

# Histopatologiset luutumoridiagnoosit Kuopion yliopistollisessa sairaalassa 2000-2017

Arttu Miettinen

Opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta, lääketieteen laitos, klinisen lääketieteen yksikkö, kliininen patologia ja oikeuslääketiede

Miettinen, Arttu A.: Histopatologiset luutumoridiagnoosit Kuopion yliopistollisessa sairaalassa 2000-2017

Syventävien opintojen opinnäytetyö, 41 sivua

Opinnäytetyön ohjaaja: kliininen opettaja, dosentti, patologian erikoislääkäri Reijo Sironen

Maaliskuu 2020

---

Avainsanat: luu, benigni kasvain, maligni kasvain, sarkooma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Luutuumori tarkoittaa alkuperältään epäselvää yksittäistä tai monipesäkkeistä luumuutosta, jonka potilas on itse havainnut tai se on havaittu kliinisen tutkimuksen ja/tai kuvantamistutkimusten yhteydessä. Edustavan kudoksenäytteen histopatologisen tutkimuksen jälkeen luuleesion taustalla oleva spesifi diagnoosi, kuten kasvain tai jokin kasvainta muistuttava luumuutos (esim. kysta) voidaan diagnosoida.

Luukasvaimet ovat primaarisina harvinaisia ja kattavat noin 0,2 % kaikista ihmisen kasvaimista. Primaareja maligneja luukasvaimia eli luusarkoomia diagnosoidaan Suomessa vuosittain vain 35-45 uutta tapausta ja uusien tapauksien määrä on viime vuosikymmenien aikana vähentynyt lievästi. Luukasvaimista tehtyjä kotimaisia tutkimuksia on tehty vähän.

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää luutumorien etiologiaa ja esiintymistä lääketieteellistä kirjallisuutta hyödyntäen. Lisäksi opinnäytetyöhön sisältyvässä tutkimuksessa selvitettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) klinisen patologian osaston QPati-laboratoriotietojärjestelmän luutumoridiagnoosit aikavälillä 2000-2017. KYS:ssä hoidetut luutumoripotilaat tulevat Pohjois-Savon alueelta sekä osin KYS:n erityisvastuualueen keskussairaaloista. Saatuja tuloksia verrattiin kirjallisuudessa esiintyneisiin tuloksiin.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences, School of Medicine, Clinical Medicine, Clinical Pathology and Forensic Medicine.

Miettinen, Arttu A.: Histopathological bone tumor diagnoses in Kuopio University Hospital during 2000-2017

Thesis, 41 pages

Tutor: clinical lecturer, docent, specialist in pathology Reijo Sironen

December 2019

---

Keywords: bone, tumor, cancer, sarcoma

Bone tumor is defined as a single or multifocal bone transformation of unclear origin, which is either noticed by the patient or discovered via clinical inspection and/or imaging technology. After histopathological inspection is performed to a sufficient sample, the specific diagnosis behind the lesion, such as a tumor or a tumorlike transformation (a cyst for example), can be diagnosed.

Primary bone tumors are rare, and only amount to 0,2% of all human tumors. Primary malign bone tumors are called bone sarcomas. There are only 35 to 45 diagnosed bone sarcomas in Finland per year and the number of cases has gone down in the past few decades. The amount of bone tumor research in Finland is very low.

The purpose of this thesis is to elaborate on the etiology and incidence of different bone tumors by utilizing medical literature. Additionally this thesis has a research on the bone tumor diagnoses gathered from Kuopio University Hospital's (KUH) QPati-software. The research looks at diagnoses from 2000 to 2017. The patients at KUH come from North Savo and partially from hospitals belonging in KUH:s specific catchment area. The data was then compared to results found in other literature.

|   |    |
|---|----|
| 1. JOHDANTO .....   | 6  |
| 2. LUUSTON KASVAIMET JA NIIDEN JAOTTELU .....                 | 7  |
| 2.1 Yleistä .....   | 7  |
| 2.1.1 Rustoa ja luuta muodostavat kasvaimet .....             | 7  |
| 2.1.2 Fibrogeeniset kasvaimet .....                           | 7  |
| 2.1.3 Fibrohistiosytoottiset kasvaimet .....                  | 7  |
| 2.1.4 Neuroektodermaaliset kasvaimet / Ewingin sarkooma ..... | 8  |
| 2.1.5 Hematopoeettiset kasvaimet .....                        | 8  |
| 2.1.6 Jättisolukasvaimet .....                                | 8  |
| 2.1.7 Notokordaaliset kasvaimet .....                         | 8  |
| 2.1.8 Verisuoniperäiset kasvaimet .....                       | 9  |
| 2.1.9 Sidekudosperäiset kasvaimet .....                       | 9  |
| 2.1.10 Muut kasvaimet .....                                   | 9  |
| 2.2 Primaarit malignit luukasvaimet .....                     | 9  |
| 2.2.1 Yleistä .....   | 9  |
| 2.2.2 Osteosarkooma .....                                     | 10 |
| 2.2.3 Kondrosarkooma .....                                    | 11 |
| 2.2.4 Myelooma .....  | 11 |
| 2.2.5 Ewingin Sarkooma .....                                  | 12 |
| 2.3 Benignit luukasvaimet .....                               | 13 |
| 2.3.1 Yleistä .....   | 13 |
| 2.3.2 Osteokondrooma .....                                    | 13 |
| 2.3.3 Enkondrooma .....                                       | 14 |
| 2.3.4 Osteoidi osteooma .....                                 | 15 |
| 2.3.5 Jättisolukasvain .....                                  | 15 |
| 2.3.6 Aneurysmaalinen kysta (ABC) .....                       | 16 |
| 2.4 Metastaasit .....   | 17 |
| 3. TUTKIMUSTEN TAVOITTEET .....                               | 18 |
| 4. TUTKIMUSMATERIAALI JA MENETELMÄT .....                     | 19 |
| 3.1 Tutkimusaineisto .....                                    | 19 |
| 3.2 Tutkimuksen kulku .....                                   | 19 |
| 3.4 Tutkimuksen merkitys .....                                | 21 |
| 5. TULOKSET .....   | 22 |
| 5.1 Kokonaiskuva tutkimustuloksista .....                     | 22 |
| 5.1.2 Negatiiviset diagnoosit .....                           | 23 |
| 5.2 Malignit primaarit luutuumorit .....                      | 24 |
| 5.3 Benignit luutuumorit .....                                | 29 |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 5.4 Metastaasit .....     | 33 |
| 5.5 Inflammaatiot .....   | 36 |
| 5.6 Muut diagnoosit ..... | 37 |
| 5. POHDINTA .....         | 38 |
| LÄHTEET .....             | 40 |

# 1. JOHDANTO

Luutumori tarkoittaa terminä kliinisesti ja / tai kuvantaen todettua luumuutosta, jonka alkuperä on epäselvä ja josta ei ole vielä histopatologista diagnoosia (Mäkelä, 2001). Diagnoosi varmistetaan histologisesti tutkimalla tuumorista otettua näytepalaa, jonka jälkeen voidaan todeta luumuutoksen olevan joko neoplastinen luukasvain tai kasvainta muistuttava luumuutos, esimerkiksi degeneratiivisen taustan omaava luukysta.

Luukasvaimet voidaan jakaa primaareihin ja sekundaarisiin kasvaimiin. Primaari kasvain syntyy, kun kohdekudoksen omat solut mutatoituvat ja muodostavat kasvaimen. Sekundaariset kasvaimet taas ovat jonkin toisen kudostyyppin kasvaimen metastaseja. Primaarit luukasvaimet ovat harvinaisia ja kattavat noin 0,2 % kaikista kasvaimista (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Primaareja maligneja luukasvaimia eli luusarkoomia diagnosoidaan Suomessa vuosittain vain 35-45 uutta tapausta ja uusien tapauksien määrä on viime vuosikymmenien aikana vähentynyt lievästi (P. Lindholm, A. Kivioja, 2013). Luusarkoomien keskimääräinen viiden vuoden selviämisenaste on 55-67 %; kasvaimen tyyppillä, sijainnilla ja levinneisyysasteella on suuri vaikutus potilaan ennusteeseen. (P. Lindholm, A. Kivioja, 2013)(Stiller *et al.*, 2013). Luukasvaimien riskitekijöistä tiedetään vielä melko vähän, mutta on havaittu esimerkiksi Pagetin taudin altistavan osteosarkoomalle. Yleisin tunnetuista luukasvainten aiheuttajista on ionisoiva säteily.

## 2. LUUSTON KASVAIMET JA NIIDEN JAOTTELU

### 2.1 Yleistä

Luukasvaimet ovat varsin laaja joukko erilaisia luussa esiintyviä neoplastisia sairauksia. Kasvaimet jaetaan maligneihin ja benigneihin. Luukasvaimien esiintyvyys iän kanssa tarkkailtuna on bimodaalinen: kasvaimia esiintyy 10-20 -vuotiailla sekä yli 60-vuotiailla. Luukasvaimien päätyypit ja niiden määritelmät Maailman Terveysjärjestön (WHO) mukaisesti on esitetty alla olevissa kappaleissa.

#### 2.1.1 Rustoa ja luuta muodostavat kasvaimet

Rustoa ja luuta muodostavien kasvaimien muodostama soluväliaine on nimensä mukaan luu- tai rustomaista. Molemmissa kasvaintyypeissä on sekä maligneja että benignejä kasvaimia. Benignit rustoperäiset kasvaimet jäävät usein huomaamattomiksi ja löytyvät vain radiologisina satunnaislöydöksiä. Sen sijaan malignit kasvaimet aiheuttavat molemmissa kasvaintyypeissä runsasta kipua ja rustoperäisissä kasvaimissa usein myös paikallista turvotusta. Rustoa muodostavia kasvaimia ovat esimerkiksi kondroomat ja kondrosarkoomat ja luuta muodostavia osteoidi osteooma ja osteosarkooma.

#### 2.1.2 Fibrogeeniset kasvaimet

Fibrogeenisissä kasvaimissa väliaineena toimii pääsääntöisesti kollageeni mineraalisoituvan matriksin sijaan. Korkeamman maligniteettiasteen fibrogeenisissä kasvaimissa ei välttämättä muodostu ollenkaan väliainetta. Fibrogeenisia kasvaimia ovat esimerkiksi malignit fibrosarkoomat ja benigni desmoplastinen fibrooma.

#### 2.1.3 Fibrohistiosyyttiset kasvaimet

Fibrohistiosyyttiset kasvaimet ovat saaneet nimensä histiosyyteistä eli syöjäsoluista, mutta myöhemmin on osoitettu, että nämä tuumorit ovat ensisijaisesti fibroblastityyppisten solujen kaltaisia ja tuottavat myös fibroottista väliainetta. Tämä kasvaintyyppi on harvinainen ja ryhmä sisältää malignin fibroottisen histiosytooman (erilaistumaton sarkooma) ja benignin fibroottisen histiosytomaan.

#### 2.1.4 Neuroektodermaaliset kasvaimet / Ewingin sarkooma

Neuroektodermaaliset kasvaimet ovat pyörösoluisia sarkoomia, joissa voidaan havaita eriasteista neuroektodermaalista erilaistumista. Ewingin sarkoomaa käytetään terminä tämänkaltaisista kasvaimista, joissa ei ole erikseen todettu neuroektodermaalista differentaatiota. Mikäli differentaatiota havaitaan, puhutaan PNET-tuumorista eli primitiivisestä neuroektodermaalisesta kasvaimesta (eng. primitive neuroectodermal tumor). Ewingin sarkooman lopulliseen diagnoosiin käytetään apuna usein CD99-glykoproteiiniväryästä ja fluoresenssi *in situ*-hybridisaatiota (FISH; eng. fluorescence *in situ* hybridization), jota tarkastellessa voidaan usein havaita translokaatio t(11;22), jossa FLI1-geeni fuusioituu EWSR1-geeniin (P. Lindholm, A. Kivioja, 2013). PNET ja Ewingin sarkooma ovat molemmat pahanlaatuisia kasvaimia.

#### 2.1.5 Hematopoeettiset kasvaimet

Hematopoeettiset eli verisoluperäiset kasvaimet ovat maligni kasvainryhmä, jonka kiinteitä kasvaimia muodostavat tyypit jaetaan myeloomiin ja lymfoomiin. Hematopoeettiset kasvaimet ovat yleinen kasvainryhmä luustossa ja myelooma onkin yleisin luuston neoplasia. Hematopoeettiset kasvaimet diagnosoidaan pääosin luuydinnäyttellä perinteisen luubiopsian sijaan. Myeloomat voidaan diagnosoida kuitenkin myös kohdennetulla luutumoriibiopsialla kasvainpesäkkeestä.

#### 2.1.6 Jättisolukasvaimet

Jättisolukasvaimet ovat suurista, pyöreistä tai ovaaleista, yksitumaista kasvainsoluista koostuvia paikallisesti aggressiivisia kasvaimia, joissa on paikoitellen osteoklastimaisia jättisoluja. Jättisolutuumorit ovat yleisempiä vanhempien ihmisten luustoissa ja voivat aiheuttaa metastaaseja, jotka kuitenkin hyvin harvoin ovat letaaleja.

#### 2.1.7 Notokordaaliset kasvaimet

Notokordaaliset eli selkäjänneperäiset kasvaimet syntyvät selkäjänneen jäänteistä kehon keskiviivan alueella. Ne ovat matalasta keskitason maligniteetin kasvaimia, jotka useimmiten sijoittuvat



sakrumiin tai clivukseen ja muodostavat kasvaessaan lohkomaisia rakenteita. Notokordaalaisia kasvaimia ovat erityyppiset kordoomat.

### 2.1.8 Verisuoniperäiset kasvaimet

Verisuoniperäiset eli vaskulaariset kasvaimet ovat harvinainen joukko kasvaimia luussa. Benignit verisuoniperäiset kasvaimet, haemangioomat, esiintyvät lähinnä satunnaislöydöksenä röntgenkuvissa pään ja selkärangan alueella ja eivät aiheuta oireilua. Malignit angiosarkoomat taas sijaitsevat laajasti eri puolilla luustoa ja aiheuttavat kipeitä monipesäkkeisiä leesioita luihin.

### 2.1.9 Lihas-, rasva-, hermo- ja epiteelikudoslähtöiset kasvaimet

Luukasvaimissa on myös suuri joukko muita kudostyyppisiä todentavia kasvaimia, kuten sileän lihaksen maligni leiomyosarkooma ja benigni leiomyooma, rasvakudoksen benignit ja malignit kasvaimet lipooma ja liposarkooma, hermolähtöinen neurilemmooma ja epiteelistä lähtevä adamantinooma.

### 2.1.10 Muut kasvaimet

Kasvaimet ja kasvaimen kaltaiset muutokset, jotka eivät sopineet aiempiin ryhmiin, luokitellaan muiksi kasvaimiksi. Tällaisia kasvaimia ovat muun muassa Langerhansin solujen histiosytoosi ja aneurysmaalinen luukysta.

