

## مروری بر تومور پیندبورگ

عطاءالله حبیبی #

دانشیار گروه جراحی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ ارائه مقاله: ۸۹/۱۲/۴ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۲۵

### Pindborg Tumor. Review of Articles

Ataollah Habibi

Associate Professor, Dep of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Oral & Maxillofacial Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 23 February 2011; Accepted: 16 July 2011

The present profile of the Pindborg Tumor or calcifying epithelial odontogenic tumour (CEOT) is based on a literature survey of 210 (193 intraosseous & 17 extraosseous) published tumour cases. The CEOT is a benign, though occasional locally invasive, slow-growing neoplasm occurring as intraosseous (95%) and extraosseous (5%) variants. 52% of intraosseous CEOT are associated with an unerupted tooth. CEOT shows a relative frequency of 1% all of odontogenic tumor. The extraosseous variant is diagnosed slightly earlier (mean age 34 years) than the intraosseous type (mean age 39 years). Both variants have an almost 1:1 gender ratio. The intraosseous CEOT shows a maxilla: mandible site ratio of 1:3 and are mainly located in the premolar/molar region. The present authors present evidence that the CEOT originates from the complex system of dental laminae or remnants.

**Key words:** Neoplasm, pindborg tumor, calcifying epithelial odontogenic tumour.

# Corresponding Author: HabibiA@mums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2011; 35(3): 223-36.

### چکیده

مقاله مروری حاضر تومور پیندبورگ یا Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor که به اختصار CEOT نوشته می شود و بر مبنای ۲۱۰ مقاله موجود در کلیه انتشارات منتشر شده به زبان انگلیسی است. از این تعداد ۱۹۳ مقاله داخل استخوانی و ۱۷ مورد آن خارج استخوانی است. این تومور یک نئوپلاسم خوش خیم نادر است که ۱٪ کل تومورهای ادنتوژنیک را تشکیل می دهد. ۹۵٪ آن داخل استخوانی و ۵٪ آن در خارج استخوان می باشد. منشأ آن از اپی تلیوم ادنتوژنیک می باشد. جایگاه آن در فک پایین و در ناحیه پرمولر و مولرها می باشد. این تومور رشد بطئی داشته و موضعی رشد می نماید. میانگین سن CEOT داخل و خارج استخوانی به ترتیب ۳۹ و ۳۴ سال می باشد. CEOT تنوع جنسی یکسان دارد و نسبت ابتلاء ماندیبول به ماگزایلا، ۳ به ۱ است. توافق اکثریت مؤلفین به داشتن منشأ از دنتال لامینا یا بقایای آن می باشد.

**واژه‌های کلیدی:** نئوپلاسم، Pindborg Tumor، Calcifying Epithelial Odontogenic Tumour.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۰ دوره ۳۵ / شماره ۳: ۲۲۳-۳۶.

### مقدمه

پیندبورگ<sup>(۲)</sup> سه نمونه از CEOT موضعی و Agressive ولی خوش خیم را که ایشان CEOT نامیده بود، معرفی کرد.<sup>(۳)</sup> این تومورها امروزه به نام CEOT داخل استخوانی شناخته می شوند. معرفی کوتاه و چکیده ایشان چندی بعد

تومور پیندبورگ اولین بار به عنوان یک عارضه مستقل توسط توما و گلدمن به این نام نامیده شد.<sup>(۱)</sup> Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor (CEOT) در سال ۱۹۵۵

# مولف مسؤول، نشانی: مشهد، دانشکده دندانپزشکی، گروه جراحی دهان، فک و صورت، تلفن: ۰۵۱۱-۸۸۲۹۵۰۱-۱۵، ۰۹۱۵۳۱۰۱۲۹۶

E-mail: HabibiA@mums.ac.ir

سراسر منطقه رادیولوسنسی، باعث به وجود آمدن واژه توصیفی Driven-Snow شده است (بارش برف). در برخی از موارد این ضایعه رادیولوسنت می‌باشد. در ۵۲٪ موارد همراه یک دندان نهفته است که منجر به تشخیص بالینی اشتباه آمیز با یک کیست دنتی ژروس می‌شود.

CEOT با دو نمای بالینی داخل استخوانی و خارج استخوانی ظاهر می‌شود. زمانی که در داخل استخوان قرار دارد ممکن است به بافت‌های اطراف به طور Invasive دست‌اندازی نماید. CEOT داخل استخوانی ممکن است در محل ایجاد، تولید درد و تورم نماید و رشد آهسته داشته باشد. وقتی در ناحیه فک بالا قرار دارد، بیمار از گرفتگی و خونریزی از بینی و سردرد شکایت دارد.<sup>(۱۳)</sup>

هنگامی که دندان نهفته‌ای به همراه تومور باشد، مواد رادیوپاک سعی دارد در اطراف تاج دندان نهفته قرار گیرد. تظاهرات بالینی CEOT خارج استخوانی، به صورت تورم و درد در نسج نرم لثه با تشخیص‌های افتراقی دیسپلازی فیبرو-ضایعات پریفرال ژانت سل گرانولوما و به طور کلی اپولیس ممکن است ظاهر شود. در اثر ترومای موضعی ممکن است زخمی در تومور ایجاد شود.<sup>(۱۴)</sup>

درصد فراوانی تومور پیندبورگ در میان تمامی تومورهای ادنتوژنیک در جدول ۱ خلاصه می‌گردد.

### سن

سن ابتلا به تومور پیندبورگ از ۸ تا ۸۱ سال با میانگین ۴۴ سال گزارش شده است. CEOTهای خارج استخوانی بین ۱۲ تا ۷۲ سال با میانگین ۴۲ سال مشاهده شده است. میانگین (Central clear cell calcifying odontogenic tumor) CCCEOT داخل استخوانی ۳/۴۶ سال بالاتر از خارج استخوانی است نسبت درگیری مرد به زن در انواع داخل و خارج استخوانی به ترتیب ۳:۶ و ۳:۵ است.

در دو گزارش منتشر گردید<sup>(۳و۴)</sup> اگرچه منشاء ادنتوژنیک این تومورها مسلم است ولی شباهت میکروسکوپی کمی با آملوبلاستومای تیبیک دارد که باید از هم افتراق داده شود.

افزایش دانسته‌ها راجع به این تومور زمانی دوباره آغاز به فعالیت نمود که نمونه‌هایی از این تومور شروع به افزایش نمود.<sup>(۳)</sup> این تومور اکثراً در میانسالان عارض می‌گردد.<sup>(۴)</sup> قبل از سال ۱۹۵۵، این تومور به نام‌های مختلف مانند آدنوآموبلاستوما - آملوبلاستوما نادر - ادنتوم بدخیم - آدامانتوبلاستوما - سیستیک کامپلکس ادنتوما نامیده می‌شد.<sup>(۵)</sup> در سال ۱۹۷۶ فرانکلین و پیندبورگ گزارشی مبنی بر وجود ۱۱۳ مورد تومور CEOT را منتشر نمودند.<sup>(۶)</sup> ترم تومور ادنتوژنیک اپیتلیالی کلسیفیه شده یا CEOT در سال ۱۹۷۱ توسط طبقه بندی بهداشت جهانی WHO به ثبت رسید و بیش از ۴۰ سال است بنام تومور پیندبورگ نامیده شده است.<sup>(۷)</sup>

مقاله مروری حاضر، به بررسی کلیه مقالات انگلیسی زبان اعم از ژورنال و کتاب از سال ۱۹۵۵ تا ۲۰۱۱ پرداخته است و دوپست و ده مورد گزارش این تومور، جمع‌آوری و در ابعاد مختلف بررسی شده است.

