

Keratokystinen odontogeeninen tuumori

Leena Pulkkanen HLK

Helsingin yliopisto, hammaslääketieteen laitos

Tutkielma

Ohjaaja: Dos., LT, HLL, leukakirurgian erikoislääkäri Hanna Thorén

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, hammaslääketieteen laitos

Sisällysluettelo

1	Johdanto ja tutkielman tavoitteet.....	1
2	Aineisto ja menetelmät.....	2
3	Keratokystisen odontogeenisen tuumorin epidemiologia.....	2
3.1	Esiintyvyys.....	2
3.2	Ikä- ja sukupuolijakauma.....	3
3.3	Yleisimmät anatomiset sijainnit.....	3
4	Keratokystisen odontogeenisen tuumorin diagnoosi.....	4
4.1	Radiologia.....	4
4.2	Histopatologia.....	6
5	Hoitomenetelmät.....	8
5.1	Enukleatio.....	9
5.1.1	Carnoyn liuos.....	9
5.1.2	Kylmäkirurgia.....	10
5.1.3	Perifeerinen osteotomia.....	10
5.2	Marsupialisaatio.....	11
5.3	Marginaalinen resektio.....	12
5.4	Radikaaliresektio.....	12
6	Ennuste.....	13
7	Pohdinta.....	16
8	Yhteenveto.....	17

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Hammaslääketieteen laitos	
Tekijä – Författare – Author Leena Pulkkanen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Keratokystinen odontogeeninen tuumori			
Oppiaine – Läroämne – Subject Suu-ja leukakirurgia			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävä tutkielma	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Tutkielman tarkoituksena oli tuottaa kirjallisuuskatsaus keratokystisen odontogeenisen tuumorin esiintyvyydestä, diagnoosista ja hoidosta. Kirjallisuuskatsaus pohjautuu pääasiassa tieteellisiin artikkeleihin, jotka on kerätty Medlinesta.</p> <p>Keratokystinen odontogeeninen tuumori on harvinainen leukaluun hyvänlaatuinen kasvain, jolla on potentiaalinen kasvu- ja uusiutumistaipumus. Keratokystinen odontogeeninen tuumori on lähtöisin hammaspienan jäänteistä tai kiille-elimestä ennen hampaan kehitystä. Keratokystisen odontogeenisen tuumorin kehittyminen johtuu useiden kasvurajoitusgeenien menetyksestä, joka johtaa kudoksen hallitsemattomaan kasvuun. Keratokystinen odontogeeninen tuumori esiintyy yleensä alaleukaluussa. Se voi olla yksi- tai monilokeroinen. Lisäksi ympäröivästä tukikudoksesta saattaa löytyä tytäryksiköitä. Kun keratokystisiä odontogeenisiä tuumoreita on useampi, kyseessä voi olla Gorlin-Goltz syndrooma, johon liittyy myös muita luumuutoksia ja basaalisolukarsinomia.</p> <p>Keratokystinen odontogeeninen tuumori on usein pitkään oireeton ja ilmenee usein sattumalöydöksenä. Diagnoosi perustuu kliiniseen, radiologiseen ja histopatologiseen tutkimukseen. Keratokystisen odontogeenisen tuumorin hoito on kirurginen poisto. Uusiutumisen ehkäisemiseksi myös ympäröivää leukaluuta ja hampaita joudutaan usein poistamaan. Tämä saattaa vaikuttaa esim. hermojen toimintaan, kasvojen ulkonäköön ja leuan toimintaan.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Keratocystic odontogenic tumor, keratocyst			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1 Johdanto ja tutkielman tavoitteet

Tieteellisessä kirjallisuudessa keratokysta mainittiin ensimmäisen kerran 1956(1). Vuonna 2005 WHO määritteli keratokystan uudelleen ja nimesi sen keratokystiseksi odontogeeniseksi tuumoriksi, sen neoplastisten ominaisuuksien vuoksi.

Keratokystinen odontogeeninen tuumori on leukaluun hyvänlaatuinen kasvain, jolla on kuitenkin potentiaalisesti aggressiivinen kasvu- ja uusiutumistaipumus. Keratokystiset odontogeeniset tuumorit ovat lähtöisin hammaspienan jäänteistä tai kiille-elimistä ennen hampaan kehitystä. Keratokystisen odontogeenisen tuumorin kehittyminen johtuu useiden kasvurajoitusgeenien menetyksestä, joka johtaa kudoksen hallitsemattomaan kasvuun.

Keratokystiseen odontogeeniseen tuumoriin liittyy läheisesti nevoid basal cell carcinoma-syndrooma, Gorlin-Goltz syndroomaksikin kutsuttu oireyhtymä. Siihen liittyy usein useita keratokystisiä odontogeenisiä tuumoreita, muita luumuutoksia ja tyvisolukarsinomia.

Keratokystinen odontogeeninen tuumori on yksi kiistellyimmistä patologisista tiloista ja siitä tulee uutta tietoa koko ajan. On tärkeää löytää uusimmat ja luotettavimmat lähteet tutkimukseen ja huomioida eri mielipiteet tässä aiheessa.

Tämän tutkielman tavoitteena oli tuottaa kirjallisuuskatsaus keratokystisen odontogeenisen tuumorin esiintyvyydestä, diagnoosista ja hoidosta. Tavoitteena oli löytää luotettavat ja tuoreimmat tiedot ja koota ne yleiskatsaukseksi keratokystisestä odontogeenisestä tuumorista. Uutta tietoa keratokystisestä odontogeenisestä tuumorista tulee jatkuvasti ja mielipiteet eroavat useissakin osa-alueissa. Tämä on syytä ottaa huomioon kirjallisuuskatsausta tehdessä.

