

# Suvremena klasifikacija odontogenih lezija

---

**Kuterovac, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:456082>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-02**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lucija Kuterovac

# **SUVREMENA KLASIFIKACIJA ODONTOGENIH LEZIJA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Daniela Radan, mag. educ. philol. croat. et paed.

Lektor engleskog jezika: Andreja Grbić, mag. philol. ang, mag. philol. franc.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 37 stranica

6 tablica

0 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno, propusta u navođenju njihova podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Davoru Brajdiću na ljubaznosti i pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

Hvala mojem dečku, mojoj grupi i prijateljima na svim trenucima koje smo zajedno prošli tijekom studija.

I na kraju, jedno veliko hvala mojoj obitelji, koji su uvijek i bezuvjetno bili moja snaga i oslonac tijekom školovanja, koji su me voljeli i podržavali u ostvarivanju mojih snova. Ovaj rad posvećujem vama.

## **Suvremena klasifikacija odontogenih lezija**

### **Sažetak**

Postoje mnogobrojne patološke promjene koje mogu zahvatiti područje maksile i mandibule, a neke od njih su i lezije odontogenog porijekla. One podrazumijevaju vrlo heterogenu skupinu lezija koje potječu od epitelnog i/ili mezenhimalnog odontogenog tkiva. Pojavljuju se u širokom spektru lezija koje mogu biti u obliku hamartoma i cista, pa sve do benignih i malignih neoplastičnih tvorbi. Kako bi se olakšao postupak postavljanja pravilne dijagnoze, a samim time i procjene prognoze i odabir načina liječenja, postojala je potreba da se lezije odontogenog porijekla sistematiziraju, organiziraju i pravilno klasificiraju. Tek je 1972. godine pod okriljem Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) izdano 1. izdanje međunarodne klasifikacije odontogenih lezija, čime započinje era sve većeg interesa za ovo područje. Pristizanjem novih molekularnobioloških i imunohistokemijskih metodologija, ova se klasifikacija vrlo brzo obnavljala i obogaćivala novim spoznajama, što je posljedično rezultiralo sa sveukupno 5 izdanja WHO (*World Health Organization*) klasifikacije odontogenih lezija. Cilj je svake od njih bio pružiti bolji uvid u patološke promjene do tada nejasno opisane te pridonijeti boljem razumijevanju istih. U posljednje dvije klasifikacije iz 2017. i 2022. veliki je naglasak stavljen na kliničke značajke, molekularnu podlogu i prirodu lezija odontogenog porijekla, a ne samo na njihove histološke karakteristike.

**Ključne riječi:** odontogeni tumori; odontogene ciste; WHO klasifikacija

## **Modern classification of odontogenic lesions**

### **Summary**

There are numerous pathological changes that can affect the area of the maxilla and the mandible, some of which are lesions of odontogenic origin. That is a very heterogeneous group of lesions originating from epithelial and/or mesenchymal odontogenic tissue. They can take various forms, from hamartomas and cysts to benign and malignant neoplastic formations. In order to facilitate the process of proper diagnosis and thus of giving a prognosis and of choosing treatment, a need arose to systematise, organise and properly classify lesions of odontogenic origin. It was only in 1972 that the 1<sup>st</sup> edition of the international classification of odontogenic lesions was published under the auspices of the World Health Organization (WHO), starting an era of increasing interest in this area. With new molecular biological and immunohistochemical methodologies, this classification has been rapidly renewed and enriched with new knowledge, which resulted in a total of 5 editions of WHO classifications of odontogenic lesions. The goal of each of them was to provide a better insight into the vaguely described pathological changes and to contribute to a better understanding of the changes. In the last two classifications, from 2017 and 2022, great emphasis was placed on clinical features, molecular basis, and the nature of lesions of odontogenic origin, and not just on their histological features.

**Key words:** odontogenic tumours; odontogenic cysts; WHO classification

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	POVIJESNI PREGLED .....	3
2.1.	Prvo izdanje klasifikacije iz 1971. godine .....	5
2.2.	Drugo izdanje klasifikacije iz 1992. godine .....	5
2.3.	Treće izdanje klasifikacije iz 2005. godine .....	6
2.4.	Četvrto izdanje klasifikacije iz 2017. godine .....	9
3.	PETO IZDANJE WHO KLASIFIKACIJE IZ 2022. GODINE.....	12
3.1.	Benigni tumori .....	13
3.1.1.	Epitelni odontogeni tumori.....	13
3.1.2.	Miješani odontogeni tumori .....	17
3.1.3.	Mezenhimalni odontogeni tumori.....	19
3.2.	Maligni tumori .....	21
3.2.1.	Sklerozirajući odontogeni karcinom .....	21
3.2.2.	Ameloblastični karcinom .....	21
3.2.3.	Klarocelularni odontogeni karcinom .....	22
3.2.4.	Odontogeni karcinom fantomskih stanica .....	22
3.2.5.	Primarni intrakoštani karcinom .....	22
3.2.6.	Odontogeni karcinosarkom .....	23
3.2.7.	Odontogeni sarkomi.....	23
3.3.	Ciste čeljusti.....	24
3.3.1.	Odontogena keratocista (OKC) .....	24
3.3.2.	Glandularna odontogena cista .....	24
3.3.3.	Kalcificirajuća odontogena cista.....	25
3.3.4.	Ortokeratizirana odontogena cista (OOC).....	25
3.3.5.	Ostale ciste .....	26
4.	RASPRAVA .....	27
5.	ZAKLJUČAK.....	31
6.	LITERATURA .....	33
7.	ŽIVOTOPIS.....	36

## **Popis skraćenica**

AF – ameloblastični fibrom

AOT – adenomatoidni odontogeni tumor

GOC – glandularna odontogena cista

KCOT – keratocistični odontogeni tumor

OF – odontogeni fibrom

OKC – odontogena keratocista

OOC – ortokeratinizirana odontogena cista

OT – odontogeni tumor

PIOC – primarni intrakoštani karcinom

POT – primordijalni odontogeni tumor

SOT – skvamozni odontogeni tumor

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

WHO – *World Health Organization*



## **1. UVOD**

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

Lezije odontogenog porijekla godinama su predstavljale kako kliničke, tako i radiološke i histopatološke izazove. Takvo nepoznato područje i velika raznolikost lezija odontogenog porijekla postali su svojevrsni izazov za brojne oralne patologe koji su ih potom desetljećima proučavali, popisivali i sistematizirali (3).

Kako bi se osiguralo bolje razumijevanje lezija odontogenog porijekla, stvorila se potreba za klasifikacijom istih. Klasifikacija podrazumijeva proces grupiranja sličnih entiteta u jednu kategoriju radi lakšeg razumijevanja, stoga mora biti jednostavna, sveobuhvatna i univerzalno prihvaćena (4). Da bi takve klasifikacije ušle u svakodnevnu kliničku praksu, važno je da su dostupne i shvatljive svim kliničarima, a ne samo specijalistima oralne patologije (5).

S ciljem da se stvori jedinstvena klasifikacija odontogenih lezija pokušavalo se duže od 150 godina, a objavljeno je nekoliko klasifikacijskih shema u pokušaju definiranja dijagnostičkih kriterija. Naime, još iz 19. stoljeća datira prvi istaknuti suvremeni sustav klasifikacije bolesti. Taj je sustav napravio veliki utjecaj u području klasifikacija kombiniranjem prijašnjih i sadašnjih saznanja o prirodi bolesti. Daljnjim neprekidnim razvojem molekularnih i citogenetskih studija i metodologija, sustav klasifikacije u stalnoj je evoluciji (5).

Svrha ovog rada je pružiti cjelokupan uvid u klasifikaciju odontogenih lezija s naglaskom na 4. i 5. izdanje Svjetske zdravstvene organizacije te raspraviti o patološkim entitetima koji su godinama stvarali nedoumice prilikom svrstavanja u pojedine kategorije.

## **2. POVIJESNI PREGLED**

Da su lezije odontogenog porijekla godinama bile tema od velikog zanimanja dokazuju nam zapisi koji sežu još iz 1867. godine (6). Tada je prvi put francuski liječnik Paul Broca predložio klasifikaciju tumora koji potječu iz zubnog tkiva. Specifičnost njegove klasifikacije bila je ta da je on upotrijebio izraz „odontom” za sve tumore koji proizlaze iz formativnih tkiva zuba i predložio je klasificiranje lezija prema stadiju razvoja zuba u kojemu je abnormalni rast započeo. Međutim, Brocina klasifikacija nije imala odjeka izvan njegove domovine (7).

Od nešto veće vrijednosti bio je Bland-Suttonov doprinos klasifikaciji odontogenih tumora iz 1888., što bi se moglo smatrati osnovom moderne taksonomije odontogenih tumora. On je temeljio klasifikaciju na specifičnoj vrsti stanica zubnog zametka iz kojeg je tumor nastao. Bland-Sutton je također uključio odontogene ciste i fibrozne osteogene tumore u svoju klasifikaciju, iako je univerzalni pojam „odontom” i dalje postojao za sve lezije odontogenog porijekla (7).

Početak 20. stoljeća britanski liječnici predlažu svrstavanje odontogenih tumora u tri skupine. Jedna od njih bili su epitelni odontomi u koje su tada svrstane multilokularne ciste. Druga skupina bili su složeni odontomi koji su se sastojali od epitelnih i mezenhimalnih tkiva te posljednji, vezivnotkivni odontomi nastali isključivo iz dentalnih mezenhimalnih tkiva (7).

U godinama koje su uslijedile detaljna proučavanja odontoma dovela su do postupne zamjene ove stare terminologije novim terminima u skladu s vrstom matične stanice od koje lezije potječu. Tako je vrlo brzo multilokularna cista prihvaćena kao adamantinom ili adamantoblastom koji je 1930. postao i danas aktualni ameloblastom. Vezivnotkivni odontomi su, prema tome, postali fibromi ili cementomi s obzirom na njihovu strukturu. Međutim složene lezije, sastavljene od epitela i mezenhima, i dalje su zadržale svoju izvornu oznaku – odontomi. Desetak godina kasnije odontogene ciste ponovno su napuštene iz klasifikacije, a nadodane su tzv. caklinske perle – danas poznate kao razvojne anomalije, a tada nazivane neoplazmama – enamelomima. Takav novi koncept postao je 1950-ih godina vrlo popularna tema velikih rasprava o patogenezi odontogenih tumora. Pindborgh i Clausen predložili su da recipročna epitelno-mezenhimalna interakcija, koja postoji u normalnoj odontogenezi, može vrlo dobro objasniti barem neke od staničnih promjena koje se događaju u patogenezi tumora. Na temelju toga istoimeni autori iznijeli su novi prijedlog za klasifikaciju odontogenih tumora na epitelne i mezodermalne tumore. Mezodermalni tumori podrazumijevali su odontogeni fibrom/fibrosarkom, odontogeni miksom i cementni fibrom.

