



# Terapia adyuvante con 5-fluorouracilo tópico para queratoquiste odontogénico, presentación de caso y revisión de la literatura

Óscar Rohel Hernández-Ortega,\* Germán Malanche-Abdalá,\* Fabiola Salgado-Chavarría\*

\* Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial de la División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México.

## RESUMEN

El queratoquiste odontogénico es el tercer quiste más usual de la región maxilar, después del quiste periapical y el quiste dentígero. Se presenta más comúnmente en la zona posterior mandibular, clínicamente puede causar expansión de corticales y desplazamiento del diente involucrado dentro de la lesión. En la actualidad, se han descrito distintos tratamientos para estas entidades, con el objetivo de reducir las morbilidades creadas por el cirujano mediante el tratamiento elegido. El 5-fluorouracilo es un antimetabolito utilizado para el tratamiento de carcinomas basocelulares, inhibiendo la vía de señalización *Sonic Hedgehog* (SHH), la cual, según por su patogénesis molecular, también es compartida por los queratoquistes, por lo que recientemente se ha propuesto su tratamiento mediante la aplicación tópica de este metabolito, por su menor morbilidad y su nula neurotoxicidad comparada con otros tratamientos. Se presenta el caso de paciente femenino de 19 años de edad, quien fue tratada con descompresión, enucleación de la lesión y aplicación tópica con 5-fluorouracilo.

**Palabras clave:** Queratoquiste, tumor queratoquístico odontogénico, tratamiento queratoquiste, 5-fluorouracilo, 5-fluorouracilo tópico, quistes odontogénicos.

## INTRODUCCIÓN

El queratoquiste odontogénico (QO) es un quiste de origen odontogénico caracterizado por una delgada capa de epitelio escamoso paraqueratinizado.<sup>1</sup> El término «queratoquiste odontogénico» fue utilizado por primera vez por Philippon (1956) y posterior a esto, sus características clínicas e histológicas fueron

confirmadas por Brownie (1970-1971). En ese tiempo se creía que era un quiste benigno, pero potencialmente agresivo y recurrente.<sup>2</sup>

En el año 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) renombró a esta lesión como «tumor odontogénico queratoquístico», debido a que se creía que por su comportamiento clínico era más parecido al de una neoplasia, con alta recurrencia posterior a su enucleación simple, sus características histológicas y, más recientemente, a los marcadores presentes en el quiste, los cuales consisten específicamente en el antígeno de proliferación celular nuclear (PCNA), Ki67, la secuencia BCE 2 de la enzima dihidropropil acetiltransferasa, metaloproteinasas de la matriz (MMP) 2 y 9, y p53.<sup>3</sup>

Después, en el año 2017, la OMS reclasificó al queratoquiste dentro del apartado de quistes de origen odontogénico, ya que no había suficiente evidencia para clasificarlo como una neoplasia como tal. Mientras existe un mar de cambios de la patogénesis molecular de esta entidad, la mayoría de las definiciones de neoplasia incluyen un concepto de autonomía, la cual, aunque se remueva el agente causante, ésta puede seguir creciendo. Las neoplasias no pueden remitir espontáneamente, en cambio, se ha descrito de manera amplia que los queratoquistes pueden ceder después de su descompresión e imprevistamente, el revestimiento de muchos de los quistes descomprimidos aparentan ser similares histológicamente al de la mucosa bucal.<sup>4</sup>

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los tratamientos disponibles para esta entidad, los beneficios de utilizar un tratamiento conservador con una terapia adyuvante con 5-fluorouracilo y presentar un caso clínico en el cual se utilizó de manera tópica el 5-fluorouracilo para el tratamiento de los QO.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presentó paciente femenino de 19 años de edad a la Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial, de la División

Recibido: Mayo 2020. Aceptado: Junio 2020.

**Citar como:** Hernández-Ortega ÓR, Malanche-Abdalá G, Salgado-Chavarría F. Terapia adyuvante con 5-fluorouracilo tópico para queratoquiste odontogénico, presentación de caso y revisión de la literatura. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 224-232.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

de Estudios de Postgrado e Investigación (DEPeI) de la UNAM, para la extracción de sus terceros molares; sin antecedentes de importancia para su tratamiento. En la ortopantomografía se observa el tercer molar superior derecho (OD 18) desplazado hasta piso de órbita ipsilateral, con una zona radiolúcida asociada a la corona del mismo, la cual ocupa todo el seno maxilar y se extiende hasta la tuberosidad del mismo lado, midiendo aproximadamente 3.3 × 5 cm, mientras que en la tomografía (cone beam) se observó la estrecha relación entre el ápice del tercer molar con el piso de órbita (Figura 1). Se inició con una punción exploratoria y se observa contenido amarillento compatible con queratina. Luego, se realizó biopsia incisional de la lesión y se extrajo el tercer molar en relación para estudio histopatológico. Se colocó drenaje utilizando una sonda Foley No. 18 y se indicó higiene estricta del mismo (Figura 2).