### اپیدمیولوژی

تنوع تصاویر رادیولوژیکی این ضایعه بسیار متنوع می‌باشد. در برخی از موارد، این ضایعه به صورت یک یا چند ناحیه رادیولوسنت تک حجره‌ای یا چند حجره‌ای با حاشیه بید خورده (Scaloped) کاملاً محدود یا منتشر دیده می‌شود و در موارد دیگر، به نظر می‌رسد، به شکل رادیوپاسیتی و رادیولوسنسی مختلطی همراه با تراکول‌های استخوانی کوچک و نامنظم که ناحیه رادیولوسنت را در جهات مختلف قطع می‌کند، باشند.<sup>(۸-۱۲)</sup> وجود نقاط پراکنده‌ای از کلسیفیکاسیون در

افراد مذکر در دهه ۴۰ می‌باشد. نمونه‌های گزارش شده CEOT خارج از استخوان که خیلی کم گزارش شده است نسبت مذکر به مؤنث (7:6) می‌باشد.

کل تومورهای CEOT با سلول‌های روشن چه داخل استخوان و چه خارج استخوانی ۱۷ مورد است که ۸ مورد آن خارج استخوانی و ۹ مورد آن داخل استخوانی است.

در نمودار ۱ کل تعداد تومورهایی که تا به حال گزارش شده اند را به نمایش می‌گذارد.

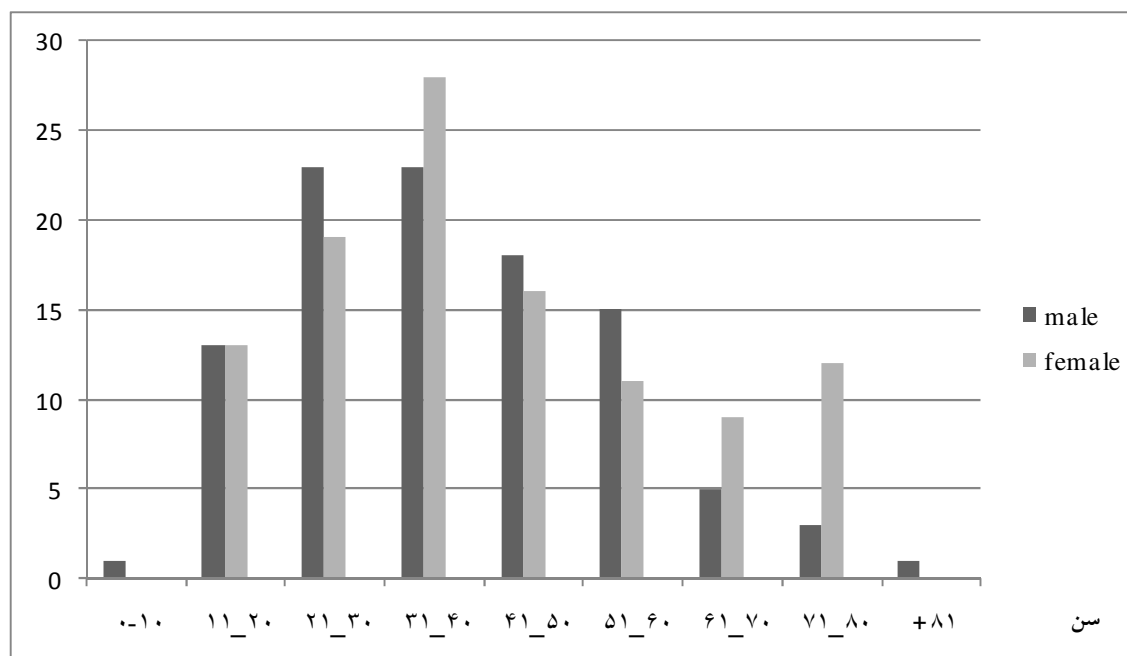
### جنس

در ۲۱۰ نفر گزارش شده مبتلا به CEOT نسبت مذکر به مؤنث مساوی می‌باشد ۱۰۲:۱۰۸ ولی در محدوده سنی، به نظر می‌رسد (جدول ۲) افراد مؤنث در دهه ۳۰ بیشتر از

جدول ۱: درصد فراوانی تومور پیندبورگ

مآخذ	سهم CEOT از کلیه ضایعات ادنتوزنیک
Franklin & Pindborg <sup>(۱)</sup>	۹/۰
Regezi و همکاران <sup>(۲)</sup>	۸/۰
Ai-Ru و همکاران <sup>(۳)</sup>	۸/۱
Prein و همکاران <sup>(۴)</sup>	۳/۰
Daley و همکاران <sup>(۵)</sup>	۳/۱
Odukoya و همکاران <sup>(۶)</sup>	۴/۰
Mosqueda-Taylor و همکاران <sup>(۷)</sup>	۹/۰

تعداد



نمودار ۱: ۲۱۰ مورد تومور پیندبورگ به تفکیک جنس و سن.

جدول ۲ : CEOT های خارج استخوانی با سلول های روشن

جایگاه	جنس	سن	مآخذ
قدام ماگزایلا	مؤنث	۷۱	Habibi و همکاران <sup>(۱۷)</sup>
قدام مندیبل	مؤنث	۱۶	Abrams و همکاران <sup>(۱۲)</sup>
قدام ماگزایلا	مذکر	۲۰	Wertheimer و همکاران <sup>(۱۸)</sup>
خلف ماگزایلا	مؤنث	۳۲	Ai-RU و همکاران <sup>(۱۵)</sup>
خلف مندیبل	مؤنث	۴۷	Ai-RU و همکاران <sup>(۱۵)</sup>
قدام ماگزایلا	مذکر	۶۴	Houston و همکاران <sup>(۱۹)</sup>
خلف مندیبل	مذکر	۲۷	Houston و همکاران <sup>(۱۹)</sup>
پره مولر فک بالا	مؤنث	۴۳	Oliviera Odukoya <sup>(۹)</sup>

تعداد مؤنث آن ۵ مورد و مذکر آن ۳ مورد است.

جدول ۳ : CEOT های داخل استخوانی با سلول های روشن

جایگاه	جنس	سن	مآخذ
خلف مندیبل	مؤنث	۶۸	Hicks و همکاران <sup>(۲۰)</sup>
خلف مندیبل	مذکر	۶۵	Wallac و همکاران <sup>(۲۱)</sup>
خلف مندیبل	مؤنث	۳۷	Greer و همکاران <sup>(۲۲)</sup>
خلف مندیبل	مؤنث	۳۶	Oikarinen و همکاران <sup>(۲۳)</sup>
خلف مندیبل	مذکر	۳۶	Yamaguchi و همکاران <sup>(۲۴)</sup>
خلف مندیبل	مؤنث	۶۴	Ai-Ru و همکاران <sup>(۱۵)</sup>
خلف مندیبل	مذکر	۳۸	Schmidt و همکاران <sup>(۲۵)</sup>
خلف مندیبل	مؤنث	۵۹	Hicks و همکاران <sup>(۲۶)</sup>
خلف ماگزایلا	مؤنث	۱۴	Kumamoto و همکاران <sup>(۲۷)</sup>

تعداد مؤنث ۶ مورد و مذکر آن ۳ مورد است.