2 Aineisto ja menetelmät

Kirjallisuus on kerätty Ovid Medline-palvelusta. Kirjallisuuskatsaukseen on valittu mahdollisimman uudet artikkelit painottuen keratocystic odontogenic tumor hakusanaan. Artikkeleiden haussa on käytetty myös hakusanoja keratocyst, odontogenic keratocyst ja KCOT. Tietoa on haettu myös oppikirjoista ja terveystiet.fi internet-sivuston kautta.

3 Keratokystisen odontogeenisen tuumorin epidemiologia

3.1 Esiintyvyys

Epidemiologisia tutkimuksia keratokystisen odontogeenisen tuumorin esiintyvyydestä ei ole toistaiseksi saatavilla(2).

Keratokystinen odontogeeninen tuumori on kuitenkin yksi yleisimmistä odontogeenisistä tuumoreista yhdessä ameloblastooman kanssa.(3-5) Keratokystisen odontogeenisen tuumorin esiintyvyys vaihtelee paljon eri väestöissä. Esimerkiksi Euroopassa keratokystisen odontogeenisen tuumorin havaittiin olevan kuusi kertaa yleisempi kuin ameloblastooma.(6) Kiinassa se oli lähes kolme kertaa harvinaisempi kuin ameloblastooma.(7)

Ennen kuin keratokystinen odontogeeninen tuumori luokiteltiin tuumoriksi, sitä pidettiin kystana. Tuolloin keratokystien arvioitiin muodostavan, lähteestä riippuen, 2-12% leukojen alueen kystista.(8-13) Suomessa keratokystien esiintyvyys oli noin 0,2-0,3%. (14)

Gorlin-Goltz syndrooman, johon saattaa liittyä myös useita keratokystisia odontogeenisiä tuumoreita, esiintyvyytluku vaihtelee maailmanlaajuisesti 1/57000 ja 1/164000 välillä alueesta riippuen, mutta yleisesti on sovittu esiintyvyytluvuksi 1/60000.(15)

3.2 Ikä- ja sukupuolijakauma

Keratokystisia odontogeenisiä tuumoreita esiintyy kaikissa ikäryhmissä. Useat lähteet kertoivat tuumorin esiintyvän yleisimmin 10–30-vuotiailla.(9, 13, 14, 16)

Eräs review-artikkeli(17) kuitenkin täsmentää keratokystisen odontogeenisen tuumorin esiintyvyyksiinkin olevan 20–29-vuotiailla, johon viittaavat myös muutamat muut lähteet. (4, 5, 17-19) Maailmanlaajuisesti ikäjakaumat vaikuttavat olevan lähes samanlaisia.(17)

Suurimmalla osalla maailman väestöstä keratokystisen odontogeenisen tuumorin esiintyvyys on miehillä suurempi kuin naisilla. Miesten ja naisten välinen sukupuolijakauma on noin 1.05:1 - 1:2 lähteestä riippuen.(4, 8-10, 12, 13)

Thaimaan väestössä keratokystisia odontogeenisiä tuumoreita esiintyy kuitenkin hieman enemmän naisilla, sukupuolijakauman ollessa 1:1.02 (20). Brasiliassa naisilla esiintyy tuumoria lähes kaksi kertaa enemmän kuin miehillä.(21)

3.3 Yleisimmät anatomiset sijainnit

Noin 65–83% keratokystisista odontogeenisistä tuumoreista sijaitsee alaleuassa ja yleisimmin nousevassa ramuksessa tai angulusalueella.(3, 4, 8, 12, 16-18, 22) Niiden kasvukeskus sijaitsee mandibulaarikanavan yläpuolella, jonka tuumori voi kuitenkin siirtää kaudaalisuuntaan.(23) 16,4% keratokystisista odontogeenisistä tuumoreista sijaitsee yläleuassa, yleisimmin kulmahammas- ja molaarialueilla.(16, 22) Keratokystinen odontogeeninen tuumori liittyy puhkeamattomaan hampaaseen 25–40% tapauksista. (12, 22)

4 Keratokystisen odontogeenisen tuumorin diagnoosi

Keratokystinen odontogeeninen tuumori on usein, jopa puolessa tapauksista, oireeton sattumalöydös hampaiston röntgenkuvassa.(9, 10, 24) Sille on ominaista kasvaa pitkin leukaluuta anteriori-distaalisuunnassa luuydintä myöten, jolloin se harvoin pullistaa luuta tai rikkoo marginaalisen luurajan. Siksi keratokystinen odontogeeninen tuumori ei useinkaan aiheuta oireita.(17) Itä-Aasiassa keratokystinen odontogeeninen tuumori havaitaan tätä vastoin useimmiten ensi kertaa oireiden, kuten kivun ja turvotuksen vuoksi.(17)

Keratokystinen odontogeeninen tuumori voi aiheuttaa luun laajentumista, kortikaalisen luun rikkoutumista ja sen seurauksena tuumorin sekundääristä infektoitumista, hampaiden juurten resorptiota tai viereisten hampaiden siirtymistä(9). Oireita voivat olla tällöin esimerkiksi turvotus, kipu ja hampaiden liikkuvuus.(17)

Kliiniset ja radiologiset piirteet voivat viitata keratokystiseen odontogeeniseen tuumoriin, mutta lopullinen diagnoosi tehdään histopatologisella tutkimuksella. Biopsioita otetaan harvoin ennen kirurgista hoitoa. Jotkut lähteet pitävät biopsiaa hyödyllisenä(13), kun toiset taas arvioivat biopsian vaikeuttavan myöhempää tuumorin täydellistä poistoa, joka on tarpeen keratokystisen tuumorin uusiutumistaipumuksen vuoksi.(25) Biopsian ottoa ennen kirurgista hoitoa suositellaan kuitenkin silloin, kun tuumori on monilokeroinen, jotta voidaan sulkea pois ameloblastooma tai malignisoitunut tuumori.(25)