Tumore epitelnog porijekla podijelili su u dvije skupine ovisno o sposobnosti epitela za izazove promjene u okolnom mezenhimalnom tkivu na:

- a) čisti epitelni tumori BEZ induktivnih promjena u mezenhimu (npr. ameloblastom i kalcificirajući epitelni odontogeni tumor)
- b) epitelni tumori koji pokazuju induktivne promjene u mezenhimu (npr. ameloblastični fibrom/sarkom ili odontom).

Ovakav vrlo brz razvoj događaja svojevremeno je omogućio da Svjetska zdravstvena organizacija 1966. osnuje Međunarodni referentni centar i organizira suradne laboratorije u raznim dijelovima svijeta. Glavna svrha ovih centara bila je razviti histološke definicije tipova tumora i olakšati usvajanje jedinstvene nomenklature. Tada je napravljena provizorna klasifikacija, usvojena nekoliko godina kasnije, u kojoj je, između ostalog, izglasano i ponovno uključivanje cista čeljusti (7).

### **2.1. Prvo izdanje klasifikacije iz 1971. godine**

Tek je 1971., pod okriljem Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), dugogodišnji napor rezultirao prvim sporazumom o taksonomiji odontogenih lezija pod nazivom „Histološka klasifikacija odontogenih tumora, cista čeljusti i srodnih lezija”. Klasifikacija se temeljila na konceptu koji su nekoliko godina ranije predložili Pindborg i Clausen. Oni su smatrali da karakteristične interakcije između elemenata epitelnog i mezenhimalnog tkiva, koje se javljaju tijekom normalnog razvoja zuba, u određenoj mjeri također djeluju u patogenezi i histodiferencijaciji odontogenih lezija. Pojava ovog prvog autoritativnog vodiča za klasifikaciju odontogenih lezija označila je početak ere prilično izraženog interesa za proučavanje ovog područja oralne patologije (6).

### **2.2. Drugo izdanje klasifikacije iz 1992. godine**

Zahvaljujući novim spoznajama iz oralne i maksilofacijalne embriologije te brzom razvoju imunohistokemijskih i molekularnobioloških metodologija, klasifikacija iz 1972.

obnovljena je drugim izdanjem 1992. pod nazivom „Histološka klasifikacija odontogenih tumora”. (6)

U drugom izdanju WHO klasifikacije kategorija benignih novotvorina odontogenog porijekla još se dijeli u tri skupine: lezije epitelnog porijekla bez odontogenog ektomezenhima, lezije u kojima se nalaze i epitelni i ektomezenhimalni elementi (s ili bez formiranja tvrdih zubnih tkiva) i lezije u kojima je ektomezenhimalno tkivo predominantno, iako mogu postojati tragovi epitelnih stanica. Osim toga u klasifikaciju su prvi put uvršteni klarocelularni i skvamozni epitelni odontogeni tumor kao zasebni entiteti, a ne kao inačice ameloblastoma ili karcinoma (8). Dio klasifikacije koji se odnosi karcinome odontogenog porijekla i sarkome ostaje uglavnom nepromijenjen. U kategoriji razvojnih cista također se nalaze neke manje promjene. Primordijalna cista dobiva naziv keratocista, gingivne ciste podijeljene su na ciste kod odraslih i kod djece, a dodana su i dva nova entiteta: glandularna odontogena cista (sijalodontogena cista) i lateralna paradontna cista. Iz neodontogenih razvojnih cista izbačena je globulomaksilarna cista, a u kategoriju upalnih cista nadodane su apikalne i lateralne radikularne ciste, rezidualne i paradentalne ciste (3).

### **2.3. Treće izdanje klasifikacije iz 2005. godine**

Kako su se kroz godine uvijek otvarala neka nova pitanja i problemi glede terminologije, dijagnoze i podijele pojedinih entiteta, nastala je potreba za ažuriranjem posljednjeg izdanja WHO klasifikacije (1). Stoga je 2005. u knjizi *Patologija i genetika: Tumori glave i vrata* nakladnika IARC Press, pod okriljem WHO-a izdana nova klasifikacija pod nazivom „Klasifikacija odontogenih tumora i srodnih lezija”. Klasifikacija WHO-a iz 2005. prozvana je vrlo kontroverznom zbog činjenice da je to prva klasifikacija u novije vrijeme koja je isključila odontogene ciste. To je rezultiralo time da su neke lezije, koje su se prvotno smatrale razvojnim cistama, sada reklasificirane u skupinu neoplazmi. Ostale su pak, kao na primjer glandularna odontogena cista te botriodina odontogena cista, u potpunosti izbačene iz klasifikacije, iako bi mogle doći u obzir kod histološke diferencijalne dijagnostike odontogenih tumora. Primjetno je da i ova klasifikacija ostaje preokupirana isključivo histološkim značajkama lezija umjesto integracije kliničkih, radioloških, molekularnih i bihevioralnih karakteristika koje definiraju patološki entitet (5).

I ovo izdanje tumore generalno dijeli prema njihovu biološkom ponašanju u dvije kategorije: benigni i maligni.

Benigne tumore dijeli na:

- a) odontogeni epitel sa zrelom, fibroznom stromom bez odontogenog ektomezenhima
- b) odontogeni epitel s odontogenim ektomezenhimom (s ili bez formiranja tvrdih zubnih tkiva)
- c) mezenhim i/ili odontogeni ektomezenhim s ili bez odontogenog epitela.

U kategoriju benignih tumora epitelnog porijekla dodano je nekoliko novih entiteta. Puno je rasprave nastalo oko svrstavanja adenomatoidnog odontogenog tumora (AOT) u tu skupinu, s obzirom na to da on proizvodi tzv. dentinoid koji je produkt ektomezenhima. Osim toga, u tu je skupinu dodan i keratocistični odontogeni tumor, nekada poznat kao keratocista. Kao objašnjenje naveli su njezino agresivno ponašanje, visoku stopu recidiva i pojavnost u sklopu Gorlin-Goltzovog sindroma. Autori ovog izdanja ameloblastom dijele u 4 tipa: solidni/multicistični, ekstraosealni/periferni, dezmodoplastični i unicistični (koji još dijele na luminalni i muralni).

U kategoriji mješovitih tumora sada se nalaze ameloblastični fibrom, ameloblastični fibrodentinom i fibroodontom, odontom te odontoameloblastom. Budući da su autori trećeg izdanja odlučili klasificirati sve lezije s fantomskim stanicama kao neoplazme, za lezije solidnog tipa predlažu naziv dentinogeni tumor fantomskih stanica, a za lezije cističnog tipa klacificirajući cistični odontogeni tumor te su svrstani u tumore mješovitog porijekla.

Kategorija tumora ektomezenhimalnog porijekla, kao i u prethodnoj klasifikaciji, sastoji se od: odontogenog fibroma, odontogenog miksuma/miksofibroma te cementoblastoma. Odontogeni fibrom još se dijeli u dvije skupine: siromašan epitelom (jednostavni tip) i bogat epitelom (WHO tip).

U skupinu malignih tumora dodano je nekoliko novih entiteta, a najveća mana u ovoj klasifikaciji velika je složenost. Postoje tri tipa ameloblastičnog karcinoma: primarni, sekundarni intraosealni te sekundarni periferni. Primarni intraosealni karcinom skvamoznih stanica je također podijeljen na solidni tip, one koji su nastali iz keratocističnih odontogenih tumora i one koji su nastali iz odontogenih cista. Nadodani su i klarocelularni karcinom, kao i karcinom fantomskih stanica (5).

Tablica 1. Usporedba WHO klasifikacije iz 2005. i 1992. (entiteti obojeni zeleno dodani su u novoj klasifikaciji, entiteti obojeni crveno izbačeni su iz stare klasifikacije)

WHO klasifikacija iz 2005.	WHO klasifikacija iz 1992.
1. MALIGNI TUMORI	1. MALIGNI TUMORI
<b>a) Odontogeni karcinomi</b>	<b>a) Odontogeni karcinomi</b>
Metastazirajući ameloblastim	Maligni ameloblastom
Ameloblastični karcinom - primarni tip	Primarni intraosealni karcinom
Ameloblastični karcinom - sekundarni tip, intraosealni	Maligne varijante ostalih odontogenih epitelnih tumora
Ameloblastični karcinom - sekundarni tip, periferni	Maligne promjene u odontogenim cistama
Primarni intraosealni karcinom skvamoznih stanica - solidni tip	
Primarni intraosealni karcinom skvamoznih stanica - nastao iz keratocističnog OT	
Primarni intraosealni karcinom skvamoznih stanica - nastao iz odontogenih cista	
Klarocelularni karcinom	
<b>b) Odontogeni sarkomi</b>	<b>b) Odontogeni sarkomi</b>
Ameloblastični fibrosarkom	Ameloblastični fibrosarkom
Ameloblastični fibrodentino- i fibro-odontosarkom	Ameloblastični fibrodentino- i fibro-odontosarkom
2. BENIGNI TUMORI	2. BENIGNI TUMORI
<b>a) Odontogeni epitel sa zreloom fibroznom stromom bez ektomezenhima</b>	<b>a) Odontogeni epitel bez odontogenog ektomezenhima</b>
Ameloblastom, solidni/multicistični	Ameloblastom
Ameloblastom, ekstraosealni/periferni	Skvamozni OT
Ameloblastom, dezmozoplastični	Kalcificirajući epitelni OT (Pindborgh tumor)
Ameloblastom, unicistični	Klarocelularni OT
Skvamozni OT	
Kalcificirajući epitelni OT	
Adenomatoidni OT	
Keratocistični OT	
<b>b) Odontogeni epitel s odontogenim ektomezenhimom, s ili bez formiranja tvrdih zubnih tkiva</b>	<b>b) Odontogeni epitel s odontogenim ektomezenhimom, s ili bez formiranja tvrdih zubnih tkiva</b>
Ameloblastični fibrom	Ameloblastični fibrom
Ameloblastični fibrodentinom	Ameloblastični fibrodentinom
Ameloblastični fibro-odontom	Ameloblastični fibro-odontom
Odontom, rastavljeno i jedinstveno složeni	Odontom, rastavljeno i jedinstveno složeni
Odontoameloblastom	Odontoameloblastom
Kalcificirajući cistični odontogeni tumor	Adenomatoidni odontogeni tumor
Dentinogeni tumor fantomskih stanica	
<b>c) Mezenhimalni i/ili ektomezenhimalni s ili bez odontogenog epitela</b>	<b>c) Mezenhimalni i/ili ektomezenhimalni s ili bez odontogenog epitela</b>
Odontogeni fibrom	Odontogeni fibrom
Odontogeni miksom/miksofibrom	Miksom (odontogeni miksom/miksofibrom)
Cementoblastom	Benigni cementoblastom
	3. EPITELNE CISTE
	<b>a) Razvojne</b>
	a1) odontogene
	Gingivna cista novorođenčadi
	Odontogena keratocista
	Folikularna cista
	Lateralna parodontna cista
	Gingivna cista kod odraslih
	Glandularna odontogena cista (sijalo-odontogena cista)
	a2) neodontogene
	Cista nazopalatinalnog duktusa
	Nazolabijalna cista
	<b>b) Upalne</b>
	b1) radikularna cista
	Apikalna i lateralna radikularna cista
	Rezidualna radikularna cista
	b2) Paradentalne ciste



