

# Jäsemeluude metastaaside käsitlemine

Marju Raukas<sup>1</sup>, Mari Kanger<sup>2</sup>

Luumetastaase on peetud pahaloomulise kasvaja lõppjärgu kuulutajaks. Patsientide prognoos on paranemas. Ehkki luumetastaasid põhjustavad harva patsiendi surma, halvendavad nendest tingitud valu, patoloogiline luumurd, jäseme funktsiooni kaotus või metaboolsed häired, iseäranis hüperkaltsemia, elukvaliteeti oluliselt. Põhihaiguse prognoos määrab ravitaktika. Lühike oodatav elulemus eeldab palliatiivset käsitlemist, eelkõige medikamentoosset valuravi ja kiiritusravi. Parema prognoosi korral on ravi radikaalsem – luukolde resektsioon ja/või rekonstruktsioon koos adjuvantse kiiritusraviga. Teatud tingimustel vajavad stabiliseerimist ka murruohtlikud, veel fraktuuri metastaasikolded. Haigusjuhu käsitlemisel peab osalema meeskond, kuhu kuuluvad kindlasti radioloog, patoloog, nii kiiritus- kui ka keemiaravispetsialist, ortopeed, valu-raviarst. Metastaatilise luuhaigusega patsientide ravi kunst on leida parim vaevuste leevendamise viis minimaalsete kõrvaltoimetega.

Enamasti kuulutavad luumetastaasid pahaloomulise kasvaja lõppjärku. Kasvajate tõhusamad ravivõimalused pikendavad patsientide elulemust ka metastaatilise luuhaiguse (MLH) korral. Seega on MLHga patsientide hulk kasvamas. Luumetastaasid põhjustavad harva patsiendi surma, kuid nendest tingitud valu, patoloogiline murd, jäseme funktsiooni kaotus või ainevahetushäired (hüperkaltsemia) halvendavad elukvaliteeti märkimisväärselt. Raviga on võimalik sümptomeid leevendada, elu pikendada ja teatud juhtudel isegi haigusest tervistada. Unustada ei tohi, et luus võib esineda ka primaarne kasvaja.

MLHga patsiendid vajavad multidistsiplinaarset käsitlemist. Põhihaiguse prognoos määrab ravitaktika. Lühikese oodatava elulemuse korral on MLH ravi palliatiivne, hõlmates eelkõige medikamentoosset valuravi ja kiiritusravi, ning parema prognoosi korral radikaalsem, mis tähendab haaratud piirkonna resektsiooni ja/või rekonstruktsiooni koos adjuvantse kiiritusraviga. Enamasti ei ole MLHga patsientide ravi eesmärk tervistada, vaid parandada allesjäänud elukuudeks liikumisvõimet ja elukvaliteeti. MLH ravi kunst on leida parim palliatsioon – leevendada patsiendi vaevusi, nii et kõrvaltoimed oleks minimaalsed.

Artiklis on antud ülevaade jäseme toruluude metastaaside ravivõimalustest ning valikuist. Lülisamba ja vaagnaluude metastaaside ning healoomuliste kollete käsitus jääb väljapoole käesoleva artikli haaret.

## EPIDEMIOLOOGIA

Luus esineb primaarseid tuumoreid oluliselt harvem kui metastaase. Tõenäosus, et solitaarne luukolle üle 40 aasta vanusel inimesel on metastaas, on 500 korda suurem kui primaarse luukasvaja võimalus. Metastaatilise kasvaja haiguse korral esineb 60–84%-l patsientidest elu lõpuks metastaase luudes ning 70% neist kaebab valu (1). Struktuurilt ebanormaalsesse luusse ilma otsese traumata tekkinud murdu nimetatakse patoloogiliseks murruks (2). MLHga patsientidest tekib patoloogiline murd 22%-l, neist 5% vajab kirurgilist ravi (3). Ligikaudu 2/3 jäsemeluudes tekkivatest patoloogilistest murdudest esineb reieluus ning enamik ülejäänutest õlavarreluus (4). Elulemus luumetastaasi avastamise järel jääb vahemikku paarist kuust paari aastani, ulatudes mõningatel juhtudel üle 10 aasta (5).