4.1 Radiologia

Keratokystinen odontogeeninen tuumori voi esiintyä yksi- tai monilokeroisena, joista ensin mainittu on yleisempi muoto. Yksilokeroiselle tuumorille tyypillinen radiologinen näkymä on pyöreä tai ovaali muoto. Simpukkamainen muoto voidaan havaita sekä yksilokeroisen että useimmiten monilokeroisen tuumorin tapauksessa. (23)

Monilokeroisia keratokystisia odontogeenisiä tuumoreita esiintyy enemmän yläleuassa kuin alaleuassa ja ne ovat yleisempiä Itä-Aasiassa kuin länsimaissa.(17, 20)
Monilokeroiset tuumorit liittyvät myös useammin Gorlin-Goltz-syndroomaan kuin yksittäisiin keratokystisiin odontogeenisiin tuumoreihin.(24)

Sisäosistaan keratokystinen odontogeeninen tuumori on radiolusentti. Tuumorin sisäosien keratiini ei lisää radio-opaakisuutta leesion sisäosissa. Keratokystisellä odontogeenisellä tuumorilla havaitaan röntgenkuvassa tasainen skleroottinen ulkoreuna, ellei tuumori oli sekundäärisesti infektoitunut. (23)

Luun laajentumia havaitaan vain harvoin. Tuumorin aiheuttama hampaiden juurien resorptio on myös harvinaista, mutta ei täysin tavatonta tietyissä väestöryhmissä.(17, 23)
Yläleuassa keratokystinen odontogeeninen tuumori voi työntyä poskionteloon ja täyttää sen. (23)

Radiologisesti erotusdiagnostiikka voi olla hyvinkin haasteellista. Erotusdiagnostiikassa on tärkeää huomioida leesion sijainti, liittyminen viereiseen hampaaseen sekä tarkkarajaisuus.(13)

Keratokystinen odontogeeninen tuumori voi sijaita hampaan perikoronaalialueella, liittyen usein alaleuan viisaudenhampaaseen. Siksi se saattaa muistuttaa follikulaarikystaa. Follikulaarikysta kiinnittyy kuitenkin hampaan kiillesementtirajalle, joten jos leesion kiinnittyminen arvioidaan kiillesementtirajan alapuolelle, on keratokystisen odontogeenisen tuumorin diagnoosi todennäköisempi. Lisäksi follikulaarikysta aiheuttaa luun laajentumia useammin kuin keratokystinen odontogeeninen tuumori.(23)

Keratokystinen odontogeeninen tuumori voi radiologisesti muistuttaa myös ameloblastoomaa. Ameloblastooma kuitenkin resorboi viereisten hampaiden juuria terävästi sekä aiheuttaa luun laajentumia huomattavasti useammin kuin keratokystinen odontogeeninen tuumori.(23)

Erotusdiagnostisesti hankalia leesioita ovat myös myxooma ja traumaattinen luukysta, jotka kummatkin ovat epätarkkarajaisempia kuin keratokystinen odontogeeninen tuumori. (23)

Tietokonetomografiakuvaus (TT) on indikoitu kun epäillään keratokystista odontogeenista tuumoria, varsinkin jos havaitaan useita tuumoreita tai tuumoriin liittyviä sateliittikystia. TT auttaa myös erotusdiagnostiikassa. TT-kuvauksella olisi hyvä seurata erityisesti yläleuasta operoidun keratokystisen odontogeenisen tuumorin mahdollista uusiutumista, sillä yläleuan keratokystiset odontogeeniset tuumorit eivät aina näy panoraamotomografiakuvassa.(13)

Myös preoperatiivinen TT on hyödyllinen kirurgista hoitoa suunniteltaessa, sillä sen avulla saadaan hahmotettua leesion kulku kolmiulotteisesti ja pystytään havainnoimaan tuumorin sijainti tärkeisiin anatomisiin rakenteisiin nähden. Erityisesti kartiokeilatietokonetomografiakuvaus on hyödyllinen leukojen alueen kuvauksia varten, sillä siinä säteilyannokset ovat huomattavasti pienemmät kuin TT-kuvauksella.(13)

4.2 Histopatologia

Keratokystisellä odontogeenisellä tuumorilla on ainutlaatuinen ja selkeä histologia. Sen epiteeli on säännöllinen, parakeratinisoitunut, kerrostunut, n. 5-8 solukerroksen paksuinen levyepiteeli, josta puuttuvat reteharjanteet.(3, 4) Sen poimulevya tyvisolukerros on hyvin erottuva ja palisadoitunut, tumat ovat yhteneväisiä ja tyvisolukerroksessa on havaittavissa useita mitooseja.(4, 26) Keratokystisen odontogeenisen tuumorin tyvisolukerros saattaa työntyä ympäröivään sidekudokseen.(22)

Epiteeliä ympäröi ohut sidekuduskapseli, johon epiteeli on kiinnittynyt ohuella liitoksella ja josta epiteeli irtoaa helposti(16). Sidekudoksessa on myös havaittavissa jakautumisaktiivisuutta ja siinä ei ole yleensä havaittavissa tulehdussolukertymiä.(27) Keratokystisen odontogeenisen tuumorin histologialle tyypillistä on myös tytärkystat ja odontogeenisen epiteelin saarekkeet.(3)

