF, la mutación BRAFV600E conlleva a la activación de la vía MAPK/ERK, ha habido casos exitosos de tratamiento con inhibidores de éstas, en ameloblastomas

agresivos y malignos con BRAFV600E mutado. ^{1, 15, 17, 22-24} Así mismo se ha observado in vitro, que las células neoplásicas del ameloblastomas son sensibles a los fármacos relacionados con el EGFR. ¹⁷

Se han encontrado mutaciones y alteraciones de vías génicas parecidas en los tumores odontogénicos y en los craneofaringeomas, específicamente en la variante adamantinomatosa que comparte características morfológicas y mutaciones en el gen de la b-catenina (CTNNB1) con el quiste odontogénico y el órgano de cementación del diente; mientras que el craneofaringioma papilar y el ameloblastoma tienen mutaciones de BRAF. ^{12, 25-33} Actualmente los craneofaringeomas papilares recurrentes y residuales han mostrado reducción significativa con terapia dual con inhibidores de BRAF y MEK, con probable utilidad de tipo de tratamiento blanco en las recurrencias de estos últimos. ^{12, 34-35} En la tabla 1 se exponen los avances recientes en ameloblastomas, en cuanto a biología molecular

Avances recientes de biología molecular en ameloblastomas	
Soltani M. et al. (2018) ³	Estudiaron la mutación del gen BRAFV600E. El 63% tenían la mutación y en 37% restante hallaron variantes como la V590G y la L548F. La mutación BRAFV600E fue más prevalente en los ameloblastomas de localización mandibular y en los de maxilar la BRAF-wild type.
Sweeney RT. et al. (2014) ³⁶	Encontraron que la mutación BRAFV600E es más prevalente en la localización mandibular.
Diniz MG. et al. (2017) ¹³	Encontraron la mutación BRAFV600E en uniuísticos (83%), multiuísticos (78%) y en desmoplásicos (2/2), con un total de 17.
Brown NA. et al. (2015) ²²	Encontraron que no existe relación entre el patrón folicular/plexiforme y el genotipo; sin embargo, en la plexiforme fue más prevalente el BRAF-wild type.
Narayan B. et al. (2017) ⁶	Estudiaron la alteración genética del exón 5 de la proteína homóloga de la fosfatasa y la tensina (PTEN, por sus siglas en inglés), un gen supresor de tumores. Se presentó en 5 de 20 casos.
Hu S. et al. (2016) ⁸	Encontraron dos grupos moleculares distintos en su patogénesis (ameloblasto pre-secretor y odontoblasto). En el pre-secretor la mayoría pertenecía a la variante folicular y mostraron activación de las vías de inflamación (vía de la COX-2), mientras que los odontoblastos pertenecían a la plexiforme y mostraron alteraciones en los reguladores de la transcripción (vía de la B-catenina).

Tabla 1. Avances recientes de biología molecular en ameloblastomas

PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿Cuál es la frecuencia del ameloblastoma en una población pediátrica, durante un periodo de 26 años (Enero 1992 a Diciembre 2018)?

JUSTIFICACION

- Los tumores odontogénicos y óseos maxilofaciales son el 1% de todos los tumores de la cavidad oral, y de estos los ameloblastomas corresponden al 10%, por lo que la información reportada es escasa.
- Hay pocas series de ameloblastomas en población general mexicana, siendo aún más escasa las de población pediátrica, ya que en las que existen los incluyen junto con los adultos.
- La clasificación actual de la OMS es clínico-imagenológica, a la cual se le da valor pronóstico. Por el contrario, de las variantes histológicas se comenta que no tienen valor pronóstico, pero pueden estar relacionadas con ciertos subtipos clínico-imagenológicos.
- El presente estudio de investigación pretende ser una base que dé a conocer y describa la situación de los ameloblastoma, así como su reclasificación y descripción de las variantes histológicas presentes en la población pediátrica de esta unidad en un periodo de 26 años.

OBJETIVOS

- OBJETIVO PRINCIPAL
 - Identificar la frecuencia de los ameloblastomas en una población pediátrica en un periodo de 26 años (Enero 1992 a Diciembre 2018), por parte del Servicio de Patología Pediátrica en la UMAE de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la frecuencia de los ameloblastomas entre los tumores odontogénicos
- Describir las variantes histopatológicas de ameloblastomas de los pacientes con biopsia o resección.
- Describir los subtipos clínico-imagenológicos de los pacientes con biopsia o resección de una lesión con diagnóstico histopatológico de ameloblastoma.

METODOLOGIA

- DISEÑO DEL ESTUDIO
 - Tipo de estudio
 - Transversal, observacional, descriptivo.
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO
 - Estadística Descriptiva
 - Para variables cuantitativas (v.g. edad) se utilizaron los promedios (media aritmética), así como para medir la variabilidad, la desviación estándar, el mínimo y el máximo. Para las variables cualitativas (frecuencia de hallazgos histológicos), se utilizaron los porcentajes.
- TAMAÑO DE LA MUESTRA
 - Censos consecutivos
- LUGAR DE REALIZACIÓN
 - Servicio de Patología Pediátrica del Hospital UMAE Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- UNIVERSO DE ESTUDIO
 - Todos los pacientes a los cuales se les haya realizado una biopsia o resección de una lesión durante el periodo del primero de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2018, con diagnóstico histopatológico de ameloblastoma.
- CRITERIOS DE SELECCIÓN:
 - Criterios de Inclusión
 - Pacientes con diagnóstico histopatológico de ameloblastoma en el Servicio de Patología Pediátrica del Hospital UMAE Pediatría del Centro Médico Nacional SigloXXI, en el periodo de tiempo comprendido del primero de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2018.
 - Pacientes que cuenten con laminillas y/o bloques de parafina del espécimen quirúrgico archivado en el Servicio de Patología Pediátrica del Hospital UMAE Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- PROCEDIMIENTO
 - Se buscaron los tumores odontogénicos en los compendios de informes histopatológicos emitidos del Servicio de Patología Pediátrica en la UMAE de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 26 años (Enero 1992 a Diciembre 2018).
 - Se identificaron tanto la edad como el género de los pacientes.
 - Se segregaron los ameloblastomas de los diagnósticos emitidos de tumores odontogénicos encontrados.

