

Minna Laitinen ja Paula Lindholm

Enkondrooma, atyyppinen rustomuutos vai kondrosarkooma?

Rustokasvaimet ovat ryhmä heterogeenisiä kasvaimia, joille on tyypillistä rustoisen matriksin tuottaminen. Hyvänlaatuiset rustokasvaimet ovat yleisin oireeton luun sattumalöydös. Tavallisimmat hyvänlaatuiset rustokasvaimet ovat perifeerinen osteokondrooma ja sentraalinen enkondrooma. Sentraalinen graduksen 1 kondrosarkooma on uuden WHO-luokituksen mukaisesti välimuotoinen (intermediate) paikallisesti aggressiivinen kasvain. Varsinaisesti pahanlaatuisia rustokasvaimia ovat gradusten 2 ja 3 perifeeriset ja sentraaliset kondrosarkoomat sekä erilaistumaton (dedifferentoitunut), mesenkymaalinen ja kirkassoluinen kondrosarkooma. Kondrosarkoomat ovat varsin resistenttejä solunsalpaaja- tai sädehoidolle, joten paras hoitovaihtoehto on kirurgia.

Rustokasvaimet ovat heterogeeninen kasvainryhmä, jolle on tyypillistä rustoisen matriksin tuottaminen. Hyvänlaatuiset rustokasvaimet tuottavat ruston matriksia ja käyttäytyvät kliinisesti hyvänlaatuisesti, kun taas kondrosarkoomat ovat luun pahanlaatuisia kasvaimia. Kondrosarkoomat ovat radiologisesti ja histologisesti erittäin hankalia tutkia ja tulkita. Tieto eri sarkoomien syntymekanismeista ja pahanlaatuistumisen etenemisestä paranee koko ajan. Kondrosarkoomat ovat kolmanneksi yleisin aikuisten luusyöpä multippelin myelooman ja osteosarkooman jälkeen. Kondrosarkooma on osteosarkoomiin verrattuna vanhempien ihmisten sairaus, eikä sitä juuri koskaan tavata lapsilla.

Oma potilas

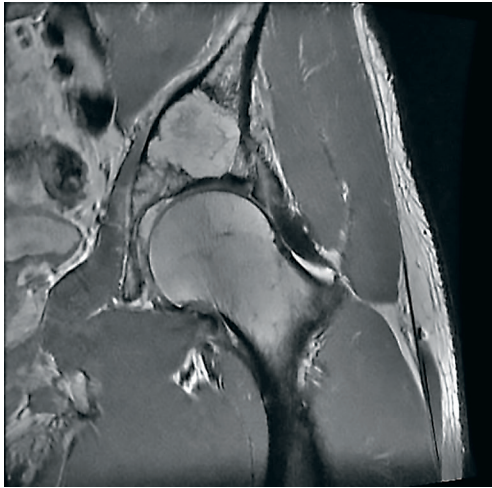
Liikunnallisesti aktiiviselle 49-vuotiaalle miehelle ilmaantui vasemman lonkan seudun kipua, joka lisääntyi lähes vuoden ajan. Alkuun tilannetta oli pidetty lihasperäisenä, kunnes potilaalle ilmaantui selvä abduktiokipu. Tämän jälkeen lantio magneettikuvattiin. Sekä magneetti- että röntgenkuvassa todettiin lonkkamaljan katossa enimmäismitassaan 4 cm:n kasvain, joka radiologisesti viittasi vahvasti kondrosarkoomaan (KUVA 1).

Tietokonetomografiaohjauksessa otetussa kudoksenäytteessä todettiin rustokasvain, jossa ei kuitenkaan voitu selkeästi todeta pahanlaatuiseen viittaavaa. Uusintänäytteessä ei voitu todeta selvästi pahanlaatuista löydöstä, mutta näyte viittasi graduksen 1 kondrosarkoomaan.