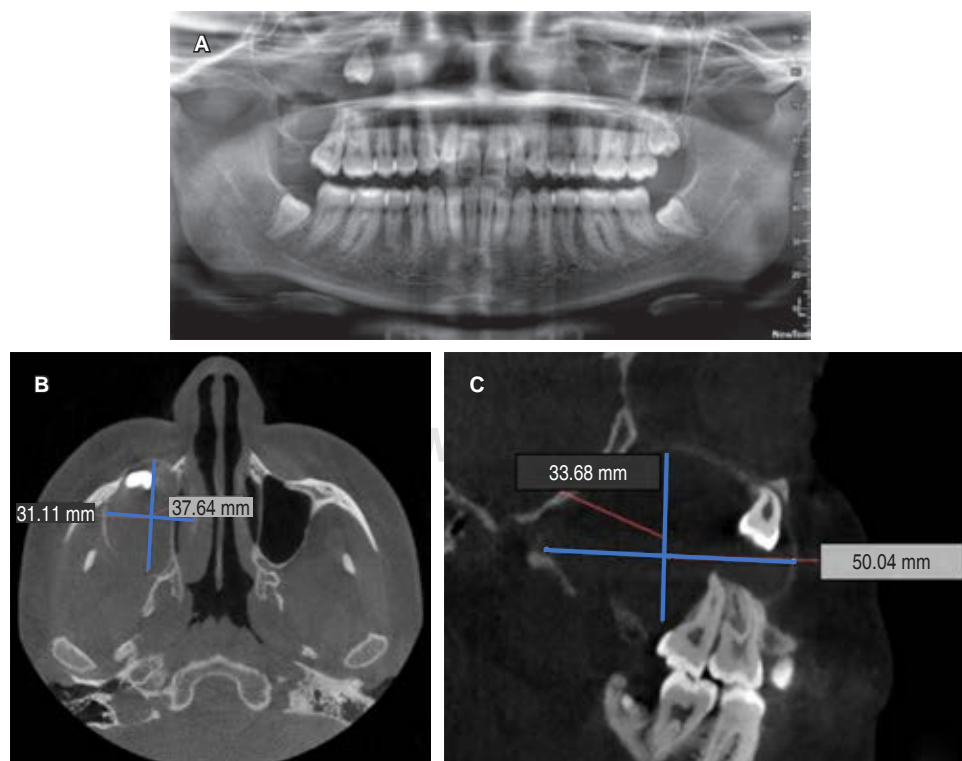
Se envió la muestra al Departamento de Patología de la DEPeI y se emitió el diagnóstico de queratoquiste odontogénico. Se decidió continuar con la descompresión de la cavidad quística hasta alcanzar un tamaño óptimo para la enucleación y la extracción de ésta. Se dio cita de control mensual y seguimiento radiográfico de la lesión cada cuatro meses. Ocho meses posteriores a la colocación del drenaje quístico, se observó en la ortopantomografía un cambio de densidad alrededor de la lesión, así como una mayor delimita-

ción de la misma, por lo que se realizó la enucleación y la colocación de 5-fluorouracilo para su tratamiento (Figura 3A). Se comenzó con un abordaje a través de la pared anterior del seno maxilar, se procedió a la enucleación y curetaje del epitelio quístico, una vez retirado el tejido en su totalidad, se colocó una gasa embebida de 5-fluorouracilo (Efudix®) al 5% utilizando aproximadamente 1 g y se citó a la paciente para retiro de la gasa a las 24 horas (Figura 4). Concluidas las 24 horas se retiró el material colocado en el sitio de la enucleación y se realizó el cierre hermético de la mucosa bucal. Se envió la muestra completa para estudio histopatológico de la lesión y se corroboró el diagnóstico de queratoquiste odontogénico.

En la actualidad, la paciente sigue en control radiográfico y no se ha reportado ningún indicio de recidiva posterior a tres años, se observa el sitio de la lesión con adecuada evolución y formación de hueso en la cavidad quística (Figura 3B). Se requiere un seguimiento a largo plazo para confirmar el éxito del tratamiento, por lo cual se indicaron citas de control por al menos cinco años y control radiográfico cada tres a cuatro meses.

## DISCUSIÓN

El QKO representa de 10 a 20% de todos los quistes odontogénicos, siendo éste el tercer quiste más



**Figura 1:**

**A)** Ortopantomografía inicial en la cual se puede observar lesión asociada a OD 18. **B)** Corte axial de tomografía cone beam. **C)** Reconstrucción sagital de tomografía cone beam en la cual se observa relación de OD 18 con piso de órbita y lesión hipodensa asociada a corona dental del mismo.

**A)** Initial orthopantomography shows lesion associated with DO 18. **B)** Axial cut of cone beam tomography. **C)** Sagittal reconstruction of cone beam tomography; there is a relationship of DO 18 with orbital floor and hypodense lesion associated with its dental crown.



**Figura 2:** **A)** Punción exploratoria en la cual se obtuvo líquido amarillento compatible con queratina. **B)** Toma de biopsia incisional de la lesión. **C)** Drenaje colocado en cavidad quística.