Inflammaatio voi aiheuttaa suuria muutoksia keratokystiselle odontogeeniselle tuumorille ominaisen epiteelin ja sidekudoksen histologiseen rakenteeseen. Epiteeli saattaa paksuuntua ja sen proliferaatio saattaa lisääntyä, keratinisaatio saattaa vähentyä ja reteharjanteita ilmaantua, jolloin tuumorin diagnosointi tulee haastavammaksi.(4)

Keratokystinen odontogeeninen tuumori on peräisin dentaalilaminan jäänteistä tai kiillelimestä ja sen epiteelissä voidaan havaita odontogeenisen epiteelin saarekkeita.(3) Keratokystisellä odontogeenisellä tuumorilla on hyvin erilaistunut strooma, mutta ei odontogeenista ektomesenkyymiä.(4)

Sarja geneettisiä ja molekulaarisia mekanismeja vaikuttaa aiheuttavan tuumorin kehittymisen.(26) PTHC1-geenin mutaation ja siihen liittyvän Hegdehog signaaloinnin hallitsemattomuus on havaittu tutkimuksissa liittyvän keratokystisen odontogeenisen tuumorin syntyyn.(17, 28)

Histologisesti keratokystisen odontogeenisen tuumorin aggressiivista ja neoplastista luonnetta selittää korkea mitoosien määrä, ontelonsisäinen hyperosmolaliteetti, kystisten seinämien kollagenolyttinen aktiivisuus sekä prostaglandiinien indusoima interleukiinien ja tuumorinekroosifaktoreiden aikaansaama luun resorptio.(3, 4)

Keratokystiselle odontogeeniselle tuumorille on mikrobiologisesti ominaista myös lisääntynyt PCNA-, p53- ja Ki-67-ekspressointi muihin kystiin nähden, joista Ki-67 pidetään hyvänä markkerina tuumorin ennusteen arvioimiseen.(3)

Ki-67 on prototyyppinen solusykliin liittyvä tumaproteiini, jota ekspressoivat proliferoituvat solut kaikissa aktiivisen solusyklin vaiheissa. Se hajoaa pian mitoosin jälkeen, puoliintumisaika on tunti tai alle. Sitä käytetään niin terveiden solujen kuin preneoplastisten tai neoplastisen leesioiden proliferatiivista potentiaalia määrittäessä.(29)

Olemassa on myös keratokystisen odontogeenisen tuumorin ortokeratinisoitunut muoto, mutta sitä emme käsittele tässä katsauksessa, koska se on WHO:n mukaan määritelty erilliseksi tuumoriksi.

5 Hoitomenetelmät

Keratokystisen odontogeenisen tuumorin hoitoon ei ole olemassa suositusta. Tarvitaan lisää satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia, suositellun hoitomuodon löytämiseksi.(3)

Suurin syy hoitomuodon valinnan vaikeuteen on keratokystisen odontogeenisen tuumorin herkkä uusiutuminen. Hoidon valinta on tasapainoilua uusiutumisen ehkäisemisen ja hoidon aiheuttaman sairastuvuuden välillä.

Hoitomuodot voidaan jakaa konservatiivisiin ja radikaaleihin. Konservatiivisia hoitomuotoja ovat enukleaatio ja sen liitännäishoidot, sekä marsupialisaatio. Radikaaleiksi hoitomuodoiksi luetaan marginaalinen resektio ja radikaaliresektio.

Tuumorikudos täytyy poistaa kokonaan uusiutumistaipumuksen minimoimiseksi. Toisaalta varsinkin suurten tuumorien tapauksessa liian radikaali hoitomuoto voi vaikuttaa potilaan elämänlaatuun heikentävästi. Radikaali hoitomuoto voi aiheuttaa sekä toiminnallisia että esteettisiä ongelmia.

Hoitomuoto valitaan eri tekijöiden perusteella, huomioiden mm. potilaan ikä, leesio sijainti, mahdollinen pehmytkudoksiin levinneisyys, lokeroisuus, koko ja resividointi.(10, 30) Yhtä oikeaa hoitomuotoa ei ole.

Vaikka suositeltua hoitomuotoa keratokystiselle odontogeeniselle tuumorille ei ole, useimmiten käytetty hoitomuoto Euroopassa ja Aasiassa on enukleaatio.(31)

Keratokystisen odontogeenisen tuumorin hoitomuodosta on olemassa monenlaisia mielipiteitä, mutta yleisesti ottaen samaa mieltä ollaan siitä, että mitä nuorempi potilas sitä konservatiivisempi hoito. Varsinkin lapsilla on syytä valita mahdollisimman konservatiivinen hoito, sillä lasten hampaiden ja leukojen kehittymiseen radikaali hoito saattaa aiheuttaa ongelmia.(15) Radikaaleja hoitomuotoja käytetään lähinnä vain suurten jo uusiutuneiden sekä Gorlin-Goltz syndroomaan liittyvien keratokystisten odontogeenisten tuumorien hoitoon.(10)

5.1 E nukleaatio

E nukleaatio tarkoittaa kystan tai tuumorin poistoa kokonaisuudessaan kirurgisesti. Erityisesti keratokystisen odontogeenisen tuumorin tapauksessa tuumorin poisto kokonaisuudessaan on hyvin tärkeää uusiutumistaipumuksen minimoimiseksi.

Keratokystisen odontogeenisen tuumorin helposti rikkoutuva ja sidekuduskapselista irtoava epiteeli tuo haastetta tuumorin täydelliselle poistamiselle. Siksi e nukleaation lisäksi käytetään usein liitännäishoitoa, joita ovat mm. Carnoy'n liuoksella käsittely, kylmäkirurgia ja perifeerinen osteotomia.