- Se identificó tanto la localización como la apariencia radiológica que presentaron los tumores
 - En caso de no encontrar estos datos clínico-imagenológicos, se buscaron en el expediente tanto físico como electrónico
 - Se valoraron las laminillas y bloques de parafina del espécimen quirúrgico diagnosticado como ameloblastoma, por parte de la tesista y asesora de tesis., revalorando la variante histológica presente
 - Se reclasificaron los casos de acuerdo a la clasificación clínico-imagenológica de la OMS, en los casos que tengan la información necesaria
 - Se identificaron las recurrencias que presentaron los pacientes en caso de que se hayan presentado
 - Recabados los datos, se expresaron en números y de manera descriptiva, los porcentajes, medias y medianas de estos.
 - Obtenida esta información, se redactó la discusión, conclusión, sugerencias para el futuro, limitantes y fortalezas del trabajo.
- **FACTIBILIDAD**
 - Laminillas y/o bloques de parafina producto de las biopsias de pacientes, con diagnóstico histopatológico de ameloblastoma del Departamento de Patología pediátrica de la UMAE de Pediatría del CMNSXXI, presentes en el archivo para este conducto
 - La revisión de los casos fue efectuada por la tesista y la asesora de tesis

CUADRO DE VARIABLES

Variable	Definición descriptiva	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Subtipos clínico-imageológicos de ameloblastoma	Subtipo de presentación clínica e imagenológica de ameloblastoma	Se valorarán los subtipos clínico-imageológicos de los casos pertenecientes a los pacientes antes mencionados	S: Sólido / multiquistico E: Extraóseo / periférico D: Desmoplásico U: Uniquístico	Nominal	Cualitativa nominal Polítoma
Variante histológica de Ameloblastoma	Subtipo morfológico histológico de ameloblastoma	Se valorarán las variantes histológicas de ameloblastoma en las laminillas de los casos pertenecientes a los pacientes antes mencionados	F= Folicular P= Plexiforme A= Acantomatosa G = Granular B= Basaloide M: Metastizante / Maligno C: Carcinoma ameloblástico D: fibroma ameloblástico	Nominal	Cualitativa nominal Polítoma
Grupo etario al diagnóstico	Edad de los niños agrupadas por sus diferentes etapas de desarrollo	Se revisará la edad biológica al diagnóstico y se agrupará en dos grupos por la frecuencia de presentación de ameloblastomas descrita en la literatura	1= ≤ 10 años 2= 11-20 años	Nominal	Cuantitativa discontinua
Género	Sexo biológico del paciente.	Se revisará el sexo biológico del registro clínico en el servicio de patología pediátrica de los pacientes antes mencionados	M = mujer H = hombre	Nominal	Cualitativa nominal dioómica
TIPO DE CIRUGÍA	Tipo de evento quirúrgico por el cual es llevado a cabo la resección o toma de biopsia de la lesión	Se revisará el tipo de cirugía realizada del registro clínico en el servicio de patología pediátrica de los pacientes antes mencionados	E= enucleación R= resección amplia B = Biopsia	Nominal	Cualitativa nominal Polítoma
LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL TUMOR	Localización corporal de la lesión	Se revisará la localización anatómica del tumor del registro clínico en el servicio de patología pediátrica de los pacientes antes mencionados	MD = Mandíbula Derecha MI = Mandíbula izquierda MB = Mandíbula bilateral MAXD = Maxilarr derecho MAXI = Maxilar izquierdo MAXB = Maxilar bilateral MMD = Maxilar y mandíula derecha MMI = Maxilar y mandíbula izquierda P = Paladar	Nominal	Cualitativa nominal polítoma

ASPECTOS ÉTICOS

- Por ser un estudio basado en registros clínicos, no se trabajó en ningún momento con seres humanos de forma directa, por lo que no se requirió la obtención de un consentimiento informado. Todos los datos, se mantuvieron en estricta confidencialidad y se harán todos los esfuerzos necesarios para que la información no pueda ser relacionada con la persona de quien proviene, La información obtenida sólo fue utilizada para el análisis descrito.
- El proyecto no se opone a lo establecido en la declaración de Helsinki ni a la ley general de salud, por lo que cubre los lineamientos éticos en base a los principios de La Declaración de la 18ª Asamblea Mundial de Helsinki, Finlandia, en su revisión 2013,(46) y a la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Carta de consentimiento informado:

- No requiere por la naturaleza y metodología del estudio

Aprobado por el Comité de Ética en Investigación 36038 y por el Comité Local de Investigación en Salud 3603 del Hospital de Pediatría, centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS con número de registro R-2019-3603-062

RESULTADOS

Tumores odontogénicos

Se encontraron un total de 110 casos de tumores odontogénicos primarios; el tumor más frecuente fue el quiste dentígero (47 casos), seguido por queratoquistes (9 casos), ameloblastomas (8 casos) y mixoma/fibromixoma odontogénico (8 casos). Se observó predilección por el sexo masculino (70 casos, 63.6%) comparado con el femenino (40 casos, 36.4%), se calculó una relación M/F de 1.75:1. Se identificó predilección por pacientes menores de 1 año de edad, además de escolares y adolescentes de entre 7 y 16 años de edad (**Tabla 2**) (**Figura 1**). De estos, 8 casos se encontraban asociados a síndromes específicos, el de Gorlin Goltz (6 casos [5.5%]) y el de Pierre-Robin (1 caso [0.9%]).

Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de tumores odontogénicos primarios encontrados de enero de 1992 a diciembre de 2018 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS).

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Quiste dentígero	47	42.7
Queratoquiste	9	8.2
Ameloblastoma*	8	7.3
Mixoma/fibromixoma odontogénico	8	7.3
Fibroma ameloblástico*	6	5.5
Odontoma	5	4.5
Fibroma cementoosificante	4	3.6
Fibroma odontogénico	4	3.6
Quiste periodontal lateral	3	2.7
Quiste de retención	2	1.8
Quiste dentígero con ameloblastoma*	2	1.8
Quiste radicular	2	1.8
Tumor neuroectodérmico melanotico de la infancia	2	1.8
Fibrosarcoma ameloblástico*	2	1.8
Cementoblastoma	1	0.9
Displasia cementoósea	1	0.9
Quiste de erupción	1	0.9
Fibrosarcoma odontogénico	1	0.9
Carcinoma ameloblástico*	1	0.9
Queratoquistes y quistes dentígeros	1	0.9
TOTAL	110	100

*Tumores ameloblásticos

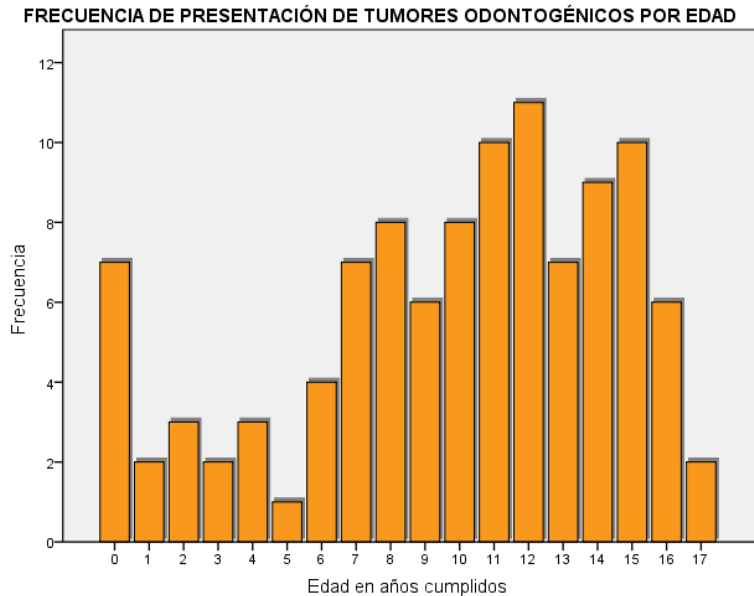


Figura 1. Gráfica de frecuencias de presentación de tumores odontogénicos por edad.

Los tumores odontogénicos se presentaron más frecuentemente en la región mandibular derecha (27 casos), seguido de maxilar derecho (24 casos), maxilar izquierdo (18 casos), mandibular izquierdo (16 casos), paladar (2 casos), maxilar bilateral (2 casos) y mandibular bilateral (2 casos); por otra parte, 19 casos no reportaron localización (**Figura 2**).

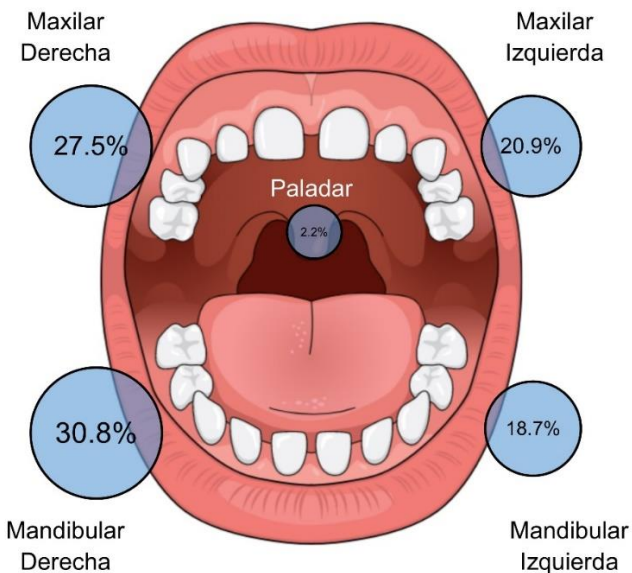


Figura 2. Localizaciones de los tumores odontogénicos.

Tumores ameloblásticos

De los 110 casos de tumores odontogénicos, 19 (17.27%) correspondieron a tumores ameloblásticos, de estos correspondieron a ameloblastoma (10 casos [2 asociados a quiste dentígero]), fibroma ameloblástico (6 casos), fibrosarcoma ameloblástico (2 casos), carcinoma ameloblástico (1 caso). En los tumores ameloblásticos no se observó predilección por sexo (masculino 9 casos, 47.4%; femenino 10 casos, 52.6%), se calculó una relación M/F de 0.9:1. Se encontraron picos de incidencia variables respecto a la edad: ameloblastoma=14-16 años, fibroma ameloblástico (menores de 10 años), sin pico de incidencia, fibrosarcoma ameloblástico=3 años y carcinoma ameloblástico=16 años; como es posible apreciar, la mayoría de tumores ameloblásticos comparten las edades de presentación más frecuentes que el resto de los tumores odontogénicos. De los tumores ameloblásticos en general recurrieron 6, con una mediana de 24 meses entre el tumor primario y la primera recurrencia, con número máximo de recurrencias de 3; siendo 4 para los ameloblastomas (40%) y 1 de los fibromas ameloblásticos (16.7%) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Tumores ameloblásticos, primarios: frecuencias, porcentajes, tipos de tumores, edad de presentación, pico de incidencia, recurrencias e intervalo de tiempo transcurrido de la presentación del tumor primario a la recurrencia de los censos consecutivos de enero de 1992 a diciembre de 2018 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS).