## PATOGENEES

Viis kasvajapaiget põhjustavad kuni 80% kõigist luumetastaasidest: rinnavähk, eesnäärmevähk, kopsuvähk, neeruvähk ja kilpnäärmevähk (6). Luumetastaaside esinemus on nende haiguste korral vastavalt 85%, 65–75%, 30–40%, 20–25% ja 4% (3). Melanoomist tingitud luumetastaasid on haiguse esinemissageduse kasvu tõttu üha sagedasemad. Harvem põhjustavad MLHd lümfoom ja seedetrakti kasvajakud (7). Kartsinoomid metastaseeruvad luudesse sagedamini kui sarkoomid (4).

Eesti Arst 2013;  
92(9):509–515

Saabunud toimetusse:  
18.07.2013  
Avaldamiseks vastu võetud:  
21.08.2013  
Avaldatud internetis:  
31.10.2013

<sup>1</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla kirurgiikliinik,  
<sup>2</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliinik

Kirjavahetajaautor:  
Marju Raukas  
marju.raukas@itk.ee

Võtmesõnad:  
luumetastaasid,  
diagnostika, patoloogiline murd, palliatiivne ravi

Pahaloomulised kasvaja, mille esimene väljendus võib olla luukolle, on müeloom, lümfoom ning kopsu- ja neeruvähk. Seevastu rinna- ja eesnäärmevähi korral, mis on kõige sagedasemad MLH lähtehaigused, on luumetastaas harva haiguse esimene ilming (8).

Levik luudesse toimub arteriaalse ja venoosse tee, otsese invasiooni ning tõenäoliselt ka lümfaatilise süsteemi kaudu (9). Metastaasid tekivad kõige sagedamini hapniku- ja toitaineterikast punast luuüdi sisaldavatesse lülisambasse, reieluu proksimaalossa, roietesse, rinnakusse, vaagna- ja koljuluudesse (10).

Luumetastaasis on häiritud tasakaal osteoblastide vahendatud luuloome ning osteoklastide vahendatud resorptsiooni vahel. Olemuselt jaotatakse metastaasikolled lüütilisteks, sklerootilisteks ning segatüüpi kolleteks. Osteolüütilises metastaasis käivitavad suletud ringi kasvajakudede toodetud osteoklaste stimuleerivad faktorid. Tekkinud luuresorptsioon vabastab luu maatriksist kasvufaktoreid, mis stimuleerivad omakorda tuumorirakke (10). Selliseid patoloogilise murru suure riskiga osteolüütilisi koldeid põhjustavad eelkõige neeru- ja kopsuvähk. Sklerootilistes kolletes toodavad osteoblastid uut luukude liiga palju ning resorptsioon on vähenenud. Seda tüüpi väiksema murru riskiga kolded on iseloomulikud näiteks eesnäärmevähile (11).

## LUUMETASTAASIDE ERIPÄRAD VALITUD KASVAJAPAIKMETES

Luumetastaasid on eesnäärmevähi korral väga sagedased: neid leitakse lahingul kuni 84%-l eesnäärme adenokartsinoomi põdenutest (4). Samas tekib patoloogiline murr ainult 10%-l haigetest (3) ning kirurgilist sekkumist vajab neist omakorda ainult veerand (4). Osteoblastiliste metastaaside ravi on ka põhihaigust mõjutav hormoon- ja kiiritusravi.

Luud on kuni veerandil rinnavähipatsientidest esimeseks haiguse metastaseerumise paigaks. Kuni 85%-l rinnavähihaigetest tekivad luumetastaasid, sagedamini hormoonretseptori suhtes positiivse ning hästi diferentseerunud haiguse korral. Raskeid luumetastaasidest tingitud tüsistusi tekib 1/3-l patsientidest (4). Solitaarse luumetastaaside radikaalne eemaldamine ei paranda haige elulemust (12). Sümptomaatilisi metastaase, mille korral on murrurisk väike, võib ravida kiiritusraviga.