5.1.1 Carnoy'n liuos

Carnoy'n liuoksen resepti on eri laitoksissa erilainen, mutta se sisältää yleensä puhdasta alkoholia, kloroformia, etikkahappoa ja ferrikloridia. Useissa sairaaloissa kloroformin käyttö on kielletty, sen haittojen vuoksi, jolloin se on korvattu alkoholilla.(32)

Carnoy'n liuos aiheuttaa nekroosia ympäröivässä orgaanisessa ja inorgaanisessa kudoksessa ja siksi sitä on käytetty e nukleaation lisäksi poistamaan mahdolliset epiteelijäämät ja sateliittikystat tuumorikaviteetin luisilta seinämiltä uusiutumisen ehkäisemiseksi. Liuosta käytettäessä on tärkeää huomioida läheiset anatomiset rakenteet, kuten hermot, lisävaurioiden ehkäisemiseksi.

Carnoy'n liuoksen käytön haittavaikutuksina on kuvattu haavan avautuminen, infektio ja tuntohäiriöt.(33)

5.1.2 Kylmäkirurgia

Kylmäkirurgiassa nestemäistä tyyppiä lisätään kaviteetin luisille reunoille enukleaation jälkeen. Nestemäinen tyyppi aiheuttaa solunsisäistä ja -ulkoista jääkristallien muodostusta sekä osmoottisen ja elektrolyyttisen tasapainon häiriötä, joka johtaa orgaanisen kudoksen nekroosiin.(32)

Kylmäkirurgiaa käytetään enukleaation lisänä poistamaan mahdolliset epiteelijäämät ja sateliittikystat uusiutumisen ehkäisemiseksi.

Nestemäisen tyyden etu Carnoy'n liuokseen verrattuna on se, että se aiheuttaa nekroosia vain orgaaniseen kudokseen, jolloin inorgaaninen luun tukiverkosto jää hoidon jälkeen tukemaan uudisluun muodostusta, toisin kuin Carnoy'n liuoksessa. (32)

5.1.3 Perifeerinen osteotomia

Enukleaation jälkeen leesiota ympäröivää perifeeristä luuta preparoidaan pyörivällä käsikappaleeseen kiinnitettävällä poralla. Tämän uskotaan poistavan epiteelijäänteet ja mahdolliset sateliittikystat ja vähentävän keratokystisen odontogeenisen tuumorin uusiutumismahdollisuutta.(2) Uusiutuvuus perifeerisen osteotomian jälkeen on harvinaisempaa kuin pelkän enukleaation jälkeen. (33)

Perifeerisen osteotomia haittoina on kuvattu, kuten Carnoy'n liuoksessakin, haavan avautuminen, infektio ja tuntohäiriöt(33).

5.2 Marsupialisaatio

Marsupialisaation tarkoituksena on vähentää kystamaisen tuumorin sisäistä painetta ja sen seurauksena pienentää leesioita. Marsupialisaatiolla yksin on melko suuret uusiutumistaipumukset, sillä tuumorin epiteeliä ei poisteta kirurgisesti. Marsupialisaatio on kuitenkin useiden tutkimusten mukaan hyödyllinen yhdistettynä radikaalimpaan hoitomuotoon, esim. enukleatioon, varsinkin suurten tuumoreiden tapauksessa.(15, 24)

Marsupialisaatiossa poistetaan leesion etuseinä kirurgisesti ja tuumorin epiteeli liitetään viereiseen suun mukoosaan. Näin tuumorin luumen saadaan avattua, tuumorin sisäistä painetta vähennettyä ja sen sisäosaa puhdistettua. Marsupialisaatiolla voidaan säästää viereisiä anatomisia rakenteita, kuten hermoja ja hampaita, kun tuumori pienenee toimenpiteen seurauksena. Marsupialisaatiota voidaan harkita vain tarpeeksi ko-
operoivalle potilaalle. Se tarkoittaa useita hoitokäyntejä sekä kuukausia kestävästä ontelon huuhtomista, ennen varsinaista tuumorin poistoa.(34)

Marsupialisaatioon saattaa liittyä inflammaation kautta tapahtuva tuumoriepiteelin muuttuminen vähemmän aggressiiviseksi keratinisoitumattomaksi epiteeliksi, joka osaltaan parantaa hoidon onnistumismahdollisuuksia.(30)

5.3 Marginaalinen resektio

Marginaalinen resektio on suhteellisen radikaali kirurginen toimenpide. Sitä käytetään lähinnä suurten ja jo uusiutuneiden keratokystisten tuumoreiden hoidossa.

Siinä poistetaan keratokystisen tuumorin valtaama osa leukaluusta jättäen kuitenkin marginaalisesti luuta ylläpitämään leuan jatkuvuutta sekä vähentämään toimenpiteen jälkeisiä ongelmia.(2) Resektion yhteydessä pyritään terveisiin marginaaleihin, joten myös tervettä luukudosta poistetaan. Marginaalinen resektio voi johtaa mm. kasvojen deformiteettiin, hampaiden menetykseen, leukamurtumaan, infekioon ja tuntopuutokseen.(30)

5.4 Radikaaliresektio

Radikaaliresektio on aggressiivinen hoitomuoto, jonka yhteydessä poistetaan koko keratokystisen tuumorin valtaama osa leukaluusta, jolloin leukaluun kontinuiteetti menetetään.(2) Radikaaliresektion jälkeen tarvitaan rekonstruktivista kirurgiaa. Radikaaliresektion jälkeinen uusiutumisosuus on käytännössä nolla, mutta hoitoa ei suositella käytettäväksi kuin erityisen aggressiivisissa tuumoreissa. Radikaaliresektioon liittyviä haittavaikutuksia ovat lähinnä kasvojen epämuodostumat, hampaiden menetys, murtumien riski, infektio ja tuntopuutokset. (30)

6 Ennuste

Keratokystisen odontogeenisen tuumorin hoidon jälkeiseen ennusteeseen vaikuttaa ennen kaikkea tuumorin herkkä uusiutumistaipumus.