## 2.4. Četvrto izdanje klasifikacije iz 2017. godine

Četvrto po redu ažurirano izdanje „WHO klasifikacije tumora glave i vrata” objavljeno je u siječnju 2017. temeljem dogovora brojnih stručnjaka u Lyonu.

U sferi odontogenih tumora novo se izdanje bitno razlikuje od onog prethodnog iz 2005. zbog uvođenja nekih novih entiteta, ali i reklasifikacije postojećih odontogenih tumora. Kao i u prethodnim izdanjima, odontogeni tumori podijeljeni su, s obzirom na njihovo biološko ponašanje, u dvije skupine: benigne i maligne. Međutim, klasifikacija benignih odontogenih tumora ovom je klasifikacijom pojednostavljena u odnosu na treće izdanje, pa se sada dijeli na: epitelne, miješane i mezenhimalne odontogene tumore. Također, kompleksna klasifikacija malignih odontogenih tumora ovim je izdanjem značajno pojednostavljena. Budući da su odontogene ciste eliminirane iz trećeg izdanja WHO klasifikacije, druga važna promjena u četvrtom izdanju u odnosu na treće jest uvođenje nove klasifikacije odontogenih cista (9).

Najznačajnija promjena kod benignih tumora epitelnog porijekla u četvrtom izdanju klasifikacije jest da keratocistični odonogeni tumor sada postaje keratocista, te se svrstava u razvojne odontogene ciste. Ameloblastom, koji je do sada bio podijeljen na solidni/multicistični, ekstraosalni, unicistični i dezmplastični, sužen je na ameloblastom te unicistični i ekstraosalni ameloblastom. Izbačen je naziv solidni/multicistični jer ne radi biološku razliku u odnosu na konvencionalni. Dezmplastični je izbačen kao zasebni entitet, ali je zadržan kao histološki podtip. Metastazirajući (maligni) ameloblastom je prije bio u kategoriji karcinoma, sada je svrstan u benigne epitelne tumore (9,10).

U kategoriji tumora mješovitog porijekla iz stare klasifikacije izbačeni su odontoameloblastom, ameloblastični fibrodentinom i fibroodontom. Dentinogeni tumor fantomskih stanica ostaje u ovoj kategoriji kao neoplastična inačica kalcificirajuće odontogene ciste (9). Odontomi su ponovno uvršteni u klasifikaciju bez nekih većih promjena, a novost u ovoj skupini tumora je primordijalni odontogeni tumor. To je tumor koji je prvi put opisan 2014., a prijavljeno je tek nešto više od deset slučajeva (9).

Skupina odontogenih tumora mezenhimalnog porijekla uglavnom je ostala nepromijenjena, osim što je dodan cemento-osificirajući fibrom kako bi ga se odijelilo od juvenilnog tipa osificirajućeg fibroma (9,10).

Brojne se promjene u odnosu na treće izdanje nalaze i u kategoriji malignih lezija. Ameloblastični karcinom prije je bio podijeljen na primarni i sekundarni, a sada je sve ujedinjeno pod nazivom ameloblastični karcinom budući da nema većih razlika u njihovu ponašanju. Isto tako, primarni intraosealni karcinom sada je uniforman entitet, bez podjele na tri tipa, s obzirom na njihovu hitogenezu jer nisu imali kliničkog značaja. Odontogeni karcinosarkom je izbačen u 3. izdanju, ali je ponovno uključen u klasifikaciju iz 2017. Ameloblastični fibrosarkom, fibrodentosarkom i fibroodontosarkom ujedinjeni su pod nazivom odontogeni sarkomi. Nema većih promjena kod klarocelularnog karcinoma i karcinoma fantomskih stanica, a potpuno novi entitet dodan 2017. jest sklerozirajući odontogeni karcinom koji za sada broji vrlo malo prijavljenih slučajeva (9).

U području odontogenih cista nastale su najveće promjene u odnosu na 2005., s obzirom na to da su tada u potpunosti izbačene iz klasifikacije. Kalcificirajuća odontogena cista i odontogena keratocista ponovno su uvrštene u kategoriju odontogenih cista, a dodan je i jedan potpuno novi entitet – ortokeratinizirajuća odontogena ekratocista (OOC) koja se do tada smatrala podtipom keratociste. Ažurirani su i dijagnostički kriteriji glandularne odontogene ciste (GOC). Lateralnoj paradontnoj cisti pridružena je i policistična varijanta – botrioidna cista. Gingivne ciste i dalje se dijele na one kod odraslih i kod novorođenčadi, a eruptivne ciste sada su podtip folikularnih cista. Skupina upalnih cista dijeli se na radikularne i kolateralne upalne ciste. Radikularne upalne ciste imaju tri podtipa: apikalne, lateralne – povezane s lateralnim korijenskim kanalom i rezidualne – preostale ciste nakon ekstrakcije zuba. Kolateralne upalne ciste dijele se na dva podtipa: bukalne mandibularne bifurkacijske ciste i paradentalne ciste, čija je etiopatogeneza i dalje nepoznata. Jedina neodontogena cista uključena u novoj klasifikaciji jest cista incizivnog kanala (10).

Tablica 2. Usporedba WHO klasifikacije iz 2017. i 2005. (entiteti obojeni zeleno dodani su u novoj klasifikaciji, entiteti obojeni crveno izbačeni su iz stare klasifikacije)

WHO klasifikacija iz 2017.	WHO klasifikacija iz 2005.
1. MALIGNI TUMORI	1. MALIGNI TUMORI
Ameloblastični karcinom	<b>a) Odontogeni karcinomi</b>
Primarni intraosealni karcinom	Metastazirajući ameloblastim
Sklerozirajući odontogeni karcinom	Ameloblastični karcinom - primarni tip
Klarocelularni odontogeni karcinom	Ameloblastični karcinom - sekundarni tip, intraosealni
Karcinom fantomskih stanica	Ameloblastični karcinom - sekundarni tip, periferni
Odontogeni karcinosarkom	Primarni intraosealni karcinom skvamoznih stanica - solidni tip
Odontogeni sarkomi	Primarni intraosealni karcinom skvamoznih stanica - nastao iz keratocističnog OT
	Primarni intraosealni karcinom skvamoznih stanica - nastao iz odontogenih cista
2. BENIGNI TUMORI	Klarocelularni karcinom
<b>a) Epitelnog porijekla</b>	
Ameloblastom, konvencionalni	
Ameloblastom, unicistični	
Ameloblastom, ekstraosealni/periferni	<b>b) Odontogeni sarkomi</b>
Metastazirajući (maligni) ameloblastom	Ameloblastični fibrosarkom
Skvamozni odontogeni tumor	Ameloblastični fibrodentino- i fibro-odontosarkom
Kalcificirajući epitelni odontogeni tumor	
Adenomatoidni odontogeni tumor	2. BENIGNI TUMORI
	<b>a) Odontogeni epitel sa zreloom fibroznom stromom bez ektomezenhima</b>
<b>b) Mješovitog (epitelno-mezenhimalnog) porijekla</b>	Ameloblastom, solidni/multicistični
Ameloblastični fibrom	Ameloblastom, ekstraosealni/periferni
Primordijalni odontogeni tumor	Ameloblastom, dezmplastični
Odontom, rastavljeno i jedinstveno složeni	Ameloblastom, unicistični
Dentinogeni tumor fantomskih stanica	Skvamozni OT
	Kalcificirajući epitelni OT
<b>c) Mezenhimalnog porijekla</b>	Adenomatoidni OT
Odontogeni fibrom	Keratocistični OT
Odontogeni miksom/miksofibrom	
Cementoblastom	<b>b) Odontogeni epitel s odontogenim ektomezenhimom, s ili bez formiranja tvrdih zubnih tkiva</b>
Cemento-osificirajući fibrom	Ameloblastični fibrom
	Ameloblastični fibrodentinom
3. ODONTOGENE CISTE	Ameloblastični fibro-odontom
a) Razvojne	Odontom, rastavljeno i jedinstveno složeni
Folikularna cista	Odontoameloblastom
Odontogena keratocista	Kalcificirajući cistični odontogeni tumor
Lateralna parodontna i botrioidna cista	Dentinogeni tumor fantomskih stanica
Gingivalna cista	
Glandularna odontogena cista	<b>c) Mezenhimalni i/ili ektomezenhimalni s ili bez odontogenog epitela</b>
Kalcificirajuća odontogena cista	Odontogeni fibrom
Ortokeratinizirana odontogena cista	Odontogeni miksom/miksofibrom
b) Upalne	Cementoblastom
Radikularna	
Kolateralna upalna cista	

### **3. PETO IZDANJE WHO KLASIFIKACIJE IZ 2022. GODINE**

Najnovije peto izdanje „WHO klasifikacije tumora glave i vrata” izdano je u ožujku ove godine. Dodatnim usavršavanjem nedostataka prošlih klasifikacija, cilj je bio olakšati interpretaciju i dijagnostiku lezija ovog područja. Peto izdanje iz 2022. konceptualno se ne razlikuje mnogo od prethodne klasifikacije odontogenih lezija iz 2017.