Bisfosfonaadid on luuhaaratusega rinnavähi nüüdisaegse ravi osa (13).

**Kopsuvähi** alavormidest põhjustab luumetastaase kõige sagedamini väikerakuline kopsuvähk. Kolded on loomult enamjaolt lüütilised ning agressiivse põhihaiguse tõttu halva prognoosiga. Kopsuvähk võib anda metastaase lülisambasse, vaagnasse, roietesse ja pikkade toruluude proksimaalossa, aga teistest kasvajatest sagedamini ka labakätesse ning -jalgadesse. Luumetastaasidega haigete keskmine elulemus on alla kuue kuu (4). Lühema elulemuse tõttu esineb kopsuvähist tingitud MLHga patsientidel patoloogilisi murde harvem.

**Neeruvähiga** patsiendid, kelle vereanalüüsides on suurenenud aluselise fosfataasi (ALP) sisaldus ning kes kaebavad valu, vajavad uuringuid luumetastaaside suhtes (11). Neeruvähi metastaasid on agressiivselt osteolüütilised ning kiiresti progresseeruvad. 1–3%-l juhtudest on tegu solitaarse metastaasidega, mida tuleb püüda kirurgiliselt *en bloc* eemaldada. Kollete väga hea verevarustuse tõttu kasutatakse neeruvähi luumetastaaside korral operatsioonile eelnevat emboliseerimist. Neeruvähi luukolded võivad tekkida aastaid – või isegi aastakümneid – pärast põhikolde eemaldamist, ehkki 50%-l juhtudest on põhikolde ning luumetastaaside leid samaaegne (4).

**Kilpnäärmevähi** isoleeritud metastaasi korral tuleb kaaluda kolde laialdast eemaldamist, kuna veerandil patsientidest võib elulemus ulatuda 10 aastani. Luudesse metastaseeruvad tüüpiliselt adenokartsinoomid ning 70% kolletest tekib aksiaalses skeletis. Kilpnäärmevähi metastaaside luuvähi allub hästi bisfosfonaatidele (4).

## MILLAL ON VAJA DIAGNOOSI TÄPSUSTADA?

Biopsia on ebaselge geneesiga luukolde avastamisel alati näidustatud, et püstitada korrektne diagnoos (3). Ideaaljuhul võiks biopsia võtta kirurg, kes patsienti hiljem ravima hakkab.

Biopsia eel tuleb labori- ja piltuuringute abil täpsustada haiguse olemus ning staadium, kuna

- leitud kolle võib olla sarkoom, mis vajab teistsugust ravikäsitlemist;
- organismis võib leiduda lihtsamini biopsiaks kättesaadav kolle;
- põhihaiguse olemusest lähtuvalt võib kolle vajada operatsioonieelset emboliseerimist;

- siis, kui diagnoos selgub laboriuuringute alusel, näiteks hulгимüeloomi korral, ei ole täiendav biopsia tarvilik;
- täpsustavate uuringute andmete alusel oskab patoloog protseduuriaegset biop- taati paremini hinnata ja hilisemale histoloogilisele uuringule täpsema vastuse anda (16).

Biopsia ei ole vajalik teadaolevate hulgi- siiretega pahaloomalise kasvaja puhul, kuid on vältimatu vähianamneesita patsiendil üksiku luukolde avastamisel või juhul, kui vähianamneesiga patsiendi primaarkolle on varem tervistavalt ravitud. Primaarse luukas- vaja intramedullaarse naelastamise tulemused on katastroofilised: tuumorirakkude luuüdis dissemineerimise tagajärjel ei ole jäse enam päästetav ning patsiendi elulemus lüheneb (3). Eelistatud on kolde intsisioonbiopsia, mis saastab juurdepääsuga võimalikult vähe koetasapindu, või jämenõelbiopsia mõne visualiseerimismeetodi kontrolli all. Biopsiaks ei sobi (reie- või õlavareluu) intramedullaarsel osteosünteesil tekkiv freesimismaterjal, mida patoloogil on keerulisem hinnata (14). Kui biopsia tehakse radioloogiaosakonnas, on jäsemeluu kolde puhul oluline radioloogi ja raviarsti hea koostöö (14).