## 2.2 Malignit luukasvaimet

### 2.2.1 Yleistä

Luukasvainten laajan kirjon takia maligneille eli pahanlaatuisille luukasvaimille on vaikea löytää toisiaan yhdistäviä tekijöitä. Lähes kaikkia maligneja luukasvaimia kuitenkin yhdistää kipu, joka on yleisin ja usein ensimmäinen oire maligniin luukasvaimen sairastuneella. Muita yleisiä oireita ovat tuumorialueen turpoaminen, liikeratojen rajoittuminen ja luunmurtuma. Myöhäisessä vaiheessa olevalle maligneille luukasvaimille ominaisena piirteenä on potilaan kuumeilu, painonlasku ja uupumus (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Malignien luukasvaimien 5-vuotiselossaololuku on 55 %, joka on hieman korkeampi kuin kaikkien malignien syöpien keskiarvo 50 % (Stiller *et al.*, 2013). Kasvainten suhteellinen yleisyys alle 20-vuotiailla kuitenkin johtaa siihen, että keskimääräinen

menetettyjen elinvuosien määrä on varsin suuri. Yleisimpiä maligneja luukasvaimia ovat erilaiset sarkoomat, myelooma ja lymfooma. Maligneille primaareille luukasvaimille tyypillisimpiä altistavia tekijöitä ovat säteilyvammat, Pagetin tauti ja ruston epämuodostumat.

### 2.2.2 Osteosarkooma

Osteosarkooma on muiden sarkoomien tapaan mesenkyymiperäinen ja tuottaa epäkehittyntä luumateriaalia, osteoidia (Crenshaw, 2011). Se on yleisin primaari maligni luukudoksen kasvain, jonka osuus kaikista syöivistä on alle 0,2% (Wu *et al.*, 2018). Primaaria osteosarkoomaa esiintyy pääsääntöisesti ihmisen toisella vuosikymmenellä, noin 60% potilaista on alle 25-vuotiaita. Osteosarkoomaa esiintyy myös vanhemmilla potilailla, mutta silloin on todennäköistä, että potilaalla on jokin osteosarkoomalle altistava muu sairaus, kuten luuston Pagetin tauti (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Osteosarkoomaa esiintyy miehillä keskimäärin useammin kuin naisilla (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002)(Mirabello, Troisi and Savage, 2009) ja sukupuolikohtainen esiintyvyyden ero painottuu erityisesti alle 20-vuotiailla (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Osteosarkooman tyypillinen esiintymispaikka on pitkien luiden metafyyysi (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002)(Mirabello, Troisi and Savage, 2009) distaalissa femurissa, proksimaalisessa tibiassa ja proksimaalisessa humeruksessa (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002).

Konventionaalisen osteosarkooman tunnistaa osteoidia muodostavista sukkulamaisista atyyppisistä soluista (Crenshaw, 2011), mutta usein osteosarkoomassa on muitakin solutyyppisiä, kuten jätti- ja kirkassoluja (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Radiologisesti osteogeenisen luonteensa vuoksi luu voi näyttää skleroottiselta ja histologisesti se tunnistetaan vaaleanpunaisena näkyvästä pitsimäisestä osteoidista hematoksyliini-eosiinivärjäyksessä. Useimmiten potilaat tuntevat ensimmäisenä oireena tuumorialueen kipua, joka voimistuu tuumorin kasvaessa. Systemisiä oireita, kuten kuumetta tai painonlaskua, ei yleensä havaita ennen kuin kasvain on edennyt jo pitkälle. (Crenshaw, 2011).

Osteosarkooman ennusteeseen vaikuttaa vahvimmin levinneisyysluokka eli ensisijaisesti se, onko kasvain metastasoitunut. Metastasoituneen osteosarkooman 5-vuotisennuste on 15-30% riippuen metastaasin esiintymispaikasta. Paikallisen osteosarkooman viiden vuoden selviämisenennuste on 60-80%. (<https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>)

### 2.2.3 Kondrosarkooma

Kondrosarkooma on rustoa tuottava luuston kasvain, joka on toiseksi yleisin maligni luukudoksen kasvain osteosarkooman jälkeen ja yleisin rustoinen maligniteetti (Crenshaw, 2011)(Damron, Ward and Stewart, 2007). Kondrosarkooman yleisiä oireita ovat paikallinen turvotus, jota on havaittavissa 27-82%:lla potilaista sekä kiputilat, joita on 95%:lla potilaista (Murphey *et al.*, 2003). Yleisimpiä paikkoja kondrosarkoomalle luustossa ovat lantio, josta erityisesti suoliluu sekä proksimaalinen ja distaalinen reisiluu ja proksimaalinen olkaluu (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Kondrosarkooma ilmentyy usein neljännellä-viidennellä vuosikymmenellä ja on 1,5-2 kertaa yleisempi miehillä kuin naisilla (Murphey *et al.*, 2003).

Kondrosarkooma on useimmiten kudusrakenteeltaan rustokudoksen kaltaista, siinä ei muodostu osteoidia matriksia (P. Lindholm, A. Kivioja, 2013). Kondrosarkooman rustomatriksi on tunnistettavissa radiologisissa kuvauksissa. Huonosti erilaistuneet (gradus 3) kasvaimet ovat solukkaampia eivätkä aina tuota kondroidia matriksia ympärilleen. Kondrosarkoomalle on useampia histologisia alatyyppejä, joista tavanomainen kondrosarkooma on yleisin. Harvinaisiin tyypeihin kuuluvat mm. kirkassoluinen, myksoidi, mesenkymaalinen ja erilaistumaton variantti (Murphey *et al.*, 2003). Kondrosarkooma jaotellaan lähtöpaikkansa mukaan myös sentraalisiin eli medullasta lähteisiin sekä perifeerisiin kasvaimiin, jotka ovat lähtöisin luun pinnasta (esimerkiksi osteokondroomaan kehittynyt kondrosarkooma).

Graduksesta ja kasvaimen alatyypistä huolimatta kirurginen hoito on kondrosarkooman pääasiallinen hoitotoimenpide, sillä yleisesti kondrosarkooma on resistentti kemoterapialle ja sädehoidolle (Crenshaw, 2011). Kondrosarkooman ennuste riippuu kasvaimen maligniteettiasteesta ja kasvaintyyppistä: gradus 1-kondrosarkoomaan ei liity kuolleisuutta, mutta toisaalta dedifferentoituneen kondrosarkooman viiden vuoden ennuste on lähteistä riippuen vain 10-25% (<https://wiki.uef.fi/display/ORTORADI/Kondrosarkooma>).

### 2.2.4 Myelooma

Myelooma on yleisin maligni luukasvain, mutta koska se on hematologisesti hoidettava tauti, joka syntyy luuytimessä varsinaisen luukudoksen sijaan, sitä ei yleensä lasketa mukaan varsinaisiin luukasvaimiin (Baert and Knauth, 2009)(Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002). Myelooman osuus maligneista luukasvaimista on joidenkin lähteiden mukaan jopa 47% ja siihen sairastuneet ovat yleensä yli 50-vuotiaita (Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002)(Mäkelä, 2001).

Myelooma syntyy, kun luuytimessä olevat B-soluista kehittyvät plasmasolut malignisoituvat ja alkavat kertyä luuytimeen, joka aiheuttaa puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden tuotannon vähenemisen (Mihailovic and Goldsmith, 2015). Myeloomasolut heikentävät luuta kiihdyttämällä osteoklastien toimintaa ja aiheuttavat kiihtyneen luunhajoamisen ansiosta patologisia luunmurtumia, luukipua ja hyperkalsemiaa (Oranger *et al.*, 2013). Luuytimen heikentynyt verentuotanto ja myelooman seurauksena tulevat munuaisvauriot johtavat vähentyneeseen erytropoietiiniin ja anemiaan. (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002).

Myelooman hoidossa on perinteisesti käytetty uusien osteolyyttisten leesioiden estämiseen tähtäviä toimia, kuten sädehoitoa, operatiivista hoitoa sekä luun hajoamista estäviä lääkkeitä, kuten bisfosfonaatteja. Uusia kohdennettuja lääkeaineita, joilla on tarkoitus estää myeloomasolujen ja osteoklastien välinen kommunikaatio, on tällä hetkellä prekliinisessä tutkimuksessa (Oranger *et al.*, 2013). Myeloomalle ei ole olemassa kuratiivista hoitoa. Paikallinen kasvain voidaan poistaa säteilyhoidon ja kirurgian avulla, mutta levinnyt multippeli muoto on huonoennusteinen, 5-vuotisennuste on alle 10%.

### 2.2.5 Ewingin sarkooma

Ewingin sarkooma on kasvain, joka koostuu pienistä pyöreistä tasakokoisista soluista, jotka värjäytyvät basofiilisesti hematoksyliini-eosiinivärjäyksessä (Crenshaw, 2011). Sijainniltaan Ewingin sarkooma jakautuu suurelta osin pitkiin luihin ja lantioon. Ewingin sarkooma on toiseksi yleisin lasten ja nuorten luukasvain ja sen esiintyvyys painottuu vahvasti elämän toiselle vuosikymmenelle (Balamuth and Womer, 2010). Ewingin sarkoomalle ominaista on myös painottuminen valkoihoiseen väestöön (92%). Ewingin sarkooman etiologiasta ei ole kuitenkaan juurikaan tietoa. Useissa Ewingin sarkoomissa on havaittavissa geneettisiä yhtäläisyyksiä (kuten kromosomistossa 11;22 translokaatio), mutta perinnöllisyyteen liittyvää yhteyttä ei ole löydetty. (Crenshaw, 2011)(Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002).

Ewingin sarkoomalle tyypillisiä ensioireita ovat kipu ja kyhmyn muodostuminen kasvainalueelle. (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Tämän lisäksi oireet saattavat sisältää painonlaskua ja kuumetta, joka saattaa johtaa virheelliseen osteomyeliittidiagnoosiin. Siksi varman diagnoosin saamiseksi otetaan usein radiologisten kuvauksien jälkeen biopsia, jossa voidaan CD99-

glykoproteiinivärjäyksellä todeta Ewingin sarkooma ja erottaa se esimerkiksi lymfoomasta (Crenshaw, 2011).

Ewingin sarkooman hoitoon käytetään kemoterapiaa, sädehoitoa ja kasvaimen kirurgista poistoa. Nimenomaan kemoterapian lisääminen hoitoon on nostanut Ewingin sarkooman selviämisenustetta noin 10%:sta 41%:iin ja jopa 75%:iin lokaaliseksi jääneistä tuumoreista (Balamuth and Womer, 2010). Selviytymisenusteeseen vaikuttaa myös kasvaimen sijainti: lantion alueella olevat kasvaimet ovat usein huonompiennusteisia. (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002)

## 2.3 Benignit luukasvaimet

### 2.3.1 Yleistä

Benignit eli hyvänlaatuiset luukasvaimet ovat primaareja maligneja luukasvaimia yleisempiä, ja niiden arvioitu vuotuinen määrä Suomessa on noin 200 tapausta, malignien kasvaimien määrä on noin 50-60 (Elomaa ym. 1999). Tästä huolimatta benignien luukasvaimien riskitekijöistä ja etiologiasta tiedetään vähän, koska suurin osa luukasvaimiin liittyvästä tutkimuksesta on kohdistunut luusarkoomiin. (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Tämän lisäksi benignien luukasvaimien todellista määrää on vaikea arvioida, koska osa benigneistä luukasvaimista jää oireettomiksi ja havaitaan vain satunnaislöydöksinä (Crenshaw, 2011).

### 2.3.2 Osteokondrooma

Osteokondrooma eli luun rustoinen eksostoosi on yleisimpiä luukasvaimia ja yleisin benigni luukasvain. Se muodostaa usein luusta poispäin ulottuvan eksofyyttisen leesio, jonka kärjessä on hyaliinirustoinen kerros. Tämän alla on luun korteksia vastaava vyöhyke ja edelleen ytimessä luuydintä vastaava hohkaluupalkisto ja hematopoieettista solukkoa tai rasvakudosta (Mäkelä, 2001). Koska osteokondrooma saattaa jäädä oireettomaksi ja siten huomaamattomaksi, on mahdollista, että todetut tilastot (35% benigneistä luukasvaimista ja 8% kaikista luukasvaimista) antavat kuvan pienemmästä insidenssistä kuin mistä on todellisuudessa kyse (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Osteokondroomaa esiintyy erityisesti 10-19 -vuotiailla luustoltaan keskenkasvuisilla potilailla hieman miessukupuoleen painottuen (65%) (Picci *et al.*, 2014). Yleisimpiä sijainteja ovat pitkien luiden, kuten sääriluun, reisiluun, pohjeluun ja olkaluun metafysialueet (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002), (Picci *et al.*, 2014). Kun osteokondroomakasvaimia on useita samalla potilaalla, voidaan

puhua osteokondromatoosista. Osteokondromatoosista on olemassa myös perinnöllinen variantti, multippeli hereditaarinen eksostoosi (MHE).

Tyypillisellä osteokondroomapotilaalla oireena on kasvainalueen turpoaminen, joka saattaa voimistua kasvaimen edetessä. Toisaalta osteokondrooman kasvu loppuu luuston saavuttaessa lopullisen kokonsa epifyysilevyjen luuduttua umpeen. Osteokondroomaa ei yleensä tarvitse poistaa kirurgisesti, sillä se jää usein varsin harmittomaksi ja oireettomaksi 1. asteen benigniksi kasvaimeksi. Poikkeustilanteissa osteokondrooma saattaa painaa esimerkiksi hermoa tai verisuonta, jolloin kasvain poistetaan.

### 2.3.3 Enkondrooma

Enkondrooma on hyvänlaatuinen rustoa muodostava kasvain, joka ilmenee luun sisällä medullaarisesti. Enkondroomat kuuluvat yleisimpiin benigneihin luuston kasvaimiin ja esiintyvät laajalla ikäjakaumalla, jossa suurin edustus on 30-40-vuotiailla. Sukupuolijakaumaltaan enkondrooma on varsin tasainen. Monet enkondroomat diagnosoidaan satunnaislöydöksistä, joten todennäköisesti enkondroomatapauksia on paljon enemmän kuin mitä tilastoissa näkyy (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Pääsääntöisesti enkondroomaa esiintyy jalkojen ja käsien pienissä luissa. (Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002)

Histologisesti enkondrooma on verisuoneton vähäsoluinen tuumori, jossa on hyaliinirustoinen matriksi (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Sormissa esiintyvät enkondroomat voivat olla runsassoluisempia ja muutenkin poikkeavia pitkissä luissa esiintyvistä enkondroomista, joissa myös tumat ovat säännöllisempiä. (Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002). Enkondrooman diagnostinen erottaminen matala-asteisesta kondrosarkoomasta voi olla haasteellista, sillä molemmissa kasvaimissa on radiologisesti ja histologisesti hyvin samankaltaisia ominaisuuksia. Usein sijainti ja kasvaimen kliiniset ominaisuudet (kuten korteksin penetraatio tai sen puuttuminen) ovat diagnostisesti merkityksellisiä. Esimerkiksi kädessä ja jalassa pienissä luissa sijaitsevat enkondroomat ovat usein hyvälaatuisia, vaikka kasvain vaikuttaisi paikallisesti aggressiivisemmalta (Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002).

Enkondrooman hoitona käytetään usein kirurgista kauhausta ja luusiirrettä. Mikäli potilaalla havaitaan tuumorialueella voimistuvaa kipua, on syytä ottaa biopsia ja tutkia mahdollisen kondrosarkoomatapauksen varalta.

#### 2.3.4 Osteoidi osteooma

Osteoidi osteooma on pieni benigni luuta muodostava kasvain, joka esiintyy useimmiten pitkissä putkiluissa, kuten sääri- ja reisiluissa metafysialueella (Crenshaw, 2011). Muita yleisiä paikkoja osteoideille osteoomille ovat selkäranka, kädet, jalat ja lantio, mutta sitä on havaittu lähes kaikissa luissa (Kan and Schmidt, 2008). Osteoidin osteooman yleisin oire on öisin paheneva jomottava särky (Mäkelä, 2001). Osteoidia osteoomaa esiintyy enimmäkseen nuorilla ihmisillä ja sukupuolijakauma on painottunut miehiin noin 2:1. (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002), (Picci *et al.*, 2014).