Klasifikacija odontogenih tumora, kao i u 4. izdanju, podijeljena je u dvije kategorije: benigne i maligne. Benigni tumori ponovno se klasificiraju u tri glavne kategorije prema svom histogenetskom porijeklu: epitelni, mezenhimalni i mješoviti tip. Jedini novi entitet pridodan benignim epitelnim tumorima jest adenoidni ameloblastom. Također, jasnije su definirane i objašnjene podvrste pojedinih odontogenih tumora i cista.

Neki entiteti koji su stvarali nedoumice prilikom izrade klasifikacije iz 2017. još uvijek su nerazjašnjeni, kontroverzni i upitni, poput klasifikacije metastazirajućeg ameloblastoma, ameloblastičnog fibroodontoma/dentinoma i muralnog tipa unicističnog ameloblastoma.

Klasifikacija odontogenih cista, koja je uklonjena u 3. izdanju iz 2005. i dodana u 4. izdanju iz 2017., nastavlja se u novom izdanju s istim entitetima. Novi entitet pridodan cistama čeljusti jest kirurška cilijarna cista (11).

### 3.1. Benigni tumori

#### 3.1.1. Epitelni odontogeni tumori

Tablica 3. Benigni epitelni odontogeni tumori prema WHO iz 2017. i 2022.

Benigni epitelni odontogeni tumori	
2017.	2022.
Ameloblastom, konvencionalni	Adenomatoidni odontogeni tumor
Ameloblastom, unicistični	Skvamozni odontogeni tumor
Ameloblastom, ekstraosealni/periferni	Kalcificirajući odontogeni tumor
Metastazirajući (maligni) ameloblastom	Ameloblastom, unicistični
Skvamozni odontogeni tumor	Ameloblastom, ekstraosealni/periferni
Kalcificirajući odontogeni tumor	Ameloblastom, konvencionalni
Adenomatoidni odontogeni tumor	Adenoidni ameloblastom
	Metastazirajući ameloblastom

### ***3.1.1.1. Adenomatoidni odontogeni tumor***

Adenomatoidni odontogeni tumor (AOT) prvobitno se svrstavao pod adamantinom maksile, a sredinom 20. stoljeća počinje se smatrati zasebnim entitetom (12). AOT je benigna lezija koja nastaje iz epitela dentalne lamine i njezinih ostataka okružena zreloom vezivnotkivnom stromom (13). U drugom izdanju WHO klasifikacije svrstan je u skupinu benignih odontogenih tumora mješovitog porijekla, ali je od 2005. reklasificiran u skupinu tumora epitelnog porijekla, gdje se zadržao do posljednje klasifikacije iz 2022. godine.

U najnovijem izdanju WHO klasifikacije doneseni su dijagnostički kriteriji i nova molekularna saznanja za AOT. Osnovni dijagnostički kriteriji su: lokalizacija u alveolarnim nastavcima čeljusti, epitelna nodularna struktura, rozete vretenastih do stupčastih epitelnih stanica, strukture nalik duktusima i minimalna stroma. Naglašava se da neke odontogene lezije, kao što su odontomi i adenoidni ameloblastom, mogu sadržavati područja slična AOT-u, i obratno. Kako bi se izbjegla pogrešna dijagnoza zbog histopatološkog preklapanja, potrebna je detaljna kliničko-radiološka procjena. Što se tiče molekularnog profila, KRAS mutacije i aktivacija MAPK signalnog puta najčešća su obilježja AOT-a koji pokazuje mutacije KRAS u oko 70 % slučajeva (11).

### ***3.1.1.2. Skvamozni odontogeni tumor***

Skvamozni odontogeni tumor (SOT) vrlo je rijedak epitelni odontogeni tumor koji su prvi put opisali Pullon i sur. još 1975. godine (14). Prvi put uvršten je u klasifikaciju 1992. i od tada nema većih promjena u njegovoj klasifikaciji.

Tumor može potjecati od Malassezovih epitelnih ostataka, ostataka dentalne lamine ili od Serresovih epitelnih ostataka. Može se pojaviti u svim dobnim skupinama, iako mu je najveća incidencija u trećem desetljeću života (14). Pojavljuje se podjednako kod muškaraca i žena, a najčešće je lokaliziran u korpusu mandibule (11). Radiološki se prezentira kao trokutasta ili polukružna radiolucencija uz lateralnu stijenku korijena zuba, s vrškom prema alveolarnom grebenu. Histološki, sastoji se od otočića dobro diferenciranog uniformnog skvamoznog epitela oštro ograničenog od okolne vezivno-tkivne strome (14). Osnovni dijagnostički kriteriji iz 2022. za SOT uključuju: smještaj u području čeljusti gdje se nalaze zubi, gusto zbijeni epitelni otočići i ujednačena skvamozna diferencijacija bez značajne keratinizacije te bez prisutnih perifernih palisada i zvjezdastog retikuluma (11).

### **3.1.1.3. Kalcificirajući odontogeni tumor**

Kalcificirajući epitelni odontogeni tumor (CEOT), poznat i kao Pindborgov tumor, rijetka je benigna neoplazma. Prvo su ga 1946. opisali Thoma i Goldman, a detaljnije Pindborg 1958. Od drugog izdanja WHO klasifikacije svrstan je u skupinu benignih epitelnih odontogenih tumora, što je ostalo nepromijenjeno i u posljednjem izdanju iz 2022. (15)

U najnovijoj WHO klasifikaciji iz 2022. opisana su tri podtipa: svijetlostanični CEOT, cistični/mikrocistični CEOT i nekalcificirajući/bogati Langerhansovim stanicama CEOT. U prethodnom su izdanju te različite varijante objašnjene u odjeljcima o histopatološkim i makroskopskim značajkama, ali nisu uključene kao zasebne podvrste (11).

Najčešće se viđa u mandibuli u četvrtom desetljeću života. Studije pokazuju da se CEOT podjednako pojavljuje u muškaraca i žena. Većina ovih tumora nastaje centralno, iako se povremeno bilježi i periferni tip lezije koji se obično prezentira kao bezbolna otekлина. Centralni se tumori radiološki prezentiraju kao unilokularne ili multilokularne radiolucencije koje sadrže različite količine radioopaciteta. Ove lezije često pokazuju kortikalnu resorpciju kosti i pomicanje zuba. U oko 60 % slučajeva tumor je povezan s neizniklim zubom. Smatra se da CEOT pokazuje manje agresivno ponašanje od ameloblastoma, stoga je preporučeno liječenje konzervativna resekcija koja uključuje uski rub susjedne zdrave kosti (15).

### **3.1.1.4. Ameloblastom**

Ameloblastom je dobroćudna, ali lokalno invazivna neoplazma epitelnog porijekla, a nastaje iz caklinskog organa, ostataka dentalne lamine ili epitelnih ovojnica odontogenih cista. Ameloblastom čini 1 – 3 % svih tumora i cista čeljusti, a od toga se 80 % pojavljuje u mandibuli, a 20 % u maksili. Često se prezentira kao sporo rastuća, asimptomatska otekлина koja uzrokuje ekspanziju kortikalne kosti. Ako se ne liječi, ameloblastom može narasti do masivnih proporcija i time uzrokovati deformacije lica.

U trećem izdanju WHO klasifikacije ameloblastom je bio podijeljen na solidni/multicistični, ekstraosalni, unicistični i dezoplastični, što je u kasnijem izdanju reducirano na konvencionalni ameloblastom te ekstraosealni/periferni i unicistični ameloblastom, a dodan je novi – metastazirajući ameloblastom. Takva klasifikacija zadržana je i u 2022. godini, a dodan je još jedan – adenoidni ameloblastom.

Izbačen je naziv solidni/multicistični jer većina konvencionalnih ameloblastoma pokazuje cističnu degeneraciju i stoga nije od velikog kliničkog značaja. Dezmodoplastični je također izbačen kao zasebni entitet, ali je zadržan kao jedan od histoloških podtipova, uključujući još i folikularni, pleksiformni, akantomatozni, glanularni i bazaloidni. Unatoč tome što ima nešto drugačiju histološku sliku, ponašanje mu se ne razlikuje od konvencionalnih ameloblastoma (16).

Unicistični ameloblastom (UAM) prepoznat je još davno kao zaseban podtip ameloblastoma na temelju kliničkih i radioloških značajki, kao i različitih histopatoloških nalaza. U to se vrijeme odvajanje unicističnog od konvencionalnog ameloblastoma činilo opravdanim jer je UAM zadovoljavajuće reagirao na konzervativne pristupe terapiji, za razliku od svog konvencionalnog pandana koji je zahtijevao opsežnu operaciju. UAM je podijeljen u tri podtipa prema obrascu proliferacije ameloblastomatoznog epitela: luminalni, intraluminalni i muralni tip, pri čemu prva dva podtipa pozitivno odgovaraju na konzervativno liječenje, dok muralni tip treba tretirati kao ameloblastom (9,10).

Metastazirajući (maligni) ameloblastom nekada je bio u kategoriji karcinoma, a od 2017. svrstan je u benigne epitelne tumore, gdje se zadržava i u 2022. (9,10). S obzirom na to da se definira kao histološki benigni ameloblastom koji metastazira na udaljena mjesta (najčešće pluća i cervikalni limfni čvorovi), i primarna lezija i metastaza moraju imati histološke značajke benignog ameloblastoma bez citološke atipije ili znakova malignosti (17). U petom izdanju klasifikacije i dalje ostaje otvoreno pitanje je li njegov genotip dovoljno različit da dopusti metastaze usprkos njegovim benignim histološkim značajkama (11).

Adenoidni ameloblastom jedini je novi entitet dodan u odontogene lezije i predstavlja zapravo najvažniju promjenu u petom izdanju WHO klasifikacije. Definira se kao epitelna odontogena neoplazma koja se sastoji od kribriformne arhitekture i struktura nalik duktusima, a često sadrži i dentinoid. U literaturi je dosad opisano oko 40 slučajeva. Obično se manifestira kao bezbolna oteklina s vrhuncem incidencije u 4. desetljeću, a s blagom preferencijom u muškaraca. Osnovni dijagnostički kriteriji opisani su kao komponenta slična ameloblastomu, strukture nalik na duktuse i kribriformna arhitektura, dok su dentinoid, klarocelularne nakupine i fokalna keratinizacija fantomskih stanica prijavljeni kao poželjna svojstva u dijagnostici. Ima visoki proliferacijski indeks, što objašnjava lokalno agresivno ponašanje uz visoku stopu recidiva (45,5 – 70 %) (11).