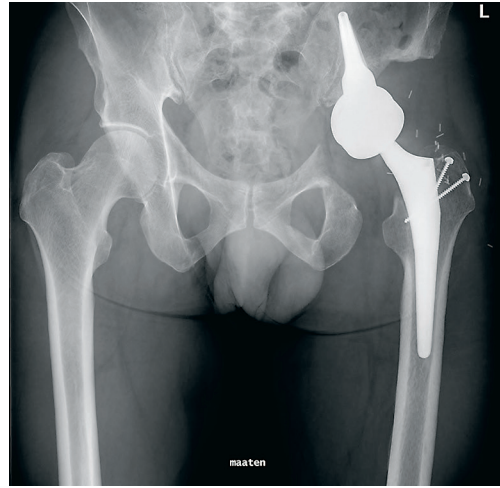
Tilanteessa päädyttiin tarkistamaan magneettikuvaus, ja kahden kuukauden jälkeen uusitussa magneettikuvassa voitiin nähdä kasvaimen kasvaneen noin 5 mm. Vartalon tietokonetomografiassa ei todettu laajempaan levinneisyyteen viittaavaa. Potilaalle suunniteltiin kasvaimen poisto, jossa tavoitteena oli 4 mm:n marginaali, sekä rekonstruktio periasetabulaarisella kasvaintekonivelellä (KUVA 2). Lopullisessa patologin vastauksessa todettiin korkean pahanlaatuisuusasteen (gradus 2) kondrosarkooma, jossa pienin marginaali oli 3,5 mm (KUVA 3). Koska kyseessä oli hyvällä marginaalilla poistettu graduksen 2 kondrosarkooma, mitään liitännäishoitoja ei annettu. Vuoden kuluttua seurantaikäynnillä ei havaittu viitteitä taudin uusiutumisesta, ja potilas oli kuntoutunut täysin normaalisti liikkuvaksi.

Pohdinta

WHO:n luokituksessa rustokasvaimia on kuuksitoista. Ne jaetaan hyvänlaatuisiin, välimuotoisiin paikallisesti aggressiivisiin, välimuotoisiin harvinaisesti etäpesäkkeitä lähettäviin ja pahan-



KUVA 1. Lonkkamaljan päällä sijaitseva kondrosarkooma lantion magneettikuvassa.



KUVA 2. Lantion osapoiston jälkeinen rekonstruktio periasetabulaaritekoneivellä.

laatuisiin tai sijaintinsa mukaisesti perifeerisiin ja sentraalisiin (**TAULUKKO**). Arvioitaessa kasvaimen käyttäytymistä ja hoitoa on aina huomioitava kasvaimen sijainti ja gradus (1). Kasvaimet esiintyvät usein yksittäisinä, mutta tiettyissä oireyhtymissä potilailla esiintyy lukuisia rustokasvaimia. Multippelissa perinnöllisessä osteokondromatoosissa (MHO) potilaalla on kymmeniä osteokondroomia. Ollierin taudissa eli encondromatoosissa esiintyy vastaavasti encondroomia ja Mafuccin oireyhtymässä lukuisien encondroomien lisäksi verisuonikasvaimia. Nämä kasvaimet alkavat kehittyä lukuisina jo lapsena ja aiheuttavat usein vääristymiä luiden kehityksessä (2).

Perifeerinen (luusta ulospäin kasvava) rustokasvain

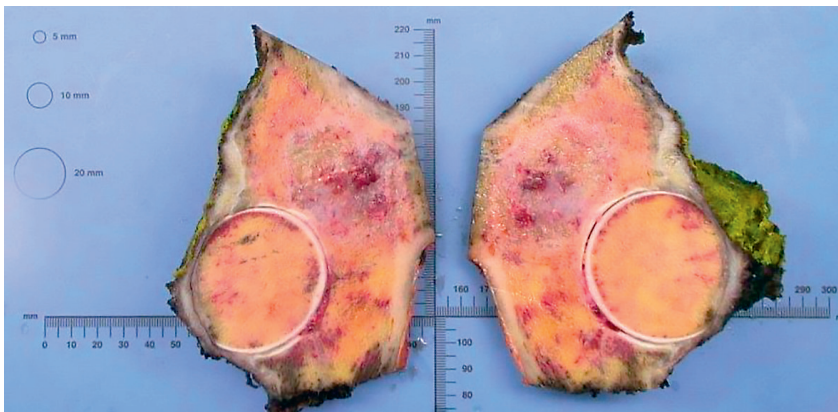
Tavallisin hyvänlaatuinen perifeerinen rustokasvain on osteokondrooma, josta käytetään myös nimeä kasvulinjan tyrä. Se syntyy ja kasvaa luuston kasvun aikana. Kasvain itsessään on kivuton mutta saattaa aiheuttaa oireita ärsyttämällä päällään kulkevia rakenteita. Tyypillisesti oireita aiheuttavat osteokondroomat polven ympärillä, kun polvea koukistettaessa ja ojennettaessa reisilihaksen jänteiset osat liukuvat kasvaimen yli. Kasvain näyttää röntgenkuvassa varsin tyypilliseltä, ja magneettikuvissa

TAULUKKO. WHO:n rustokasvainluokitus.