Luukoldest biopsia võtmise üldised põhimõtted on

- pikisuunaline nahalõige, arvestades armi jäämist võimaliku hilisema operatsiooni lõikesse;
- ainult ühe kompartmendi läbimine (s.t näiteks juurdepääs mitte lihaste vahelt, vaid läbi nende), hoidudes neurovasku- laarsetest struktuuridest;
- hoolikas hemostaas (3).

## PATOLOOGILISE MURRU KÄSITLUS

Pikkade toruluude patoloogiliste murdude mehhanism erineb oluliselt n-õ tavaliste traumaatiliste fraktuuride omast, tekkides vähese trauma või väänava liigutuse taga- järjel. Johtuvalt on ümbritsevate pehmete kudede vigastused traumaatilise murru puhustest väiksemad. Seetõttu ei ole pato- loogilise murru kirurgilise raviga kiire – aega on üldseisundi stabiliseerimiseks, täpsustavateks uuringuteks ning operat- siooni hoolsaks kavandamiseks (15).

On näidatud, et konservatiivne ravi – immobilisatsioon – ei ole tõhus. Seda võib kaaluda patsientidel, kellel on aeglaselt kasvav keemia- ja kiiritusravi alluv tuumor,

näiteks hulгимüeloom, keharaskust mitte- kandvas luus. Kirjeldatakse, et patoloogilise murru kipsimmobilisatsiooni ja sellele järgneva kiiritusravi korral paraneb ainult 57% murdudest, kui patsiendi elulemus on vähemalt 6 kuud (16). Operatsioonil stabili- seeritud patoloogiline murd paraneb visalt: konsolidatsiooni pärsivad kasvaja, võimalik operatsioonil kasutatud luutsement, operat- sioonijärgne kiiritusravi ja vajaduse korral rakendatav süsteemne keemiaravi (17).

Teadmata algkoldega kasvaja luume- tastaasi diagnostilise käsitluse esimesed sammud peaksid olema põhjalik anamnees, kliiniline uurimine, rutiinsed laboriana- lüüsid, kogu haaratud luu ja rindkere rönt- geniülesvõtted, skeletistsintigraafia ning rindkere-, kõhu- ja vaagnaeraldite kompuu- tertomograafia suukaudse ja veenisise kont- rastainega. Nende uuringutega avastatakse algkolle 85%-l juhtudest (4, 17). Magnet- resonantstomograafiline (MRT) uuring aitab välistada primaarse luukasvaja, kuid ei ole alati vajalik. On keskusi, kus rutiinse uurin- guna tehakse kõikidel patoloogilise murruga patsientidel PET-kompuutertomograafia (3). Elupuhuselt võib algkolle tuvastamata jääda kuni 15%-l MLH-juhtudest (18).

Tabelis 1 on soovitud patoloogilise murruga hospitaliseeritud patsiendi esmas- teks uuringuteks. Patoloogilise murru ravi eesmärkideks on valu kupeerimine, funkt- siooni säilitamine ja murru stabiliseerimine viisil, mis kestab patsiendi eeldatava eluea lõpuni. Arvatakse, et patsiendid, kelle oodatav elulemus on alla 6 nädala, vajavad valu- ja kiiritusravi; oodatava elulemuse korral 6 nädalat kuni 6 kuud soovitatakse murru stabiliseerimist ning eeldatava elulemuse puhul üle 6 kuu rekonstrukt- siooni endoproteesiga. Operatsioonist taastumiseks kuluv aeg peab olema lühem kui eeldatav elulemus (19).