### 3.1.2. Miješani odontogeni tumori

Tablica 4. Benigni odontogeni tumori mješovitog porijekla prema WHO-u 2017. i 2022.

Benigni odontogeni tumori mješovitog porijekla	
2017.	2022.
Ameloblastični fibrom	Ameloblastični fibrom
Primordijalni odontogeni tumor	Primordijalni odontogeni tumor
Odontom, rastavljeno i jedinstveno složeni	Odontom
Dentinogeni tumor fantomskih stanica	Dentinogeni tumor fantomskih stanica

#### 3.1.2.1. Odontom

Iako je pojam „odontom” prvi put koristio Paul Broca 1867. godine kako bi opisao sve odontogene tumore, danas taj termin označava samo lezije iz skupine miješanih odontogenih tumora, sastavljene od potpuno diferenciranih stanica epitelnog i mezenhimalnog porijekla (18). U klasifikaciji iz 2022. odontomi se smatraju hamartomatoznim odontogenim lezijama koje se pronalaze u 2 oblika ovisno o stupnju histodiferencijacije i morfodiferencijacije: a) jedinstveno složeni i b) rastavljeno složeni. Nedavne studije predlažu pregled različitih faktora kako bi se diferenciralo radi li se o neoplastičnoj tvorbi ili o hamartomu – primjerice dob pacijenta, veličina lezije, pojava recidiva ili lokalno agresivno ponašanje (11).

#### 3.1.2.2. Primordijalni odontogeni tumor

Primordijalni odontogeni tumor (POT) prvi je put opisan 2014. godine, a naknadno je ovaj entitet uvršten u „Klasifikaciju tumora glave i vrata” Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2017. u skupinu benignih novotvorina miješanog porijekla (19). To je benigni tumor sastavljen od odontogenog mezenhima nalik zubnoj papili, a okružen je slojem kuboidnih epitelnih stanica nalik unutarnjem caklinskom epitelu (17). Naziv je dobio zbog mogućeg razvoja tumora u ranim fazama odontogeneze. Od njegova prvotnog opisa iz 2014., u literaturi je prijavljeno tek dvadesetak slučajeva POT-a koji se predstavljaju kao dobro definirane radiolucetne lezije u neposrednoj blizini krune neizniklog zuba, najčešće u stražnjim dijelovima mandibule, uzrokujući širenje kosti, radikularnu resorpciju i pomicanje zuba različitog opsega (19). Imunohistokemijski, POT je pokazao nizak indeks proliferacije (< 5 %), što ovu leziju definira kao spororastući benigni tumor. Nema prijavljenih recidiva nakon konzervativne ekscizije (9,19). Zbog njegove vrlo rijetke pojavnosti, u WHO klasifikaciji iz 2022. nije došlo do promjena (11).

### ***3.1.2.3. Ameloblastični fibrom***

Ameloblastični fibrom (AF) benigni je odontogeni tumor mješovitog porijekla koji se sastoji od ektomezenhimalnog (stanica zubne papile) i epitelnog tkiva (ostataka dentalne lamine i unutarnjeg caklinskog epitela), ali ne stvara tvrda zubna tkiva (9). Postoje brojni dokazi da su neki ameloblastični fibromi (AF) neoplastični i ne stvaraju tvrda zubna tkiva, dok druge histološki identične lezije u fazi maturacije počinju stvarati tvrda zubna tkiva, sazrijevajući s vremenom u odontome. Sazrijevanje je obilježeno morfološkim i funkcionalnim promjenama, a onda kada postoji stvaranje tvrdih zubnih tkiva, tumori se nazivaju ameloblastičnim fibrodentinomima ili ameloblastičnim fibroodontomima. Iako bi mali broj fibrodentinoma i fibroodontoma potencijalno mogao biti neoplastičan zbog svojih iznimno velikih dimenzija, istraživanja su pokazala da nakon što se stvore tvrda zubna tkiva, ti tumori sazrijevaju u odontome (9,10). Stoga je, zbog nedovoljno dokaza da bi se opravdalo klasificiranje ameloblastičnog fibrodentinoma i fibroodontoma kao zasebnih entiteta, u četvrtom izdanju odlučeno da se oni eliminiraju iz klasifikacije, što je zadržano i u najnovijem izdanju iz 2022. godine (10).

### ***3.1.2.4. Dentinogeni tumor fantomskih stanica***

Dentinogeni tumor fantomskih stanica lokalno je invazivna i relativno rijetka neoplazma koju karakteriziraju otočići epitelnih stanica nalik ameloblastomu u stromi zrelog vezivnog tkiva. Može se naći blaga keratinizacija u obliku nakipina fantomskih stanica u kombinaciji s različitim količinama displastičnog dentina (13). Dentinogenom tumoru fantomskih stanica ažurirane su u četvrtom izdanju pojedine genske i imunohistokemijske značajke. Histopatološki, najzahtjevnije je diferencijalno dijagnostički razdijeliti ameloblastom od dentinogenog tumora fantomskih stanica. Četvrto izdanje ističe da su udio fantomskih stanica (> 1 – 2 %) i prisutnost dentinoida važne značajke u diferencijaciji ovih lezija. Preporučeno kirurško liječenje jest segmentalna resekcija zbog visoke stope recidiva i lokalno invazivne prirode tumora (9). U posljednjem izdanju klasifikacije nije bilo promjena (11).

### 3.1.3. Mezenhimalni odontogeni tumori

Tablica 5. Benigni odontogeni tumori mezenhimalnog porijekla prema WHO-u 2017. i 2022.

Benigni odontogeni tumori mezenhimalnog porijekla	
2017.	2022.
Odontogeni fibrom	Odontogeni fibrom
Odontogeni miksom/miksofibrom	Odontogeni miksom/miksofibrom
Cementoblastom	Cementoblastom
Cemento-osificirajući fibrom	Cemento-osificirajući fibrom

#### 3.1.3.1. Odontogeni fibrom

Odontogeni fibrom (OF) u klasifikaciji iz 2005. godine definiran je kao „rijetka neoplazma koju karakteriziraju različite količine odontogenog epitela ugrađenog u zrelu, fibroznu stromu” i podijeljen na tip siromašan epitelom (jednostavni tip) i tip bogat epitelom (WHO tip). Nakon značajne rasprave, konsenzusna skupina je zaključila da je jednostavni tip OF-a loše definiran i slabo dokumentiran te je odlučila odbaciti potklasifikaciju. U 2017. odontogeni fibrom definiran je kao „rijetka neoplazma zrelog fibroznog vezivnog tkiva, s različitim količinama odontogenog epitela s ili bez prisutnosti kalcifikacija” (9,10).

Odontogeni fibrom sada u najnovijem izdanju ima jasno definirane podtipove: amiloidni, OF granularnih stanica, osificirajući i hibridni OF s centralnim granulomom divovskih stanica. Osnovni dijagnostički kriteriji iz 2022. uključuju: lokalizaciju u području alveolarnih nastavaka čeljusti, s blagom predilekcijom u prednjim dijelovima maksile, radiološki jasno ograničenu leziju te histološki prisutne varijabilne količine odontogenog epitela (11).

#### 3.1.3.2. Odontogeni miksom

Odontogeni miksomi rijetki su benigni unutar koštani tumori koji nastaju iz embrionalnog vezivnog tkiva odontogenog porijekla. Prema najnovijim dijagnostičkim kriterijima najčešće se pronalaze kod žena između drugog i trećeg desetljeća života u premolarnoj ili molarnoj regiji mandibule. Karakterizira ga prisutnost miksoidne strome s varijabilnom kolagenizacijom i zvjezdastim ili vretenastim stanicama. U 5. izdanju klasifikacije postoje ažuriranja vezana uz aktivaciju MAPK/ERK puta, čija inhibicija može dovesti do povećanog potencijala za razvoj tumora. Naglašava se također da najvažniju diferencijalnu dijagnozu

odontogenog miksoma čini dentalna papila zuba u razvoju te normalni ili hiperplastični dentalni folikul koji može histološki biti gotovo identičan odontogenom miksomu (11). Razlika odontogenog miksoma i navedenih razvojnih struktura najviše se očituje u količini i vrsti proteoglikana, pri čemu je pronađeno čak 4 puta više hijaluronske kiseline u odontogenim miksomima (20).

### **3.1.3.3. Cementoblastom**

Cementoblastom je benigna neoplazija koju karakterizira stvaranje tkiva sličnog cementu (21). Iako su znanstvenici ukazali na histopatološke značajke cementoblastoma koje su identične osteoblastumu, tumor se sastoji od zaobljene ili nodularne mase pričvršćene na jedan ili više korijena zuba, što je glavni kriterij koji razlikuje ta dva entiteta (20,21).

Još od drugog izdanja klasifikacije cementoblastom je svrstan u benigne odontogene tumore mezenhimalnog porijekla, gdje je zadržan i u najnovijoj klasifikaciji iz 2022. godine.

### **3.1.3.4. Cemento-osificirajući fibrom**

Cementno-osificirajući fibrom godinama je bio nedefiniran pojam, stoga i tema brojnih rasprava. U prvom izdanju WHO klasifikacije autori su uključili dva odvojena entiteta: cementirajući fibrom kao vrstu cementoma i osificirajući fibrom kao vrstu osteogene neoplazme. Već u drugom izdanju obje lezije nazvane su cementno-osificirajući fibrom i svrstane su u skupinu neoplazmi povezanih s kosti gdje su se zadržale i u klasifikaciji iz 2005. godine samo pod nazivom – osificirajući fibromi. Iako se jedina definicija cementa temelji na njegovoj anatomskej povezanosti s korijenom zuba, cementno-osificirajući fibrom uključen je u klasifikaciju iz 2017. u skupinu benignih odontogenih tumora mezenhimalnog porijekla prvenstveno kako bi se razlikovao od juvenilnih oblika osificirajućeg fibroma (trabekularnog i psamomatoidnog) koji nisu odontogeni i klasificirani su kao benigne fibroosealne lezije. Histološki ga karakterizira fibroblastična stroma s različitim količinama matriksa koji nalikuje cementu zuba, najčešće globularne i acelularne građe, čime se dokazuje njegovo odontogeno porijeklo. Ista takva klasifikacija zadržana je zbog praktičnosti i u najnovijoj klasifikaciji iz 2022. (9).