## پاتولوژی

### نمای ماکروسکوپیک

اندازه تومورهای داخل استخوانی CEOT از یک تا ۴ سانتیمتر متفاوت است. رنگ آن از سفید خاکستری تا زرد صورتی متفاوت است. هنگام نصف نمودن تومور، داخل آن نقاط کلسیفیه مشهود بوده و هنگام بریدن صدای

خراش روی سنگ را دارد. توده جراحی شده CEOT ممکن است توپر یا سیستیک (توخالی) باشد. ممکن است دندان نهفته‌ای وجود داشته یا نداشته باشد. اگر سنی از ایجاد آن نگذشته باشد ممکن است نقاط کلسیفیه‌ای هم نداشته باشد، اگر همراه دندان نهفته باشد اطراف تاج دندان ممکن است قطعات کلسیفیه و یا ادنتوم وجود

داشته باشد.<sup>(۲۸)</sup>**نمای میکروسکوپی**

غشاء سلولی تکیه کرده باشد. بر طبق گزارشات Krolls و پیندبورگ<sup>(۵)</sup> که تفاوت‌های هیستومورفولوژیک را مورد بحث قرار داده‌اند اکثر این سلول‌های روشن، در رنگ‌آمیزی با موسی کارمن، موسیکارمن منفی می‌باشند. با این وجود تعداد کمی از آنها، ممکن است رنگ جزئی ضعیفی را نشان دهند. در برخی از تومورها، سلول‌های روشن، بیشتر حجم سلول‌های تومورال را تشکیل می‌دهند در حالی که در برخی دیگر، تنها حاوی هسته‌های پراکنده‌ای می‌باشند.

از آنجایی که قسمتی از انواع دیگر تومورها، هم اولیه (مثل موکوپای درموئید کارسینوما) و هم نوع متاستاتیکشان مثل هیپرنفروما ممکن است دارای سلول‌های روشن باشند، می‌بایستی دقت زیادی در تفسیر و تشخیص آنها به عمل آید. این تومور، به وسیله میکروسکوپ الکترونی توسط محققین زیادی از جمله آندرسون و همکارانش<sup>(۳۰)</sup> مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده‌اند که سلول‌های تومورال، علائمی را نشان می‌دهند که به طور شایع در سلول‌های اپی‌درمال، نظیر پل‌های بین سلولی همراه با دسموزوم‌های تونوفیلان‌های سیتوپلاسمیک و دسموزوم‌های کاملاً تکامل یافته دیده می‌شوند. حداقل در برخی از موارد، به نظر می‌رسد که این ماده، در داخل سلول تشکیل می‌شود و سپس به داخل محوطه خارج سلول بر اثر ترشح سلولی یا دژنراسیون رانده می‌شود. این ماده هموزنوز ائوزینوفیلیک، ممکن است به مقادیر زیاد یا بسیار محدود، وجود داشته باشد.<sup>(۳۱)</sup>

در اکثر موارد، این ماده، به وسیله کریستال ویوله و به طور مثبت به وسیله قرمز کونگو رنگ می‌شود و تحت نور اولتراویوله (ماوراء بنفش) یا تیوفلاوین کاملاً شبیه آمیلوئیدی، حداقل از سه نوع فیبریل مختلف تشکیل شده است ولی اندازه آنها کوچکتر از فیبریل‌های آمیلوئید

طبق طبقه‌بندی WHO در سال ۱۹۹۲، CEOT ضایعه‌ای است که به طور موضعی پیشرفت می‌نماید و گسترش موضعی نئوپلاستیک خوش‌خیم دارد که پس از انهدام سلول‌ها، ماده شبه آمیلوئیدی در آن ساخته می‌شود و شکل می‌گیرد.<sup>(۲۶)</sup>

**یافته‌های هیستولوژیک**

تومور CEOT از سلول‌های اپی‌تلیالی چندوجهی (پلی‌هیدرال) تشکیل یافته است<sup>(۲۸)</sup> که گاهی به صورت ورقه‌های درشتی به دقت روی هم فشرده‌اند ولی در موارد دیگر اصولاً از جزایر سلولی پراکنده‌ای در استرومای از نسج همبند فیروزه متوسطی، درست شده‌اند. گاهی این سلول‌ها به صورت طناب‌ها یا صفحه‌هایی قرار گرفته‌اند و شبیه آدنوکارسینوما می‌شوند. این سلول‌های تومورال دارای حدود سلولی با سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک ظریف گرانولر می‌باشند. پل‌های بین سلولی، اغلب واضح و برجسته است که کمک زیادی به تشخیص تومور می‌نماید. هسته‌ها اکثراً پلئومورفیک و همراه با سلول‌های ژانت می‌باشند. چند هسته‌ای بودن سلول‌های این تومور شایع می‌باشد ولی توموری خوش‌خیم است و اشکال میتوتیک ندارد. این نمای نئوپلاستیک به اشتباه ممکن است بدخیم گزارش گردد. در صورتی که این سلول‌های تومورال بسیار منومورفیک و بی‌آزار هستند.

وجود سلول‌های روشن (Clear Cell) شکل به خوبی شناخته شده این تومور (نئوپلاسم) می‌باشد<sup>(۲۹)</sup> در این نوع سلول‌های تومورال، سیتوپلاسم واکوئوله روشنی در قیاس با یک نئوپلاسم ائوزینوفیلیک را نشان می‌دهند. هسته ممکن است به صورت گرد یا بیضوی در مرکز سلول‌ها باقی مانده باشد یا اینکه به صورت پهن شده‌ای روی

توده‌های کلسیفیه دیده می‌شود.

نمای ۲: در توده سلولی فضاهای چندی وجود دارد که به نمای میکروسکوپی، نمای غربالی می‌دهد. دیواره خارج سلول‌ها به خوبی مشهود ولی پل‌های بین سلول‌ها برجسته نمی‌باشد. در اندازه هسته‌های سلولی تغییرات زیادی مشهود نیست. در فضای غربالی سلول‌های اپی‌تلیال دوایر متحدالمرکزی به نام Liesegang Rings وجود دارد.

نمای ۳: سلول‌های اپی‌تلیالی تشکیل لایه‌ای ضخیم به صورت جزایر اپی‌تلیالی با ضخامت‌های متفاوت می‌دهند و سلول‌هایی با هسته‌های درشت هیپرکروماتیسم ژانت سل (داخل استرومائی از موکوئید) ممکن است وجود داشته باشد.

نمای ۴: سلول‌های اپی‌تلیالی یا به صورت رشته‌های طنابی شکل یا جزایر سلولی با سیتوپلاسم انوزینوفیلی می‌باشند که بعضی از آنها دارای سلول‌های واکوئوله روشن با هسته مرکزی یا غیرمرکزی هستند.

#### رویداد ماده شبه آمیلوئید در CEOT

بعد از گذشت ۴۰ سال یا بیشتر با وجود بکارگیری روش‌های هیستوکمیکال و ایمونولوژیکال و متدهای فوق ساختمانی، طبیعت حقیقی ماده انوزینوفیل شبه آمیلوئیدی حاصله از تولید سلول‌های اپی‌تلیالی تومور پیندبورگ هنوز در حال بحث و بررسی می‌باشد. بیولوژی و بیوشیمی این ماده هنوز شناخته شده نمی‌باشد. یکی از علائم میکروسکوپی مشخصه این تومور، وجود ماده هموزنوز انوزینوفیلی است که با اشکال مختلفی به صورت یک ماده آمیلوئیدی قابل مقیاس با ماتریکس گلیکوپروتئینی، تیغه بازالی، ماتریکس کراتینی یا مینایی تفسیر می‌شود. به دلیل ترشح و دژنراسیون سلول‌های اپیتلیالی، ماده آمیلوئیدی با پاره شدن سلول به محوطه خارجی سلول رانده می‌شود. رنگ آمیزی با قرمز کنگو

معمولی هستند.<sup>(۳۱)</sup> براساس معلومات قابل دسترس موجود، ماهیت واقعی این ماده شبه آمیلوئید در تومور ادنتوژنیک اپی‌تلیالی آهکی‌شونده را نمی‌توان به وضوح مشخص نمود. از علائم مشخصه دیگر تومور پیندبورگ، وجود کلسیفیکاسیون به مقدار زیاد است. به نظر می‌رسد در برخی از موارد کلسیفیکاسیون در واقع به صورت گلبول‌هایی از ماده آمیلوئیدی به وجود می‌آید که بسیاری از آنها با هم یکی شده و در خلال این پروسه‌ها کلسیفیکاسیون از PAS منفی (اسیدشیف پرئودیک) به PAS مثبت تغییر حالت می‌دهند.<sup>(۳۲)</sup>