Hyvänlaatuinen	
Osteokondrooma	Perifeerinen ¹
Encondrooma	Sentraalinen ²
Periosteaalinen kondrooma	Perifeerinen
Osteokondromyosooma	Sentraalinen
Kynnenalainen eksostoosi	Perifeerinen
Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP)	Perifeerinen
Synoviaalinen kondromatoosi	Luun ulkopuolinen
Välimuotoinen paikallisesti aggressiivinen	
Kondromykooidinen fibrooma	Sentraalinen
Atyyppinen rustoinen muutos	Sentraalinen tai perifeerinen
Graduksen 1 kondrosarkooma	Sentraalinen tai perifeerinen
Harvoin metastasoiva (välimuotoinen)	
Kondroblastooma	Sentraalinen
Pahanlaatuinen	
Graduksen 2 kondrosarkooma	Sentraalinen tai perifeerinen
Graduksen 3 kondrosarkooma	Sentraalinen tai perifeerinen
Erilaistumaton kondrosarkooma	Sentraalinen
Mesenkymaalinen kondrosarkooma	Sentraalinen
Kirkassoluinen kondrosarkooma	Sentraalinen

¹ Luusta ulospäin kasvava

² Luun sisällä kasvava



KUVA 3. Poistettu ja halkaistu lantion osa, jossa nähdään hyvällä marginaalilla poistettu, hieman lilan värinen kasvainalue.

todetaan joskus ärsytystä aiheuttavaa limapussin nestekertymää kasvaimen rustoisen osan päällä.

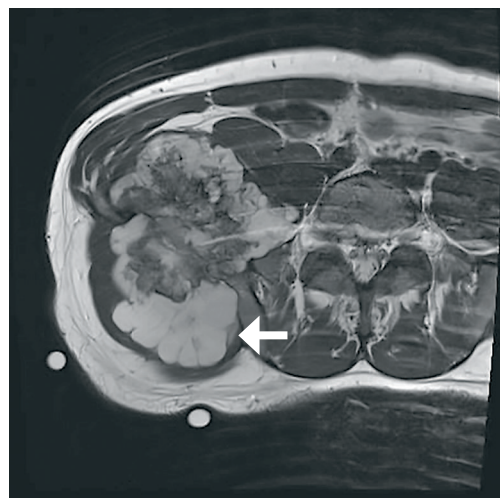
Arvioitaessa osteokondrooman luonnetta rustoinen ”hattu” on tärkeä. Kun osteokondrooma pahanlaatuistuu, rustoinen hattu alkaa kasvaa. Alle 1 cm:n kokoinen rustohattu viittaa hyvänlaatuisuuteen. Kooltaan 1–5 cm:n mitaisia rustohattuja nähdään vielä osin hyvänlaatuisissa kasvaimissa, mutta yli 5 cm:n rustohatut ovat usein pahanlaatuisen perifeerisen kondrosarkooman merkki (**KUVA 4**) (3). Suuri osa (70–85 %) pahanlaatuisista perifeerisistä kondrosarkoomista on matalan graduksen kasvaimia. Yksittäisen osteokondrooman pahanlaatuistumisriski on alle 1 %. Multipppelin perinnöllisen osteokondromatoosin pahanlaatuistumisriski vaihtelee vain muutamasta jopa 25 %:iin (4,5).