Osteoidi osteooma on yleensä halkaisijaltaan alle 1,5-senttinen ja sen keskellä on tunnistettavissa oleva nidus, jonka ympärillä skleroottista, kalsifioitunutta luukudosta. Niduksessa on osteoblasteja, jotka muodostavat luuta kasvaimen ympärille sekä sinne kulkeva verisuonitus. Tuumorin ympärillä oleva alue on usein hypervaskulaarista ja skleroottista. Osteoidi osteooma jää kooltaan pieneksi eikä muutu maligniksi tai edes paikallisesti aggressiiviseksi (Kan and Schmidt, 2008).

Osteoidin osteooman vaarattomuudesta ja pienestä koosta huolimatta sen aiheuttamat kipuoireet ovat potilaalle kiusallisia. Sen takia osteooma pyritään poistamaan joko kauhaamalla tai rf-ablaatiolla (eng. radiofrequency ablation) eli kuumentamalla tuumoria radiotaajuusveitsellä (Kan and Schmidt, 2008). Kuitenkin kasvaimen kipuoireita pystytään hoitamaan myös tavallisilla tulehduskipulääkkeillä ilman invasiivisia hoitotoimenpiteitä.

#### 2.3.5 Jättisolukasvain

Jättisolukasvain on intramedullaarinen kasvain, joka koostuu yksitumaisista soluista ja monitumaisista osteoklastimaisista jättisolusta, joissa voi olla 50-100 tumaa. Histologisilta ominaisuuksiltaan jättisolukasvain muistuttaa hieman ns. ”brown tumoreita”, jotka siis eivät ole varsinaisia kasvaimia, vaan reaktiivisia muutoksia, jotka voivat johtua esimerkiksi hyperparatyreoosista (Mäkelä, 2001). Jättisolukasvaimet ovat melko yleisiä luukasvaimia ja kattavatkin noin 20% kaikista benigneistä luukasvaimista (Picci *et al.*, 2014)(C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Jättisolukasvaimia esiintyy eniten distaaliosassa reisiluuta, proksimaalisessa osassa sääriluuta ja distaaliosassa varttinäluuta. Jättisolukasvaimia esiintyy hieman enemmän naisilla kuin miehillä ja kasvain on yleisimmillään 20-29 -vuotiaiden keskuudessa.

Yleisimpiä jättisolukasvaimen oireita on nivelseudun kipu, joka pahenee öisin (Mäkelä, 2001). Muita mahdollisia oireita ovat tuumorialueen turpoaminen, liikeratojen vajoaminen tai patologinen murtuma (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Luusta otetussa natiiviröntgenkuvassa on havaittavissa

ulospäinsuuntautunut ja kasvava lyyttinen muutos erityisesti kortikaalisessa osassa luuta. (Mäkelä, 2001), (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Jättisolukasvaimella on taipumusta olla paikallisesti aggressiivinen ja sillä on myös n. 5% mahdollisuus metastasoida mm. keuhkoihin (Skubitz, 2014). Jättisolukasvain voi myös mahdollisesti aiheuttaa sekundaarisen aneurysmaalisen luukystan.

Kauhauksella poistettu jättisolukasvain uusiutuu paikallisesti noin 20% todennäköisyydellä, joten joskus saatetaan myös turvautua laajempaan luuresektioon (Mäkelä, 2001). Vaihtoehtoisesti jättisolukasvain on mahdollista hoitaa denosumabi-lääkehoidon ja sädehoidon avulla (Skubitz, 2014).

### 2.3.6 Aneurysmaalinen luukysta (eng. aneurysmal bone cyst, ABC)

Aneurysmaalinen luukysta on lokeroinen veren täyttämä luussa oleva ontelo, joka laajenee ja syövyttää luuta (Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002). Aneurysmaalisten luukystien patogeneesi on kiistanalainen, mutta tällä hetkellä niiden uskotaan lähtevän translokaation aiheuttamasta ubikitiini-spesifin proteaasin yli-ilmentymisestä, joka johtaa luumatriksin muutokseen lisäämällä verisuonten esiintymistä (Crenshaw, 2011). Aneurysmaalisten luukystojen esiintyminen on yleisintä ihmisen kahdella ensimmäisellä vuosikymmenellä ja esiintyminen on yhtä yleistä molemmilla sukupuolilla. Tyypillisiä sijaintikohtia ovat pitkien luiden metafysialueet ja selkäranka (Picci *et al.*, 2014).

Aneurysmaalinen luukysta voi esiintyä primaarisesti tai sekundaarisesti reaktiivisena muutoksena jonkin toisen luukasvaimen yhteydessä (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Suurin osa näistä sekundaarisista aneurysmaalisista luukystista syntyvät benigneistä luukasvaimista, kuten osteoblastoomasta, kondroblastoomasta tai fibroottisesta dysplasiasta. Myös jättisolukasvaimista aiheutuu aneurysmaalisia luukystoja. Sekundaarisena aneurysmaalinen luukysta ei varsinaisesti ole kasvain, sillä se ei sisällä geneettisiä poikkeamia toisin kuin primaarisena (Picci *et al.*, 2014).

Aneurysmaalisen luukystan oireita ovat sen aiheuttaman tulehduksen ja luunsisäisen painemuutoksen oireina manifestoituvat kipu ja turvotus (Tähtinen, Hirn and Karikoski, 2002). Se voi aiheuttaa myös patologisia luunmurtumia johtuen sen luuta tuhoavasta luonteesta tai selkänikamassa hermokompressiota, mikäli tuumori komprimoi hermoa (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Aneurysmaalisten luukystojen hoitotoimenpiteinä käytetään mm. kauhausta, kasvaimen kohdistettua alkoholi-injektiota ja sädehoitoa. Näissä toimenpiteissä kasvaimen uusiutumistodennäköisyys on kuitenkin noin 15-30%. Varmempana, mutta potilaan kannalta



rankempana hoitona käytetään myös paikallista resektiota (Mascard, Gomez-Brouchet and Lambot, 2015).

## 2.4 Metastaattiset luukasvaimet

Ekstraskeletaalisesta syöpäkasvaimesta luuhun edenneet metastaasit kattavat jopa 16,2% kaikista luukasvaintapauksista ja metastaattinen karsinooma onkin yleisin maligni luukasvaindiagnoosi (Picci *et al.*, 2014). Luusto on kolmanneksi yleisin paikka karsinooman metastaaseille maksan ja keuhkojen jälkeen. Yleisimpiä primaarituumorien lokalisaatioita ovat rintarauhanen, eturauhanen, keuhkot ja munuaiset; yleisin luustoon metastasoiva kasvain on histologiselta tyypiltään rauhasperäinen adenokarsinooma (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Metastaasien kohdealueita ovat useimmiten selkäranka, lantio ja proksimaalinen reisiluu. Ikäjakauma metastaaseissa on painottunut iäkkäämpiin potilaisiin ja suurin osa potilaista on 40-80 ikävuoden välillä. Miehillä metastaasit ovat hieman yleisempiä kuin naisilla.

Metastaasit syntyvät usein luualueille, joiden verenkierto on läheisessä yhteydessä primaarisen kasvaimen verenkiertoon (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002). Luuston metastaasit usein morfologisesti muistuttavat pääosin niiden primaarista kasvainta joiltain ominaisuuksiltaan. Munuaisten ja keuhkojen sukkulasoluisessa karsinoomassa luun metastaasi voi kuitenkin muistuttaa histopatologisesti primaaria luusarkoomaa (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002), jolloin kliinispatologinen korrelaatio ja laajat kuvantamistutkimukset auttavat primaarituumorin lokalisaatiossa. Tyypillisimpiä metastaattisen luukasvaimen oireita ovat progressiivisesti lisääntyvä kipu ja patologinen murtuma. Noin 20% tapauksista metastaattinen kasvain huomataan ennen varsinaista primaarista kasvainta (Picci *et al.*, 2014)(Crenshaw, 2011).

Luuston metastaasit viestivät parantumattomasta primaarista syövästä, mutta eivät usein itsessään aiheuta potilaan kuolemaa, joten potilaan ennuste riippuu enimmäkseen primaarin kasvaimen tilasta (C.D.M. Fletcher, K. Unni, 2002), (Crenshaw, 2011). Metastaasit aiheuttavat kuitenkin potilaalle kipua ja mahdollisesti myös toimintakyvyn heikentymistä, joten niitä pyritään hoitamaan. Mikäli potilaalla on huono selviytymisennuste, hoitomuodot ovat pääosin palliatiivisia. Paremmalla ennusteella hoitotoimenpiteisiin otetaan mukaan sädehoito, kemoterapia ja tuumorin leikkaus (Picci *et al.*, 2014).

### 3. Tutkimuksen tavoitteet

1. Kartoittaa luukasvainten tai kasvaimia kliinisesti simuloivien luu- ja rustonäytteiden diagnoosikirjo ja esiintyvyys anatomisen lokalisaaation mukaisesti.
2. Selvittää diagnoosikohtaisesti potilaiden ikä- ja sukupuolijakauma sekä metastaattisten luukasvainten osalta alkuperäisen kasvaimen sijainti.
3. Tehdä näistä tiedoista yleiskuva KYS:llä esiintyvistä luukasvaimista ja -kasvainten kaltaisista muutoksista sekä yleisimpien diagnoosien osalta diagnoosikohtaiset kuvaajat ja taulukot.
4. Verrata tutkimuksen tuloksia muiden vastaavien tutkimuksien tuloksiin ja tarkistella mahdollisia eroavaisuuksia niiden välillä.

## 4 TUTKIMUSMATERIAALI JA MENETELMÄT

### 4.1 Tutkimusaineisto

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena, jossa käytettiin rekisteriaineistona Kuopion Yliopistollisen sairaalan (KYS) kliinisen laboratorion QPati-tietokantaan kirjattuja luukasvainnäytteitä aikaväliltä 1.1.2000 - 31.12.2017. Potilasmäärä (n=1466) koostui kaikista KYS:n Qpati-järjestelmän tietokannan potilaista, jotka vastasivat hakuparametrejamme. Mikäli samalla potilaalla oli samalla diagnoosilla useampi merkintä rekisterissä, vain viimeisimmän potilasnäytteen diagnoosi otettiin huomioon.

### 4.2 Tutkimuksen kulku

Tietokannan hakuparametreina eli inklusiokriteereinä toimivat elin (luu tai rusto) ja kuntaliiton Snomed-koodiston mukaiset spesifit luutumoridiagnoosit. Haun aikavälinä toimi 1.1.2000-31.12.2017 diagnoosihetkenä. Taulukossa 1 on esitetty tutkimuksessa käytetyt elin- ja diagnoositietokannan hakuparametrijhdistelmät.

**TAULUKKO 1.** Tutkimuksessa käytetyt hakuparametrit aakkosjärjestyksessä (elin ja histopatologinen tautidiagnoosi).

| Elin | Diagnoosi  |
|------|--|
| Luu  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adamantinoma</li> <li>• Adenocarcinoma</li> <li>• Alveolar soft part sarcoma</li> <li>• Ameloblastoma</li> <li>• Angioma</li> <li>• Angiomatosis</li> <li>• Angiosarcoma</li> <li>• Callus</li> <li>• Carcinoma</li> <li>• Chondroblastoma</li> <li>• Chondrocalcinosis</li> <li>• Chondroma</li> <li>• Chordoma</li> <li>• Cysta</li> <li>• Cysta aneurysmalis</li> <li>• Degeneratiivisia muutoksia</li> <li>• Dysplasia</li> <li>• Dysplasia – suspicio</li> <li>• Dysplasia fibrosa</li> <li>• Ei diagnoosia</li> <li>• Ei diagnostisia muutoksia</li> <li>• Ei kasvainkudosta</li> <li>• Enchondroma</li> <li>• Epäedustava näyte</li> <li>• Fibroma</li> <li>• Fibroma chondromyxoides</li> <li>• Fibroma non-ossificans</li> <li>• Fibroma ossificans</li> <li>• Fibromatosis</li> <li>• Fibrosis</li> <li>• Fibrous dysplasia</li> <li>• Haemangioma</li> <li>• Haemangioma epithelioides</li> <li>• Haemangioma sclerosans</li> <li>• Haemangioma venosum</li> <li>• Haemangiopericytoma</li> <li>• Haematoma</li> <li>• Histiocytoma fibrosum</li> <li>• Histiocytoma fibrosum malignum</li> <li>• Histiocytosis</li> <li>• Histiocytosis Langerhans</li> <li>• Histiocytosis X Histiocytosis langerhans</li> <li>• Hyperostosis</li> <li>• Hyperparathyroidismus</li> <li>• Infiltratio lymphatica</li> <li>• Infiltratio lymphocytica</li> <li>• Inflammatio</li> <li>• Inflammatio acuta</li> <li>• Inflammatio chronica</li> <li>• Inflammatio granulomatosa</li> <li>• Inflammatio granulomatosa necroticans</li> <li>• Inflammatio purulenta</li> <li>• Lipoma</li> <li>• Lymphangioma</li> <li>• Lymphoma malignum</li> <li>• Melanoma malignum</li> <li>• Mesothelioma malignum</li> <li>• Morbus Hodgkin</li> <li>• Morbus Osler</li> <li>• Morbus Paget ossis</li> <li>• Myeloma</li> <li>• Myositis ossificans</li> <li>• Necrosis</li> <li>• Normaali löydös</li> </ul> |

|       |  |  |
|-------|--|--|
|       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haemangioma capillare</li> <li>• Haemangioma cavernosum</li> <br/> <li>• Osteoarthritis</li> <li>• Osteoblastoma</li> <li>• Osteochondroma</li> <li>• Osteochondromatosis</li> <li>• Osteoma</li> <li>• Osteoma osteoides</li> <li>• Osteomalacia</li> <li>• Osteomyelitis</li> <li>• Osteoporosis</li> <li>• Osteosarcoma</li> <li>• Osteosclerosis</li> <li>• Plasmocytoma</li> <li>• Plasmocytosis</li> <li>• Pseudoarthritis</li> <li>• Reaktiivisia muutoksia</li> <li>• Sarcoma</li> <li>• Sarcoma Ewing</li> <li>• Sarcoma Kaposi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ossificatio metaplastica</li> <li>• Osteitis deformans</li> <br/> <li>• Sarcoma clarocellulare</li> <li>• Sarcoma epithelioides</li> <li>• Schwannoma benignum</li> <li>• Schwannoma malignum</li> <li>• Sclerosis</li> <li>• Status post fracturam</li> <li>• Syndroma Marfan</li> <li>• Tumor fibromyxoides ossificans malignus</li> <li>• Tumor fubrosus solitarius</li> <li>• Tumor gigantocellularis</li> <li>• Tumor malignus</li> <li>• Tumor malignus capsulae nervi peripherici</li> <li>• Tumor malignus metastaticus</li> <li>• Tumor mesenchymalis</li> <li>• Tumor mesenchymalis benignus</li> <li>• Tumor mesenchymalis malignus</li> <li>• Tumor neuroectodermalis</li> <li>• Tumor neuroendocrinus</li> </ul> |
| Nivel | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synovitis</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synovitis villonodularis</li> </ul>   |

### 4.3 Tutkimuksen merkitys

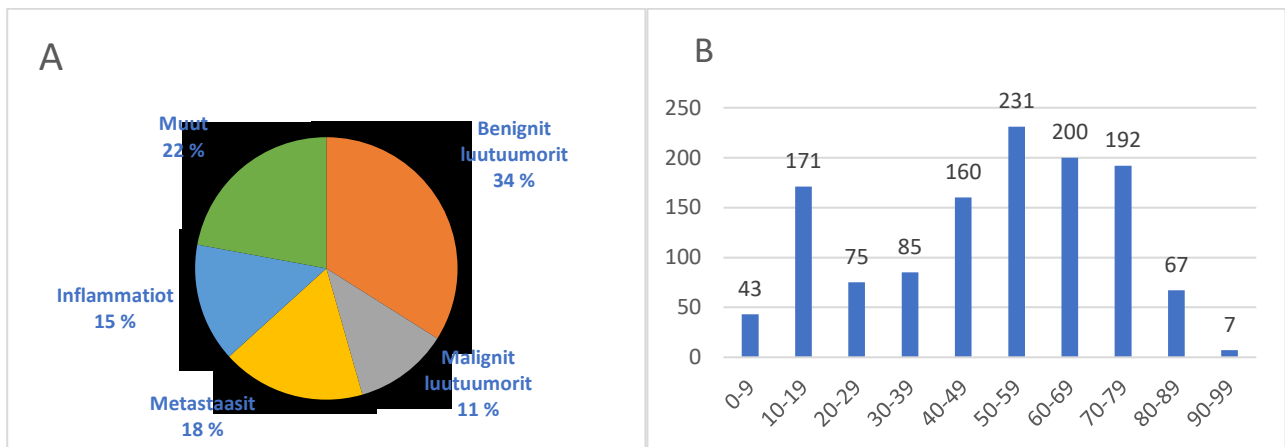
Harvinaisten sairauksien diagnostiikassa on tarvetta laaja-alaiselle tutkimukselle ja tietämykselle sairauksien esiintyvyydestä, ikäjakaumasta, sijainnista ja kliinisestä kuvasta. Luukasvaimiin liittyvää kokoavaa tilastoivaa tutkimusta on hyvin vähän, erityisesti kotimaista tutkimusta aiheeseen liittyen. Päivitetty tilasto antaa paremman kuvan kasvaimien esiintymisestä KYS:n erityisvastuualueella nykypäivänä. Samalla tutkimus toimii myös tietynlaisena laadunvalvontana: tilastoissa näkyisi myös epäedustavat ja epädiagnostiset näytteet ja mahdolliset kirjallisuuteen verrattuna yli- tai aliedustetut kasvaindiagnoosit.