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	
Masculino	9	47.4	
Femenino	10	52.6	
Tipos de tumor ameloblástico	Frecuencia	Porcentaje	
Ameloblastoma	10	52.6	
Fibroma ameloblástico	6	31.6	
Fibrosarcoma ameloblástico	2	10.5	
Carcinoma ameloblástico	1	5.3	
Edad de presentación en años cumplidos	≤ 10 años	≥ 10 años	Pico de incidencia
Ameloblastoma	1	8	14-16
Fibroma ameloblástico	6	1	< 10
Fibrosarcoma ameloblástico	1	0	3
Carcinoma ameloblástico	0	1	16

Recurrencias	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de tiempo
Ameloblastoma	4	40	1 mes - 6 años
Fibroma ameloblástico	1	16.7	2 años
TOTAL	18	100	

La mayor parte de tumores ameloblásticos se localizaron en la región mandibular derecha (8 casos) e izquierda (4 casos), y solo 3 casos en la región maxilar derecha (Figura 3).

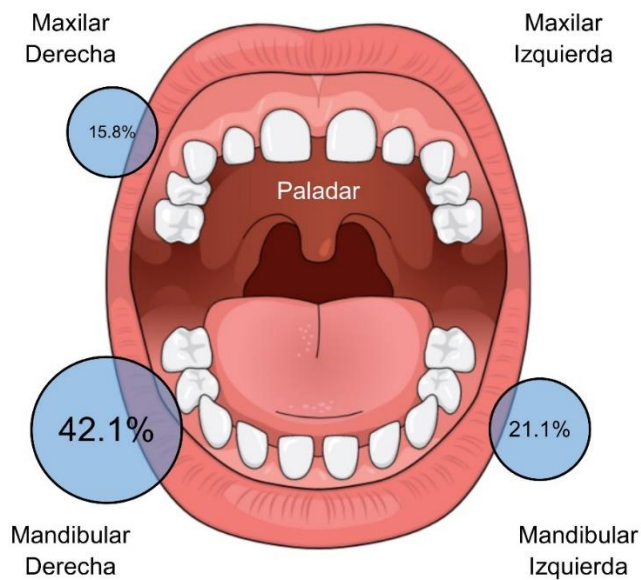


Figura 3. Localizaciones de los tumores ameloblásticos.

En cuanto a los ameloblastomas en particular, los tipos de cirugía empleados fueron enucleación (n=5), resección amplia (n=1) y biopsia (n=1). Para clasificar los subtipos clínico-imagenológicos de ameloblastomas, por la falta de imágenes radiológicas debido a depuración tanto de expedientes físicos como electrónicos, se tomaron los datos radiológicos referidos en la información clínica por los médicos tratantes (n=7), con lo que se encontró el subtipo uniuíquístico (n=6, 85.71%) y sólido/multiuíquístico (n=1, 14.28%) (Tabla 4).

Tabla 4. Ameloblastomas: Tipo de resección quirúrgica realizada; subtipo clínico-imagenológico de los pacientes con datos clínicos completos encontrados en los censos consecutivos de enero de 1992 a diciembre de 2018 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS).

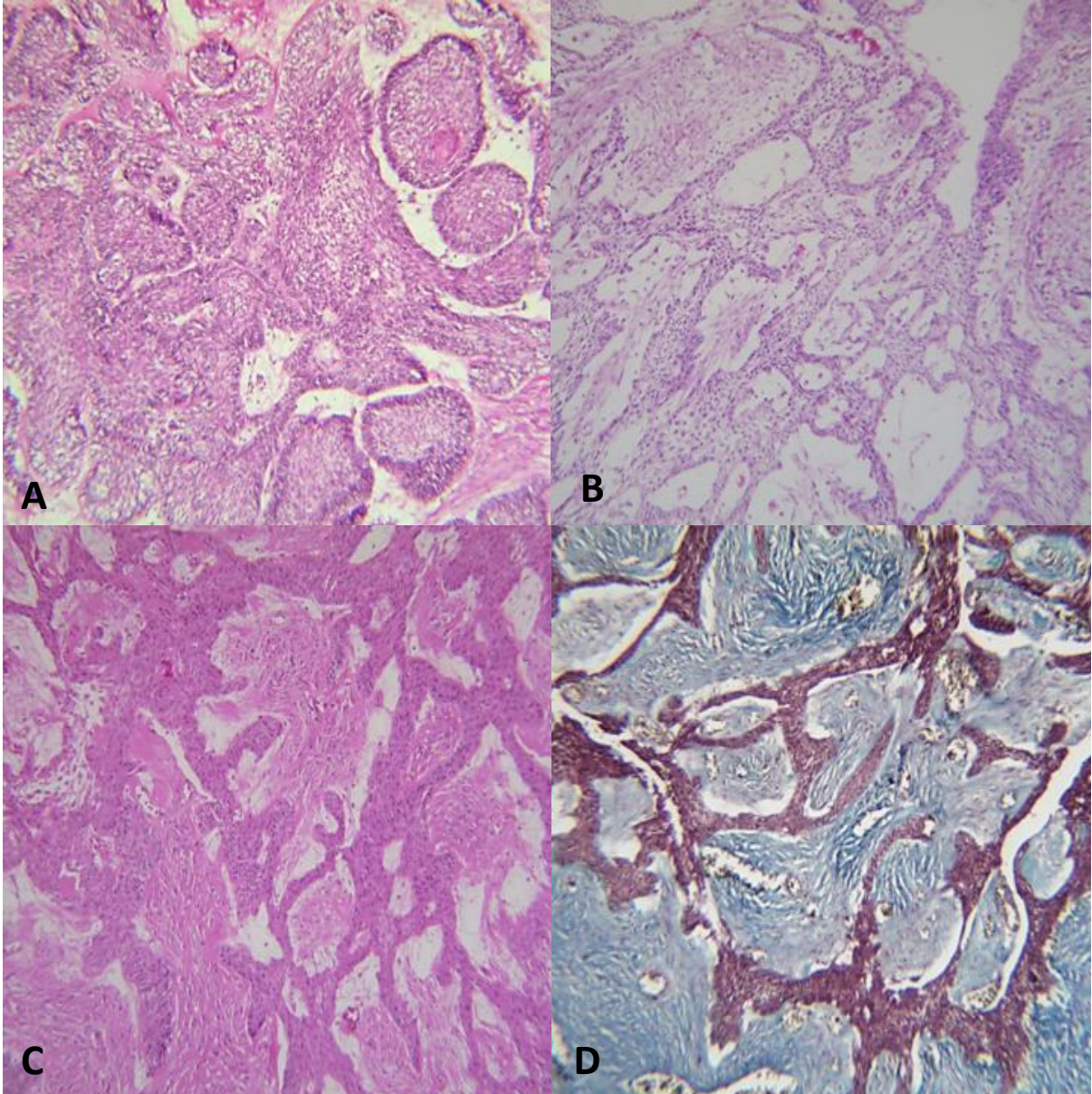
Tipo de cirugía en los ameloblastomas primarios con datos clínicos completos	Frecuencia
Enucleación	5
Resección amplia	1
Biopsia	1
Subtipos clínico-imagenológicos en los ameloblastomas primarios con datos clínicos completos	Frecuencia
Uniquístico	6
Sólido/multiquístico	1