Sentraalinen (luun sisällä kasvava) rustokasvain

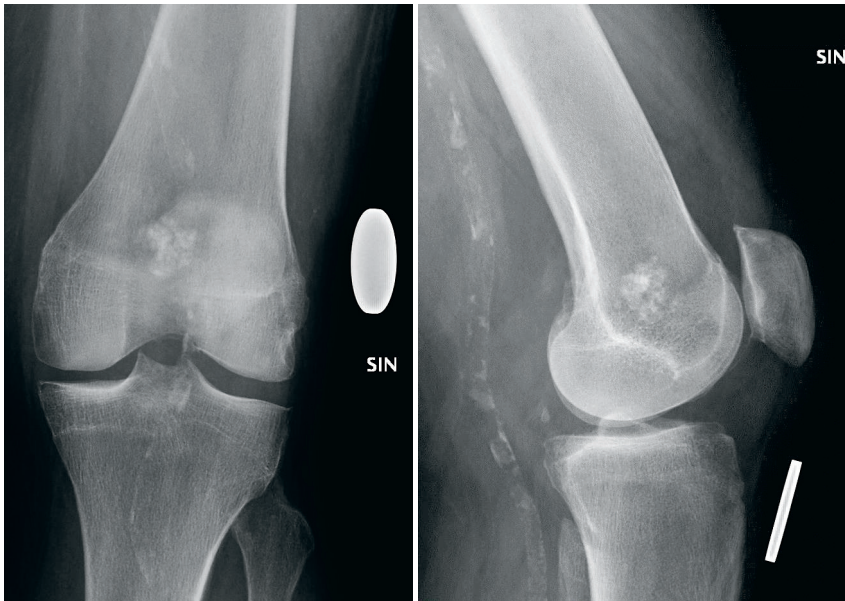
Enkondrooma on tavallisin sentraalinen hyvänlaatuinen rustokasvain. Enkondroomia nähdään usein sattumalöydöksinä röntgenkuvis- sa, jotka on otettu tapaturman tai esimerkiksi kuluman aiheuttaman polvikivun vuoksi. Alle 3 cm:n kokoiset enkondroomat eivät vaadi seuranta- ta tai jatkoselvittelyjä (**KUVA 5**).

Selkeästi hyvänlaatuisien ja selkeästi pahanlaatuisten sentraalisten rustokasvaimien lisäksi todetaan hankalasti diagnosoitavia ja hitaasti

kasvavia rustokasvaimia. Näistä käytetään erilaisia nimiä, kuten atyyppinen rustomuutos (atypical chondroid lesion, ACL), pahanlaatuistumispotentialiltaan epäselvä rustomuutos (chondroid lesion of unknown malignant potential, CLUMP) ja graduksen 1 kondrosarkooma (1). Radiologisesti ne ovat varsin samanlaisia kuin hyvänlaatuinen enkondrooma, histologisissa selvittelyissä eroja ei juuri ilmene, eikä uusista kuvantamismenetelmistä kuten dynaamisesta magneettikuvauksesta tai positroniemissiotomografia-tietokonetomografiasta (PET-TT) ole saatu merkittävää apua.



KUVA 4. Magneettikuva lantion siiven perifeerisestä kondrosarkoomasta, jossa nähdään varsin suuri rustohattukomponentti (nuoli).



KUVA 5. Sattumalöydöksenä näkyvä pieni hyvänlaatuinen enkondrooma. Kuvat otettiin polven kulmasairauden vuoksi.

Siksi tällöin, kun kudoksenäytekään ei auta erotusdiagnostiikassa, vaihtoehdoksi jää ainoastaan seuranta (6). Seurannan pituus vaihtelee eri maissa, mutta valtaosa Euroopan maista ohjeistaa seurannan pituuden kahteen vuoteen. Nykykäsityksen mukaan yli 3 cm:n kokoisten kasvainten seurannassa yli 1 cm:n kasvu on merkki kasvaimen aktiivisuudesta, ja silloin kirurgiaa tulisi harkita. Radiologinen seuranta edellyttää kokemusta, sillä kasvaimen aktiivinen komponentti on rustoinen ja tavallisesta röntgenkuvasta tulee arvioida lyyttisyyden lisääntymistä, kovan kuoriluun ”skallopeerausta” (KUVA 6). Skallopeerauksella tarkoitetaan kuoriluun sisäosan aaltomaista häviämistä kasvainsolujen tieltä. Magneettikuvaus helpottaa pahanlaatuisten piirteiden tarkastelua.