به نظر نمی‌رسد لزوماً رابطه‌ای بین ماده آمیلوئید به وجود آمده در یک ضایعه معین و مقدار کلسیفیکاسیون عارض شده، وجود داشته باشد. منشاء سلول‌های اپی‌تلیالی تشکیل‌دهنده تومور که اولین بار توسط پیندبورگ پیشنهاد گردید، اپی‌تلیوم کاهش یافته مینای دندان رویش نیافته همراهش می‌باشد. امروزه محققین معتقد هستند که این سلول‌ها از لایه استراتوم اینترمدیوم مشتق می‌شوند زیرا شباهت مورفولوژیکی بین این سلول‌های تومورال با سلول‌های نرمال این لایه از دستگاه ادنتوژنیک وجود دارد که در حقیقت اشکال این بحث در نظر نداشتن تومورهای استخوانی و بافت نرم این ضایعه که بدون دندان‌های نهفته هستند، می‌باشد.<sup>(۳۳)</sup>

Ai-Ru و همکارانش<sup>(۷)</sup> حالات هیستوپاتولوژی CEOT

را به چهار زیر گروه تقسیم نمودند:

نمای ۱: وجود طناب‌های سلولی، جزایر اپی‌تلیالی، توده‌های سلول‌های اپی‌تلیالی با سیتوپلاسم عمیقاً انوزینوفیل، با یک یا چند هسته برجسته که اطراف هسته کاملاً دیده شده و پل‌های بین سلولی کاملاً مشهود است. سلول‌های غیرنرمال با کروماتیسم زیاد بدون میتوز و ندرتاً با میتوز وجود دارد. در استرومای فیبروزه دانه‌ها و

باید به خاطر داشت که نه تنها (Clear Cell CEOT) دارای سلول‌های روشن می‌باشند بلکه COC<sup>(۴۰)</sup> و آملوبلاستوما<sup>(۴۱)</sup> و AOT<sup>(۴۲)</sup> ممکن است کم و بیش دارای سلول‌های روشن باشند.

تا به حال معلوم نشده است که آیا سلول‌های روشن در CEOT کلاسیک می‌توانند آگرسو باشند یا نه، در صورتی که دو مورد آملوبلاستوما همراه با سلول‌های روشن که به طور کلینیکی آگرسو بودند توسط Waldrum و همکارانش<sup>(۴۳)</sup> گزارش شده است. تومورهای اولیه فک که منشأ دندانی آنها مورد قبول است و دارای سلول‌های روشن می‌باشند توسط سازمان بهداشت جهانی WHO بنام سلول‌های روشن اود نتوزنیک تومور یا CCOT که توموری نادر است نامگذاری شده است.<sup>(۴۳)</sup>

تفاوت تومور ادونتوزنیک با سلول‌های روشن به همراه CEOT دارای سلول‌های روشن در این است که CCOT فاقد قدرت آمیلوئید سازی و کلسیفیکاسیون می‌باشد.

تفاوت CCCEOT خارج استخوانی با بعضی از ضایعاتی که دارای سلول‌های روشن می‌باشند مانند تومورهای غدد بزاقی-کارسینوم متاستاتیک کلیه-ادونتوزنیک کارسینوما-آملوبلاستوما پریفرال با سلول‌های روشن، دارای تشخیص افتراقی بحث انگیز است.<sup>(۴۴)</sup>

بحث فوق مانند برداشتن بیوپسی کوچکی از CEOT داخل استخوانی است که هویت آن را نمی‌تواند مشخص کند.

لته نمی‌تواند به عنوان یک جایگاه و محل تیبیک برای نئوپلازم‌های غدد بزاقی و موکوپیدرموئید کارسینوما و آسینی سل کارسینوما و کارسینوما غدد بزاقی و آنکوسایتوما با سلول‌های روشن که با میکروسکوپ از هم تشخیص افتراقی داده می‌شوند، باشد.

Milchegrub و همکارانش<sup>(۴۵)</sup> گزارشی را از نئوپلازم

انجام می‌گیرد و توسط نور پولاریزه به شکل سیب سبز مشهود می‌شود. رنگ‌آمیزی با تیوفلاوین هم با دیدن با اولترا ویوله قابل تشخیص است.

امروزه پیشنهاد شده است که برخی از اشکال آمیلوئید از زنجیره‌های سبک قطعات مولکول‌های ایمونوگلوبولین که به آنها ایمونوآمیلوئید می‌گویند، به وجود می‌آید.<sup>(۳۳-۳۵)</sup> در حالی که تصور می‌شود اشکال دیگر آن از سلول‌های برخی از تومورهای اندوکرین مانند کارسینوما مدولر تیروئید بوجود می‌آید.

Yamaguchi و همکارانش<sup>(۳۶)</sup> در سال ۱۹۸۰ در دانشگاه توکیو با میکروسکوپ الکترونی ماده آمیلوئیدی را به صورت ماده فیبریلار با گرانوفیبریلار مشاهده نمودند. در این راستا Page و همکارانش توسط بررسی‌های فوق ساختاری گفتند آمیلوئید ماده‌ای است بتا پروتئین که شکل آن شبیه متریکس مینایی می‌باشد.<sup>(۳۷)</sup> نمونه‌هایی از CEOT داخل استخوانی مرکزی دارای مقدار کمی کلسیفیکاسیون و یا بدون کلسیفیکاسیون گزارش شده است.<sup>(۲۱)</sup>

## اختلاف هیستولوژی در انواع CEOT

### وجود سلول‌های روشن

Abrams و همکارانش در سال ۱۹۶۷ اولین بار CEOT پریفرال با سلول‌های روشن را گزارش نمودند.<sup>(۱۰)</sup> سلول‌های روشن توسط دسموزوم‌های خود به محل اتصال سلول‌های اپی‌تلیالی می‌چسبند.<sup>(۳۸)</sup> Anderson و همکارانش می‌گویند سلول‌های روشن مشی دژنراتیو دارند.<sup>(۳۹)</sup>

نظر Yamaguchi و همکارانش اینست که تومورهای با سلول‌های روشن دارای نوعی هسته می‌باشند که مشی دژنراسیون مطلق را ندارند. ۱۷ مورد COET با سلول‌های روشن تا به حال گزارش شده است که از میان آنها ۹ مورد داخل استخوانی می‌باشند.<sup>(۳۶، ۲۸، ۲۷، ۲۵، ۲۳-۱۹ و ۱۲)</sup>

بدون کلسیفیکاسیون را گزارش نمودند<sup>(۴۴)</sup> او معتقد است مهمترین علائم تشخیصی CEOT گلبول‌های آمیلوئیدی و Liesegang rings می‌باشد ولی علی‌رغم این علائم مهم تشخیصی، در خانمی ۵۲ ساله اهل تایوان با تشخیص سلول‌های لانگرهانس در آشیانه اپی‌تلیالی پی به وجود CEOT برد. سلول‌های اپی‌تلیالی این تومور در AE1, AE3 پان سیتو کرین مثبت بودند. سلول‌های لانگرهانس با آنتی‌بادی CD1 که شاخص سلول‌های اپی‌تلیالی می‌باشد شناسایی گردید و توسط قرمز کونگو و رنگ‌آمیزی مثبت ارزیابی شد.