### 3.2. Maligni tumori

Tablica 6. Maligni odontogeni tumori prema WHO-u iz 2017. i 2022.

Maligni odontogeni tumori	
2017.	2022.
Sklerozirajući odontogeni karcinom	Sklerozirajući odontogeni karcinom
Ameloblastični karcinom	Ameloblastični karcinom
Klarocelularni karcinom	Klarocelularni karcinom
Odontogeni karcinom fantomskih stanica	Odontogeni karcinom fantomskih stanica
Primarni intrakoštani karcinom	Primarni intrakoštani karcinom
Odontogeni karcinosarkom	Odontogeni karcinosarkom
Odontogeni sarkomi	Odontogeni sarkomi

#### 3.2.1. Sklerozirajući odontogeni karcinom

Sklerozirajući odontogeni karcinom vrlo je rijedak, lokalno agresivni i infiltrirajući tumor niskog stupnja maligniteta prvi put opisan 2008. godine. Tek je 2017. prvi put uvršten u WHO klasifikaciju kao zasebni entitet (9,17). Najčešće se prezentira kao slabo definirana radiolucencija s lokalnom destrukcijom kosti i resorpcijom okolnih zuba u stražnjem dijelu mandibule, a histološki se sastoji od vrpčastog odontogenog epitela koji prožima skleroziranu fibrozu stromu. Nekada se mogu vidjeti i žarišta svijetlih stanica. Lezija pokazuje destrukciju kortikalne kosti s invazijom susjednih vezivnih tkiva i mišića s perineuralnom infiltracijom, ali za sada nema prijavljenih slučajeva udaljenih metastaza (17). Zbog vrlo rijetke pojavnosti ovog entiteta 2022. nije došlo do većih promjena.

#### 3.2.2. Ameloblastični karcinom

U klasifikaciji iz 2005. godine ameloblastični karcinom bio je podijeljen na 3 tipa: a) primarni, b) sekundarni intraosealni i c) sekundarni periferni karcinom. Međutim, s obzirom na slično ponašanje sva tri tipa ameloblastičnog karcinoma, konsenzusna je skupina odlučila u 4. izdanju ujediniti ih pod jednim nazivom: ameloblastični karcinom, kako je ostalo i u 2022. (17). Ono što je izmijenjeno u klasifikaciji iz 2022. jest definicija ameloblastičnog karcinoma koji je do tada smatran samo malignom inačicom ameloblastoma sa zajedničkom BRAF mutacijom (9,11). Sada se smatra primarnim odontogenim karcinomom koji samo histološki oponaša izgled ameloblastoma (11).

### **3.2.3. Klarocelularni odontogeni karcinom**

Klarocelularni odontogeni karcinom rijedak je intraosealni tumor čeljusti. Do danas je u literaturi prijavljeno samo 107 slučajeva od prvog opisa Hansena i sur. 1985. godine. S obzirom na ograničeni broj prijavljenih slučajeva, klarocelularni odontogeni karcinom ostaje uglavnom slabo karakteriziran tumor. Prema klasifikaciji odontogenih tumora Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1992. isti je klasificiran kao benigna neoplazma sa sposobnošću lokalne invazije. Međutim, zbog njegova lokalno destruktivnog i agresivnog ponašanja s lokalnim recidivima, regionalnih metastaza u limfnim čvorovima i rijetkih udaljenih metastaza, WHO je 2005. reklasificirao klarocelularni karcinom u skupinu malignih tumora odontogenog porijekla niskog stupnja malignosti (22). U novijim izdanjima WHO klasifikacije nije došlo do promjena.

### **3.2.4. Odontogeni karcinom fantomskih stanica**

U klasifikaciju odontogenih lezija uvršteno je nekoliko lezija koje karakterizira prisutnost fantomskih stanica kao što su: kalcificirajuća odontogena cista (COC), dentinogeni tumor fantomskih stanica (DGCT) i odontogeni karcinom fantomskih stanica. Ove tri vrste tumora karakteriziraju vrlo nespecifične kliničke i radiološke značajke, zbog čega njihova diferencijacija često biva izazovna. S obzirom na agresivan rast i ponašanje, odontogeni karcinom fantomskih stanica smatra se malignom inačicom COC-a i DGCT-a, stoga je već 2005. godine uvršten u skupinu malignih odontogenih tumora, što je do danas ostalo nepromijenjeno (23).

### **3.2.5. Primarni intrakoštani karcinom**

Primarni intrakoštani karcinom (PIOC), slično ameloblastičnom karcinomu, u 3. izdanju WHO klasifikacije bio je podijeljen u tri skupine s obzirom na histogenezu: solidni, PIOC nastao iz keratocističnog odontogenog tumora i PIOC nastao iz odontogenih cista (5). Navedeni tipovi 2017. godine ujedinjeni su zajedničkim terminom – primarni intrakoštani karcinom. Iako su autori dokazali da PIOC zaista može nastati iz odontogenih cista (najčešće radikularnih cista, keratocista i folikularnih cista) ta složena podjela smatrala se klinički irelevantnom (9,11,17). U 5. izdanju WHO klasifikacije PIOC je ostao nepromijenjen.

### **3.2.6. Odontogeni karcinosarkom**

Odontogeni karcinosarkom iznimno je rijedak odontogeni tumor koji se sastoji od epitelne i mezenhimalne komponente zbog čega često stvara poteškoće prilikom postavljanja dijagnoze. Klinički ga karakterizira pojava nagle otekline, bolnosti te klimavost i resorpcija okolnih zuba uz moguće parestezije (ovisno o lokalizaciji). Radiološki se pojavljuje kao nekarakteristična nepravilna radiolucencija, a čak u 50 % slučajeva uzrokuje i udaljene metastaze.

U 5. izdanju klasifikacije naglašava se važnost diferencijacije sarkomatoidnih promjena u malignom epitelu od odontogenog karcinoma vretenastih stanica (11). Upravo zbog sličnosti s karcinomom vretenastih stanica, odontogeni karcinosarkom 2005. izbačen je iz klasifikacije te je ponovno, nakon opsežne opservacije novije dokumentacije, 2017. uvršten u maligne tumore odontogenog porijekla, gdje se, zbog rijetke pojavnosti i ograničene literature, zadržava i 2022. (9,10)

### **3.2.7. Odontogeni sarkomi**

Odontogeni sarkomi u klasifikaciji iz 2017. i 2022. predstavljaju jedinstveni naziv za skupinu malignih odontogenih tumora koju su u klasifikaciji iz 2005. činili: ameloblastični fibrosarkom, ameloblastični fibrodentinosarkom i ameloblastični fibro-odontosarkom (9). Budući da je biološki profil i prognoza podtipova u biti jednaka, nije postojala potreba za distinkcijom istih (20). Najčešće se pojavljuju u obliku ameloblastičnog fibrosarkoma, a istraživanja su pokazala da najmanje 24 % ameloblastičnih fibrosarkoma započinje kao benigni ili rekurentni ameloblastični fibrom. Dentin/dentinoid s ili bez caklinskog matriksa stvara se u približno 10 % slučajeva i nekada se označavao kao ameloblastični fibrodentinosarkom odnosno ameloblastični fibro-odontosarkom, ovisno o vrsti stvorenog tvrdog zubnog tkiva (11).

### **3.3. Ciste čeljusti**

#### **3.3.1. Odontogena keratocista (OKC)**

Najkontroverznija odluka u klasifikaciji iz 2017. bila je reklasifikacija keratocističnog odontogenog tumora (KCOT) natrag u skupinu odontogenih cista pod nazivom odontogena keratocista (OKC). Ključni razlozi zbog kojih je odontogena keratocista (OKC) u prijašnjoj klasifikaciji smatrana neoplazmom bili su njezina tzv. agresivna priroda, sklonost recidivima i povezanost s mutacijom ili inaktivacijom PTCH tumor supresorskog gena. (9,17). Također, važno je uzeti u obzir definiciju neoplazme prema kojoj se ona definira kao lezija koja posjeduje svojstvo autonomnog rasta i nakon uklanjanja stimulusa koji ju je proizveo, a ipak je dobro dokumentirano da se u pojedinim slučajevima OKC potpuno povlače nakon marsupijalizacije (10). Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, konsenzusna skupina WHO-a iz 2017. zaključila je da su potrebna daljnja istraživanja, ali nije bilo dovoljno dokaza koji podupiru neoplastično podrijetlo odontogene keratociste. Stoga je odlučeno da odontogena keratocista ostaje najprikladniji naziv za ovu leziju, a keratocistični odontogeni tumor (KCOT) uklonjen je iz klasifikacije (17). Važno je, i klinički relevantno, odvojiti keratocistu od ostalih odontogenih cista temeljem specifičnih histoloških značajka – karakterizirane su jednoslojnim pločastom epitelnom s palisadno posloženim i hiperkromatskim bazalnim stanicama i valovitim površinskim slojem parakeratina (9). U WHO klasifikaciji iz 2022. nema većih promjena u odnosu na prijašnje izdanje.

#### **3.3.2. Glandularna odontogena cista**

Glandularna odontogena cista (GOC) rijetka je odontogena cista koja se može razviti u maksilofacijalnoj regiji. Ažurirana je novim dijagnostičkim kriterijima u donosu na 3. izdanje klasifikacije i nastavlja se u klasifikaciji iz 2017. Prema toj klasifikaciji značajke tipične za GOC uključuju prisutnost žljezdanih ili pseudožljezdanih struktura, kubičnih epitelnih stanica i intraepitelnih kripti koje sadrže mucin. Multicistični tip pokazuje neoplastične karakteristike (infiltraciju okolnog tkiva) više od unicističnog tipa (24).