Korkeamman graduksen kondrosarkoomien sekä harvinaisempien mesenkymaalisten, erilaistumattomien ja kirkassoluisten kondrosarkoomien yhteydessä radiologinen löydös on selkeämpi (6). Enkondrooman pahanlaatuistumisriski on varsin samankaltainen kuin perifeerisen rustokasvaimen. Yksittäisten kasvaimien pahanlaatuistumisriski on noin 1 %. Ollierin taudin ja Mafuccin oireyhtymän osalta luvut

kirjallisuudessa vaihtelevat runsaasti, 5 %:sta 50 %:iin (7).

Hoito

Kondrosarkoomat ovat varsin resistenttejä solunsalpaaja- tai sädehoidolle. Siksi paras hoitovaihtoehto on kirurgia (8). Perifeeristen kondrosarkoomien yhteydessä, riippumatta kasvaimen gradukselta, varsin pieni vain 1 mm:n poistomarginaali on nykykäsityksen mukaan riittävä. Pienempi marginaali johtaa lähes varmasti taudin uusiutumiseen. Tämä puolestaan johtaa 30 %:lla potilaista edelleen etäpesäkkeisiin ja tautiin menehtymiseen (9).

ACL, CLUMP ja sentraalinen graduksen 1 kondrosarkooma muualla kuin lantiassa voitaisiin nykykirjallisuuden mukaan hoitaa kirurgisesti leesio sisäisellä kauhonnalla (10,11). Ongelmana on kuitenkin se, että graduksen 1 kondrosarkooma pitäisi pystyä luotettavasti diagnosoimaan ennen leikkausta. Rustokasvaimen sijainti vaikuttaa sen hoidon suunnitteluun. Lantion sentraaliset rustokasvaimet käyttäytyvät usein aggressiivisesti ja vaativat riittävän kirurgisen hoidon (10). Sormien, käm-

menluiden, varpaiden ja jalkapöydän luiden radiologisesti aktiivinen mutta luunsisäinen rustokasvain on kuitenkin lähes aina hyvänlaatuisen, jolloin kasvaimen kauhonta riittää hoidoksi (12).

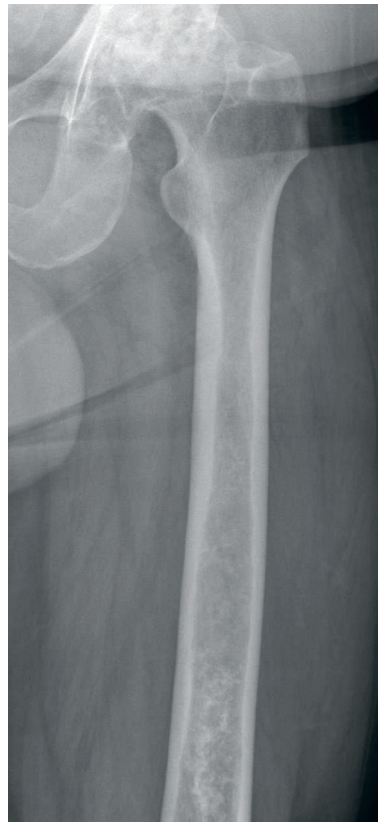
Kondrosarkoomat ovat varsin heterogeenisiä. Lopullinen gradus määräytyy suurimman graduksen mukaan riippumatta siitä, kuinka vähäinen korkeamman graduksen kasvaimen solumäärä on. Lisäksi myös kudoksen osuvuus vaikuttaa huonolta graduksen selvittämiseen, sillä alle 50 % kudoksenäytteistä osoittaa graduksen oikein (13). Korkeamman graduksen sentraalisten kondrosarkoomien uusiutumisriski vähenee marginaalin suurentuessa, ja patologin mittaama yli 4 mm:n marginaali katsotaan riittäväksi (11). Kasvaimen uusiutumisen riski on merkittävä ennustetekijä. Koska muita tehokkaita hoitomuotoja ei juuri ole tarjolla, kirurgian onnistuminen on tärkeää (11). Paikallisesti uusiutuneen taudin uudella laajamarginaalisella kirurgialla tauti voidaan saada paikallisesti hallintaan, mutta elinajan odotteeseen kirurginen marginaali ei enää vaikuta (14).