MLH korral on luuresektsioon enamasti koldesisene ning mitteradikaalne. Vaid erandina on tervistav ravi võimalik neeru- ja teatud juhtudel kilpnäärmevähi solitaarsete metastaaside puhul. Kui tervistav ravi ei ole võimalik, kasutatakse intramedullaarset osteosünteesi, millest tingitud võimalikku tuumorirakkude levitamist peetakse aktsep- teeritavaks (19).

Damron on kirjeldanud MLH kirurgilise käsitluse 4 põhimõtet (14). Esiteks on üliolu- line patsiendivalik: operatsiooni tegemine ja selle meetodika peavad vastama patsiendi

**Tabel 1.** Soovitused patoloogilise murruga hospitaliseeritud patsiendi esmasteks uuringuteks (modifitseeritud Ashfordi jt järgi (3))

	Teadaolev algkolle	Teadmata algkolle
<b>Seroloogilised analüüsid</b>	Kliiniline vereanalüüs Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , iCa <sup>2+</sup> Kreatiniin, urea ALP, LDH ASAT, ALAT, GGT APTT, PT Veregrupp (Konkreetsel patsiendil kasvaja dünaamika hindamiseks kasutatud kasvaja marker)	Kliiniline vereanalüüs Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , iCa <sup>2+</sup> Kreatiniin, urea ALP, LDH ASAT, ALAT, GGT APTT, PT Veregrupp Kilpnäärmefunktsiooni analüüsid Kasvajamarkerid Proteinogramm
<b>Pildiagnostika</b>	2 suunas röntgeniülevõtte kogu luust Rindkere KT (või röntgeniülevõtte) (PET-KT või) skeletistsintigraafia	2 suunas röntgeniülevõtte kogu luust Rindkere KT (või röntgeniülevõtte) (PET-KT või) skeletistsintigraafia Kliinilise kahtluse järgi kopsu-kõhu-vaagna KT i/v kontrastainega, mammograafia, ...
<b>Biopsia</b>	Ei ole vajalik	Kõige lihtsamini ligipääsetavast koldest histoloogiline ja mikrobioloogiline uuring, sh tuberkuloosiuuringud

eeldatavale elulemusele. Teiseks peab kasutatav fikatsioon olema piisavalt stabiilne, et võimaldada jäsme kohest koormamist. Kolmandaks tuleb kogu kasvajast haaratud luu stabiliseerida. Neljandaks kasutatakse operatsiooni järel haiguse progresseerumise aeglustamiseks kiiritusravi (14).

## METASTAATILISE LUUHAIGUSE SÜMPTOMID

### Valu

Murruga tüsistumata luumetastaasi kõige sagedasem sümptom on valu, mida kirjeldab kuni 70% MLH-patsientidest (3). Sageli ei ole valu tugevus vastavuses MLH ulatusega (20). Luuvalu võib olla keeruline eristada teistest sagedasematest valupõhjustest. Luumetastaasist põhjustatud valu võib olla paikne ja püsiv, võib olla seotud liikumise ja kehaasendi muutmisega või olla ka närvi juure innervatsioonilale kiirgav valu, mis on tingitud närvi juure kompressioonist (9). Metastaas luuvalu põhjusena on sagedasti aladiagnostitud. Arsti tähelepanu peaks äratama pidev tuim, astmeliselt progresseeruv ning öine valu, mis rahuolekuga ei leevene. Luumetastaasi valu võib muutuda krooniliseks ning järsult ägeneda analgeetikumi toime vähenedes; iseloomulik on sage läbilöögivalude tekkimine (20).

Läbilöögivalu esineb 40–65%-l kroonilise vähivaluga haigetel. Tegemist on järsku algava lühikese kestusega tugeva valuga sõltu-

mata adekvaatsest püsiravist. Läbilöögivalu provotseerib tihti liigutamine, kuid see võib tekkida ka ilma tuvastatava põhjuseta (20).