## 5 TULOKSET

### 5.1 Kokonaiskuva tutkimustuloksista

Vuosina 2000-2017 Kuopion yliopistollisen sairaalan patologian osastolla käsiteltiin ja diagnosoitiin 1466 luunäytettä, joista 1272 oli diagnostisesti edustavia. Näistä suurin ryhmä (34%) koostui benigneistä luutuumoreista (kuva 1). Toinen suuri ryhmä on ”muut diagnoosit” (22%), joka koostuu useista vähemmän esiintyneistä, taustaltaan heterogeenisistä diagnooseista. Kolmanneksi suurin diagnoosiryhmä oli sekundaariset eli metastaattiset luukasvaimet (18%). Tämä ryhmä koostui lähinnä parenkymielinten karsinoomien metastaaseista. Loput näytteet koostuivat inflammaatioista (15%) ja pienin osa primaareista maligneista luutuumoreista (11%).

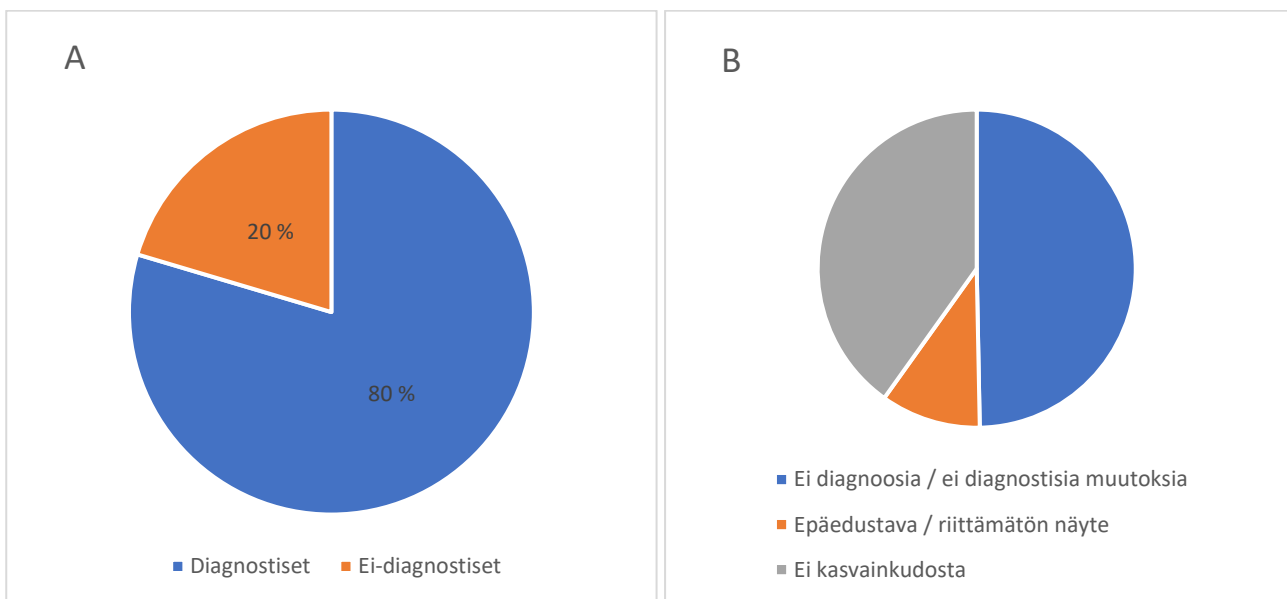
Ikäjakaumasta (kuva 1) näkyy, että luuleesioiden esiintyminen jakautuu kahteen pääryhmään: 10-19-vuotiaisiin nuoriin sekä keski-ään ylittäneisiin aikuisiin. 20-40-vuotiailla ja alle 10-vuotiailla tapauksia oli huomattavasti vähemmän.



**KUVA 1.** A) Tutkimusaineiston löydökset pääryhmittäin. B) Koko tutkimusmateriaalin potilaiden ikäjakauma.

### 5.1.2 Negatiiviset diagnoosit

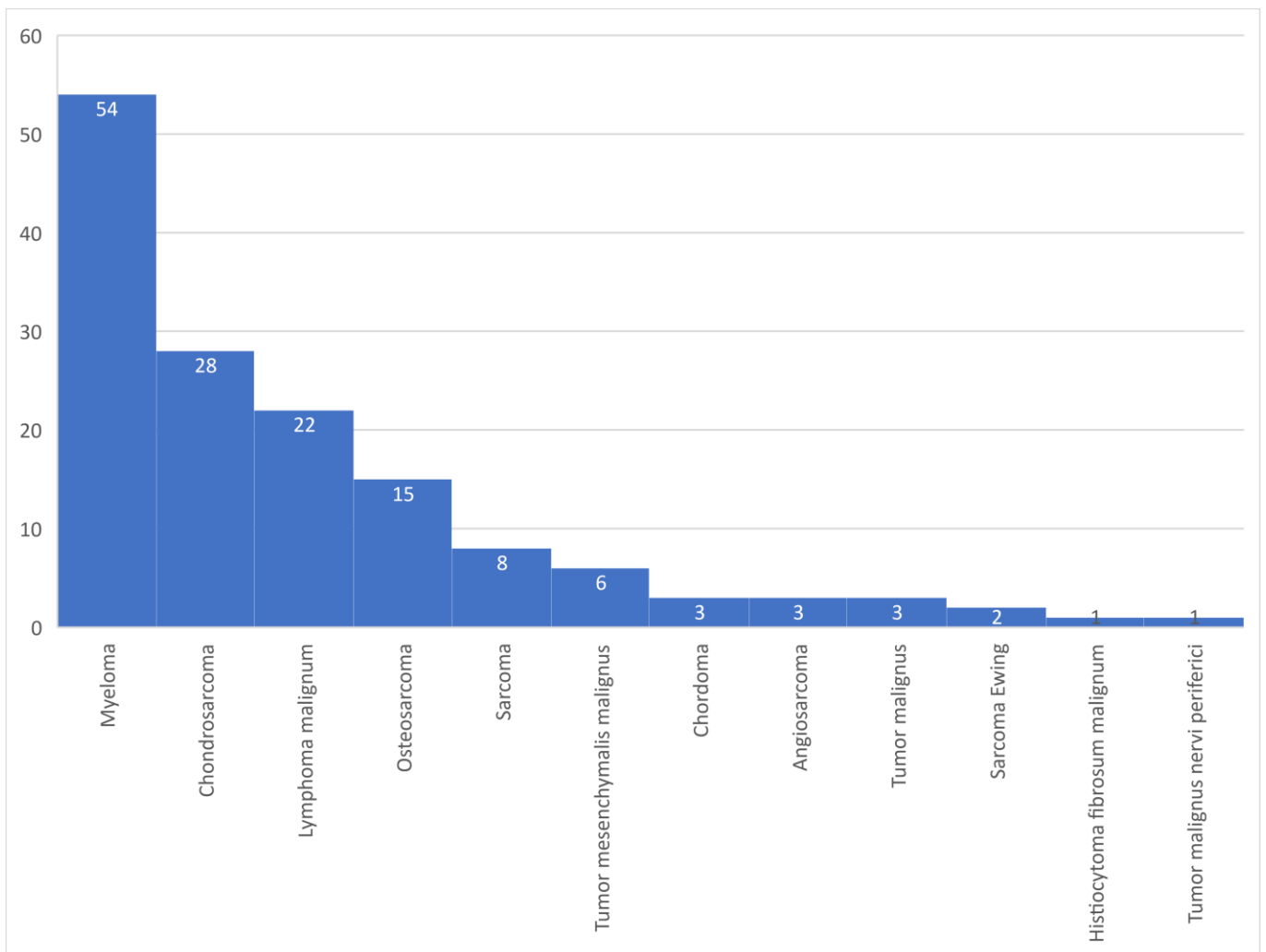
Tutkimuksessa havaittiin myös huomattava määrä (20%) näytteitä, jotka eivät johtaneet varsinaiseen diagnoosiin (kuva 2). Näissä näytteissä läheteindikaatiot vaihtelivat patologisen murtuman epäilystä epämääräisiin poikkeavuuksiin, jotka huomattiin radiologisissa kuvauksissa ja jota ei saatu tarkemmin radiologisesti identifioitua. Näytteistä ei saatu diagnoosia johtuen sen huonosta laadusta tai todettiin kudoksenäytteen olevan normaali löydös, josta ei havaittu kasvainsolukkoa tai muuta poikkeavaa muutosta eli biopsia oli jäänyt leesion suhteen epäedustavaksi.



**KUVA 2.** A) Tutkimuksen ei-diagnostisten ja diagnostisten näytteiden osuus, B) ei-diagnostisten näytteiden tyypit.

## 5.2 Malignit primaarit luutumorit

Malignit primaarit luutumorit olivat pienin diagnoosiryhmä tässä aineistossa. Primaarit luukasvaimet kuuluvat harvinaissairauksiin. Varsinaisia sarkoomia tästä joukosta oli noin kolmasosa. Yleisimpiä maligneja luukasvaimia olivat myelooma (38%), kondrosarkooma (20%), maligni lymfooma (15%) ja osteosarkooma (10%).

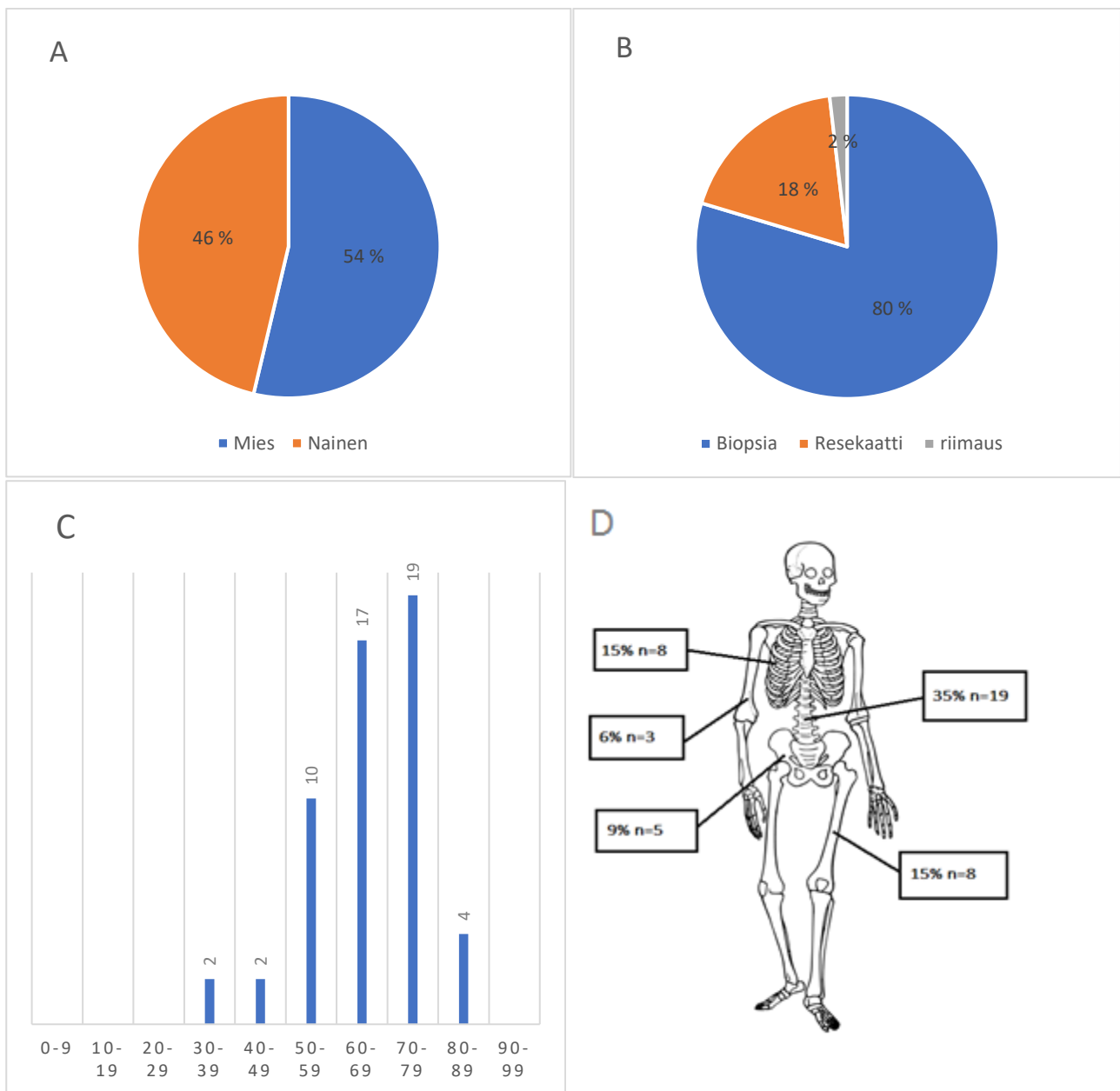


KUVA 3. Primaarit malignit luukasvaimet (n=146).