Sädehoito tehoaa kondrosarkoomiin yleensä huonosti. Sitä harkitaan täydentämään paikallishoitoa, jos kirurgiset marginaalit jäävät vajaiksi tai positiivisiksi tai jos leikkaus ei ole mahdollinen. Sädeannoksen on oltava suuri, ainakin 66–70 Gy, makroskooppisen taudin hoidossa jopa suurempi (74 Gy). Kallonpohjan kondrosarkoomien protonihoidoilla voidaan saavuttaa suurempi sädeannos kuin tavanomaisella fotonihoidolla, ja jopa 80–90 %:n paikalliskontrolli (15). Koska Suomessa ei ole protonikeskusta, potilaat lähetetään tarvittaessa hoitoon eurooppalaiseen keskukseseen.

Kondrosarkoomaan ei ole tehokasta syöpälääkehoitoa. Poikkeuksena ovat aggressiivinen mesenkymaalinen kondrosarkooma, jota hoidetaan samantyyppisillä liitännäissolunsalpaajahoidoilla kuin Ewingin sarkoomaa, ja erilaistumaton kondrosarkooma, johon harkitaan EUROBOSS-tyypistä hoitokaaviota (15,16).

Ennuste

Hyvin erilaistuneet kondrosarkoomat ovat varsin hyväennusteisia. Sentraalisen ja perifeeri-



KUVA 6. Reiden diafyysin rustokasvain, joka "skallopeeraa" eli hävittää aaltomaisesti kuoriiluuta kasvainsolujen tieltä sekä herättää pahanlaatuisen taudin epäilyn.

sen graduksen 1 taudin yhteydessä kymmenen vuoden elossaolo-osuus on lähes 100 %. Kun kaikki graduksen 2 kondrosarkoomapotilaat, mukaan lukien levinnyttä ja kirurgisesti hankalahoidoista tautia sairastavat, arvioidaan yhtenä ryhmänä, kymmenen vuoden elossaolo-osuus on keskimäärin 70 %. Jos tauti ei ole diagnosointihetkellä levinnyt ja kasvain saadaan kirurgisesti poistetuksi ilman uusiutumista, ennuste on kuitenkin yli 90 %. Graduksen 3 kondrosarkooman yhteydessä kymmenen vuoden keskimääräinen elossaolo-osuus on 40 %, mutta erilaistumattomien kondrosarkoomien yhteydessä vain noin 20 % (11,13). Mesenkymaalisen kondrosarkooman yhteydessä kymmenen vuoden elossaolo-osuus on lähes 50 % ja kirkassoluisen kondrosarkooman yhteydessä lähes 100 % (17,18).

Uusimmat tutkimustulokset viittaavat kondrosarkooman olevan todennäköisesti estrogeeni-riippuvainen, ja taudista selviäminen riippuu merkittävästi sukupuolesta ja iästä. Graduksen 2 kondrosarkoomaa sairastavien premenopausaalisten naisten kymmenen vuoden elossaolo-osuus on 95 %, kun miesten vastaava luku on 70 %. Omien havaintojemme perusteella premenopausaalisten naisten kymmenen vuoden elossaolo-osuus on graduksen 3 kasvainten yhteydessä 80 %, miesten vastaavasti vain noin 10 %.

Hoidosta huolimatta osan potilaista tauti uusiutuu, korkean graduksen taudit yleensä kahden ensimmäisen vuoden kuluessa diagnoosista. Matalan graduksen taudit saattavat uusiutua jopa vuosikymmenten kuluttua. Koska suurin osa korkean graduksen kondrosarkoomista uusiutuu parin ensimmäisen vuoden kuluessa diagnoosista, potilaita seurataan hoidon jäl-

keen kahtena ensimmäisenä vuotena 2–3 kk:n kuukauden välein ja sen jälkeen aina viiteen vuoteen asti puolen vuoden välein. Seurannassa käytetään kasvainalueen paikallista ja keuhkojen kuvausta joko röntgenillä, pieniannoksisella tietokonetomografialla tai paikallisesti magneettikuvauksella. Matalan graduksen kasvainten yhteydessä keskustellaan jopa loppuiän kestävästä seurannasta.