#### همراهی CEOT با AOT (آدنوماتوئید ادونتوژنیک

##### تومور)

در سال ۱۹۸۳، Damm و همکارانش<sup>(۴۵)</sup> همراهی دو تومور ادنتوژنیک CEOT و AOT را به نام Combined Epithelial Odontogenic Tumor را در اولین گزارش خود منتشر نمود. مجموعاً ۲۴ نمونه هیستولوژیک از همراهی AOT با CEOT گزارش شده است.<sup>(۳۹)</sup>

#### درمان و درصد عود

اولین بار توصیف CEOT با رشد و نفوذ موضعی توصیف گردید.<sup>(۱)</sup> فرانکلین و پیندبورگ<sup>(۱۶)</sup> در گزارش خودشان عود پس از عمل CEOT را ۱۴٪ ذکر نمودند. درمان محافظه کارانه باعث می‌گردد عود ضایعه بسیار کم باشد. چنانچه عود ضایعه به علت برداشت ناکافی باشد CEOT هم مانند آمولوبلاستومای Solid، رشد قطعی به دنبال خواهد داشت. روش جراحی از انوکلیشن ساده یا کورتاژ (Shelling) تا همی‌مندیبولکتومی یا همی‌مگزیکتومی متفاوت خواهد بود. گاهی اوقات همی‌مندیبولکتومی یا همی‌مگزیکتومی جهت درمان یک CEOT لازم به نظر نمی‌رسد بلکه رزکسیون موضعی با کورتاژ و برداشت ضایعه با یک مارژین سالم

غدد بزاقی با ترم کارسینوم سلول‌های روشن هیالینیزه که با CEOT با سلول‌های روشن قابل اشتباه است اعلام نمودند.

وجه تشخیصی آدنوکارسینوما می‌تواند وجود گلیکوژن کافی در آن باشد.

گزارش Maiorano و همکارانش در سال ۱۹۹۷<sup>(۴۶)</sup> وجه افتراقی و مشکلات تشخیصی سلول‌های روشن در ضایعات ادونتوژنیک و غدد بزاقی و یا ضایعات متاستاتیک از منبع اصلی را مطرح می‌نمایند.

#### سلول‌های لانگرهانس در COET :

Takata و همکاران<sup>(۴۷)</sup> نوع دیگر CEOT داخل استخوانی را در دو بیمار ژاپنی گزارش نمودند. در هر دو نمونه جزایر کوچک اپی‌تلیالی پراکنده وجود داشت. در بعضی از آشیانه‌ها تعدادی از سلول‌های روشن که به ایمونوهیستوکمیکال S-100 پروتئین، لیزوزیم، MT1، LN-3 و OKT6 آنتی بادی جواب مثبت دادند اما به کراتین آنتی‌بادی جواب منفی دادند. در هیچ کدام، کلسیفیکاسیون مواد ائوزینوفیلیک هموزن مشاهده نشد.

مثبت شدن سلول‌ها به S-100 پروتئین و گرانول‌های Birbeck سلول‌های لانگرهانس را مطرح می‌نماید. با تجربه دو گزارش نمی‌توان به تشخیص سلول‌های لانگرهانس در CEOT پی برد.

سلول‌های لانگرهانس سلول‌های فاگوسیتوز تک هسته‌ای هستند که از مغز استخوان ساخته می‌شود و در پوست و مخاط دهان وجود دارد. سلول‌هایی هستند که باعث فعال شدن سلول‌های T لنفوسیت در اپی‌تلیوم می‌شود.<sup>(۴۷)</sup> Takata و Shelley<sup>(۴۷و۴۸)</sup> معتقد هستند، وجود سلول‌های لانگرهانس در CEOT و تومورها، نقش ایمنی داشته و باعث رگرسیون و فعالیت تومور می‌شود<sup>(۳۹)</sup> Wang و همکارانشان در سال ۲۰۰۷ یک مورد CEOT



پل‌های بین سلولی، وجود دندان نهفته در تومور، ترتیب رشد به صورت آهسته در فک بالا گزارشات مبنی بر بسته شدن راه تنفسی، درد - خونریزی از بینی - سرگیجه - تورم گونه ناشی از رشد تومور در جایگاه خویش پس از آنژیوگرافی تومور با رگ‌های خونی فراوان مشخص گردید.<sup>(۵۹)</sup>

درمان‌های مختلف در مورد تومور CEOT از محافظه کارانه تا انوکلیشن ساده متفاوت خواهد بود. به هر صورت طبق گزارشات متعدد، درصد عود تومور پس از جراحی ۱۴٪ بیان شده است. اگر درمان Aggressive مارژینال یا سگمنتال رزکشن باشد عود ضایعه رخ نخواهد داد.<sup>(۵۲)</sup> با در نظر گرفتن درصد پایین عود به نظر می‌رسد درمان محتاطانه کار عاقلانه‌ای باشد.

تلاش‌های چندی برای یکنواخت پنداشتن درمان و پیش‌آگهی تومور پیندبورگ به عمل آمده است.<sup>(۳)</sup>

به دلیل تازه شناخته شدن این تومور اطلاعات کمی در مورد این ضایعه وجود دارد. به طور کلی، این تومور رشد کندی دارد و به طور موضعی مهاجم است. معهدا پیندبورگ خاطر نشان نموده است که به نظر نمی‌رسد این عارضه به صورت آملوبلاستوما به داخل فضاهای بین ترابکولر گسترش یابد.

درمان‌های سابق به صورت انوکلیشن ساده تا رزکسیون کامل ناحیه تغییر می‌کرده است. به طوری که نتایج نهایی حاصل از این نوع درمان‌ها بررسی را دچار اشکال می‌نماید. وانگهی اطلاعات به دست آمده از پیگیری‌ها در موارد گزارش شده کاملاً محدود است و پیگیری طولانی مدت نادر می‌باشد. چنانچه ۱۶ مورد گزارش شده به مدت ۱۰ سال یا بیشتر پیگیری شده‌اند تا به حال میزان عود این ضایعه را ۱۴٪ بیان نموده‌اند.<sup>(۵۱،۵۲،۵۳،۵۴،۵۵)</sup>

ماکروسکوپیکی کافی می‌باشد. در مورد فک بالا، برداشتن بیشتر مارژین سالم به علت Agresive بودن لازم می‌باشد که علت آن رشد بیشتر CEOT در ماگزایلاست. نمای رادیوگرافی و هیستولوژی هر ضایعه CEOT با نوع دیگر متفاوت است.<sup>(۴۹-۵۱)</sup>

فالوآپ حداقل ۵ ساله این گونه ضایعات ادنتوژنیک کافی به نظر می‌رسد. به هر حال با توجه به محل محافظه کارانه، در گزارشات و مقالات منتشره تاکنون، به یازده مورد علائمی از عود مجدد در درمان CEOT اشاره شده است.<sup>(۵۶-۵۷)</sup>

تعداد بدخیمی‌های CEOT : تا به حال چهار مورد بدخیمی CEOT گزارش شده است.

Kawano<sup>(۵۶)</sup> یک مورد مرد ژاپنی ۵۴ ساله را که CEOT بدخیم فک تحتانی داشت معرفی نموده است.

Basu و همکارانش<sup>(۵۲)</sup> یک مورد مرد ۷۵ ساله را که CEOT در خلف فک پائین سمت راست داشت معرفی نموده است.

Franklin و Pindborg<sup>(۵)</sup> فرد ۹۲ ساله را که CEOT در خلف فک پائین سمت راست داشت معرفی نموده است.

Zhong<sup>(۵۳)</sup> بدخیمی فک تحتانی فرد دیگری را گزارش می‌نماید.