**A)** Exploratory puncture in which yellowish fluid compatible with keratin was obtained. **B)** Taking of incisional biopsy of the lesion. **C)** Drainage in placed in the cystic cavity.

común.<sup>1</sup> Radiográficamente se observa una imagen radiolúcida con bordes corticales bien definidos, puede ser unilocular o multilocular, y presentar también expansión de corticales y un poco de inflamación.<sup>2,3</sup> Alrededor de 59% de los queratoquistes en la mandíbula se presentan en la región posterior, 41% se puede encontrar adyacente a los dientes, a diferencia del hueso maxilar, en los cuales 75.5% va a estar localizado en el área de los dientes y 24.5% va a estar localizado en la porción posterior maxilar. Histológicamente se observa un epitelio paraqueratinizado de 5-8 capas de células, sin crestas interpapilares, con una superficie corrugada, células basales dispuestas en empalizada, con núcleos hiper cromáticos y polarización inversa.<sup>4,5</sup> La presencia de paraqueratina es única entre las demás lesiones, por lo que hace su diagnóstico más certero.<sup>6</sup> Algunas de las alteraciones genéticas que presentan estas lesiones son principalmente en genes supresores de tumores como lo son p16, p53, PTCH, MCC, TSLC1, LTAS2 y FHIT; sin embargo, la alteración genética reportada más importante en el queratoquiste es el gen *Drosophila Patched* (PTCH1), el cual codifica un receptor transmembrana para *Sonic Hedgehog* y otras proteínas *Hedgehog*.<sup>7</sup>

La enucleación, curetaje, resecciones amplias y terapias adyuvantes como la crioterapia, solución de Carnoy, solución de Carnoy modificada y, más recientemente, el uso tópico del 5-fluorouracilo son algunos de los tratamientos que podemos utilizar para el tratamiento de este quiste. La enucleación y el curetaje son los métodos tradicionales para el manejo de quistes odontogénicos y algunos tumores de la región

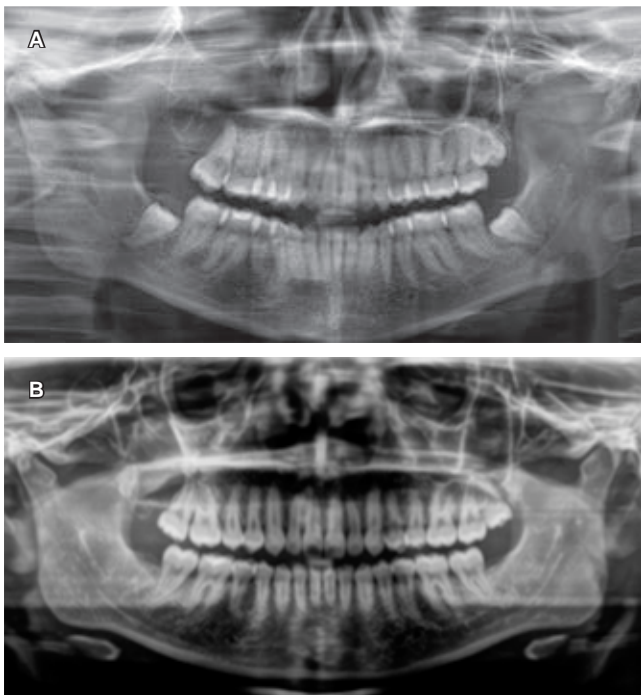
maxilar.<sup>8</sup> La enucleación tiene una recidiva de aproximadamente 25 a 60%, cuando se trata la lesión con resección y márgenes de seguridad de un centímetro, ésta puede llegar a ser de 0%, siendo inversamente proporcional al aumento excesivo de la morbilidad del paciente.<sup>3,9</sup> Otra opción es la marsupialización del quiste, la cual consiste en suturar el epitelio quístico a la mucosa oral con el fin de lograr un recambio del epitelio y un engrosamiento de éste para facilitar su remoción o, mediante una incisión más pequeña, colocar un tubo de descompresión, con los mismos fines de la marsupialización, logrando de igual manera un recambio de epitelio y reduciendo el tamaño de la lesión. Si se realiza la descompresión como cura puede haber recidiva de 10%.<sup>3,9</sup> En un estudio realizado por Da Silva y colaboradores comparaban la enucleación simple y la marsupialización combinada con una enucleación posterior a la descompresión de la lesión sin terapia adyuvante y disminuía la recurrencia en 52% comparada con la enucleación simple, por lo que se recomienda realizar una enucleación «retardada» previa al tratamiento definitivo.<sup>3,9</sup> Diniz y su equipo describieron que en las lesiones tratadas con marsupialización existe una alteración de la mutación del gen PITCH1 y en la vía de señalización SHH.<sup>10</sup>

Gao y colegas publicaron un artículo en el año 2014 en el cual concluyeron que la media de descompresión al mes era de 2.87 cm<sup>2</sup> en los QO.<sup>11</sup> Para la enucleación de quiste con osteotomía periférica se puede realizar con una osteotomía de la lesión de alrededor de 1-2 mm. Su desventaja es la mayor morbilidad al retirar una mayor cantidad de tejido además de la lesión quística.<sup>3,11</sup> Para el tratamiento físico con