Las variantes histológicas observadas fueron folicular (n=5), mixta (n=2), plexiforme (n=2) y desmoplásico (n=1) (**Tabla 5**) (**Figura 4**).

Tabla 5. Ameloblastomas: Variante histológica encontrada en las piezas quirúrgicas de los pacientes encontrados en los censos consecutivos de enero de 1992 a diciembre de 2018 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS).

Variante histológica de ameloblastoma	Frecuencia	Porcentaje
Folicular	5	50
Plexiforme	2	20
Desmoplásico	1	10
Mixto	2	20
Total	10	100

Figura 4. Ameloblastomas: Variante histológica encontrada en las piezas quirúrgicas de los pacientes encontrados en los censos consecutivos de enero de 1992 a diciembre de 2018 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS)



A) Follicular, semeja el componente epitelial del órgano de cementación entremezclado con estroma fibroso, las células periféricas son columnares a cuboidales con núcleo hiper cromático y patrón de empalizada con polaridad reversa (HE). B) Plexiforme, líneas anastomozantes de epitelio ameloblastomatoso con escaso retículo estrellado y degeneración quística estromal (HE). C y D) Desmoplásica, presenta células periféricas planas a cuboidales con zona central de células fusiformes con estroma colagenoso denso (HE y T. de Masson).

DISCUSIÓN

Esta investigación es de los pocos estudios mexicanos que se han dado a la tarea de valorar la frecuencia de los ameloblastomas en edad pediátrica, más aún, que estudie las variantes histopatológicas presentes (**Tabla 6**).

Entre los estudios que se han llevado a cabo en este país en orden cronológico, se encuentran: El de Mosqueda-Taylor et al. (1997), un estudio multicéntrico de tumores odontogénicos de 1960 a 1996, donde se encontró un 23.78% de ameloblastomas (83 de 333 tumores odontogénicos), con un intervalo de edad de 11 a 79 años, sin embargo, no se describen los picos de incidencia.⁴⁵ Ledesma-Montes C et al. (2007), realizaron un estudio multicéntrico de tumores odontogénicos de 1959 al 2000 (41 años), en el que se encontró un 22% de ameloblastomas (163 de 742 tumores odontogénicos), con un intervalo de edad de de 5 a 79 años, pero no se describieron los tumores ameloblásticos encontrados ni los separaron por grupos etarios, ni calcularon los picos de incidencia.⁴⁶ Mestas P. et al (2008), realizaron un estudio en el Hospital General de México de 2002 a 2007 (6 años) con 33.33% de ameloblastomas (3 de 9 tumores odontogénicos), separándolos por grupos etarios (1 de edad pediátrica). Refieren haber recibido un total de 13,470 biopsias con un rango de 21,478 a 22,846 por año, correspondiente al total de tumores odontogénicos siendo menor al 1% de éstas.⁴⁷ Olivares AMR et al. (2014), realizaron un estudio en el Hospital de Pediatría del CMN “La Raza”, en el servicio de cirugía maxilofacial pediátrica de 2008 a 2013 (5 años 6 meses), con 33.33% de ameloblastomas (19 de 57 tumores odontogénicos), los dividieron por grupos etarios y estudiaron las localizaciones más frecuentes.⁴⁸ Carreón-Burciaga et al. (2015), realizaron un estudio multicéntrico internacional, de ameloblastomas (incluyendo un carcinoma ameloblástico), sin referir el periodo de estudio, grupos etarios ni género.⁴⁹ Por último, Cruz N. et al. (2015), realizaron un estudio en el Hospital General de México de 2002 a 2013 (11 años), con 47.37% de ameloblastomas (27 de 57 tumores odontogénicos), pero no describieron las frecuencias por edades o el género de los ameloblastomas en específico.⁵⁰