از نمونه‌های نویسنده هم دو مورد در سینوس ماگزایلاری و یک نمونه خارج استخوانی در ناحیه پرمماگزایلا فک بالا می‌باشد.<sup>(۵۷،۵۴،۱۷)</sup>

۲/۳ از تومورهای CEOT در فک پایین و ۱/۳ آنها در فک بالاست.<sup>(۷)</sup>

بیشترین نواحی گزارش شده در نواحی مولر و پرمولر فک تحتانی است. همانگونه که در مقاله آقای Ng & Siar تسریع شده است در قاره آسیا (مالزی) این نسبت در فک بالا بیشتر است.<sup>(۵۸)</sup>

۱۷ ساله را نیز دارد. فالوآپ موارد دیگر ۷-۵ سال بوده و هیچ یک عود مجدد نداشتند.<sup>(۱۷و۱۶)</sup>

Bouckaart MM و همکارانش نمونه‌ای از CEOT را که به داخل مغز گسترش یافته بود گزارش نمودند.<sup>(۷۸)</sup> آملوبلاستوما و ادنتوژنیک میکسوما دو تومور ادنتوژنیک کاملاً شناخته شده<sup>(۷۷)</sup> یونی لکولار و یا مالتی لکولار می‌باشند که شباهت به CEOT دارند ولی از نظر پیشرفت (Aggressive) سریع‌تر از CEOT هستند. گاهی اوقات از نظر اپاسیتی ضایعات آملوبلاستوما و میکسوما شبیه CEOT می‌باشند.<sup>(۷۸)</sup> از دیگر تومورهای ادنتوژنیک که با CEOT اشتراک تشخیصی دارند، اسکواموس ادنتوژنیک تومور و کلیر سل ادنتوژنیک تومور هستند.<sup>(۷۹)</sup>

اشتراک تومورهای خوش‌خیم با نمای بدخیمی تا به حال چند مورد گزارش شده است که از جمله آنها همراه بودن آدنوئید ادنتوژنیک تومور همراه CEOT از جمله آنها می‌باشد.<sup>(۸۰)</sup> درمان موفقیت‌آمیز CEOT برداشتن کل تومور می‌باشد. جراحی به طریق انوکلیشن به همراه مارژین ماکروسکوپی از بافت نرمال با موفقیت و فالوآپ طولانی انجام شده است.<sup>(۱۷و۱۶)</sup> فالوآپ پس از درمان CEOT باید به اندازه کافی و چند ساله باشد.<sup>(۱۱و۱۰)</sup>

### نظریات جدید درباره CEOT

گزارشات مالتی فوکال داخل استخوان صدقی زاده و همکاران<sup>(۱۲)</sup> نشان می‌دهد که ضایعات ادنتوژنیک متعدد فکی ممکن است بر اثر اختلالات ژنتیکی و کروموزومی رخ دهد. مثال ایشان سندروم گورلین یا Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrom می‌باشد که نقاط مختلف فکین به KOT مبتلا می‌شود که شباهت به گزارش ایشان دارد. ایشان پروفیسور در کرانیوفاسیال مولکولار بیولوژی و علوم تشخیصی دانشگاه کالیفرنیا بوده و عقیده دارد مبتلایان به تومور CEOT در نتیجه تغییرات ژنتیکی بوده و

گزارشات مالتی فوکال داخل استخوان صدقی زاده و همکاران عقیده دارند که ضایعات ادنتوژنیک متعدد فکی ممکن است بر اثر اختلالات ژنتیکی و کروموزومی رخ دهد. مثال ایشان سندروم گورلین یا Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrom می‌باشد که نقاط مختلف فکین به KOT مبتلا می‌شود.<sup>(۶۱-۶۰)</sup>

نمونه ایشان با آزمایش ایمونوهیستوکیماکال Vimentin و AE1/AE2 و CK19 مثبت توصیف شده است. در بررسی ضایعات کوچک‌تر، و پریفرال سلول‌های روشن و Liesegang Rings مشاهده نشده است. CEOT پریفرال چند سال قبل از CEOT داخل استخوانی گزارش شده است.<sup>(۶۰-۶۶)</sup>

Sedghizadeh و همکارانش<sup>(۵۳)</sup> در سال ۲۰۰۷ برای اولین بار موردی از CEOT متعدد را در هر دو فک به صورت داخل استخوانی با خصوصیات هیستولوژیکی یکسان گزارش نموده‌اند. ضایعات لوسنت مولتی فوکال در فک بالا و پایین، کراتوسیستیک ادنتوژنیک تومور متعدد را در سندروم گورلین یا Nevoid Basal (NBCCS) Cell Carcinoma Syndrom را مطرح می‌نماید.<sup>(۶۲-۶۰-۶۱-۶۰)</sup>

طرح جراحی CEOT بر حسب مورد انجام می‌شود که پارامترهای لازم آن از قبیل محل آناتومیک تومور، اندازه تومور، زمان ایجاد تومور، یافته‌های هیستوپاتولوژیکی اولیه تومور، سن بیمار، سالم بودن بیمار و بالاخره پیش‌بینی بازسازی پس از برداشت تومور فاکتورهای هستند که جراح را به طرح درمان صحیح راهنمایی می‌کند.<sup>(۱۷و۱۶)</sup> عود پس از جراحی CEOT کم است و حدوداً ۱۰-۱۵٪ گزارش شده است.<sup>(۳)</sup> بنابراین فالوآپ بیماران پس از عمل حداقل تا ۱۰ سال باید توسط رادیوگرافی کنترل شود.

تومورهای جراحی شده توسط نویسنده فالوآپ تا

است که موتاسیون در KOT مشاهده گردیده است. این مطالعه نشان از کاربرد Sonic Hedgehog به پاتوژن CEOT دارد و مانند نئوپلازم‌های ادنتوژنیک، موتاسیون در PTCH1 در CEOT مشاهده شده است.

ما هم بر آن شدید تا با نمونه‌های نادری که در اختیار داریم آزمایش فوق را تجربه کنیم  
Zhong<sup>(۳۲و۳۳)</sup> در سال ۲۰۱۰ یک مورد CEOT با تغییرات بدخیمی را گزارش می‌نماید. همین نویسنده در مقاله‌ای دیگر در همین سال تجلی Upa, P-p38 MARK و KI-67 را در جدار اپیتلیالی ادنتوژنیک تومورها مانند KOCT-CEOT-AOT و COC توسط ایمونوهیستوکمیکالی مانند ماده فوق به کار گرفته‌اند.

نتیجه آن نمایان شدن P-p38 MARK, Upa در سیتوپلاسم و هسته سلول‌های اپیتلیالی ادنتوژنیک تومورها و نمایان شدن uPA در سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیالی ادنتوژنیک تومور می‌باشد.

امیدوارم در این مقاله مروری که سعی بر معرفی هرچه بیشتر CEOT تحت عناوین پاتوژن، نمای کلینیکی، طبیعت حقیقی شبه آمیلوئید، ترکیب تومور، بیولوژی هر دو نوع خارج استخوانی و داخل استخوانی، سلول‌های روشن، سلول‌های لانگرهانس و بدخیمی تومور، درمان و نظریات جدید درباره این تومور را توانسته باشم بیان نمایم.