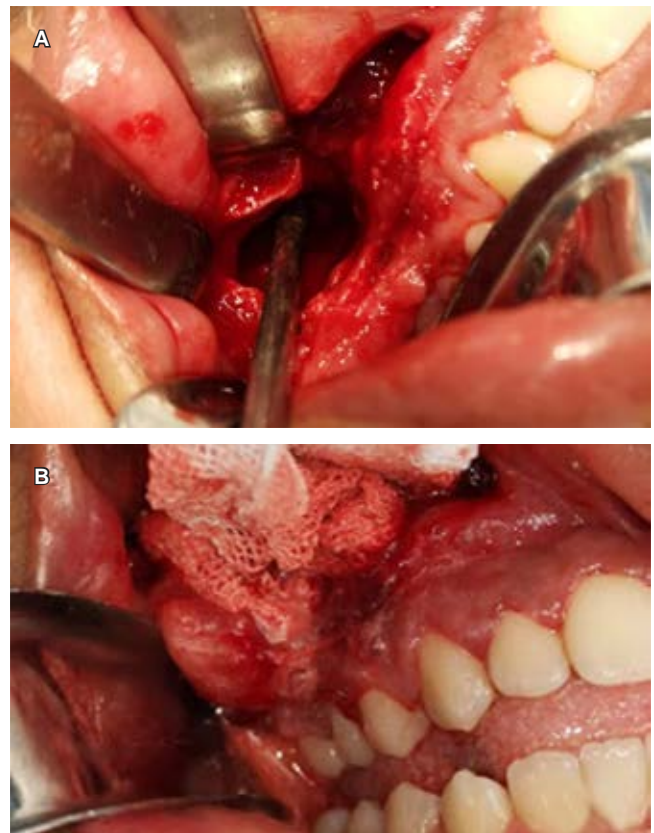
crioterapia se deben alcanzar temperaturas menores a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El único agente disponible que puede alcanzar estas temperaturas es el nitrógeno líquido, el cual alcanza temperaturas hasta de  $-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La técnica incluye la enucleación de la lesión, se debe aplicar a la cavidad hasta que se congele y se debe mantener así durante un minuto aplicándolo varias veces y luego se deja descongelar. Se recomienda que sea aplicado tres veces. Con el uso de esta técnica parece existir una recurrencia de alrededor de 10%.

La solución de Carnoy es un agente químico que se aplica durante 5 minutos en la cavidad ósea y después se debe lavar. La solución de Carnoy es neurotóxica y puede dañar el nervio alveolar o infraorbitario si éste está en contacto durante 2 minutos. El otro inconveniente de la solución de Carnoy es que contiene cloroformo, el cual se ha categorizado como carcinogénico por la Agencia de Protección Ambiental en Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés), por lo cual muchos expertos lo han dejado de utilizar. De-



**Figura 3:** Ortopantomografía. **A)** Ocho meses posteriores a la descompresión quística, se observa la ausencia de OD 18 y cavidad quística delimitada con bordes definidos. **B)** Control a treinta meses posteriores a enucleación y aplicación de 5-fluorouracilo.

*Orthopantomography. A) Eight months after cystic decompression, the absence of DO 18 and a delimited cystic cavity with defined edges are observed. B) Control after thirty months of enucleation and application of 5-fluorouracil.*



**Figura 4:** **A)** Toma de biopsia escisional de la lesión. **B)** Colocación de gasa embebida con 5-fluorouracilo (Efudix®).

*A) Excisional biopsy of the lesion. B) Gauze placement with 5-fluorouracil (Efudix®).*

bido a esto, se propuso el uso de la solución de Carnoy modificada, la cual excluía al cloroformo dentro de la preparación. En un intento por aclarar el dilema que rodea este tema de discusión a la modificación de la solución de Carnoy, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, por sus siglas en inglés) refirió que de 6,880 miembros en 2013, 56% utilizaban la solución con cloroformo y 42% con la modificación, no reportando ninguna complicación con el uso de dicha solución, por lo que en la actualidad sigue defendiéndose el uso de este compuesto.<sup>3,12</sup> En otro estudio se trató a un grupo de pacientes con solución de Carnoy ( $n = 44$ ) y otro grupo con solución de Carnoy modificada ( $n = 36$ ) y se demostró recidiva de 10% en pacientes tratados con solución de Carnoy y de 35% con solución modificada.<sup>13</sup>

En el estudio realizado en el año 2016 por Forteza y su grupo hubo una recurrencia de un total de 26.8%, siendo la marsupialización la que mayor tasa de recidiva presentaba con 45.8%.<sup>14</sup> En el artículo realizado

por Moraissi y colegas encontraron que con la enucleación sin ningún tratamiento adyuvante había una recidiva de 23.1%, con la enucleación combinada con curetaje fue de 17.4%, la enucleación con el uso de la solución de Carnoy fue de 11.5%, la enucleación combinada con la crioterapia fue de 14.5%, la marsupialización sin tratamiento adyuvante fue de 32.3%, la descompresión seguida de una enucleación fue de 14.6% y con la realización de resecciones amplias fue de 8.6%, obteniendo un total de recidivas en general de 16.6%.<sup>15</sup> Debido a los altos porcentajes de recidiva, así como a la alta morbilidad con algunos de los tratamientos mencionados anteriormente, se ha buscado un tratamiento más conservador para este tipo de lesiones. Hoy en día, se ha propuesto una terapia dirigida, basada en el conocimiento actual de la patogénesis molecular de los queratoquistes. Estudios moleculares enfocados en la vía del gen supresor de tumores de la proteína homóloga patched (PTCH) nos han dado una terapia dirigida para los carcinomas de células basales. Se conoce que los queratoquistes se desarrollan a partir de una mutación similar a los carcinomas de células basales en el gen PTCH.