Lopuksi

Rustokasvainten diagnosointi, hoito ja seuranta vaativat kokemusta, näkemystä ja moniammatillisuutta. Pahanlaatuisen kasvaimen hoidon onnistuminen riippuu erityisen paljon ensimmäisestä kirurgisesta ratkaisusta ja sen teknisestä suorituksesta. Hoidon linjauksessa on harvoin kova kiire, joten konsultoinnista on usein hyötyä. ■

MINNA LAITINEN, ortopedian ja traumatologian dosentti, osastonylilääkäri

Tukielin- ja plastiikkakirurgian yksikkö, Helsingin yliopistollinen sairaala

PAULA LINDHOLM, syöpätautien dosentti, osastonylilääkäri

Turun yliopistollinen sairaala, toimialue 6

SIDONNAISUDET

Minna Laitinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Potilasvahinkolautakunta, Valvira, Käypä hoito -työryhmä), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Kir-Fix)

Paula Lindholm: Luento-/asiantuntijapalkkio (Lilly, Abbvie, GSK, Sobi, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Varian, Sobi Vitrum, Pierre Fabre, Astellas, Bayer, Merck)

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA

Minna Laitinen

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SUMMARY

Enchondroma, atypical chondroid lesion or chondrosarcoma?

Chondroid tumours are a group of heterogenous tumours, classified by their chondroid matrix production. Benign tumours are usually symptomless incidental findings. Most common benign chondroid tumours are osteochondroma and enchondroma. Central grade 1 chondrosarcoma is classified by the new WHO classification as an intermediate, locally aggressive tumour. Malignant chondroid tumours are grade 2 and 3 central and peripheral chondrosarcomas, dedifferentiated, mesenchymal and clear cell chondrosarcomas. Chondrosarcomas are considered resistant to chemotherapy and radiotherapy. Therefore, surgical resection of disease is the mainstay of therapy.

KIRJALLISUUTTA

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, ym. toim. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4. painos. Lyon: IARC 2013.
2. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, ym. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008;13:320–9.
3. Douis H, Saifuddin A. The imaging of cartilaginous bone tumours. II. Chondrosarcoma. *Skelet Radiol* 2013;42:611–26.
4. Czajka CM, DiCaprio MR. What is the proportion of patients with multiple hereditary exostoses who undergo malignant degeneration? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:2355–61.
5. Jaffe HL. Hereditary multiple exostosis. *Arch Pathol* 1943;36:355–7.
6. Douis H, Parry M, Vaijapuri S, ym. What are the differentiating clinical and MRI-features of enchondromas from low-grade chondrosarcomas? *Eur Radiol* 2018;28:398–409.
7. Verdegaaal SH, Bovee JV, Pansuriya TC, ym. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist* 2011;16:1771–9.
8. Strauss SJ, Whelan JS. Current questions in bone sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2018;30:252–9.
9. Tsuda Y, Evans S, Parry MC, ym. What is an adequate surgical margin for secondary peripheral chondrosarcoma arising from osteochondroma of the pelvis? *Clin Orthop Rel Res* 2019, painossa.
10. Bus MPA, Campanacci DA, Albergo JI, ym. Conventional primary central chondrosarcoma of the pelvis: prognostic factors and outcome of surgical treatment in 162 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100:316–25.
11. Stevenson JD, Laitinen MK, Parry MC, ym. The role of surgical margins in chondrosarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1412–8.
12. O'Connor MI, Bancroft LW. Benign and malignant cartilage tumors of the hand. *Hand Clin* 2004;20:317–23.
13. Laitinen MK, Stevenson JD, Parry MC, ym. The role of grade in local recurrence and the disease-specific survival in chondrosarcomas. *Bone Joint J* 2018;100–B:662–6.
14. Laitinen MK, Parry MC, Le Nail LR, ym. Locally recurrent chondrosarcoma of the pelvis and limbs can only be controlled by wide local excision. *Bone Joint J* 2019;101–B:266–71.
15. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, ym. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv79–95.
16. Ferrari S, Bielack S, Smeland S, ym. EURO-B.O.S.S.: a European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori* 2018;104:30–6.
17. Schneiderman BA, Kliethermes SA, Nyström LM. Survival in mesenchymal chondrosarcoma varies based on age and tumor location: a survival analysis of the SEER database. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:799–805.
18. Laitinen M, Nieminen J, Pakarinen TK. An unusual case of clear cell chondrosarcoma with very late recurrence and lung metastases, 29 years after primary surgery. *Case Rep Orthop* 2014;2014:109569.