نمونه آنها شبیه به NBCCS بوده و ژن PTCH روی کروموزوم 9q تغییر ژن داده است.<sup>(۶۵-۶۳)</sup>

به هرحال ژنتیک و مطالعات مولکولار با توجه به ارزش اتیوپاتوژنیز از الزامات علمی در تشخیص CEOT می‌باشد. CEOT، از جمله تومورهای نادر و مهاجم بوده که از یک ژن Suppressor از PTCH1-Dorosopila عبارتست از یک ژن ساپرسور که به دلیل پاسخ به بیماری NBCCS می‌باشد. پروتئین (Sonic Hedgehog) یا پروتئین SHH<sup>(۳۷)</sup> می‌تواند باعث موتاسیون ژن PTCH1 هم در CEOT و هم در NBCCS گردد<sup>(۶۷و۶۵-۶۳)</sup> برای رسیدن به نتیجه کار Peacock و همکارانش در سال ۲۰۱۰ برای اولین بار هفت نمونه از CEOT موجود در بلوک پارافینی را از هفت منبع مختلف مورد آزمایش قرار دادند. در این آزمایش جدار KOT (کراتوسیست ادنتوژنیک تومور) بیمار ۱۲ ساله مبتلا به NBCCS را به عنوان کنترل مثبت و غده بزاقی نرمال را به عنوان کنترل منفی به کار بردند. توالی PTCH1 با استفاده از PCR مشخص گردید. در نتیجه Immoreactivity به PTCH در ۶/۷ نمونه‌ها دیده شد برای Gil1 و Gil2 هر سه پروتئین در سندروم KOT مثبت گزارش شد و برای غده بزاقی منفی اعلام گردید. توالی ژن در ۵ مورد Singl-Nocleotid Polymorphisnes (SNPS) مشخص گردید که دو مورد دچار موتاسیون بوده

## منابع

1. Thoma KH, Goldman HM. Odontogenic tumors: A classification based on observations of the epithelial, mesenchymal, and mixed varieties. *Am J Pathol* 1946; 22(3): 433-71.
2. Pindborg JJ. Calcifying epithelial odontogenic tumors. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 1955; 111: 71.
3. Pindborg JJ. A calcifying epithelial odontogenic tumor. *Cancer* 1958; 11(4): 838-43.
4. Pindborg JJ. The calcifying epithelial odontogenic tumor. Review of literature and report of an extra-osseous case. *Acta Odontologica Scandinavica* 1966; 24(3): 419-30.

5. Krolls SO, Pindborg JJ. Calcifying epithelial odontogenic tumor. A survey of 23 cases and discussion of histomorphologic variations. *Arch Pathol* 1974; 98(3): 206-10.
6. Franklin CD, Pindborg JJ. The calcifying epithelial odontogenic tumor. A review and analysis of 113 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42(16): 753-65.
7. Regezi JA, Kerr DA, Courtney RM. Odontogenic tumors: Analysis of 706 cases. *J Oral Surg* 1978; 36(10): 771-8.
8. Daley TD, Wysocki GP, Pringle GA. Relative incidence of odontogenic tumors and oral and jaw cysts in a Canadian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(3): 276-80.
9. Odukoya O. Odontogenic tumors: Analysis of 289 Nigerian cases. *J Oral Pathol Med* 1995; 24(10): 454-7.
10. Mosqueda-Taylor A, Ledesma-Montes C, Caballero-Sandoval S, Portilla-Robertson J, Rivera LMRG, Meneses-Garcia A. Odontogenic tumors in Mexico. A collaborative retrospective study of 349 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 84(6): 672-5.
11. Decker RM, Lafitte HB. Peripheral calcifying epithelial odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967; 23(3): 398-402.
12. Abrams AM, Howell FV. Calcifying epithelial odontogenic tumors: Report of four cases. *J Am Dent Assoc* 1967; 74(6): 1231-40.
13. Bousdras VA, Bosudras KA, Newman L. Nasal obstruction as the first symptom in a patient with a calcifying epithelial odontogenic tumor (CEOT). *Dent Update* 2009; 36(6): 350-5.
14. Regezi SA. *Oral Pathology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. P. 274-6.
15. Ai-Ru L, Zhen L, Jian S. Calcifying epithelial odontogenic tumors: A clinicopathologic study of nine cases. *J Oral Pathol* 1982; 11(5): 399-406.
16. Prein J, Remagen W, Spiessl B, Uehlinger E. Atlas der Tumoren des Gesichtsschädels Odontogene und nicht odontogene Tumoren. Zentrales Referenzregister des DÖSAK. *Pathol Res Pract* 1979; 166(1): 123-30.
17. Habibi A, Saghravanian N, Zare R, Jafarzadeh H. Clear cell variant of extraosseous calcifying epithelial odontogenic tumor: A case report. *J Oral Sci* 2009; 51(3): 485-8.
18. Wertheimer FW, Zielinski RJ, Wesley RK. Extraosseous calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor). *Int J Oral Surg* 1977; 6(5): 266-9.
19. Houston GD, Fowler CB. Extraosseous calcifying epithelial odontogenic tumor. Report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 83(5): 577-83.
20. Hicks MJ, Flaitz CM, Wong MEK, McDaniel RK, Cagle PT. Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor: Case report and review of the literature. *Head Neck Surg* 1994; 16(3): 272-7.
21. Wallace BJ, MacDonald GD. Calcifying epithelial odontogenic tumour ("Pindborg tumour"): A case report. *Br J Plast Surg* 1976; 27(1): 28-30.
22. Greer RO, Richardson JF. Clear-cell calcifying odontogenic tumor viewed relative to the Pindborg tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42(6): 775-9.
23. Oikarinen VJ, Calonius PEB, Meretoja J. Calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor). Case report. *Int J Oral Surg* 1976; 5(4): 187-91.
24. Yamaguchi A, Kokubu JM, Takagi M, Ishikawa G. Calcifying epithelial odontogenic tumor: Histochemical and electron microscopic observations on a case. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1980; 27(3): 129-35.
25. Schmidt-Westhausen A, Philipsen HP, Reichart PA. Clear cell calcifying epithelial odontogenic tumor. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21(1): 47-9.
26. Lasser A. The mononuclear phagocyte system. A review. *Hum Pathol* 1983; 14(2): 108-26.
27. Kumamoto H, Sato I, Tatena H, Yokoyama J, Takahashi T, Ooya K. Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor (CEOT) in the maxilla: Report of a case with immunohistochemical and ultrastructural investigations. *J Oral Pathol Med* 1999; 28(4): 187-91.
28. Neville BW, Damm DD, Allen CM. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2009. P. 716-8.
29. Ide F, Mishima K, Saito I, Kusama K. Rare peripheral odontogenic tumors: Report of 5 cases and comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(4): 22-8.
30. Anderson HC, Byunghoon K, Minkowitz S. Calcifying epithelial odontogenic tumor of Pindborg. An electron microscopic study. *Cancer* 1969; 24(3): 585-96.
31. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlation*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2008. P. 268-9.