La mutación en este gen produce una activación de las vías de señalización *Smoothened* (SMO) y *Sonic Hedgehog* (SHH), resultando en un crecimiento neoplásico. De manera reciente, Rui y su equipo<sup>16</sup> reportaron que las alteraciones en el gen SMO juegan un papel importante en el desarrollo del queratoquiste. Este descubrimiento sugiere que el antagonismo de la vía de señalización SHH puede ser un camino eficiente para el tratamiento dirigido a los queratoquistes, inhibiendo al gen SMO y suprimiendo los factores de transcripción de SHH. El medicamento antimetabolito, 5-fluorouracilo, ha demostrado que induce apoptosis inhibiendo SHH en las células del carcinoma hepatocelular, misma vía de señalización observada en el queratoquiste odontogénico, por lo cual se propone su uso tópico para el tratamiento de éste. En un estudio ambispectivo de cohorte en el tratamiento tópico de los queratoquistes con 5-fluorouracilo, en los cuales se tomó un grupo de 32 pacientes, 11 fueron tratados con 5-fluorouracilo y 21 con solución de Carnoy modificada, se demostró que no hubo recidivas con el uso de 5-fluorouracilo, además no hubo evidencia de daños locales o sistémicos.<sup>17</sup>

El 5-fluorouracilo es activado a través de un proceso enzimático triple, por la actividad catalítica secuencial de la carboxilesterasa (hígado), citidina desaminasa y timidina fosforilasa, esta cascada da como resultado la formación de 5-fluorouracilo. Éste es metabolizado adicionalmente a monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina que inhibe la timidilato sintasa (TYMS). Este último convierte el monofosfato de desoxiuridina

en timidina monofosfato, que es una molécula clave para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN). Además, el 5-fluorouracilo se puede incorporar directamente al ácido ribonucleico (ARN), que interfiere con la transcripción de ARN y, con menos frecuencia, en el ADN, inhibiendo su replicación. Con respecto a la dihidropirimidina deshidrogenasa (DYPD) el paso inicial consiste en el catabolismo de las pirimidinas fisiológicas, así como 5-fluorouracilo y capecitabina. Se expresa predominantemente en el hígado y desactiva más del 80% del medicamento administrado. Hasta 20% se excreta en la orina. La actividad reducida de DYPD (deficiencia de DYPD) produce un aumento de la vida media de éste y, por lo tanto, debido al aumento de concentración de 5-fluorouracilo en el organismo puede causar una toxicidad severa. La prevalencia de deficiencia parcial de DYPD es poco común, oscilando entre 3 a 5% de la población general.<sup>18</sup>

Hasta el momento no ha habido un informe de algún caso de toxicidad potencialmente mortal de un paciente que haya recibido únicamente la aplicación tópica del 5-fluorouracilo. En varios estudios anteriores de aplicación tópica del 5-fluorouracilo informan una tasa de absorción cutánea de 10%. Se estima que la aplicación de 2 g de crema de 5-fluorouracilo al 5% aplicado dos veces al día resultaría en una exposición total de 20 mg/día de 5-fluorouracilo (que se traduce en 0.33 mg/kg). Esta cantidad está muy por debajo de los 500-550 mg/kg típicos intravenosos de 5-fluorouracilo en bolo administrado para quimioterapia contra el cáncer.<sup>19</sup> Se ha determinado que el rango terapéutico para que el 5-fluorouracilo sea seguro está comprendido en un área bajo la curva (ABC) que va de 20 a 30 mg/h/L. El ABC ha demostrado que es el parámetro de farmacocinética más estrechamente asociada con eficacia y toxicidad, y en la terapia con 5-fluorouracilo la mejor respuesta se observa en pacientes con medidas de ABC en el rango de 20-30 mg/h/L. Fuera de estos parámetros, un paciente corre el riesgo de toxicidad por estar recibiendo dosis terapéuticas subóptimas o bien, dosis tóxicas, por lo tanto, se decide realizar tratamiento utilizando el 5-fluorouracilo de manera tópica, el cual no presentó ningún tipo de efecto secundario, y, hasta el momento, evoluciona de manera satisfactoria sin la necesidad de haber realizado resecciones amplias y manteniendo de manera íntegra todas las estructuras adyacentes a la patología con una morbilidad mínima para el paciente.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

El queratoquiste tiene una alta tasa de recidiva si éste no es tratado correctamente. En la actualidad

existen numerosas opciones de tratamiento para este tipo de patología, pero se debe buscar el tratamiento ideal dependiendo de las características individuales de cada paciente; además, hoy en día, aparte de eliminar la lesión por completo, se busca disminuir la morbilidad del paciente con dichos tratamientos, evitando procedimientos radicales y extensos. La utilización tópica del 5-fluorouracilo es una buena elección de tratamiento adyuvante debido a sus propiedades y su menor morbilidad al realizar el tratamiento.

### Clinical case

## Adjuvant therapy with topic 5-fluorouracil for odontogenic keratocyst, case report and literature review

Óscar Rohel Hernández-Ortega,\*  
Germán Malanche-Abdalá,\*  
Fabiola Salgado-Chavarría\*

\* Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial de la División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México.

### ABSTRACT

Odontogenic keratocyst is the third most common maxillary region cyst after periapical and dentigerous cysts. It is characterized by presenting a thin epithelium. Therefore, it is hard to combat its high recurrence rate with conservative treatments and eradicate it with a simple enucleation or curettage. It occurs most frequently in the posterior mandibular area; clinically, it can cause cortical expansion and displacement of the tooth involved in the injury. Currently, different treatments have been described for these entities to reduce the morbidities created by the surgeon through the chosen treatment. 5-fluorouracil is an anti-metabolite used to treat basal cell carcinomas, inhibiting the Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway. Because its molecular pathogenesis is shared with keratocysts, it has been proposed to treat them by topical application of this anti-metabolite, thanks to its lower morbidity, its null neurotoxicity, and the possibility of preserving more of the adjacent tissues compared to other treatments. A 19 years old female patient case is presented, treated with decompression, enucleation of the lesion, and topical 5-fluorouracil applying.