## Myelooma

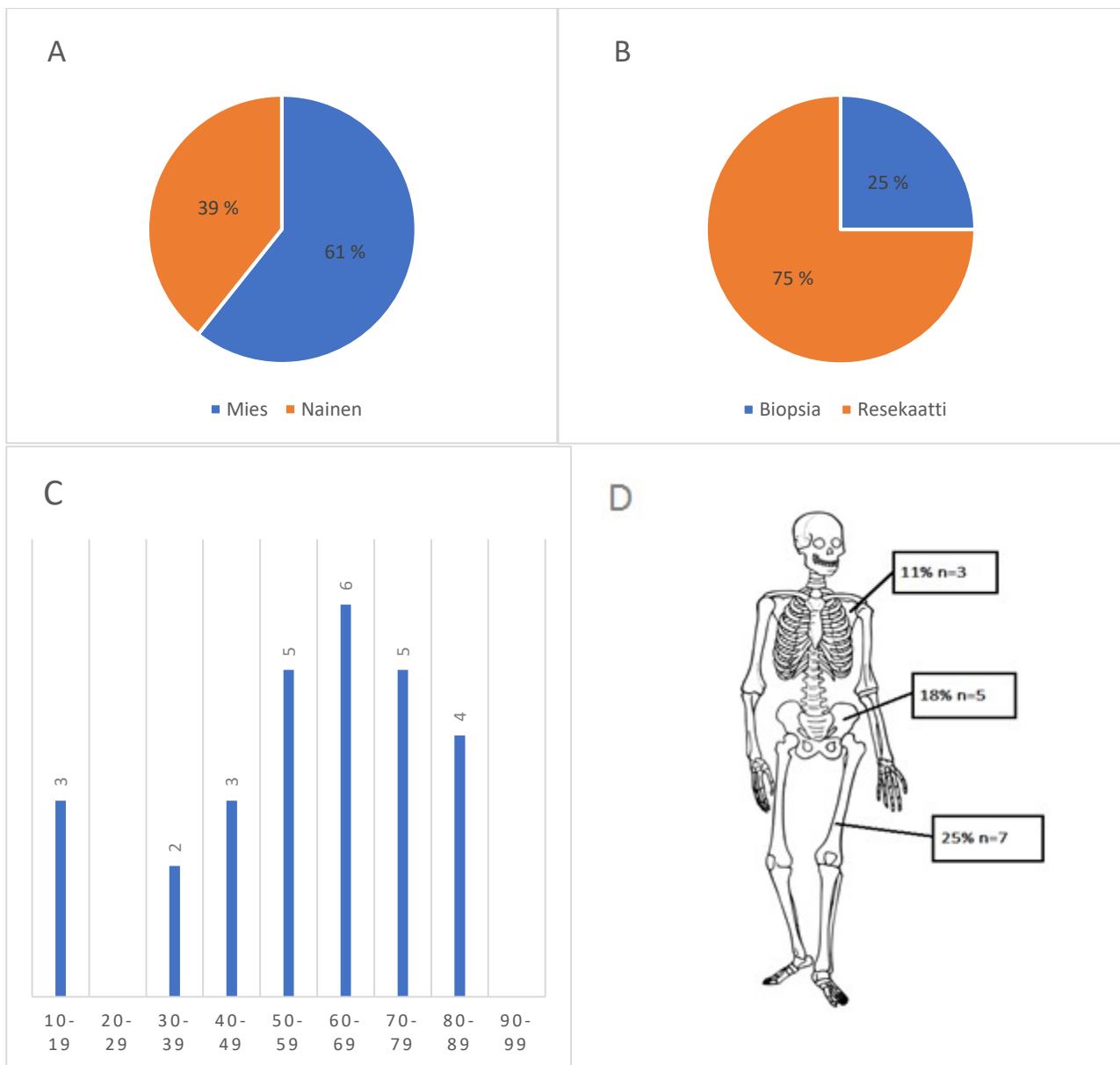
Myelooma oli yleisin maligni primaari luukasvain. Sen sukupuolijakauma on hieman painottunut miehiin (54%). Myeloomasta otetuista näytteistä 80% oli biopsioita, 18% resekatteja ja 2% riimausnäytteitä. Myelooman ikäjakauma oli painottunut vanhoihin ihmisiin. Esiintyvyys kasvoi merkittävästi yli 50-vuotiailla ja eniten myeloomatapauksia oli 70-79 -vuotiailla. Myelooman yleisiä esiintymispaikkoja olivat selkäranka (36%), kylkiluut (15%), reisiluu (15%) ja lantion luut (9%).



**KUVA 4.** Myelooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

## Kondrosarkooma

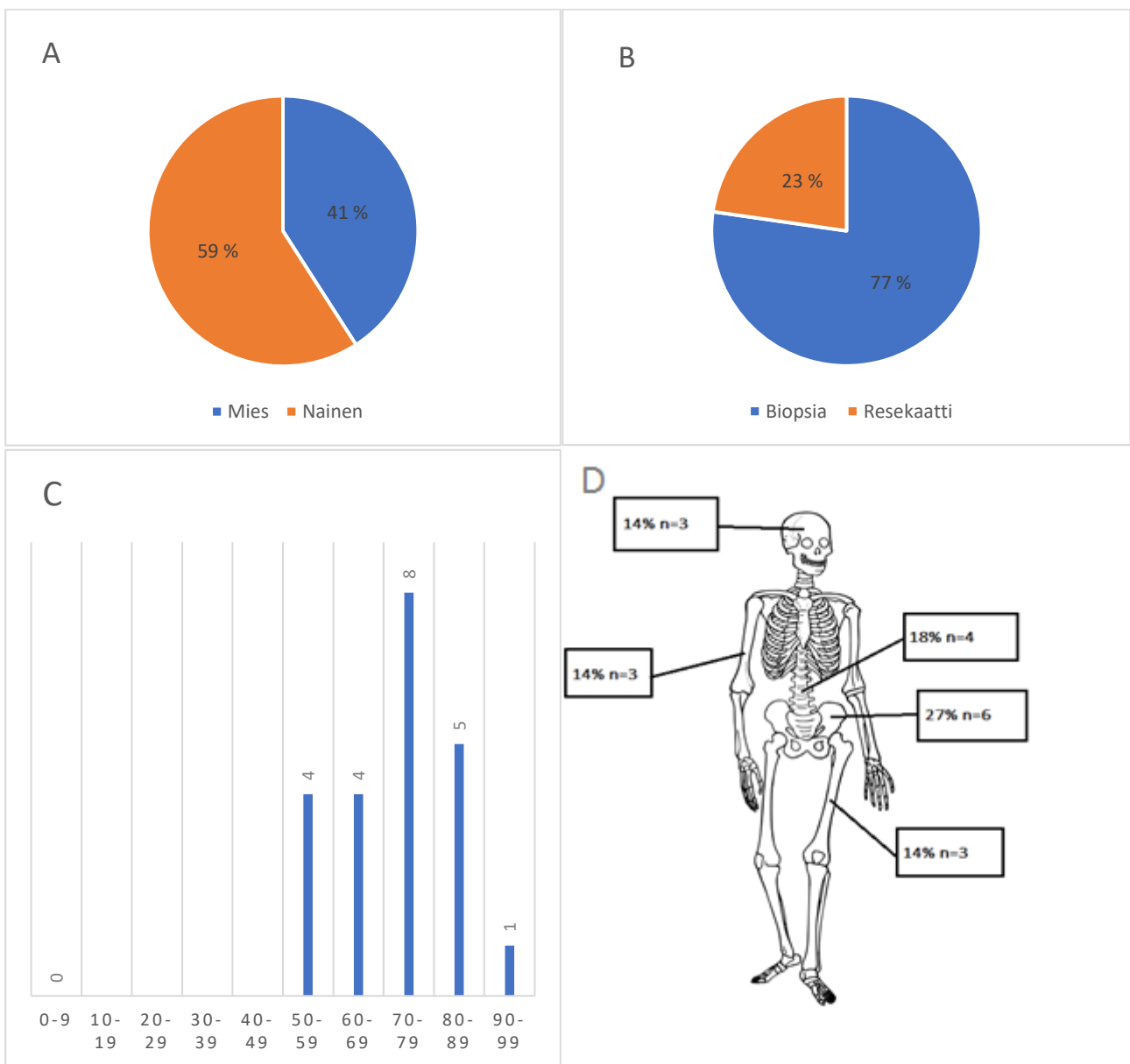
Kondrosarkooma oli toiseksi yleisin maligni primaari luukasvain sekä yleisin sarkooma aineistossamme, vaikka useissa muissa tutkimuksissa mainitaan osteosarkooman olevan yleisempi. Sukupuolijakaumaltaan kondrosarkooma on painottunut miehiin (61%). Resekaatti oli kondrosarkooman yleisin näytetyyppi (75%) ja loput 25% olivat biopsioita. Ikäjakaumassa oli havaittavissa pientä painottumista 60-69-vuotiaisiin. Yhtään 20-29-vuotiasta kondrosarkoomapotilasta ei aineistossa ollut, muilta osin ikäjakauma oli varsin tasainen. Yleisimpiä paikkoja olivat reisiluu (25%), lantio (18%) ja lapaluu (11%).



**KUVA 5.** Kondrosarkooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

## Maligni lymfooma

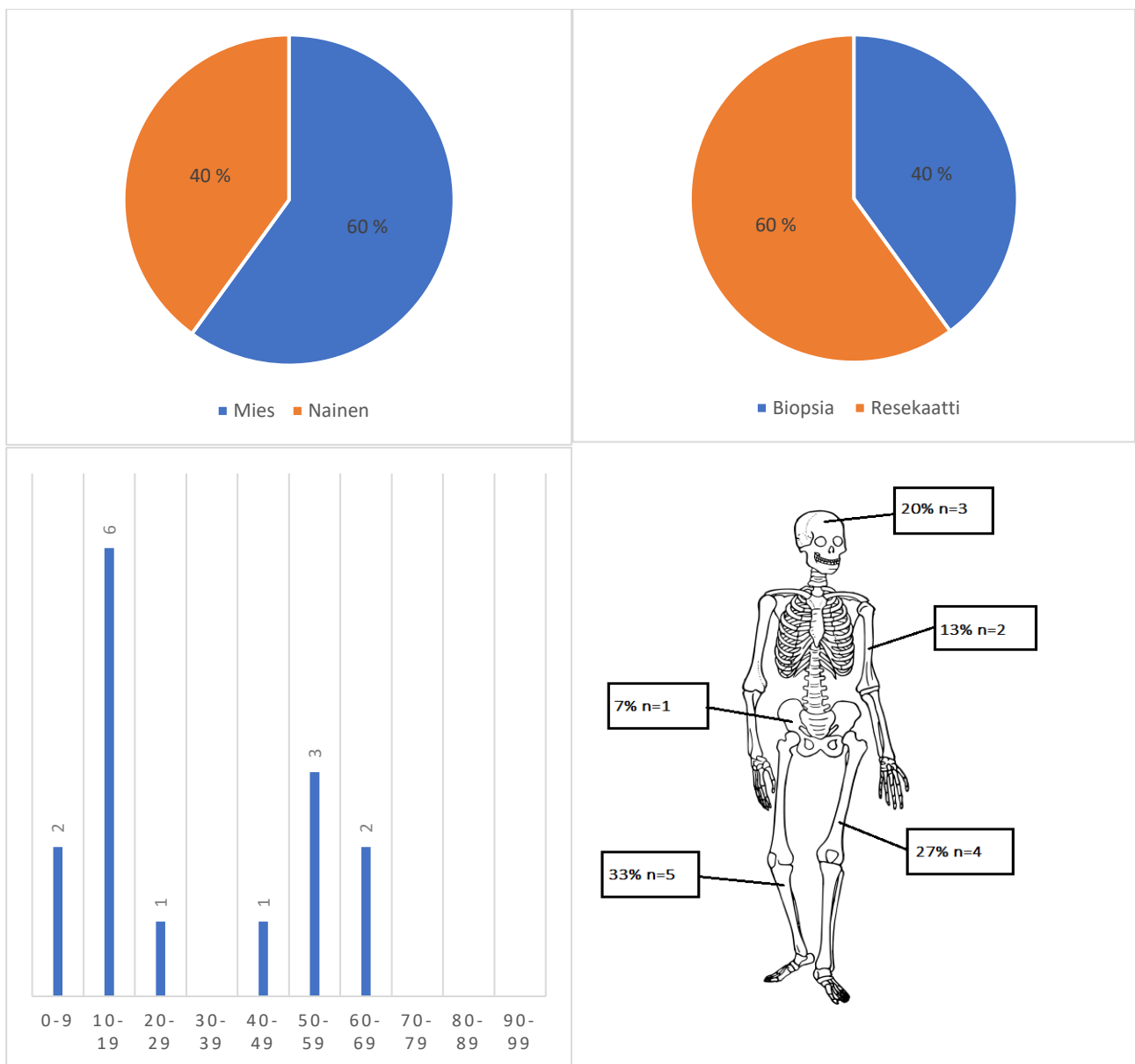
Maligni lymfooma oli kolmanneksi yleisin maligni primaari luukasvain. Lymfoomaan sairastuneiden sukupuolijakauma oli lievästi naispainotteinen (59% potilaista oli naisia). Lymfoomasta otettiin näytteitä lähinnä biopsioina (77%) ja loput 23% otettiin resekaatteina. Ikäjakauma lymfoomassa muistuttaa hieman myelooman ikäjakaumaa, sillä molemmissa diagnooseissa sairastuneet olivat varsin iäkkäitä ja suurin sairastuneitten ryhmä olivat 70-79 -vuotiaat. Lymfoomaa esiintyi lähinnä lantiossa (27%), selkärangassa (18%), kallossa (14%), reisiluussa (14%) ja olkavarressa (14%).