Arvestama peab, et tugev valu, iseäranis jäsme koormamisel, võib olla ähvardava patoloogilise murru tunnus (4).

### Medikamentoosne valuravi

Luumetastaaside valu ravis tuleb järgida analgeetilist treppi (21), kuhu kuuluvad nõrga valu korral mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, keskmise ning tugeva valu korral opioidid. Läbilöögivalu leevendamiseks lisatakse lühitoimelisi opioide. Luumetastaaside valu on tihti ainult medikamentooselt raske kupeerida, vältimata sealjuures ravimite kõrvaltoimeid. Seetõttu kombineeritakse analgeetikume teiste, samuti valu leevendavate raviviisidega – väliskiiritusravi, bisfosfonaatide ja valitud juhtudel radioisotoopraviga.

### Kiiritusravi

Väliskiiritusravi kasutatakse tüsistumata luumetastaaside korral valu leevendamise paikse võttena (22). Sealjuures ei ole seni lõpuni teada, millel põhineb kiiritusravi valu leevendav toime. Spekuleeritakse nii kiiritusravi otsese kasvajakke hävitava, närvilõpmeid kahjustava kui ka põletikuvastase toime üle (23). Kiiritusravi saab kasutada juhtudel, kui patsient suudab valu selgelt lokaliseerida ning sümptomaatilised luumetastaasikolded on üksikud.

Väliskiiritusravi valu vaigistav toime ilmneb 2–4 nädala jooksul ning 50–80%-l patsientidest saavutab osalise valu leevendava efekti. Kuni 30% patsientidest saab täiesti valutabaks (24). Kasvajad on erineva kiiritusravitundlikkusega, mistõttu on paikmeti raviefekt erinev. Sealjuures on väliskiiritusravi kõrvaltoimed üldjuhul talutavad ning mööduvad. Palliatiivsel eesmärgil kasutatakse väliskiiritusravis erinevaid fraktsioneerimisskeeme (nt 10x3Gy, 6x4Gy, 5x4Gy, 1x8Gy), mis on valu leevendamisel samaväärsed (22). Fraktsioneeritud ravi eeliseks on poole väiksem vajadus sama piirkonna teistkordse kiirituse järele. Samas on raskemas üldseisundis patsiendile ning tema lähedastele mugavam ühekordne ravi. Varem kiiritusravile hästi allunud, kuid taas tekkinud valu korral võib kaaluda korduva kiirituse võimalust (22). Kiiritusraviga on võimalik ennetada patoloogiliste murdude teket, kuid mehaanilise genesiga valu kiiritusravi ei leevenda (7).

Kui valuravis on plaanis kirurgiline sekumine, tuleb meeles pidada, et operatsioonile eelnev kiiritusravi halvendab haava paranemist. Operatsioonijärgne kiiritusravi seevastu vähendab korduva operatsiooni vajadust (9).

Radioisotoopravi võib kaaluda püsivate, progresseeruvate või taastekinud kaebustega heas üldseisundis patsiendil paljukoldele luuhaaratuse korral. Eestis kättesaadava  $\beta$ -kiirgajatega teostatava radioisotoopravi kasutamist piirab protseduuriga kaasnev pöördumatu müelosupressiooni oht (23), mis võib patsiendi edaspidi muuta vere vormelementide ülekannetest sõltuvaks.

### Bisfosfonaadid ja hüperkaltseemia

Bisfosfonaatide ning väliskiiritusravi samaaegne kasutamine leevendab edukalt luuvalu ning soodustab kahjustatud luu reossifikatsiooni, kuid seni puuduvad kindlad ravijuhised (22). Bisfosfonaadid on hulgmüeloomi ja rinnavähi ravis ning luustiku tüsistuste ennetuses kuldstandard (11).

Uus võimalus luumetastaaside ravis on denosumaab, osteoklastide vahendatud luuresorptsiooni pärssiv RANK ligandiga seostuv monoklonaalne antikeha. Erinevalt bisfosfonaatidest ei eritu ravim neerude kaudu, võimaldades selle kasutamist ka halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel. On näidatud, et denosumaab vähendab luudega seotud tüsistusi, võrreldes zoledronaadiga, ent ei mõjuta üldelulemust ega haiguse progresseerumise kiirust (3).