**Keywords:** Keratocyst, keratocystic odontogenic tumor, keratocyst treatment, 5-fluorouracil, topical 5-fluorouracil, odontogenic cysts.

### INTRODUCTION

Odontogenic keratocyst (OKC) is a cyst of odontogenic origin characterized by a thin layer of parakeratinized squamous epithelium.<sup>1</sup> The term «odontogenic keratocyst» was first used by Philipson (1956), and subsequently, Browne (1970-1971) confirmed its clinical

and histological features. It was believed to be a benign but potentially aggressive and recurrent cyst.<sup>2</sup> In 2005 the World Health Organization (WHO) renamed this lesion as «keratocystic odontogenic tumor» because it was considered that its clinical behavior was more similar to that than a neoplasm, with a high recurrence rate after its simple enucleation, its histological features, and more recently to the presence of markers within the cyst. These markers consist of proliferating cell nuclear antigen, Ki67, BCE 2 sequence of the enzyme dihydrolipoyl acetyltransferase, matrix metalloproteinase 2 and 9, and p53.<sup>3</sup>

In 2017 the WHO reclassified keratocyst within the section of odontogenic cysts since there was not enough evidence to classify it as a neoplasm. While there is a sea of changes in the molecular pathogenesis of this entity, most definitions of neoplasia include the concept of autonomy, whereby it can continue to grow even if the causative agent is removed. Neoplasms cannot remit spontaneously. However, it has been widely described that keratocysts can give way after their decompression, and unexpectedly, the lining of many of the decompressed cysts appear to be histologically similar to that of the buccal mucosa.<sup>4</sup>

This work aims to review the treatments available for this entity, the benefits of using a conservative treatment with adjuvant therapy with 5-fluorouracil, and present a clinical case in which 5-fluorouracil was used topically for the treatment of an OKC.

### CASE REPORT

A 19-year-old female patient attended the Oral and Maxillofacial Surgery Clinic (Division de Estudios de Postgrado e Investigación –DEPeI- de la UNAM) to extract her third molars, with no vital history for the treatment. The orthopantomography showed the right upper third molar (#18 D.O.) moved to the ipsilateral orbit floor, with a radiolucent zone associated with its crown that occupied the entire maxillary sinus and extended to the same side's tuberosity, measuring approximately 3.3 × 5.0 cm. The tomography (*cone beam*) revealed the close relationship between the third molar apex and the orbital floor (*Figure 1*). Initially, an exploratory puncture evidenced a yellowish content compatible with keratin. Subsequently, an incisional biopsy of the lesion was performed, and the involved third molar was removed for histopathological study. Drainage was placed using a Foley No. 18 probe, and strict hygiene was indicated (*Figure 2*).

The sample was sent to the Department of Pathology (DEPeI), and the diagnosis of odontogenic keratocyst was issued. It was decided to continue with



the decompression of the cystic cavity until it reached the optimal size for enucleation and extraction. The patient was scheduled for monthly monitoring and every four months for radiographic follow-up of the lesion. Eight months after the cystic drainage was placed, it was observed that density around the lesion had changed in the orthopantomography and a greater delimitation of the lesion, so enucleation and topical application of 5-fluorouracil was performed (*Figure 3A*). Starting with an approach through the anterior wall of the maxillary sinus, enucleation and curettage of the cystic epithelium was performed. Once the tissue was removed entirely, a gauze soaked in 5% 5-fluorouracil (Efudix®) was placed using approximately 1 g, and the patient was summoned to remove the gauze after 24 hours (*Figure 4*). After that time, the material placed at the enucleation site was removed, and the buccal mucosa was hermetically sealed.

The sample was sent for histopathological study, and the diagnosis of odontogenic keratocyst was confirmed. The patient remains in radiographic monitoring, with no signs of recurrence after three years. The lesion site is observed with adequate evolution and bone formation in the cystic cavity (*Figure 3B*). Long-term follow-up is required to confirm the success, so follow-up appointments are indicated for at least five years and radiographic control every three to four months.

## DISCUSSION

OKCs account for 10 to 20% of all odontogenic cysts.<sup>1</sup> Radiographically they look like a radiolucent image with well-defined cortical edges. They may be unilocular or multilocular and have cortical expansion and slight inflammation.<sup>2,3</sup> About 59% of keratocysts in the mandible occur in the posterior region, and 41% can be found adjacent to the teeth. In the maxillary bone case, 75.5% are located in the teeth area and 24.5% in the posterior maxillary portion. Histologically, a parakeratinized epithelium of 5 to 8 layers of cells is observed, without interpapillary ridges, with a corrugated surface, basal cells arranged in palisade, with hyperchromatic nuclei and reverse polarization.<sup>4,5</sup> The presence of parakeratin is unique among other lesions, making its diagnosis more accurate.<sup>6</sup> Some of these lesions' genetic alterations are mainly in tumor suppressor genes such as p16, p53, PTCH, MCC, TSLC1, LTAS2, and FHIT. However, the drosophila patched gene (PTCH1), which encodes a transmembrane receptor for Sonic Hedgehog and other Hedgehog proteins, is 'the most critical genetic alteration reported in keratocyst.'<sup>7</sup>