Tabla 6. Estudios Mexicanos de Tumores Odontogénicos con énfasis en Ameloblastomas

Estudio	Periodo	Años de Estudio	Lugar	TO	T. Amelo	Amelo	% Amelo	Sexo				Frecuencias por Edades (años)				Localizaciones	
								M	%	F	%	Niños (0-10)	Adol (11-16)	Adul (17-65)	Anc (>65)	Man	Max
Calderón-Neville J. 2019.	1992-2018	26	UMAE Ped CMN SXXI	110	19	10	9.09	9	47.4	10	52.6	1	9	NA	NA	12	7
Cruz N, et al. 2015 ⁴⁷	2002-2013	11	Hospital General	57	27	27	47.37	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Carreón-Burciaga RG, et al. 2015 ⁴⁶	NR	NR	Multicéntrico (Int)	NR	NR	111	NR	NR	NR	NR	NR	Reportan mediana de edad de 26 años (intervalo de edad no reportado)				NA	NA
Olivares AMR, et al. 2014 ⁴⁵	2008-2013	5 años 6 meses	Ped CMN La Raza	57	22	19	33.33	12	21	7	12.3	6	13	NA	NA	18	1
Mestas P. 2008 ⁴⁴	2002-2007	6	Hospital General	9	3	3	33.33	1	33.3	2	66.6	1	0	1	1	2	0
Ledesma-Montes C, et al. 2007 ⁴³	1959-2000	41	Multicéntrico	742	NR	163	22	86	52.8	77	47.2	5-79 años (sin separar por grupos etarios)				141	22
Mosqueda-Taylor A, et al. 1997 ⁴²	1960-1996	36	Multicéntrico	349	91	83	23.78	37	44.5	46	55.4	0	11-79		66	14	

Abreviaturas: TO, Tumores Odontogénicos; T. Amelo, Tumores Ameloblásticos; Amelo, Ameloblastomas; % Amelo, Porcentaje de Ameloblastomas del total de Tumores Odontogénicos; M, Masculino; F, Femenino; Adol, Adolescentes; Adul, Adultos; Anc, Ancianos; Man, Mandíbula; Max, Maxilar; NA, No Aplica; NR, No Reportado. Se expresan los datos relevantes de cada estudio; se remarca en cuadro de líneas delgadas los ameloblastomas y con cuadros de líneas gruesas la comparación entre el estudio de Olivares et al. con el presente estudio

Es importante hacer notar que además de esta investigación (Calderón-Neville J), los únicos que valoraron la histología fueron los trabajos de Ledesma-Montes C et al. ⁴³, Mestas P. et al. ⁴⁴ y el de Carreón Burciaga RG et al. ⁴⁶. Además del presente estudio, en el que se investigó la frecuencia de ameloblastomas en la edad pediátrica, los estudios que así lo hicieron, fueron el de Mestas P. et al. ⁴⁴ y Olivares AMR et al., el resto los estudiaron por igual junto con los de adultos, sin agruparlos por grupos etarios. Del estudio de Olivares AMR et al., cabe destacar que obtuvieron un porcentaje de ameloblastomas mayor al nuestro (33.33% VS 9.09%), de un total de tumores odontogénicos aproximadamente de la mitad (57 VS 110), en un menor periodo de tiempo (5 años 6 meses VS 26 años). ⁴⁵

CONCLUSIONES

Los ameloblastomas correspondieron al 9.09% de todos los tumores odontogénicos encontrados en el archivo histórico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS desde la fundación de este hospital (1992) hasta el 2018 (N=110). Los resultados obtenidos en este trabajo, concuerdan con lo descrito en la literatura tanto nacional e internacional, la cual describe un alto índice de recurrencia (hallándose 40%), la falta de predilección por género (relación Hombre:Mujer de 0.9:1), así mismo la baja incidencia de estos en edad pediátrica (un caso menor a 10 años de edad y el pico de incidencia de 14 a 16 años).

En cuanto a la reclasificación clínicoimagenológica realizada (uniquístico en 85.71% y sólido/multiquístico en 14.28%), la mayor parte de la literatura muestra una presentación mayor del patrón sólido/multiquístico VS el uniquístico, sin embargo, esta relación se encuentra invertida en la etapa pediátrica. ⁴⁸

También es importante hacer notar que el tratamiento mayormente realizado en esta unidad es la enucleación. Aunque Chouinard AF et al. (2017)¹¹, en el estudio comparativo que realizaron encontraron mayor índice de recurrencias con la enucleación VS la resección amplia, son pocos los estudios de manejo terapéutico en edad pediátrica. Por la misma agresividad local, deformidad estética y funcional propios de los ameloblastomas, aunado a la etapa de desarrollo y crecimiento en la

que se encuentran estos pacientes (altera el desarrollo maxilofacial normal), sería de esperarse que la decisión terapéutica sea de enucleación sobre la resección amplia, ya que ésta última es más agresiva, deformante, además de que altera la funcionalidad. ^{48, 49, 50}

Aunque no se ha encontrado asociación entre las variantes histológicas y el pronóstico, estudios recientes indican la posibilidad de la relación de estas con tratamientos divergentes, como lo es el trabajo de Hu S. et al. (2016), quienes observaron relación entre la vía de la B-catenina con la variante folicular, y la vía de inflamación (COX-2) con la plexiforme. ⁸ Ésto abre las puertas a futuros estudios multidisciplinarios de inmunohistoquímica, moleculares, así como de algoritmos terapéuticos en esta población.