**KUVA 6.** Malignin lymfooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppiijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

## Osteosarkooma

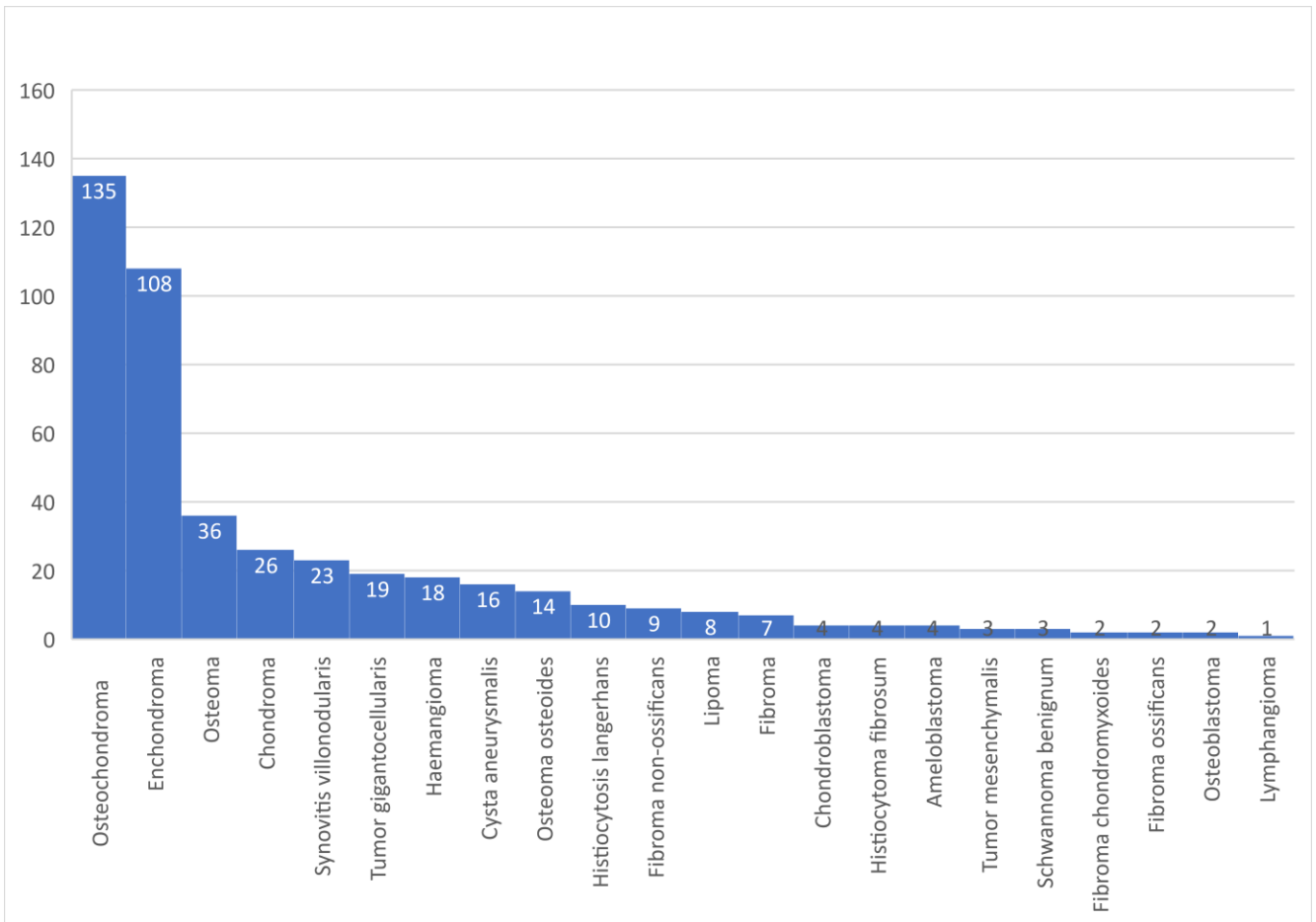
Osteosarkooma oli aineistossamme neljänneksi yleisin maligni primaari luukasvain. Osteosarkooman sukupuolijakauma oli painottunut miehiin (60%). Osteosarkoomasta otetuista näytteistä 60% oli resekaatteja ja 40% biopsioita. Osteosarkoomalla oli luukasvaimille perinteinen kaksihuippuinen ikäjakauma ja suurin osteosarkoomapotilaiden ryhmä oli 10-19-vuotiaat. Osteosarkooman tyypillisimmät esiintymispaikat olivat sääriluussa (33%), reisiluussa (27%) ja kallossa (20%).



**KUVA 7.** Osteosarkooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

### 4.3 Benignit luutumorit

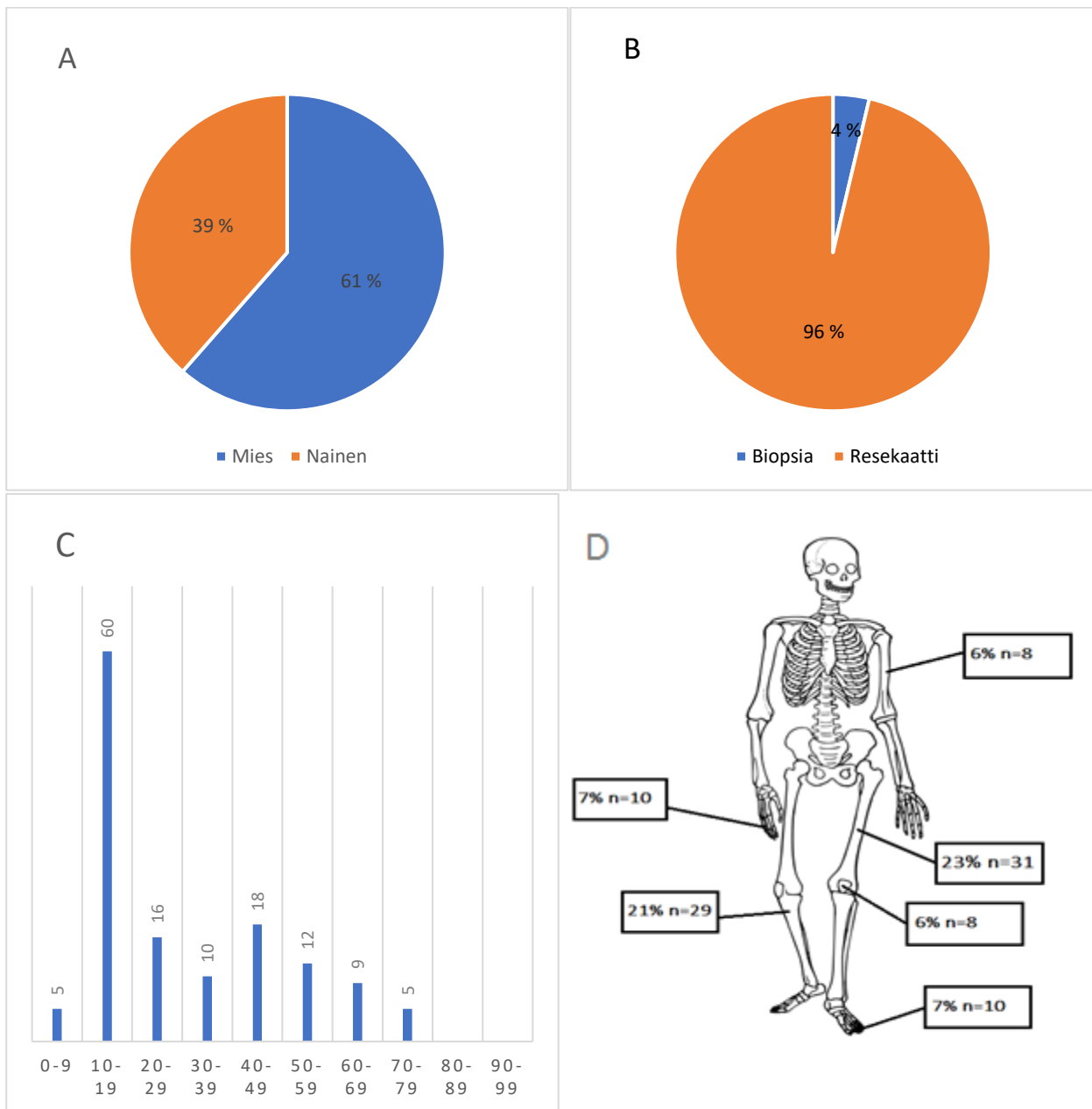
Benignit primaarit luukasvaimet olivat selkeästi yleisin joukko kasvaimia tutkimusaineistossa. Tämä johtuu osittain suuresta kasvaintyyppien määrästä (22) sekä kahden yleisimmän kasvaimen, osteokondrooman ja enkondrooman suuresta esiintyvyydestä. Nämä kaksi diagnoosia muodostavat noin 54% benigneistä luukasvaimista ja 40,5% kaikista primaarisista luukasvaimista.



KUVA 8. Benignit luukasvaimet (n=454).

## Osteokondrooma

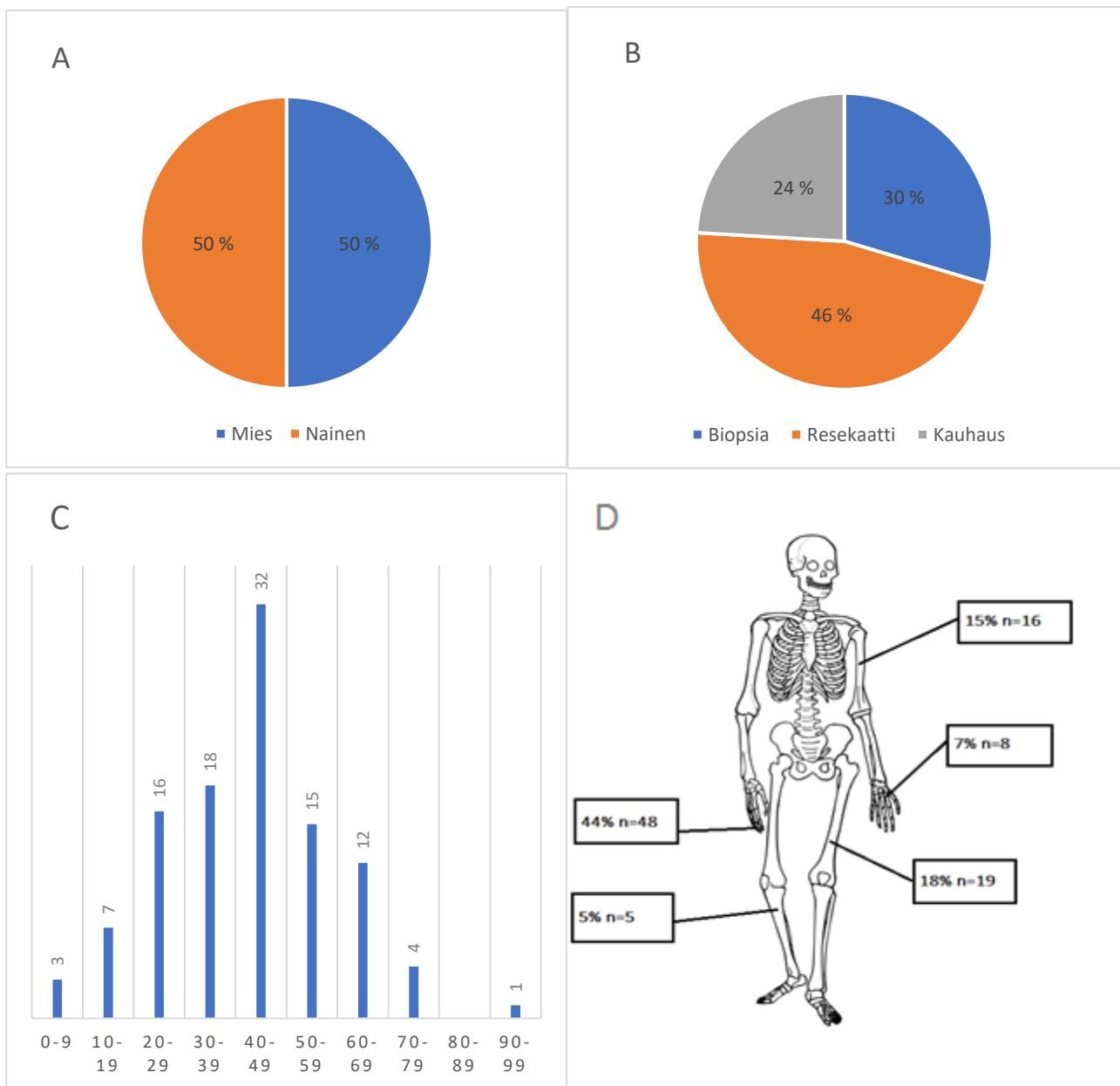
Osteokondrooma oli aineiston yleisin benigni luukasvain ja samalla koko materiaalin toiseksi yleisin diagnoosi. Otetut näytteet olivat valtaosin resekaatteja (96%) ja loput biopsioita. Ikäjakauksessa huomataan osteokondrooman suuri esiintyvyys 10-19-vuotiaiden keskuudessa, muissa ikäryhmissä diagnosoitujen määrällä ei ole keskenään suurta eroa. Miehillä (61%) osteokondrooma oli hieman yleisempi kuin naisilla (39%). Yleisimmät lokalisaatiot olivat reisiluu (23%), sääriluu (21%), sormien luut (10%) ja varpaiden luut (10%).



**KUVA 9.** Osteokondrooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

## Enkondrooma

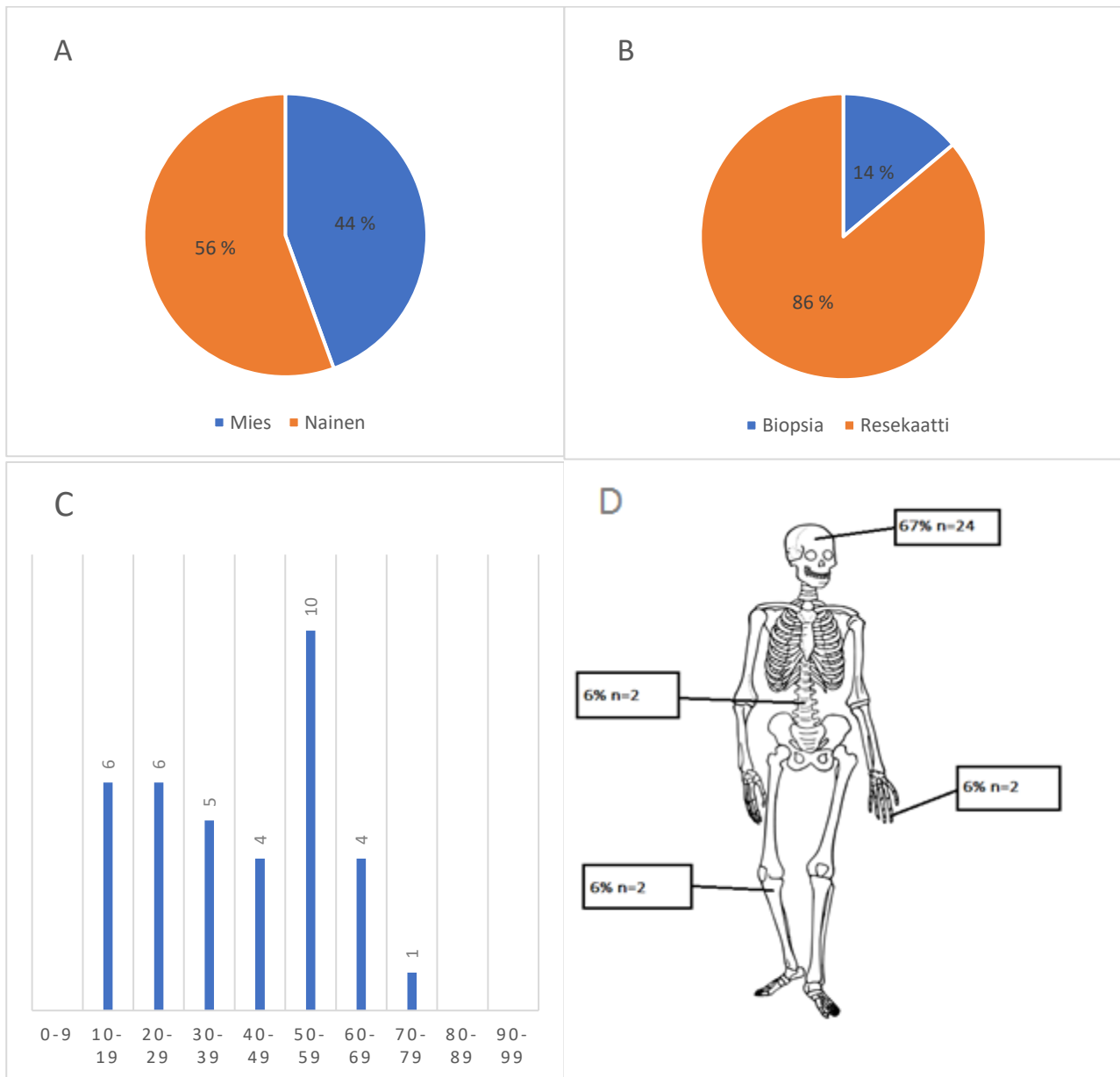
Enkondrooma oli toiseksi yleisin benigni tuumori ja kolmanneksi yleisin koko aineistossa. Sen sukupuolijakauma oli tasainen miesten ja naisten välillä. Näytetyypit vaihtelivat resekaatin (46%), biopsian (30%) ja kauhausnäytteen (24%) välillä. Esiintyvyys oli suurinta keski-ikäisillä; 40-49-vuotiailla taudin esiintyvyys oli korkeimmillaan. Yleisin lokalisaatio olivat sormien luut (44%). Muita merkittäviä alueita olivat reisiluu (18%) ja olkaluu (15%).