Some of the treatments for this cyst are: enucleation, curettage, wide resections, and adjuvant therapies such as cryotherapy, Carnoy's solution, modified Carnoy's solution, and more recently, topical 5-fluorouracil applying. Enucleation and curettage are traditional methods for odontogenic cysts and some tumors of the maxillary region.<sup>8</sup> The recurrence rate may be from 25 to 60% with enucleation. However, when the lesion is treated with resection and safety margins of one centimeter, it can achieve 0%, being inversely proportional to the excessive increase in patient morbidity.<sup>3,9</sup> Another option is the marsupialization of the cyst, which consists of suturing the cystic epithelium to the oral mucosa to replace the epithelium and its thickening to facilitate its removal. For the same purposes of marsupialization, an incision can be made, and a decompression tube placed, achieving an epithelium replacement and reducing the lesion size. However, if decompression is performed, there may be a recurrence of 10%.<sup>3,9</sup> In a study carried out by Da Silva et al., they compared simple enucleation and marsupialization with enucleation after decompression of the lesion without adjuvant therapy. It reduced recurrence by 52% compared to simple enucleation. Thus, performing a «delayed» enucleation before definitive treatment is recommended.<sup>3,9</sup> Diniz et al. pointed out that in lesions treated with marsupialization, there is an alteration of the PTCH1 gene mutation and the SHH signaling pathway.<sup>10</sup>

In 2014 Gao et al. concluded that in OKCs, the mean decompression at one month was 2.87 cm<sup>2</sup>.<sup>11</sup> A peripheral osteotomy of the lesion of about 1-2 mm can be performed for cyst enucleation. Its disadvantage is the bigger morbidity when removing a plus of tissue in addition to cystic injury.<sup>3,11</sup> For physical treatment with cryotherapy, temperatures below -20 °C must be achieved. The only available agent that can achieve these temperatures is liquid nitrogen, which reaches temperatures down to -198 °C. The technique includes enucleation of the lesion. It should be applied to the cavity until it freezes, and it should be kept that way for a minute by applying it several times and then letting it thaw. It is recommended that it be applied three times. There seems to be a recurrence of 10% approximately using this technique.

Carnoy's solution is a chemical agent applied for 5 min in the bone cavity and then washed out. It is neurotoxic and can damage the alveolar or infraorbital nerve if it is in contact for two minutes. Another drawback of Carnoy's solution is that it contains chloroform, categorized as carcinogenic by the U.S. Environmental Protection Agency, so many people

have stopped using it. Therefore, a modified Carnoy's solution was proposed, which excluded chloroform from the preparation. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons reported that of 6,880 members in 2013, 56% used the solution with chloroform and 42% with the modification, not reporting any complications; hence its use continues to be defended.<sup>3,12</sup> In another study, a group of patients (n = 44) was treated with Carnoy's solution and another group (n = 36) with modified Carnoy's solution. A recurrence of 10% was demonstrated in patients treated with Carnoy's solution and 35% with modified solution.<sup>13</sup>

In the study carried out in 2016 by Forteza et al., there was a recurrence of 26.8%, with marsupialization being the one with the highest recurrence rate with 45.8%.<sup>14</sup> The article by Moraissi et al. found that with enucleation alone, there was a recurrence of 23.1%; with enucleation plus curettage 17.4%; enucleation and Carnoy's solution 11.5%; enucleation with cryotherapy 14.5%; marsupialization alone 32.3%; decompression followed by enucleation 14.6%, and wide resections 8.6%, obtaining a total recurrence rate in general of 16.6%.<sup>15</sup> Due to some of the mentioned treatments causing high recurrence and morbidity, other conservative treatments for this type of lesion have been sought. Therefore, a therapy based on current knowledge of the molecular pathogenesis of keratocysts has been recently proposed. Molecular studies focused on the patched homologous protein tumor suppressor gene (PTCH) pathway have given us a targeted therapy for basal cell carcinomas. Keratocysts are known to develop from a mutation similar to basal cell carcinomas in the PTCH gene.

The mutation in this gene produces an activation of the Smoothed (SMO) and Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathways, resulting in neoplastic growth. Recently, Rui et al.<sup>16</sup> reported that alterations in the SMO gene play an essential role in developing keratocyst. This finding suggests that SHH signaling pathway antagonism may be an efficient conduit for treating keratocysts, inhibiting the SMO gene, and suppressing SHH transcription factors. The anti-metabolite drug 5-fluorouracil has been shown to induce apoptosis by inhibiting SHH in hepatocellular carcinoma cells, the same signaling pathway observed in odontogenic keratocyst, which is why its topical use is proposed for the treatment of the latter. In an ambispective cohort study on the treatment of keratocysts with topical 5-fluorouracil applying, in which a group of 32 patients was formed, 11 were treated with 5-fluorouracil and 21 with modified Carnoy's solution; it was found no evidence of recurrence and local or systemic damage using 5-fluorouracil.<sup>17</sup>

5-fluorouracil is activated through a triple enzymatic process by the sequential catalytic activity of carboxylesterase (liver), cytidine deaminase, and thymidine phosphorylase, this cascade results in the formation of 5-fluorouracil. 5-fluorouracil is further metabolized to 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, inhibiting thymidylate synthase (TYMS). The latter converts deoxyuridine monophosphate into thymidine monophosphate, a key molecule for deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis. In addition, 5-fluorouracil can be incorporated directly into ribonucleic acid (RNA), which interferes with RNA transcription, and, less frequently, into DNA, inhibiting its replication. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DYPD) is the initial step in the catabolism of physiological pyrimidines and 5-fluorouracil and capecitabine. It is predominantly expressed in the liver and deactivates more than 80% of the administered drug. Up to 20% is excreted in the urine. Reduced activity of DYPD (DYPD deficiency) results in an increased half-life of DYPD. The increased concentration of 5-fluorouracil in the body can cause severe toxicity. The prevalence of partial DYPD deficiency is uncommon, ranging from 3% to 5% in the general population.<sup>18</sup>