Keratokystisen odontogeenisen tuumorin uusiutumisprosentin arvioidaan useimmissa lähteissä olevan 0-62%.^(3, 18, 19, 35) Uusiutumiseen vaikuttaa valittu hoitomuoto, leesioin koko ja sijainti, histologiset ominaisuudet sekä se, liittyykö tuumori Gorlin-Goltz syndroomaan. Gorlin-Goltz syndroomaan voi liittyä lähes 100% uusiutuminen, mutta syndroomaan liittyvät tuumorit on usein jätetty keratokystisen odontogeenisen tuumorin uusiutumista käsittelevien tutkimusten ulkopuolelle.

Uusiutuminen havaitaan yleensä 5-7 vuoden kuluessa hoidosta, mutta joissain tapauksissa uusiutumiseen voi kulua jopa yli 9 vuotta.⁽³³⁾ Monilokeroiset ja mandibulan posterioriosien keratokystiset odontogeeniset tuumorit uusiutuvat useammin kuin muut, joka voi liittyä näiden tuumoreiden hankalampiin kirurgisiin olosuhteisiin, jolloin tuumoria ei saada poistettua kokonaisuudessaan.^(36, 37) Uusiutuneet keratokystiset odontogeeniset tuumorit ovat useammin monilokeroisia kuin yksilokeroisia.⁽³³⁾

Uusiutumista on vaikea vertailla eri väestöryhmien välillä, sillä diagnoosin kriteerit ovat erilaiset eri puolella maailmaa.⁽¹⁰⁾ Länsimaissa uusiutuminen vaikuttaisiin olevan yleisempää kuin itä-Aasiassa.⁽¹⁷⁾

Uusiutumisen on ajateltu liittyvän todennäköisimmin tuumorin epätäydelliseen poistoon. Kaksi muuta mahdollista syytä ovat sateliittikystat sekä kokonaan uuden tuumorin syntyminen edellisen leesioin viereen.^(3, 22) Uusiutuminen ei siis välttämättä johdu valitusta kirurgisesta hoidosta ja sen epäonnistumisesta vaan tuumorin luonteesta itsessään.⁽¹⁸⁾

Hoitomuotoihin liittyvät uusiutumisprosentit vaihtelevat melko paljon eri lähteiden mukaan.

Taulukkoon 1 on kerätty eri lähteistä keratokystisen odontogeenisen tuumorin uusiutumisprosentit eri hoitomuotojen jälkeen.

Tutkimuksia, joissa seuranta-aika olisi tarpeeksi pitkä, suositellut 5 vuotta(25), oli hankala löytää. Tutkimuksissa lyhyimmäksi seuranta-ajaksi mainittiin useimmiten 12kk, poikkeuksena Zhaon, Pogrel ja Schmidt artikkelit (32, 34, 38), jossa lyhyimmät seuranta-ajat olivat 36, 21 ja 24 kuukautta. Taulukosta on jätetty pois artikkelit, joissa seuranta-aika on ollut alle vuoden tai seuranta-ajan pituutta ei ole mainittu.

Esimerkiksi enukleaatioon liittyvät uusiutumisprosentit vaihtelevat 13,3%-54,5% välillä. Yhdistetyn enukleaation ja marsupialisaation uusiutumisprosentit vaihtelevat 0-14% välillä ja yhdistetyn enukleaation ja muun liitännäishoidon(Carnoy, kylmäkirurgia ja perifeerinen osteotomia) 0-20% välillä(Taulukko1). Tämän perusteella enukleaation lisäksi tulisi suositella muuta hoitoa, kuten marsupialisaatiota tai Carnoy'n liuoksella käsittely.

Kirjoittaja	Vuosi	lkm	Hoito	Uusiutuminen
Stoelinga (25)	2001	38	Enukleaatio, mukoosan poisto ja carnoyn lioksella käsittely	7,8%
Schmidt ja Pogrel (32)	2001	26	Enukleaatio ja kylmäkirurgia	11,5%
Pogrel ja Jordan (34)	2004	10	Marsupialisaatio ja kystektomia	0%
Maurette ym. (21)	2006	30	Marsupialisaatio ja enukleaatio	14%
Morgan ym. (33)	2005	11	Enukleaatio	54,5%
		11	Perifeerinen osteotomia	18,2%
		13	Perifeerinen osteotomia ja Carnoyn liuksen käyttö	0%
Chirapathomsakul ym. (20)	2006	6	Marsupialisaatio	16,7%
		15	Enukleaatio	13,3%
		5	Enukleaatio ja Carnoyn liuos	20%
		6	Segmentaalinen resektio	16,7%
Ribeiro (39)	2012	22	Perifeerinen osteotomia ja Carnoyn liuos	4,5%
Gosau (40)	2009	22	Enukleaatio	50%
		14	Enukleaatio ja Carnoyn liuos	14,3%
Zhao (38)	2002	163	Enukleaatio	17,79
		29	Carnoyn liuos ja enukleaatio	6,7
		11	Marsupialisaatio ja enukleaatio	0
		52	Resektio	0
Kaczmarzyk (2)	2012	69	Enukleaatio	26,09%
		11	Enukleaatio ja perifeerinen osteotomia	18,18%
		13	Enukleaatio, perifeerinen osteotomia ja Carnoyn liuos	0%
		10	Marsupialisaatio	40%

Taulukko 1.