Glandularna odontogena cista (GOC) ima neke razlike u odnosu na četvrto izdanje u smislu dijagnostičkih histopatoloških značajki. U 2017. opisano je deset različitih histopatoloških značajki i predloženo je promatranje najmanje sedam kriterija za postavljanje dijagnoze GOC-a. Novo izdanje naglašava da nisu sve značajke uvijek prisutne, ali što ih je više, dijagnostika je jednostavnija. Među tim značajkama bitan je kriterij prisutnost obložnog epitela varijabilne



debljine, a kao jedno od najkarakterističnijih obilježja su kubične eozinofilne stanice, čija je jezgra smještena bazalno (tzv. hobnail cells), koje se mogu pronaći u gotovo svim slučajima GOC-a. Histološki GOC pokazuje slične značajke kao botrioidna odontogena cista, radikalna cista s mukoznom proplazijom, lateralna paradontna cista te folikularna cista, a novo izdanje posebno je istaknulo da GOC može imati slične morfološke značajke s centralnim mukoepidermoidnim karcinomom (9,24). Vrlo je važno razlikovati ove dvije lezije jednu od druge, međutim to može biti nemoguće kod male incizijske biopsije. Iako oba pokazuju slične kliničke i radiografske značajke, prisutnost epitelnih plakova jedinstvena je za GOC, a promjena gena MaM12, koja se često nalazi u središnjim mukoepidermoidnim karcinomima, nije prisutna kod GOC (9).

### **3.3.3. Kalcificirajuća odontogena cista**

U detaljnom pregledu lezija sastavljenih od fantomskih stanica i njihove terminologije, istraživanje Ledesma-Montes i sur. pokazalo je da se više od 85 % lezija fantomskih stanica pojavljuje kao jednostavna cista (65 %) ili cista povezana s odontomima. Vrlo je mali broj lezija pokazao znakove ameloblastomatozne proliferacije, a samo 5 % lezija bilo je solidnog tipa i moglo se smatrati pravim neoplastičnim dentinogenim tumorima fantomskih stanica. Ovi se nalazi slažu s prethodnim istraživanjem Honga i sur., a oba su autora pokazala da jednostavne cistične lezije rijetko recidiviraju i da imaju potpuno benigni tijek. Hong i sur. opisali su te lezije kao jednostavne ciste i samo su lezije solidnog tipa smatrali pravim neoplazmama (17). U 4. izdanju WHO klasifikacije konsenzusna se skupina složila vratiti na izvornu terminologiju i klasificirati cistu kao kalcificirajuću odontogenu cistu, a neoplazmu kao dentinogeni tumor fantomskih stanica koji je svrstan u benigne tumore mješovitog porijekla (9). Kalcificirajuća odontogena cista definira se, prema najnovijem 5. izdanju WHO klasifikacije, kao razvojna odontogena cista histološki karakterizirana žarišnim nakupinama fantomskih stanica koje često kalcificiraju (11). Mogu se vidjeti luminalne projekcije fantomskih stanica i epitela, ali muralne proliferacije su odsutne ili su minimalne (17).

### **3.3.4. Ortokeratinizirana odontogena cista (OOC)**

Iako je otkrivena još 1981. godine i smatrana podvrstom keratociste, tek u 4. Izdanju WHO klasifikacije prvi je put kao zasebni entitet dodana i ortokeratinizirana odontogena cista (OOC). To je razvojna odontogena cista koja se, kao što i njezin naziv sugerira, sastoji

uglavnom od ortokeratiniziranog pločastog epitela s istaknutim slojem granuliranih stanica. Razlikuje se i klinički, i histopatološki od OKC-a. Klinička prezentacija ortokeratinizirane odontogene ciste (OOC) relativno je slična OKC-u, često nastaje u stražnjoj mandibuli te oko polovice lezija može biti povezano s neizniklim zubom koji daje izgled sličan folikularnoj cisti (17). Za razliku od OKC-a, nema zabilježenih slučajeva lezija povezanih sa sindromom nevoidnog bazocelularnog karcinoma (Gorlin-Goltz sindrom). Također, OOC vrlo rijetko recidiviraju, čak i nakon jednostavne enukleacije, stoga ne pokazuje agresivno ponašanje (9). Radiografski se najčešće pojavljuje kao oštro ograničena unilokularna radiolucencija (17). Histopatološki se kod OOC-a ne pronalazi palisadni i hiperkeratotični sloj epitelnih stanica karakterističnih za OKC (9,10).

### **3.3.5. Ostale ciste**

Kod ostalih entiteta iz skupine razvojnih cista, uključujući gingivalne, folikularne, lateralne paradontne i botrioidne ciste, u klasifikaciji iz 2022. godine nisu prisutne neke veće promjene.

U skupini upalnih cista, radikularna cista i dalje ostaje najučestalija te čini 60 % svih odontogenih cista čeljusti. Podvrsta radikularne ciste nekada su bile apikalna, lateralna i rezidualna. Lateralna radikularna cista izbačena je iz nove klasifikacije kao zasebni entitet te se sada samo spominje da radikularna cista može biti povezana s lateralnim korijenskim kanalom. Upalne kolateralne ciste nemaju većih promjena te ostaju podijeljene na paradentalne ciste i mandibularnu bukalnu bihurkacijsku cistu.

Kirurška cilijarna cista nije novi entitet, ali je nova u klasifikaciji iz 2022. To je rijetka neodontogena cista obložena respiratornim epitelom kao rezultat traumatske implantacije sinusne ili nosne sluznice. Kirurška cilijarna cista maksile, postoperativna maksilarna cista ili (respiratorna) implantacijska cista drugi su izrazi koji se koriste za ovaj entitet. Histopatološki, cista je obložena cilijarnim pseudostratificiranim epitelom s prisutnim mukoznim stanicama. Povijest prethodnih operacija bitan je kriterij za dijagnozu. Liječi se jednostavno enukleacijom, a recidivi su rijetki (11).



Peto izdanje „Klasifikacije tumora glave i vrata” (2022.) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) izdano je samo pet godina nakon prethodnog. Klasifikacija se, sama po sebi, konceptualno ne razlikuje mnogo od prethodnog izdanja, ali su entiteti obogaćeni pojedinim ažuriranjima na molekularnoj razini koja idu paralelno s brzim napredovanjem sve sofisticiranijih molekularnih istraživanja (25).

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

Odontogena keratocista jedan je od takvih entiteta. Pojam „odontogena keratocista” još se 1950-ih koristio za sve ciste koje sadrže keratin. Godine 1992. WHO prvi put uvodi pojam „odontogena keratocista” kao sinonim za „primordijalnu cistu”, označavajući cistu odontogenog porijekla sa specifičnim histološkim izgledom. Međutim, 2005. s obzirom na visok rizik od recidiva, agresivan klinički tijek, pojavu satelitskih cista i mutacije u tumor supresorskom genu (PTCH1), WHO je reklasificirao ovu patologiju u benigni keratocistični odontogeni tumor (KCOT). Već 2017., kao rezultat pojave novih dokaza o morfogenezi i ponašanju OKC-a, došlo je do njihove ponovne reklasifikacije u kategoriju odontogenih cista. Primjerice, Speight i sur. (17) u istraživanjima navode kako mutacija PCTH1 gena nije specifična za OKC, budući da je gubitak heterozigotnosti u regiji gdje je mapiran gen PTCH1 pronađen i u drugim neneoplastičnim lezijama, uključujući i folikularnu cistu. Ovisno o tome je li lezija sporadična ili povezana s Gorlin-Goltzovim sindromom, promjene PTCH1 opažene su u 30 – 85 % OKC-a, pa se tako češće pojavljuju u sindromskim oblicima nego u sporadičnim. Također je utvrđeno da OKC imaju tendenciju povlačenja nakon dekompresije ili marsupijalizacije te da epitel ciste spontano prelazi u normalni oralni epitel, što svakako nije kompatibilno s neoplastičnim procesom (11). Stoga je, zbog nedostatka dokaza da se gore navedena patologija kategorizira kao neoplastična lezija, odontogena keratocista od 2017. pa do danas zadržana u kategoriji razvojnih cista. Navedene promjene u nomenklaturi utjecale su na strategiju liječenja OKC-a. Konzervativno liječenje, tj. dekompresija ciste praćena enukleacijom ili marsupijalizacijom ne preporučuje se zbog vrlo visokih stopa recidiva (17 – 56 %) dok resekcija kosti nudi najbolji rezultat s najnižom stopom recidiva. Unutar širokog spektra modaliteta liječenja važno je individualno pristupiti ovisno o dobi pacijenta i suradljivosti, kao i veličini i mjestu lezije. Autori klasifikacije iz 2022., kao i autori iz 2017., ne preporučuju stroge smjernice za liječenje OKC-a. Ipak, primijećeno je da konzervativno

kirurško liječenje nije nužno povezano s recidivima karakterističnim za neoplastičnu bolest (26).

Slično OKC-u, klasifikaciji je pridružena ortokeratinizirana odontogena cista, a razlikuju se klinički i histopatološki. OOC nije povezana sa sindromima, ima nisku stopu recidiva i ne pokazuje agresivno ponašanje (11).

Iz kategorizacije ameloblastoma u 2017. i 2022. pojmovi „solidni/multicistični” zamijenjeni su pojmom „konvencionalni”, jer svi pokazuju određeni stupanj cistične degeneracije, pa je taj naziv irelevantan. Također, nekadašnji dezmodoplastični ameloblastom izbačen je iz klasifikacije te se danas, kao i folikularni, pleksiformni i ostali, smatra samo histološkom varijantom identičnom konvencionalnom ameloblastomu (17). Tako se ameloblastom u najnovijoj klasifikaciji dijeli u 5 tipova: konvencionalni, ekstraosealni/periferni, unicistični, metastazirajući i adenoidni ameloblastom.

Adenoidni ameloblastom jedini je novi entitet uvršten u klasifikaciju 2022. godine i predstavlja najznačajniju izmjenu u tom izdanju. To je hibridni odontogeni tumor koji pokazuje histopatološke karakteristike i ameloblastoma, i adenomatoidnog odontogenog tumora (AOT) (27). Prema istraživanju Jayasooriya i sur. (27) da bi se lezija definirala kao adenoidni ameloblastom, ona mora uključivati prisutnost: bilo kojeg histopatološkog podtipa ameloblastoma, barem jednu od značajki AOT-a npr. strukture nalik na duktuse, i mora sadržavati dentinoid u zreloj fibroznoj stromi. Proliferacijski indeks uglavnom je visok što objašnjava agresivno ponašanje i visoku stopu recidiva (45,5 – 70 %). Nedostatak BRAF reaktivnosti karakteristične za ameloblastom i pronalazak nuklearnog beta katenina u najnovijem izdanju dovodi u pitanje povezanost adenoidnog ameloblastoma s konvencionalnim i nalaže daljnja istraživanja (11).