**KUVA 10.** Enkondrooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppiä (B), ikäjakama (C) ja esiintyminen luustossa (D).

## Parosteaalinen osteooma

Parosteaalinen osteooma oli kolmanneksi yleisin benigni luukasvain ja sen esiintyvyys oli jo huomattavasti vähäisempi kuin osteokondrooman ja enkondrooman. Parosteaalisen osteooman sukupuolijakauma oli hieman naispainotteinen (56%) ja näytteistä suurin osa oli resekaatteja (84%). Ikäjakaumassa oli havaittavissa keskittymä 50-59-vuotiailla ja muuten ikäjakauma painottui nuorempiin ihmisiin. Parosteaalinen osteooma esiintyi pääsääntöisesti kallossa (67%) ja huomattavasti pienempi osa esiintyi esimerkiksi sormissa (6%), selkärangassa (6%) ja sääriluussa (6%).

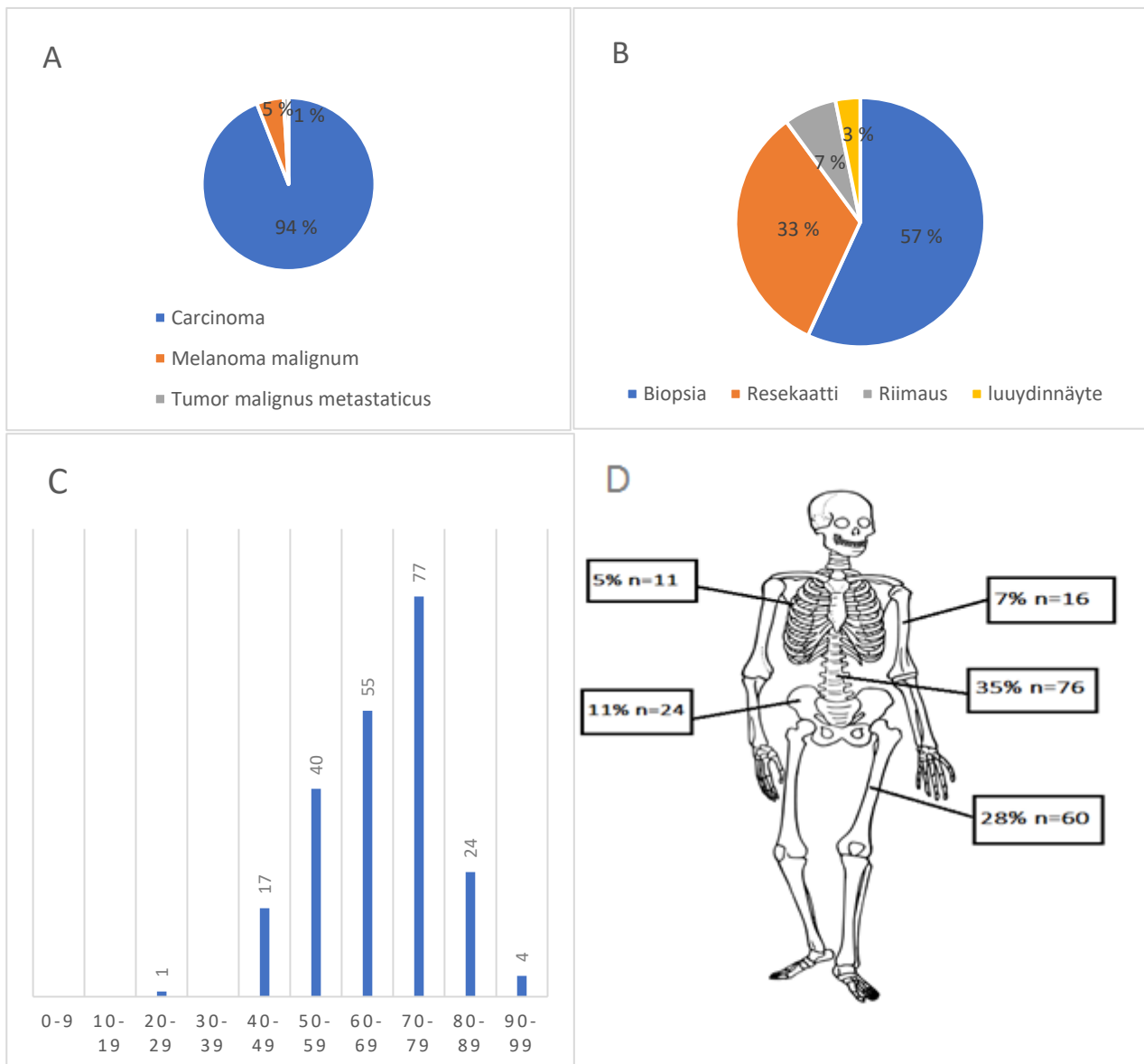


**KUVA 11.** Parosteaalisen osteooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).



## 4.2 Metastaasit

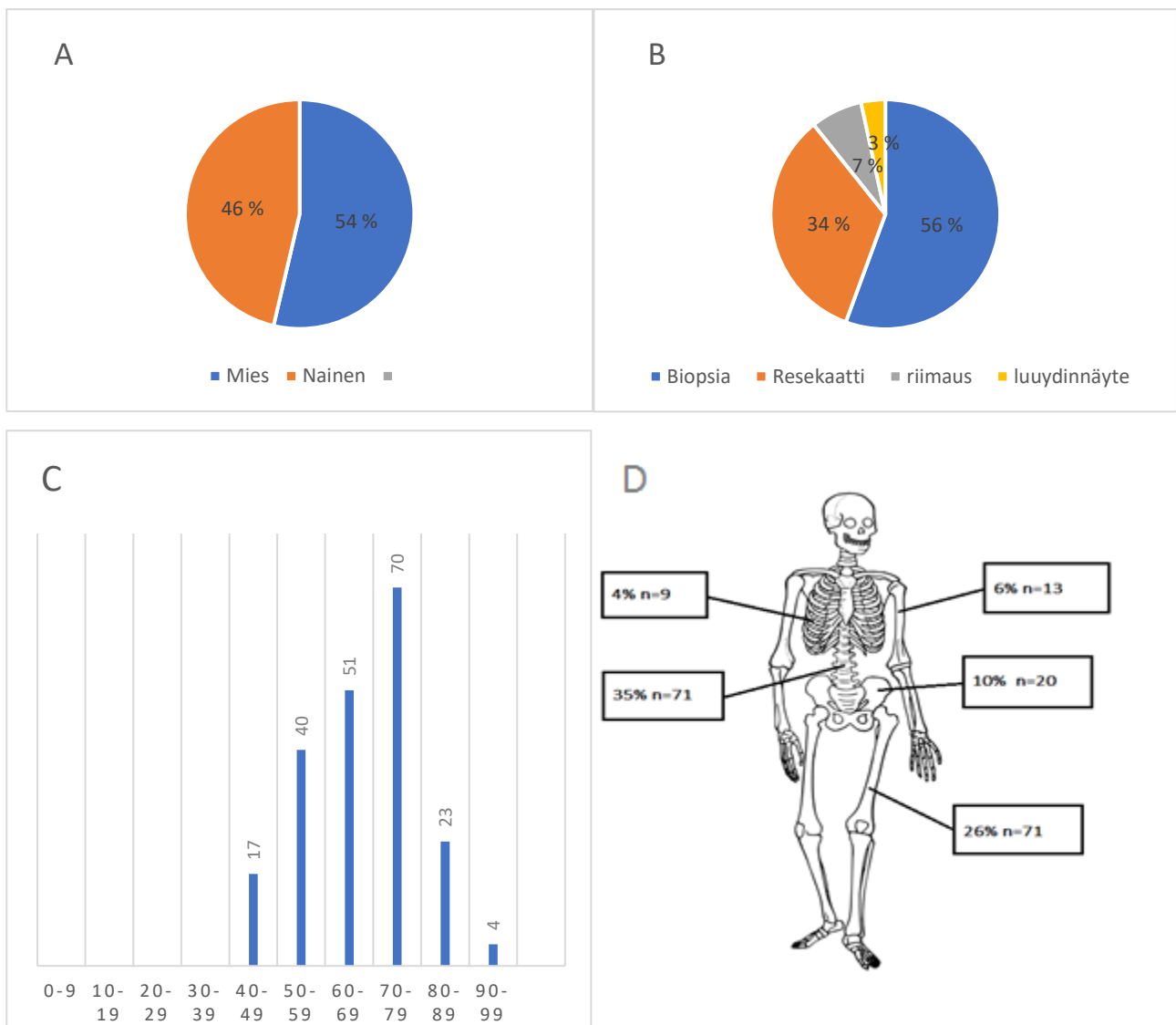
Metastaasit olivat yleisin maligni luukasvainryhmä ja kolmanneksi yleisin diagnoosiryhmä benignien luukasvainten ja ”muut diagnoosit”-ryhmän jälkeen. Valtaosa (94%) metastaaseista oli karsinooman metastaaseja, loput olivat malignin melanooman (5%) ja muun metastaattisen tuumorin (1%) diagnooseja. Ikäjakauma on metastaaseille ominaisesti painottunut vanhempiin ihmisiin, eniten 70-79-vuotiaisiin.



**KUVA 12.** A) Metastaasidiagnoosien kudostyyppijakauma (A), näytetyypijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

## Karsinooman metastaasit

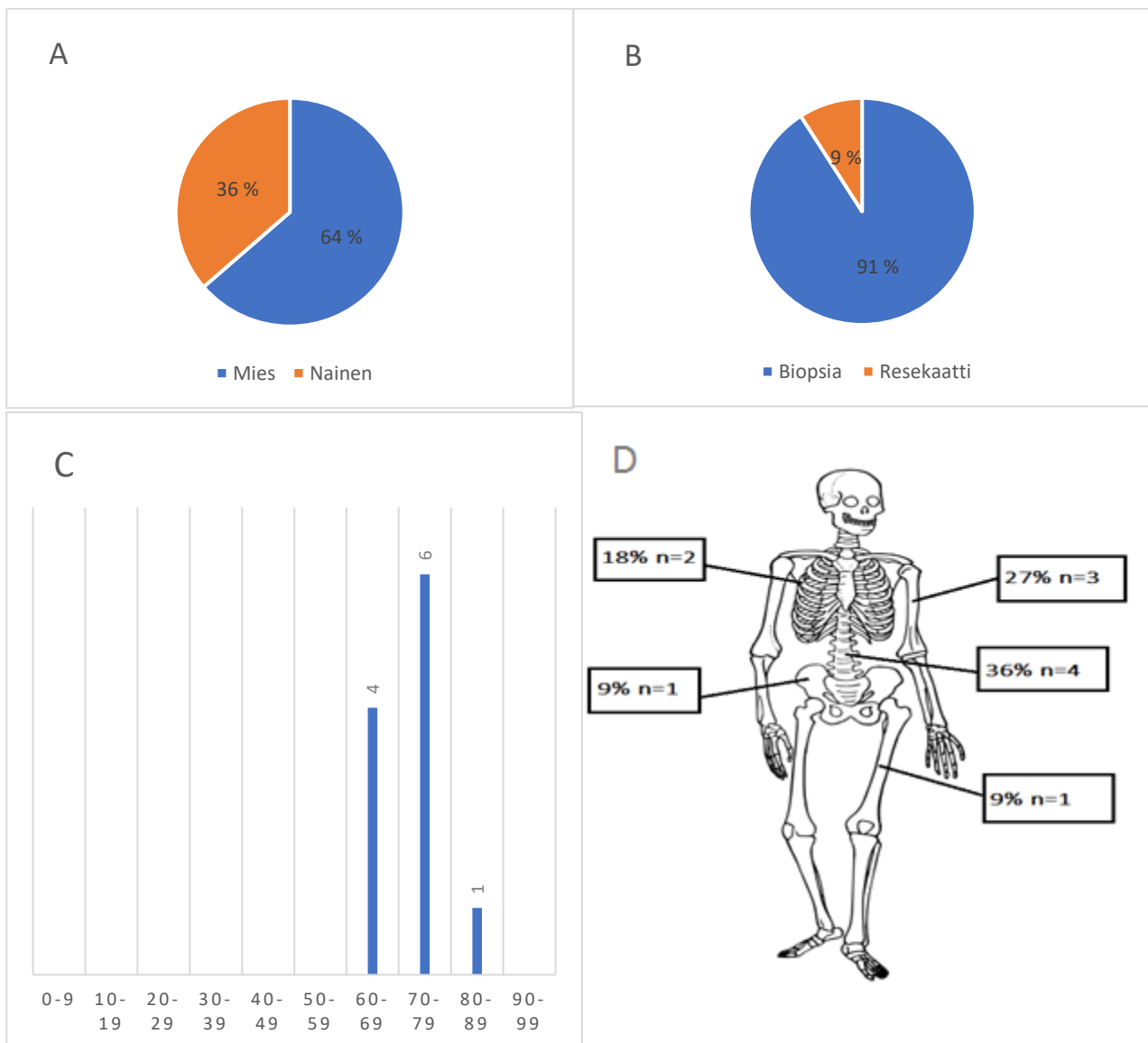
Karsinooman metastaasi on tämän tutkimuksen yleisin sekundaarinen luukasvain sekä yleisin diagnoosi (n. 18% kaikista diagnoosin saaneista potilaista). Potilaiden ikäjakauma on painottunut vanhempiin potilaisiin, alle 40-vuotiaita karsinoomapotilaita ei tutkimusaineistossa ollut (kuva 7). Yleisimmät primäärit karsinoomat sijaitsivat rintarauhasessa, eturauhasessa, munuaisissa, keuhkoissa tai maksassa. Tutkituista patologian laboratorioon lähetetyistä näytetyypeistä biopsioita oli 54% ja kirurgisia resekatteja 36%. Tämän lisäksi tutkittiin myös riimausnäytteitä (7%) ja luuydinnäytteitä (3%) (kuva 14). Karsinooman metastaasit jakoutuivat luissa lähinnä selkänikamiin (35%), reisiluihin (26%), lantion luihin (10%) sekä olkavarren luihin (6%) (kuva 9).