7 Pohdinta

Keratokystan hoito on ollut jo pitkään kiisteltyä, mutta WHO:n määritelmässä vuonna 2005 sen uudelleen keratokystiseksi odontogeeniseksi tuumoriksi, on hoidon valintaan liittyvät mielipide-erot korostuneet entisestään. Keratokystaa hoidettiin aiemmin helposti uusiutuvana kystana. Nykyään kun leesiota pidetään tuumorina, on varsinkin konservatiivisten hoitojen, kuten pelkän marsupialisaation, käyttöä tutkittava lisää.

Paljon keskustelua on käyty myös siitä, onko keratokystinen odontogeeninen tuumori neoplasma vai sittenkin kysta. Toisaalta keratokystisen odontogeenisen tuumorin aggressiivinen luonne ja herkkä uusiutumistaipumus viittaavat sen olevan neoplasma. Keratokystisten odontogeenisten tuumoreiden aggressiivisuus voi kuitenkin vaihdella paljon, jolloin osalla tuumoreista on hyvin kystamainen luonne.

Osaltaan keskustelua sekoittaa se, että osa tutkijoista lukee huomattavasti vähemmän aggressiivisen ortokeratinisoituneen odontogeenisen tuumorin keratokystisen tuumorin määritelmän alle, kuten keratokystan tapauksessa oli. WHO on kuitenkin määritellyt ortokeratinisoituneen odontogeenisen tuumorin erilliseksi tuumoriksi, sen hyvin erilaisen luonteen vuoksi ja siksi sitä ei tulisi sekoittaa keratokystiseen odontogeeniseen tuumoriin.

Koska keratokystisella odontogeenisellä tuumorilla on aggressiivista luonnetta ja taipumus uusiutua herkästi, on mielestäni syytä noudattaa uusinta WHO:n määritelmää ja hoitaa keratokystista odontogeenista tuumoria neoplasmana hyvän hoitotuloksen aikaansaamiseksi. Tasapainottelu uusiutumisen ja toimenpiteen aiheuttamien jälkiseuraamusten kannalta vaikuttaa kuitenkin olevan hyvin hankalaa ja siksi on syytä valita hoitomuoto yksilöllisesti potilaan ja tuumorin ominaisuuksien mukaan, eikä etsiä vain yhtä suositeltua hoitomuotoa. Paremminkin tulisi keskittyä luomaan ohjeistus hoitomuodon valinnalle tapauskohtaisesti. Ennen kaikkea tarvitaan lisää laajoihin aineistoihin ja pitkään seuranta-aikaan perustuvia monikeskustutkimuksia, jotta löydetään suositellut hoitomuodot.

8 Yhteenveto

Keratokystinen odontogeeninen tuumori on paljon keskustelua herättävä leesio, jonka WHO on vuonna 2005 määritellyt kystan sijasta tuumoriksi. Keskustelua aiheuttaa oikean määritelmän lisäksi aggressiivisen ja helposti uusiutuvan neoplasman hoito.

Keratokystinen odontogeeninen tuumori havaitaan usein sattumalöydöksenä röntgenkuvasta tai kliinisten oireiden perusteella, mutta varsinainen diagnoosi tehdään histopatologisen tutkimuksen perusteella.

Keratokystisen odontogeenisen tuumorin hoito on kirurginen ja se vaihtelee hyvin konservatiivisesta marsupialisaatiosta radikaaliin resektioon. Koska tutkimukseen perustuvaa näyttöä hoidosta ei ole, hoito valitaan tänä päivänä potilaan ja tuumorin ominaisuuksien mukaan.

Hoitomuodosta riippuen keratokystisen odontogeenisen tuumorin uusiutuminen vaihtelee 0-62% välillä. Uusiutumisen mekanismia ei ole vielä tarkkaan määritetty, mutta siihen saattavat vaikuttaa potilaan ja tuumorin ominaisuudet sekä hoitomuoto.

Jotta suositellut hoitomuodot keratokystiselle tuumorille löydetään, tarvitaan vielä useita tarpeeksi laajoja satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia.

Lähteet

1. Philipsen H. Om keratocystedr (kolesteratomer) and kaeberne. Tandlaegebladet. 1956;60:963-71.
2. Kaczmarzyk T, Mojsa I, Stypulkowska J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jun;41(6):756-67.
3. Boffano P, Ruga E, Gallesio C. Keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): Preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 lesions from university of turin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Dec;68(12):2994-9.
4. Azevedo RS, Cabral MG, dos Santos TC, de Oliveira AV, de Almeida OP, Pires FR. Histopathological features of keratocystic odontogenic tumor: A descriptive study of 177 cases from a brazilian population. *Int J Surg Path.* 2012 Apr;20(2):154-60.
5. Arcuri F, Grivetto F, Poglio G, Brucoli M, Benech A. Simultaneous palatal pleomorphic adenoma and mandibular keratocystic odontogenic tumor in a pediatric patient. *J Craniofac Surg.* 2011 Nov;22(6):2347-50.
6. Driemel O, Rieder J, Morsczeck C, Schwarz S, Hakim SG, Muller-Richter U, et al. [Comparison of clinical immunohistochemical findings in keratocystic odontogenic tumours and ameloblastomas considering their risk of recurrence]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2007 Sep;11(4):221-31.
7. Macdonald-Jankowski DS, Li TK. Keratocystic odontogenic tumour in a hong kong community: The clinical and radiological features. *Dento-Maxillo-Facial Radiology.* 2010 Mar;39(3):167-75.
8. Sharif FN, Oliver R, Sweet C, Sharif MO. Interventions for the treatment of keratocystic odontogenic tumours (KCOT, odontogenic keratocysts (OKC)). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):008464.
9. Shimamoto H, Kishino M, Okura M, Chindasombatjaroen J, Kakimoto N, Murakami S, et al. Radiographic features of a patient with both cemento-ossifying fibroma and keratocystic odontogenic tumor in the mandible: A case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad & Endod.* 2011 Dec;112(6):798-802.
10. Rajkumar GC, Hemalatha M, Shashikala R, Sonal P. Massive keratocystic odontogenic tumor of mandible: A case report and review of literature. *Indian J Dent Res.* 2011 Jan-Feb;22(1):181.
11. Eryilmaz T, Ozmen S, Findikcioglu K, Kandal S, Aral M. Odontogenic keratocyst: An unusual location and review of the literature. *Ann Plast Surg.* 2009 Feb;62(2):210-2.