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

ameloblastomu zbog vrlo visoke stope recidiva, a rasprave o tome treba li se muralni tip klasificirati kao varijanta unicističnog ameloblastoma ili kao konvencionalni ameloblastom protežu su se i u najnovijem izdanju klasifikacije, iako je i dalje odlučeno da će ostati podtipom UAM-a (9,10,17).

Metastaze su obično znak za razlikovanje benignih od malignih tumora. Međutim, neke se bolesti, kao što je i metastazirajući ameloblastom, nazivaju benignim histopatološkim entitetima s pojavom metastaza. Prije nego što je WHO jasno definirao ameloblastom, citološka atipija nije bila kriterij isključenja za MA, a mnogi su slučajevi prijavljeni kao maligni entiteti. Danas je metastazirajući ameloblastom svrstan među podtipove ameloblastoma u kategoriji benignih odontogenih tumora, a važna je činjenica da niti primarna lezija, niti metastaza ne pokazuju znakove atipije (28).

Tako je i adenomatoidni odontogeni tumor dugi niz godina bivao reklasificiran iz skupine mješovitih odontogenih tumora u epitelne i obrnuto, a danas je zadržan u kategoriji odontogenih tumora epitelnog porijekla. AOT je oduvijek stvarao poteškoće prilikom klasifikacije tumora prema njihovu razvojnom histogenetskom porijeklu. Jer, iako se radi o primarno epitelnom tumoru, AOT sadrži manje ili više kalcificiranog matriksa (dentoida ili cementoida) koji zasigurno nije produkt odontogenog epitela (5). Neki autori AOT smatraju pravom benignom, neagresivnom i neinvazivnom novotvorinom, dok je drugi i dalje smatraju hamartomom. Ograničena veličina, pojava u ranoj dobi i nepostojanje recidiva čak i nakon nepotpunog uklanjanja ide u korist tome da se AOT definira kao hamartom. Međutim, znanstvenici koji AOT smatraju neagresivnim benignim neoplazmama tvrde da je ograničena veličina AOT-a u većini slučajeva posljedica njihova ranog otkrivanja i uklanjanja prije nego što postignu klinički uočljivu veličinu (20). U novijoj prošlosti neki su je autori radije nazivali cistom jer su histopatološkim pregledom nalazili cistični lumen, epitelnu ovojniciu i vezivno-ktivnu kapsulu. Marx i Stern, još sredinom prošlog stoljeća, predložili su termin „adenomatoidna odontogena cista” s intraluminalnim proliferacijom epitelnih stanica iz Hertwigove ovojnice, ostavljajući dojam solidnog tumora (29). Je li AOT zaista cista, tumor ili hamartom još uvijek ostaje predmet rasprave za iduće izdanje WHO klasifikacije (9).



Klasifikacija iz 2017. godine svakako je donijela puno više noviteta i izmjena nego najnovija WHO klasifikacija odontogenih lezija iz 2022., koja je na temelju opsežne literature i brojnih znanstvenih i stručnih radova unijela ponajviše neke nove molekularne i genetičke spoznaje.

Izdavanjem najnovije WHO klasifikacije i dalje nisu razriješene neke nedoumice i izazovi koji su postojali do sada, pa se predlaže iste bolje istražiti i nadopuniti. Jedan od takvih entiteta jest muralni tip unicističnog ameloblastoma. I dalje ostaje pitanje je li on uistinu podvrsta unicističnog ameloblastoma ili se radi o vrsti konvencionalnog ameloblastoma. Upitna je također, zbog nedostatka BRAF reaktivnosti, povezanost adenoidnog ameloblastoma s konvencionalnim ameloblastomom. U novom je izdanju ukazana sličnost glandularne odontogene ciste s centralnim mukoepidermoidnim karcinomom i nalažu čak dodatna istraživanja kako bi se dokazalo radi li se zaista o dvama različitim entitetima. Svojevrsni izazov i dalje je karakterizacija metastazirajućeg ameloblastoma na molekularnoj razini i je li njegov genotip dovoljno različit da dopusti metastaze unatoč svojoj histološki benignoj morfologiji. Njegova se klasifikacija u skupinu benignih odontogenih tumora čini proturječnom nazivu „metastazirajući”. Izgleda da je rješenje problema klasifikacije pojedinih lezija ostalo prepušteno sljedećoj klasifikaciji.

Iako ni trenutna klasifikacija vjerojatno nije idealna, najnovije izdanje iz 2022. zasigurno nije i kraj nomenklature ili klasifikacije odontogenih lezija. Znanost je stalno u pokretu i svakako će se s razvojem molekularne biologije i detaljnijom analizom patoloških promjena klasifikacija i dalje progresivno razvijati. Naime, već svjedočimo sve učestalijem objavljivanju novih klasifikacija. Razdoblje između prvog i drugog izdanja iznosilo je 20 godina, dok se razdoblje između četvrtog i petog smanjilo na samo 5 godina. Ubrzani razvoj tehnologije i molekularnih spoznaja dokazuje da će vrijeme između izdanja WHO klasifikacije tumora glave i vrata postajati sve kraće, a nova se klasifikacija čini neizbježnom u idućih 5 godina.



## **6. LITERATURA**

1. Chrysomali E, Leventis M, Titsinides S, Kyriakopoulos V, Sklavounou A. Odontogenic tumors. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):1521–5.
2. Nalabolu GRK, Mohiddin A, Hiremath SKS, Manyam R. Epidemiological study of odontogenic tumours: An institutional experience. *J Infect Public Health*. 2017;10(3):324–30.
3. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A Commentary on the Second Edition. *Cancer*. 1992;70(12):2988–94.
4. Sivapathasundharam B, Biswas PG, Preethy S. The World Health Organization classification of odontogenic and maxillofacial bone tumors: An appraisal. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(2):178–86.
5. Wright JM, Odell EW, Speight PM, Takata T. Odontogenic Tumors, WHO 2005: Where Do We Go from Here? *Head Neck Pathol*. 2014;8(4):373–82.
6. Philipsen HP, Reichart PA. Revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumours. A suggestion. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(5):253–8.
7. Philipsen HP, Reichart PA. Classification of odontogenic tumours. A historical review. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(9):525–9.
8. Knežević G, Grgurević J, Manojlović S, Knežević F. Nedoumice u dijagnostici i liječenju odontogenih tumora. *Acta Stomatol Croat*. 1995;29(1):63–9.
9. Soluk-Tekkeşin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2017 (4th) Edition. *Turk J Pathol*. 2018;34(1):1–18.
10. 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 Neck Pathol*. 2017;11(1):68–77.
11. Soluk-Tekkeşin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2022 (5th) Edition. *Turk J Pathol*. 2022;38(2):168–84.
12. Manjunatha BS, Shah V, Pateel D, Tiwari H. Adenomatoidni odontogeni tumor s tkivom nalik na zub nastao iz odontogene ciste: prikaz jedinstvenog slučaja. *Acta Stomatol Croat*. 2011;45(4):276–9.
13. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Odontogenic Tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p. 283–328.
14. Lin YL, White DK. Squamous odontogenic tumor. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2004;16(3):355–7.
15. Ruddocks LA, Fitzpatrick SG, Bhattacharyya I, Cohen DM, Islam MN. Calcifying epithelial odontogenic tumor: a case series spanning 25 years and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;131(6):684–93.

16. Shi HA, Ng CVB, Kwa CT. Ameloblastoma: A succinct review of the classification, genetic understanding and novel molecular targeted therapies. *The Surgeon*. 2021;19(4):238–43.
17. Speight PM, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Arch*. 2018;472(3):331–9.
18. Katanec T, Kuterovac L, Katanec D. Compound odontoma in a 9-year-old male patient – Case report. *Australas Med J*. 2021;14(5):134–41.
19. Bologna-Molina R, Pereira-Prado V, Sánchez-Romero C, González-González R, Mosqueda-Taylor A. Primordial odontogenic tumor: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(3):388–94.
20. Siwach P, Joy T, Tupkari J, Thakur A. Controversies in Odontogenic Tumours: Review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017;17(3):268–76.
21. Chrcanovic B, Gomez R. Cementoblastoma: an updated analysis of 258 cases reported in the literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(10):1759–66.
22. Gaustaldi FPS, Faquin FC, Gootkind F, Hashemi S., August M. Clear cell odontogenic carcinoma: a rare jaw tumor. A summary of 107 reported cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(11):1405–10.
23. Panprasit W, Lappanakokiat N, Kunmongkolwut S, Phattarataratip E, Rochchanavibhata S, Sinpitaksakul P, et al. Ghost cell odontogenic carcinoma: A case report. *Imaging Sci Dent*. 2021;51(2):203–8.
24. M S, Periasamy S, Kumar SP, Thota R. Glandular Odontogenic Cyst: A Diagnostic and Management Dilemma. *Cureus*. 2021;13(12):e20701.
25. Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):63–75.
26. Polak K, Jędrusik-Pawłowska M, Drozdowska B, Morawiec T. Odontogenic keratocyst of the mandible: A case report and literature review. *Dent Med Probl*. 2019;56(4):433–6.
27. Jayasooriya PR, Abeyasinghe WAM, Liyanage RLPR. Diagnostic Enigma of Adenoid Ameloblastoma: Literature Review Based Evidence to Consider It as a New Sub Type of Ameloblastoma. *Head Neck Pathol*. 2022;16(2):538–9.
28. Yang X, Zhou K, Tao Y, Ge S, Shang W, Song K. Treatment efficacy and prognosis of pulmonary metastasizing ameloblastoma: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021;51(5):579–90.
29. Thakur A, Vishnu Tupkari J, Joy T, Hanchate AV. Adenomatoid odontogenic tumour: What is the true nature? *Med Hypothesis*. 2016;97(1):90–3.



Lucija Kuterovac rođena je 6. 4. 1998. godine u Karlovcu. Po završetku Osnovne škole Dragojle Jarnević upisuje opći smjer Gimnazije Karlovac. Maturirala je 2016. godine te iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila je članica Studentske sekcije za stomatološku protetiku u čijem je okviru, kao voditelj radionica, sudjelovala na Simpozijima studenata dentalne medicine održanih 2019. i 2021. Tijekom studija radila je i kao dentalni asistent u nekoliko privatnih stomatoloških ordinacija.

Pod mentorstvom prof. dr. sc. Davora Katanca i dr. Tomislava Katanca u časopisu *Australasian Medical Journal* 2021. godine objavljuje prikaz slučaja na temu „Compound odontoma in a 9-year-old male patient – Case report.”