HOJAS DE TOMA DE DATOS POR CASO

DATOS DEL PACIENTE/CASO		DENOMINACIÓN ALFANUMÉRICA
No. de caso (Numérico)		NO APLICA
Año de diagnóstico (Numérico)		NO APLICA
Nombre (Nominal)		NO APLICA
NSS (Numérico)		NO APLICA
Género (M = mujer, H = hombre)		
Edad en años cumplidos al diagnóstico (Numérico)		
Grupo etario (1= ≤ 10 años, 2= 11-20 años)		
No. de pieza Quirúrgica (Alfanumérico)		
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN (MANI = Mandíbula anterior izquierda, MAND = Mandíbula anterior derecha, MAPI = Mandíbula posterior izquierda, MAPD = Mandíbula posterior derecha, MAXAI = Maxilar anterior izquierdo, MAXAD = Maxilar anterior derecho, MAXPI = Maxilar posterior izquierdo, MAXPD = Maxilar posterior derecho, EX = extraósea, PERI = Periférica)		
Tipo de cirugía (E= enucleación, R= resección amplia)		
Subtipo clínico- imagenológico (S: Sólido / multiquístico, E: Extraóseo / periférico, D: Desmoplásico, U: Uniquístico)		
Variante Histológica (F= Folicular, P= Plexiforme, A= Acantomatosa, G = Granular, B= Basaloide, M: Metastatizante / Maligno, C: Carcinoma ameloblástico, Fibroma Ameloblástico)		

BIBLIOGRAFIA

1. El-Naggar A, John KC, Grandis JR, Takashi T, Sloofweg PJ; WHO classification of Head and Neck Tumors; Intern Agency Cancer. 2017;4:203-223
2. SelIntou CP, Martinelli K, Lombardi T; Unicystic ameloblastoma in children: systematic review of clinicopathological features and treatment outcomes; Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2014;43:405–412
3. Soltani M, Tabatabaiefar MA, Mohsenifar Z, Pourreza MR, Moridnia A, Shariati L, Razavi SM; Genetic study of the BRAF gene reveals new variants and high frequency of the V600E mutation among Iranian ameloblastoma patients; J Oral Pathol Med. 2018;47:86–90
4. Neville B, Damm DD, Allen Carl, Chi A; Oral and Maxillofacial Pathology, Oral Max Path. 2015;4:
5. Ugrappa S, Jain A, Fuloria NK, Fuloria S; Acanthomatous ameloblastoma in anterior mandibular region of a young patient: A rare case report; Ann Afr Med. 2017;16(2):85-89
6. Narayan B, Ur AB, Augustine J, Singh H, Polipalli SK, Kuma S, Kapoor S; Genetic alteration of Exon 5 of the PTEN gene in Indian patients with ameloblastoma; Narayan et al. oral and maxillo path. 2017;127(3)
7. Zhang J, Gu Z, jiang L, Zhao J, Tian M, Zhou J, Duan Y; Ameloblastoma in children and adolescents; British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2010; 48: 549–554
8. Hu S, Parker J, Divaris K, Padilla R, Murrah V, Wright JT; Ameloblastoma Phenotypes Reflected in Distinct Transcriptome Profiles.Sci. Rep. 2016;6, 30867
9. Uzawa N, Suzuki M, Miura C, Tomomatsu N, Izumo T, Harada K.; Primary ameloblastic carcinoma of the maxilla: A case report and literature review. Oncol. Lett. 2015;9:459–467
10. Singh T, Wiesenfeld D, Clement J, Chandu A, Nastri A; Ameloblastoma: demographic data and treatment outcomes from Melbourne, Australia; Aust Dent Jour. 2015;60:24–29
11. Chouinard AF, Peacock ZS, Faquin WC, , Kaban LB; Unicystic Ameloblastoma Revisited: Comparison of Massachusetts General Hospital Outcomes With

- Original Robinson and Martinez Report; *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:2369-2378
12. Cavalieri C, Ferreira de Sousa S, Gomez RS; Craniopharyngiomas and odontogenic tumors mimic normal odontogenesis and share genetic mutations, histopathologic features, and molecular pathways; Activation; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:231-236
 13. Diniz MG, Gomes CC, de Soussa SF, Xavier GM, Gomez RS; Oncogenic signalling pathways in benign odontogenic cysts and tumours. *Oral Oncol.* 2017;72:165-173
 14. Qaisi M, Eid I.; Pediatric Head and Neck Malignancies; *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2016;28:11–19
 15. Kulkarni D, Ingale Y, Ingale M, Ajabrao BN, Mayank M, Kulkarni A; Granular cell ameloblastoma: A rare case report and review of the literature; *Indian J Dent Res.* 2018;29(6):830-835
 16. Sridhar M, Bhaskar Reddy LR, Kharat S, Mahesh BS, Gandhi L, Mahendra A, Nigam P, Grewal P; Basal cell ameloblastoma: A rare histological variant of an uncommon tumor. *Niger J Surg* 2015;21:66-9
 17. Kurppa KJ, Catón J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, Elenius K, Heikinheimo K; High frequency of BRAFV600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol.* 2014;232:492-498
 18. Masthan KMK, Anitha N, Kruppa J, Manikkam S; Ameloblastoma; *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7:169
 19. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S y cols.; Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the association for molecular pathology; American society of clinical oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19:4-23
 20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastieer-Foster J y cols.; Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17: 405-424

21. Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, Mendenhall WM, Allan RW; Clinical and radiographic response with combined BRAF targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107- 378
22. Brown NA, Betz BL.; Ameloblastoma: a review of recent molecular pathogenetic discoveries. *Biomark Cancer.* 2015;7(Suppl 2):19-24
23. Tan S, Pollack JR, Kaplan MJ, Colevas AD; BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:e5-e7
24. Fernandes GS, Girardi DM; Bernardes JPG, Fonseca FP, Fregnani ER; Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation. *BMC Cancer.* 2018;18:887
25. Apps JR, Carreno G, Gonzalez-Meljem JM, Haston S, Guiho R, Cooper JE y cols.; Tumour compartment transcriptomics demonstrates the activation of inflammatory and odontogenic programmes in human adamantinomatous craniopharyngioma and identifies the MAPK/ERK pathway as a novel therapeutic target. *Acta Neuro pathol.* 2018;135:757-777
26. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR y cols.; Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas; *Nat Genet.* 2014;46:161-165
27. De-Sousa SF, Moreira RG, Gomez RS, Gomes CC; Interrogation of cancer hotspot mutations in 50 tumour suppressor genes and oncogenes in calcifying cystic odontogenic tumour. *Oral Oncol.* 2016;57:e1-e3.
28. Yukimori A, Oikawa Y, Morita KI, Mgyuen CTK, Harada H, Yamaguchi S y cols.; Genetic basis of calcifying cystic odontogenic tumors. *PLoS One.* 2017;12:e0180224
29. Prieto R, Pacual JM; Can tissue biomarkers reliably predict the biological behavior of craniopharyngiomas? A comprehensive overview. *Pituitary.* 2018;21:431-442
30. Larkin SJ, Preda V, Karavitaki N, Grossman A, Ansorge O; BRAFV600E mutations are characteristic for papillary craniopharyngioma and may coexist with CTNNB1-mutated adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol.* 2014;127:927-929

31. Hölsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, Buchfelder M, Flitsch J, Fahlbusch R; Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4:20.
32. Han N, Zheng Y, Li R, Li X, Zhou M, Niu Y, Zang Q; B-catenin enhances odontoblastic differentiation of dental pulp cells through activation of Runx2. *PLoS ONE.* 2014;9:e88890
33. Yue Q, Yu Y, Wang Y, Zhu W, Du Z, Yao Z y cols.; Prediction of BRAF mutation status of craniopharyngioma using magnetic resonance imaging features. *J Neurosurg.* 2018;129:27-34
34. Roque A, Oda Y.; BRAF-V600E mutant papillary craniopharyngioma dramatically responds to combination BRAF and MEK inhibitors. *CNS Oncol.* 2017;6:95-99
35. Rostami E, Nyström PW, Libard S, Wikström J, Casar-Borota O, Gudjonsson O; Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159:2217-2221
36. Sweeney RT, McClary AC, Myers BR, Biscocho J, Neahring L, Kwei KA y cols.; Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nat Genet.*2014;46:722-725
37. Diniz MA, Cavalieri C, Antonini BV, Heriques W, Tanos JC, Vitorino S, Rogerio de Faria P, Dias FL, Amaral AL, Mota A, Gomez RS.; Assessment of BRAFV600E and SMOF412E mutations in epithelial odontogenic tumours. *Tumour Biol.* 2015;36:5649-5653
38. Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS, Elenitoba-Johnson KS, Betz BL; Activating FGFR2-RASBRAF mutations in ameloblastoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5517-5526
39. Niu Y, Fuerhaiti S, Bi X, Yang F, Yuan S, Shi HZ y cols; Correlation of 41 loci of single nucleotide polymorphisms with testicular germ cell tumor; *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2018;24:602-607
40. Zhang Z, Chen Q, Zhang J, Wang Y, Hu X, Yin S y cols.; Associations of genetic polymorphisms in PTEN/AKT/mTOR signaling pathway genes with cancer risk: a meta-analysis in Asian population; *Sci Rep.* 2017;7:17844

41. Song DD, Zhan Q, LI JH, Hao RM, Ma Y, Wang PY, Xie SY; Single nucleotide polymorphisms rs701848 and rs2735343 in PTEN increases risks in an Asian population; *Oncotarget* 2017;8:96290-96300
42. Mosqueda-Taylor y cols.; Odontogenic tumors in Mexico. A collaborative retrospective study of 349 cases; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod* 1997;84:672-5
43. Ledesma-Montes C, Mosqueda-Taylor A, Caballero Sandoval S, Portilla-Roertson J, Ruíz-Godoy Rivera LM, Meneses Garcia A; Ameloblastomas: a regional Latin-American multicentric Study; *Oral Diseases*; 2007;13:303–307
44. Mestas P; Frecuencia de tumores odontogénicos, en el Hospital General de México, revision de 6 años; Tesis UNAM, 2008
45. Olivares AMR, et al.; Frecuencia de neoplasias odontogénicas en pacientes pediátricos del Hospital General Centro Médico Nacional «La Raza» (enero 2008-junio 2013; Vol. 10, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2014 , pp. 108-115
46. Carreón-Burciaga RG, González-González R, Molina-Frecherero N, Bologna-Molina R; Immunoexpression of Ki-67, MCM2, and MCM3 in Ameloblastoma and Ameloblastic Carcinoma and Their Correlations with Clinical and Histopathological Patterns; Hind Pub Corp. 2015
47. Cruz N, et al.; Frecuencia de quistes y tumores odontogénicos en la población que acudió al servicio de estomatología en el Hospital General de México del 2002 al 2013; UNAM tesis, 2015
48. Vargas G, Liceaga R, Trujillo JJ, Liceaga C; Tratamiento de los Ameloblastomas. Análisis de 26 casos; *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 2010;6 (2): 66-72
49. Zamora C; Ameloblastomas en la infancia localizados en el seno maxilar; *MEDISAN* 2013,17(11):9005
50. Belardo E, Velasco I, Guerra A, Rosa E; Mandibular ameloblastoma in a 10-year-old child: case report and review of the literature. *Int. J. Odontostomat.*, 6(3):331-336, 2012