**KUVA 13.** Karsinoomien metastaasien sukupuolijakauma (A), näytetyyppijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

## Maligni melanooma

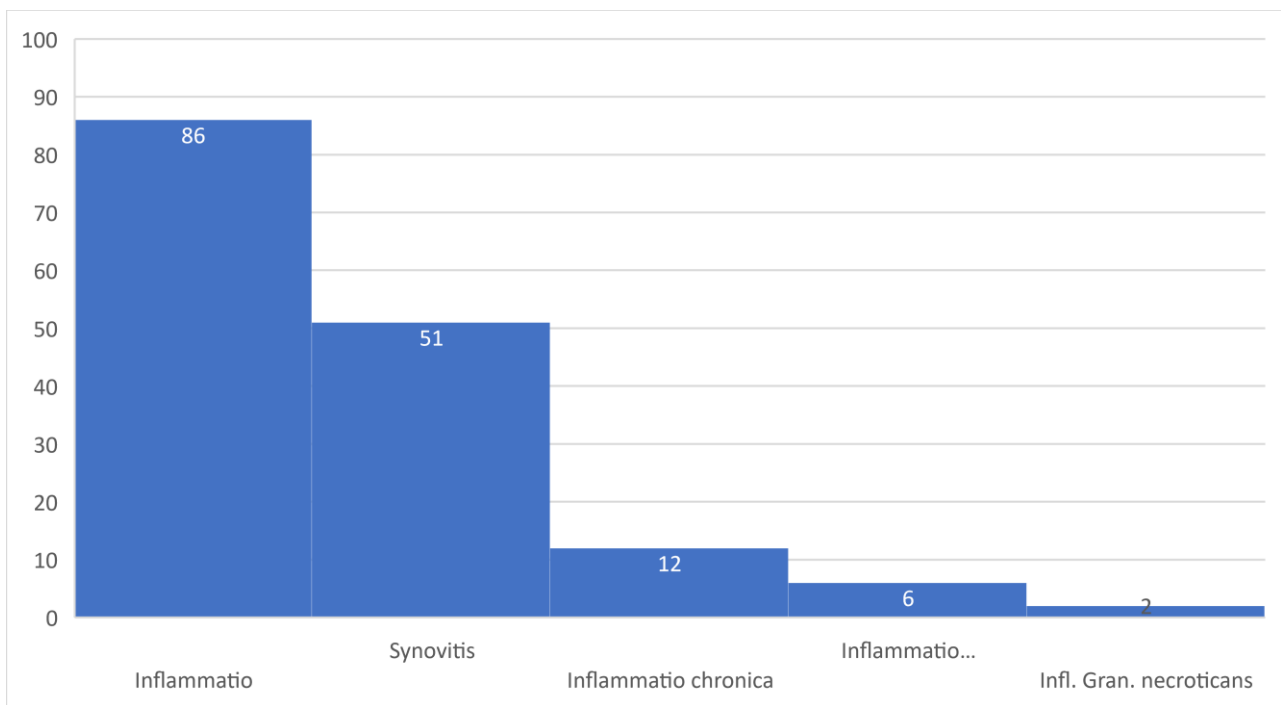
Malignin metastaattisen melanooman osuus kaikista metastaaseista oli 5%, joten se muodostaa toiseksi yleisimmän luun metastaasiryhmän. Suurin osa (91%) malignin melanooman etäpesäkkeestä otetuista näytteistä oli biopsioita ja loput (9%) resekaatteja. Melanoomametastaasien jakautuminen luustossa painottui selkärankaan (36%), olkaluihin (27%) ja kylkiluihin (18%). Ikäjakauma oli painottunut vahvasti vanhoihin potilaisiin ja suurin esiintyvyys oli 70-79 -vuotiailla. Sukupuolijakauma oli 64%-36% miehiin painottuen.



**KUVA 14.** Malignin melanooman sukupuolijakauma (A), näytetyyppijakauma (B), ikäjakauma (C) ja esiintyminen luustossa (D).

#### 4.5 Inflammaatiot

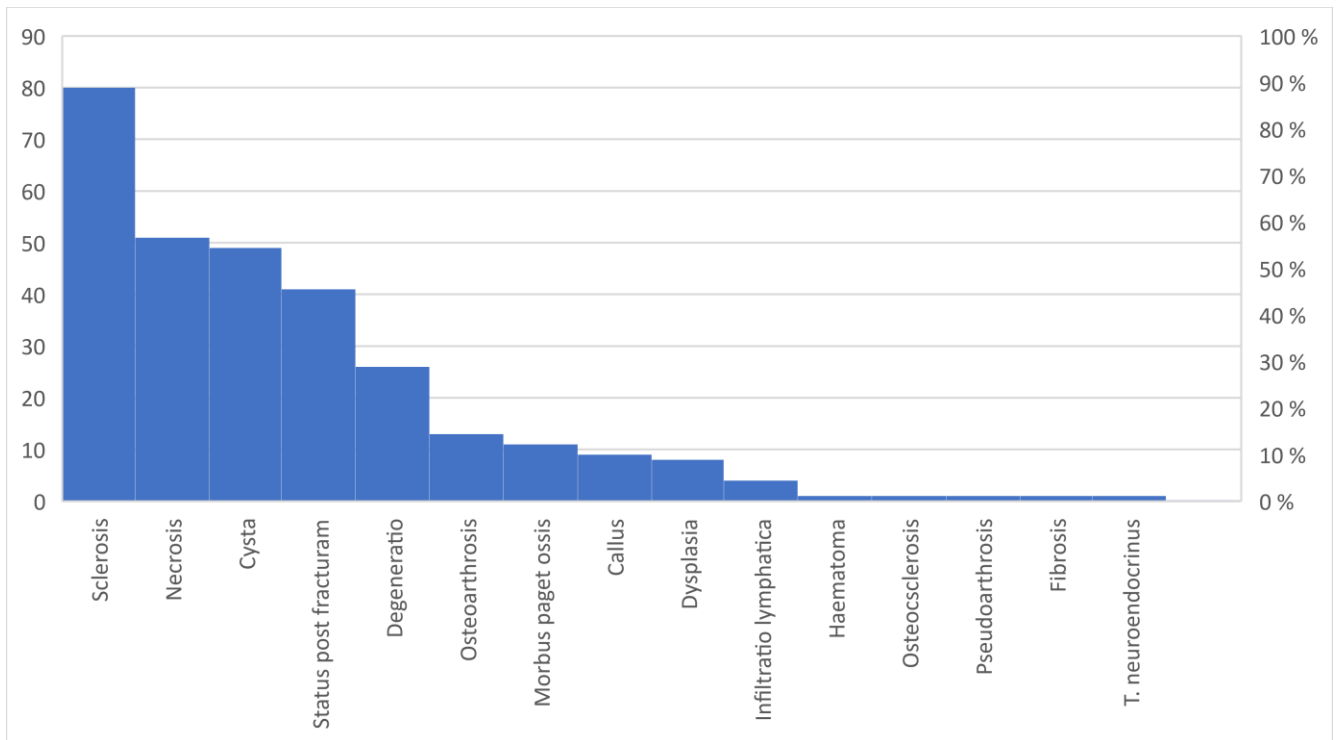
Inflammaatiot koostuivat luun ja nivelen tulehdustiloista, joista patologille oltiin tehty lähete. Inflammaatiot olivat toiseksi pienin diagnoosiryhmä ja niitä oli 157 tapausta. Erinäisiä luun tulehdustiloja, kuten osteomyeliittejä, granulomatoottisia tulehduksia ja muita kroonisia tulehduksia oli diagnooseista 67%. Nivelkalvon tulehduksia oli tapauksista 33%.



KUVA 15. Inflammaatiot diagnooseittain (n=157)

#### 4.6 Muut diagnoosit

Muut diagnoosit olivat heterogeeninen ryhmä diagnooseja, jotka eivät kuuluneet muihin edellä mainittuihin ryhmiin. Tämä joukko koostui laajasta kirjosta erilaisia diagnooseja, kuten sklerooseja, nekrooseja, kystia ja luun degeneraatioita. Muut diagnoosit olivat toiseksi suurin diagnoosiryhmä ja niitä oli yhteensä 297 tapausta.



KUVA 16. Muut diagnoosit (n= 297).

## 5 POHDINTA

Italialainen Rizzolin ortopedinen instituutti on kerännyt tietoa luukasvaimista rekisteriin jo 1900-luvun alusta asti. Potilasaineistoa on rekisterin pitkän olemassaolon aikana tullut yli 26 tuhatta tapausta ja rekisteri onkin yksi aiheensa suurimmista. Vertasimme saamaamme aineistoa Rizzolin vastaavaan, ja löysimme niiden väliltä eroja.

Tutkimuksen aineisto on kerätty KYS:n patologian laboratorion Qpati-ohjelmasta, sinne ei siis ole päätyneet jokaista luukasvaimiin liittyvää tapausta. Esimerkiksi joidenkin benignien luukasvaimien kohdalla ei ole tarpeellista ottaa kasvaimesta näytettä, mikäli se pystytään osoittamaan radiologisesti varmuudella benigniksi. Sen sijaan malignit kasvaimet vaativat aina varmistukseksi myös histopatologisen näytteen ja patologin diagnoosin. Tämän perusteella malignien kasvaimien pitäisi olla edustettuna varsin totuudenmukaisesti, kun taas benignien kasvaimien kohdalla tietyt, helposti radiologisesti benigniksi tunnistettavat variantit, voivat näkyä tutkimuksessa suhteellisen aliedustettuina. Esimerkki tällaisesta benignistä kasvaimesta on osteoidi osteooma, joka oli tutkimuksessa paljon harvinaisempi kuin Rizzolin aineistossa. Tämä johtuu siitä, että osteoidit osteoomat hoidetaan radioablaatiolla radiologisen löydöksen perusteella, ilman histopatologista näytettä.

Toisaalta aineistossamme malignien kasvainten osuus kaikista luukasvaimista oli pienempi kuin Rizzolin aineistossa. Tutkimuksen malignien kasvaimien osuus 29,6% kaikista kasvaimista on pienempi kuin Rizzolin vastaava osuus 44,4% (Picci *et al.*, 2014). Toisaalta suomalainen tutkimus, joka on tehty Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmälle lähetetyistä kasvaintapauksista vuosilta 2011-2012, sai tuloksekseen malignien luukasvaimien osuudeksi vain 15,9%. (Yliniemi, 2016). Mahdollisesti syynä voi olla erot aineistojen iässä; Rizzolin aineistoa on alettu keräämään jo ennen kuvantamislaitteiden laajaa käyttöä, jolloin benignien satunnaislöydöksiä löytäminen kuvauksissa ja sitä kautta jatkotutkimuksiin lähettäminen olivat harvinaisempia kuin nykyaikana.

Tutkimuksessa huomattiin, että kondrosarkoomatapauksia esiintyi suhteellisesti enemmän kuin mitä kirjallisuudessa mainittiin. Esimerkiksi Rizzolin aineistossa osteosarkoomia on lähes kaksi kertaa enemmän kuin kondrosarkoomia (3367 osteosarkoomaa ja 1749 kondrosarkoomaa)(Picci *et al.*, 2014). Tutkimuksen aineistossa sen sijaan suhdeluku on lähes päinvastainen (15 osteosarkoomaa ja 28 kondrosarkoomaa). Myös Tampereen yliopistollisen sairaalan tutkimuksessa

suhdeluku oli samankaltainen (8 osteosarkoomaa ja 13 kondrosarkoomaa) (Yliniemi, 2016). Rizzolin ja suomalaisten tutkimuksien eroavaisuudet voivat mahdollisesti selittyä geneettisillä eroilla väestössä.

Tutkimusaineiston sukupuolijakauma oli 51,2% miehiä ja 48,8% naisia. Yleisesti sukupuolten välillä ei siis ollut juurikaan eroja suurempaa aineistoa tarkasteltaessa. Yksittäisten diagnoosien kohdalla sukupuolieroja oli enemmän, mutta osa niistäkin eroista selittyy pienen aineistokoon aiheuttamalla varianssilla.

Tämän tutkimuksen tulokset vastasivat monilta osin pääpiirteittäin muiden vastaavien tutkimusten tuloksia, mutta tiettyjen kasvaimien kohdalla ja toisaalta tiettyjen kasvaintyyppien välillä havaittiin eroja toisiin tutkimuksiin verrattuna. Keskeisin epätarkkuutta aiheuttava tekijä tässä tutkimuksessa lienee aineiston kerääminen QPati-järjestelmästä, joka poissulkee muut kuin patologille lähetetyt potilastapaukset. Toisaalta aineiston vahvuutena on sen suurehko koko, joka vähentää varianssin vaikutusta varsinkin yleisimmissä diagnooseissa. Jotta todella saataisiin täysin tarkasti KYS:n luukasvainkirjoja kuvaava rekisteritutkimus, täytyisi käyttää kaikkia KYS:n potilastietojärjestelmiä, mutta päällekkäisten potilastapausten seulominen useista järjestelmistä ei välttämättä ole tarkoituksenmukaista ajankäyttöä ja lopullinen vaikutus aineiston tarkkuuteen voi siitä huolimatta jäädä varsin vähäiseksi. Olisi kuitenkin hyvä saada vielä lisää kotimaista tutkimusta luukasvainten esiintyvyydestä, koska tälläkin hetkellä suuri osa käytettävästä tilastotiedosta luukasvaimiin liittyen on selvitettävä ulkomaisista tutkimuksista.

## LÄHTEET

- Baert, A. . and Knauth, M. (2009) 'Bone Tumors: Epidemiology, Classification, Pathology', *Imagine of Bone Tumors and tumor-like lesions, techniques and applications*, p. 15. doi: 10.1007/978-3-540-77984-1\_1.
- Balamuth, N. J. and Womer, R. B. (2010) 'Ewing's sarcoma', *The Lancet Oncology*. Elsevier Ltd, 11(2), pp. 184–192. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70286-4.
- C.D.M. Fletcher, K. Unni, F. M. (2002) 'World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone', *Cancer*, 177(3), pp. 1365–76. doi: 10.1016/j.suronc.2004.03.001.
- Crenshaw, A. H. (2011) *Orthopaedic oncology, Current Orthopaedic Practice*. doi: 10.1097/BCO.0b013e31822315fe.
- Damron, T. A., Ward, W. G. and Stewart, A. (2007) 'Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National cancer data base report', *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (459), pp. 40–47. doi: 10.1097/BLO.0b013e318059b8c9.
- Kan, P. and Schmidt, M. H. (2008) 'Osteoid Osteoma and Osteoblastoma of the Spine', *Neurosurgery clinics of North America*, 19(1), pp. 65–70. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1042368007000873%0Apapers2://publication/doi/10.1016/j.nec.2007.09.003>.
- Mascard, E., Gomez-Brouchet, A. and Lambot, K. (2015) 'Bone cysts: Unicameral and aneurysmal bone cyst', *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. Elsevier Masson SAS, 101(1), pp. S119–S127. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.031.
- Mihailovic, J. and Goldsmith, S. J. (2015) 'Multiple myeloma: 18F-FDG-PET/CT and diagnostic imaging', *Seminars in Nuclear Medicine*, 45(1), pp. 16–31. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.08.002.
- Mirabello, L., Troisi, R. J. and Savage, S. A. (2009) 'Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the surveillance, epidemiology, and end results program', *Cancer*, 115(7), pp. 1531–1543. doi: 10.1002/cncr.24121.
- Murphey, M. D. *et al.* (2003) 'From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation.', *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of*



*North America, Inc*, 23(5), pp. 1245–1278. doi: 10.1148/rg.235035134.

Mäkelä, E. A. (2001) 'Luutuumorit', *Duodecim*, pp. 2205–2214.

Oranger, A. *et al.* (2013) 'Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease.', *Clinical & developmental immunology*, 2013, p. 289458. doi: 10.1155/2013/289458.

Picci, P. *et al.* (2014) *Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions*. Springer.

Skubitz, K. M. (2014) 'Giant Cell Tumor of Bone : Current Treatment Options', pp. 507–518. doi: 10.1007/s11864-014-0289-1.

Stiller, C. A. *et al.* (2013) 'Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project', *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd, 49(3), pp. 684–695. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.011.

Tähtinen, O., Hirn, M. and Karikoski, R. (2002) 'Yleisimmät luuston kasvaimet', *Suomen Lääkärilehti*, 57, pp. 41–49.

Wu, J. *et al.* (2018) 'Increased survival of patients aged 0-29 years with osteosarcoma: A period analysis, 1984-2013', *Cancer Medicine*, (April), pp. 1–10. doi: 10.1002/cam4.1659.

Yliniemi, M. (2016) 'Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmän käsittelemät tapaukset vuosina 2011-12'.

P. Lindholm, A. Kivioja, (2013) 'Syöpätaudit' *Duodecim*

[Human skeleton diagram.png](#): (Source: Collier's New Encyclopedia, VIII (New York: P.F. Collier & Son Company, 1921), p. 446.