32. Zhong Y, Wang L, Chen XM. Expression of p-p38MARK, uPA and Ki-67 in epithelial odontogenic tumour. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2010; 45(9): 535-9. (Chinese)
33. Mori M, Makino M. Calcifying epithelial odontogenic tumor: Histochemical properties of homogeneous acellular substances in the tumor. *J Oral Surg* 1977; 35(8): 631-8.
34. Franklin CD, Martin MV, Clark A, Smith CJ, Hindle MO. An investigation into the origin and nature of "amyloid" in a calcifying epithelial odontogenic tumour. *J Oral Pathol* 1981; 10(6): 417-29.
35. Glenner GC, Page DL. Amyloid, amyloidosis and amyloidogenesis. *Int Rev Exp Pathol* 1976; 15: 1-32.
36. Yamaguchi A, Kokubu JM, Takagi M, Ishikawa G. Calcifying epithelial odontogenic tumor: Histochemical and electron microscopic observations on a case. *Bull Tok Med Dent Univ* 1980; 27: 129-35.
37. Page DL, Weiss SW, Eggleston JC. Ultrastructural study of amyloid material in the calcifying epithelial odontogenic tumor. *Cancer* 1975; 36(4): 1426-35.
38. Maranda G, Gourgi M. Calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor). Review of the literature and case report. *J Can Dent Assoc* 1986; 52(12): 1009-12 .
39. Anderson HC, Byunghoon K, Minkowitz S. Calcifying epithelial odontogenic tumor of Pindborg. An electron microscopic study. *Cancer* 1969; 24(3): 585-96.
40. de Aguiar MCP, Gomez RS, Silva EC, de Araujo VC. Clear-cell ameloblastoma (clear-cell odontogenic carcinoma). Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 81(1): 79-83.
41. Ng KH, Siar CH. Clear cell change in a calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60(4): 417-9.
42. Philipsen HP, Reichart PA, Nikai H. The adenomatoid odontogenic tumour (AOT): An update. *Oral Med Pathol* 1991; 20(4): 149-58.
43. Waldron CA, Small IA, Silverman H. Clear cell ameloblastoma: An odontogenic carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43(9): 707-17.
44. Müller H, Slootweg P. Clear cell differentiation in an ameloblastoma. *J Maxillo Surg* 1986; 14(3): 158-60.
45. Milchgrub S, Gnepp DR, Vuitch F, Delgado R, Albores-Saavedra J. Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(1): 74-82.
46. Maiorano E, Altini M, Favia G. Clear cell tumors of the salivary glands, jaws, and oral mucosa. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14(3): 203-12.
47. Takata T, Ogawa I, Miyauchi M, Ijuhin N, Nikai H, Fujita M. Non-calcifying Pindborg tumor with Langerhans cells. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(8): 378-83.
48. Shelley W, Juhlin L. Langerhans cells from a reticuloendothelial trap for external contact allergens. *Nature* 1976; 261(5555): 46-7.
49. Philipsen HP, Reichart PA. Adenomatoid odontogenic tumour: Facts and figures. *Oral Oncol* 1999; 35(2): 125-31.
50. Wang HY, Lee JJ, LiuBY, Yu CH, Kuo RC, Chiang CP. Non-calcifying variant of calcifying epithelial odontogenic tumor with Langerhans cells. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(7): 436-9.
51. Damm DD, White DK, Drummond JF, Poindexter JB, Henry BB. Combined epithelial odontogenic tumor: Adenomatoid odontogenic tumor and calcifying epithelial odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55(5): 487-96.
52. Basu MK, Matthews JB, Sear AJ, Browne RM. Calcifying epithelial odontogenic tumour: A case showing features of malignancy. *J Oral Pathol* 1984; 13(3): 310-9.
53. Zhong Y, Wang L, Li T, Chen XM. Calcifying epithelial odontogenic tumour showing malignant transformation: A case report and review of the literature. *Chin J Dent Res* 2010; 13(2): 157-62.
54. Lee CY, Mohammadi H, Mostofi R, Habibi A. Calcifying epithelial odontogenic tumor of the maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50(12): 1326-8.
55. Philipsen HP, Reichart PA. Calcifying epithelial odontogenic tumour: biological profile based on 181 cases from the literature. *Oral Oncol* 2000; 36(1): 17-26.
56. Kawano K, Ono K, Yada N, Takahashi Y, Kashima K, Yokoyama S, Yanagisawas S. Malignant calcifying epithelial odontogenic tumor of the mandible: Report of a case with pulmonary metastasis showing remarkable response to platinum derivatives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(1): 76-81.
57. Mohtasham N, Habibi A, Jafarzadeh H, Amirchaghmaghi M. Extension of Pindborg tumor to the maxillary sinus: A case report. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(1): 59-61.
58. Siar CH, Ng KH. The combined epithelial odontogenic tumors Malaysians. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991; 29(2): 106-9.

59. Takata TS, Sloomweg PJ. Calcifying epithelial odontogenic tumour. In: Barnes LE, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. 1<sup>st</sup> ed. Lyon, WHO IARC Press 2005 P. 302-3.
60. Buchner A, Sciubba JJ. Peripheral epithelial odontogenic tumors: A review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63(6): 688-97.
61. Ide F, Mishima K, Saito I, Kusama K. Rare peripheral odontogenic tumors: Report of 5 cases and comprehensive review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 1606(4): 22-8.
62. Sedghizadeh PP, Wong D, Shuler CF, Linz V, Kalmar JR, Allen CM. Multifocal calcifying epithelial odontogenic tumor. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104(2): 30-4.
63. Habibi A, Jafarzadeh H. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: A 17-year study of 19 cases in Iranian population (1991-2008). J Oral Pathol Med 2010; 39(9): 677-80.
64. Habibi A, Jafarzadeh H. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: Report of a case with 21-year evaluation. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68(8): 1982-6.
65. Mohtasham N, Nemati S, Jamshidi S, Habibi A, Johari M. Odontogenic keratocysts in Nevoid basal cell carcinoma syndrome: A case report. Cases J 2009; 24(2): 9399.
66. da Silveira EJ, Gordon-Nunez MA, Seabra FR, Bitu Filho RS, Lima EG, de Medeiros AM. Peripheral calcifying epithelial odontogenic tumor associated with generalized drug-induced gingival growth: A case report. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65(2): 341-5.
67. Mesquita RA, Lotufo MA, Sugaya NN, De Araujo NS, De Araujo VC. Peripheral clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor: Report of a case and immunohistochemical investigation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95(2): 198-204.
68. Krolls SO, Pindborg JJ. Calcifying epithelial odontogenic tumor: A survey of 23 cases and discussion of histomorphologic variations. Arch Pathol 1974; 98(3): 206-10.
69. Takeda Y, Suzuki A, Sekiyama S. Peripheral calcifying epithelial odontogenic tumor. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983; 56(1): 71-5.
70. Anavi A, Kaplan I, Citir M, Calderon S. Clear-cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor: Clinical and radiographic characteristics. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95(3): 332-9.
71. Leon JE, Mata GM, Fregnani ER, Carlos-Bregni R, de Almeida OP, Mosqueda-Taylor A. Clinicopathological and immunohistochemical study of 39 cases of adenomatoid odontogenic tumour: A multicentric study. Oral Oncol 2005; 41(8): 835-42.
72. Mosqueda-Taylor A, Carlos-Bregni R, Ledesma-Montes C, Fillipi RZ, de Almeida OP, Vargas PA. Calcifying epithelial odontogenic tumor-like areas are common findings in adenomatoid odontogenic tumors and not a specific entity. Oral Oncol 2005; 41(2): 214-5.
73. Chomette G, Auriol M, Guilbert F. Histochemical and ultrastructural study of a bifocal calcifying epithelial odontogenic tumor: Characteristics of epithelial cells and histogenesis of amyloid-like material. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1984; 403(1): 67-76.
74. Ide F, Obara K, Mishima K, Saito I, Horie N, Shimoyama T. Peripheral odontogenic tumor: A clinicopathologic study of 30 cases: General features and hamartomatous lesions. J Oral Pathol Med 2005; 34(9): 552-7.
75. Lopes FF, Cruz MCFN, Pereira ALA, Silveira EJ, Galvão HC, de Souza LB. Immunohistochemical analysis of cytokeratins in ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumour. J Bras Patol Med Lab 2005; 41(6): 425-30.
76. Crivelini MM, de Araujo VC, de Sousa SO, de Araujo NS. Cytokeratins in epithelia of odontogenic neoplasms. Oral Dis 2003; 9(1): 1-6.
77. Habibi A, Saghavanian N, Habibi M, Mellati E, Habibi M. Keratocystic odontogenic tumor: A 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. J Oral Sci 2007; 49(3): 229-35.
78. Bouckaert MM, Raubenheimer EJ, Jacobs FJ. Calcifying epithelial odontogenic tumor with intracranial extension: Report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000. 90(5): 656-62.
79. Kaplan I, Buchner A, Calderon S, Kaffee I. Radiological and clinical features of calcifying epithelial odontogenic tumor. Dentomaxillofac Radiol 2001; 30(1): 22-8.
80. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002. P. 610-25.