There has never been a reported case of life-threatening toxicity from a patient receiving only topical 5-fluorouracil application. Several previous studies of the topical 5-fluorouracil application report a skin absorption rate of 10%. Therefore, it is estimated that the application of 2 g of 5% 5-fluorouracil cream applied twice daily would result in a total exposure of 20 mg/day of 5-fluorouracil (which means 0.33 mg/kg). This amount is well below the typical 500-550 mg/kg i.v. bolus 5-fluorouracil administered for cancer chemotherapy.<sup>19</sup> For the 5-fluorouracil to be safe, a therapeutic range has been determined in an area under the curve (AUC), ranging from 20 to 30 mg/h/L. AUC is the pharmacokinetic parameter most closely associated with efficacy and toxicity. As for 5-fluorouracil therapy, the best response is in patients with AUC measurements from 20 to 30 mg/h/L. Outside these parameters, the patient runs the risk of toxicity by receiving toxic or inadequate therapeutic doses, so 5-fluorouracil was topically used, without any side effects, and it evolves satisfactorily without wide resections and maintaining all the structures adjacent to the pathology with minimal morbidity for the patient entirely.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONS

Keratocyst has a high recurrence rate if not treated correctly. Currently, there are multiple



treatment options for this type of pathology, but the ideal treatment depends on each patient's condition. In addition to eliminating the lesion, the goal is to reduce morbidity, avoiding radical and extensive procedures. Due to its properties and lower morbidity, topical 5-fluorouracil application is a good adjuvant treatment option.

#### REFERENCIAS / REFERENCES

1. El-Naggar A, Chan J, Grandis JR, Takata T, Slootweg P (Eds). *Who classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon Francia: International Agency of Research on Cancer; 2017.
2. Neville B, Damm D, Allen C, Chi A. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. St Louis, Missouri: Elsevier; 2015.
3. Pogrel MA. The keratocystic odontogenic tumor. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2013; 25 (1): 21-30.
4. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumors. *Head and Neck Pathology*. 2017; 11 (1): 68-77.
5. Slusarenko da Silva Y, Stoelinga PJW, Naclério-Homem MDG. The presentation of odontogenic keratocysts in the jaws with an emphasis on the tooth-bearing area: a systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2019; 23 (2): 133-147.
6. Jordan RC. Histology and ultrastructural features of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003; 15 (3): 325-333.
7. Gomes CC, Diniz MG, Gomez RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncol*. 2009; 45 (12): 1011-1014.
8. Pogrel MA, Kahnberg K, Andersson L (Eds). *Essentials of oral and maxillofacial surgery*. John Wiley & Sons; 2014.
9. Da Silva Y, Stoelinga P, Homem M. Recurrence of nonsyndromic odontogenic keratocyst after marsupialization and delayed enucleation vs. enucleation alone: a systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2019; 23 (1): 1-11.
10. Diniz MG, Borges ER, Guimaraes AL, Moreira PR, Brito JA, Gomez MV et al. PTCH1 isoforms in odontogenic keratocysts. *Oral Oncol*. 2009; 45 (3): 291-295.
11. Gao L, Wang X, Li S, Liu C, Chen C, Li J et al. Decompression as a treatment for odontogenic cystic lesions of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72 (2): 327-333.
12. Ecker J, Horst RT, Koslovsky D. Current role of Carnoy's solution in treating keratocystic odontogenic tumors. *J Oral Maxfac Surg*. 2016; 74 (2): 278-282.
13. Dashow JE, McHugh JB, Braun TM, Edwards SP, Helman JI, Ward BB. Significantly decreased recurrence rates in keratocystic odontogenic tumor with simple enucleation and curettage using Carnoy's versus modified Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surgery*. 2015; 73 (11): 2132-2135.
14. Forteza-López A, Saez-Alcaide L-M, Molinero-Mourelle P, Helm A, Paz-Hermoso V, Blanco-Jerez L, et al. Tratamiento de tumor odontogénico queratoquístico: una revisión sistemática. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2019; 41 (1): 26-32.
15. Al-Moraissi EA, Dahan AA, Alwadeai MS, Oginni FO, Al-Jamali JM, Alkhatari AS, et al. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017; 45 (1): 131-144.
16. Rui Z, Li-Ying P, Jia-Fei Q, Ying-Ying H, Feng C, Tie-Jun L. Smoothed gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. *Head Face Med*. 2014; 10: 1-7.
17. 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): 514-524.
18. Papanastasiopoulus P, Stebbing J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: Lessons of clinical practice. *Anticancer Res*. 2014; 34 (4): 1531-1536.
19. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*. 1999; 5 (8): 2006-2011.
20. Matus J, Aguilar J, Lara F, Herrera A, Meneces A, López M. Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016; 54 (3): 354-362.

Correspondencia/Correspondence:

**Óscar Rohel Hernández-Ortega**

E-mail: oscarrohel@hotmail.com