12. Guler N, Sencift K, Demirkol O. Conservative management of keratocystic odontogenic tumors of jaws. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:680397.
13. Apajalahti S, Hagstrom J, Lindqvist C, Suomalainen A. Computerized tomography findings and recurrence of keratocystic odontogenic tumor of the mandible and maxillofacial region in a series of 46 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad & Endod*. 2011 Mar;111(3):e29-37.
14. Tammissalo E, Peltola J, Kivisaari L. Therapia odontologica: Keratokysta (K09.02). In: *Therapia odontologica*. 2. laitos, 3. painos ed. Academica; 2007. p. 191-193.
15. Casaroto AR, Loures DC, Moreschi E, Veltrini VC, Trento CL, Gottardo VD, et al. Early diagnosis of gorlin-goltz syndrome: Case report. *Head & Face Medicine*. 2011;7:2.
16. Li TJ. The odontogenic keratocyst: A cyst, or a cystic neoplasm?. *J Dent Res*. 2011 Feb;90(2):133-42.
17. MacDonald-Jankowski DS. Keratocystic odontogenic tumour: Systematic review. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011 Jan;40(1):1-23.
18. Gonzalez-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H, et al. Keratocystic odontogenic tumor: A retrospective study of 183 cases. *J Oral Sci*. 2008 Jun;50(2):205-12.
19. Mello LA, Gurgel CA, Ramos EA, de Souza RO, Schlaepfer-Sales CB, de Azevedo RA, et al. Keratocystic odontogenic tumour: An experience in the northeast of brazil. *Srp Arh Celok Lek*. 2011 May-Jun;139(5-6):291-7.
20. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 discussion 10; Jan;101(1):5-9.
21. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: A preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Mar;64(3):379-83.
22. Mendes RA, Carvalho JF, van der Waal I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. *Oral Oncol*. 2010 Apr;46(4):219-25.
23. White SC, Pharoah MJ, editors. *Oral radiology : principles and interpretation*. 6th edition ed. Mosby Elsevier; 2009.
24. Yang SI, Park YI, Choi SY, Kim JW, Kim CS. A retrospective study of 220 cases of keratocystic odontogenic tumor (KCOT) in 181 patients. *Asian J Oral and Maxillofac Surg*. 2011;23:117.
25. Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb;30(1):14-25.

26. Mendes RA, Carvalho JF, van der Waal I. Potential relevance of cyclooxygenase-2 expression in keratocystic odontogenic tumours - an immunohistochemical study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2011 Jul;40(6):497-503.
27. Vij R, Vij H, Rao NN. Evaluation of collagen in connective tissue walls of odontogenic cysts--a histochemical study. *J Oral Path & Med*. 2011 Mar;40(3):257-62.
28. Diniz MG, Galvao CF, Macedo PS, Gomes CC, Gomez RS. Evidence of loss of heterozygosity of the PTCH gene in orthokeratinized odontogenic cyst. *J Oral Path & Med*. 2011 Mar;40(3):277-80.
29. Selvi F, Tekkesin MS, Cakarar S, Isler SC, Keskin C. Keratocystic odontogenic tumors: Predictive factors of recurrence by ki-67 and AgNOR labelling. *Int J Med Sci*. 2012;9(4):262-8.
30. Sanchez-Siles M, Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P, Salazar-Sanchez N. Keratocystic odontogenic tumor. case report and review of the literature. *N Y State Dent J*. 2013 Mar;79(2):44-7.
31. Zhao Y, Liu B, Cheng G, Wang SP, Wang YN. Recurrent keratocystic odontogenic tumours: Report of 19 cases. *Dento-Maxillo-Facial Radiology*. 2012 Feb;41(2):96-102.
32. Schmidt BL, Pogrel MA. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 discussion 726-7; Jul;59(7):720-5.
33. Morgan TA, Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 May;63(5):635-9.
34. Pogrel MA, Jordan RC. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 discussion 655-6; Jun;62(6):651-5.
35. Godhi S, Kukreja P. Keratocystic odontogenic tumor: A review. *J. Maxillofac. Oral Surg*. 2009;8(2):127-31.
36. Kinard BE, Chuang SK, August M, Dodson TB. How well do we manage the odontogenic keratocyst?. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Aug;71(8):1353-8.
37. Habibi A, Saghravanian 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 Sep;49(3):229-35.
38. Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: A follow-up of 255 chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Aug;94(2):151-6.
39. Ribeiro Junior O, Borba AM, Alves CA, de Gouveia MM, Coracin FL, Guimaraes Junior J. Keratocystic odontogenic tumors and carnoy's solution: Results and complications assessment. *Oral Dis*. 2012 Sep;18(6):548-57.

40. Gosau M, Draenert FG, Muller S, Frerich B, Burgers R, Reichert TE, et al. Two modifications in the treatment of keratocystic odontogenic tumors (KCOT) and the use of carnoy's solution (CS)--a retrospective study lasting between 2 and 10 years. *Clin Oral Investig*. 2010 Feb;14(1):27-34.