Bisfosfonaadid, eelkõike zoledronaat, on olulised ka hüperkaltseemia ravis. Paraneoplastilisest sündroomist või osteolüüsist tingitud hüperkaltseemia esineb 10%-l MLHga patsientidest (10). Seerumi kaltsiumisisaldust tuleks kindlasti määrata ulatusliku luulevikuga haiguse korral. Hüperkaltseemia sagedased esmased sümptomid on väsimus, isutus ja kõhukinnisus. Ravimata võib seerumi kaltsiumitaseme suurenemine viia neerufunktsiooni ja vaimse seisundi halvenemiseni. Surma põhjus hüperkaltseemia korral on neerupuudulikkus ja südamerütmihäired (16).

Pahaloomulisuse hüperkaltseemia raviks kasutatakse zoledronaati annuses 4 mg veenisisesi 1 kord nädalas. Enne järgmise annuse manustamist tuleb oodata vähemalt 7 päeva. Ravimi annus vajab korrigeerimist neerupuudulikkuse korral: arvutusliku glomerulaarfiltratsiooni määra (GFR) korral 30–60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> soovitatakse annust

3–3,5 mg. GFR alla 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> on zoledronaadi manustamise vastunäidustus (16).

### ÄHVARDAVA PATOLOOGILISE MURRU ENNETAV STABILISEERIMINE

MLH korral peetakse patoloogilist murdu suremuse ennustajaks (25). Samas on ähvardavate luumurdude profülaktilise fiksatsiooni näidustused vaieldavad. Üldiselt arvatakse, et osteolüütiliste kollete murrurisk on osteoblastiliste kollete omast suurem. Patoloogilise murru riski hinnatakse suuremaks suurema koormuse all olevates piirkondades – reieluu proksimaalses või õlavarreluu diafüüsias (26).

Harrington (27) on määranud neli riskitegurit, mille puhul metastaatilise luukolde profülaktiline stabilisatsioon on näidustatud:

- lüütiline kolle endostaalse resorptsiooniga enam kui ½ ulatuses kortikaalsest paksusest;
- proksimaalse reieluu lüütiline kolle läbimõõduga > 2,5 cm;
- reieluu väikse pöörle piirkonna lagunemisega kolle;
- kiiritusravile allumatu valu.

Pikkade toruluude patoloogilise murru riski hindamiseks on kasutatud ka Mirelsi skoori, millega hinnatakse murru tõenäosust nelja radioloogilise ja kliinilise riskiteguri alusel (vt tabel 2 ja 3).

Ühtki murruriski hindamise meetoditest ei saa pidada rangelt soovitatavaks, küll aga võivad need ravitaktika valikul abiks olla. Lihtsaimaks peetakse põhimõtet, et

**Tabel 2.** Mirelsi skoor pikkade toruluude patoloogilise murru riski hindamiseks (28). Skoor arvutatakse haigustunnuste väljendusastmete summana

Skoor	Kahjustuse paiknemine	Kahjustuse suurus	Kahjustuse iseloom	Valu
1	Ülajäse	< 1/3 luu läbimõõdust	Osteoblastiline segatüüpi	Vähene
2	Alajäse	1/3–2/3 luu läbimõõdust	Segatüüpi	Mõõdukas
3	Peritrohanteerne reieluu	> 2/3 luu läbimõõdust	Lüütiline	Tekib koormamisel

**Tabel 3.** Ravisoovitused ähvardava patoloogilise murru raviks vastavalt Mirelsi skoori väärtusele (28)

Skoor	Hinnanguline murrurisk	Ravisoovitus
≥ 9	≥ 33%	Profülaktiline stabilisatsioon
8	15%	Stabiliseerimisvajaduse kaalumine
≤ 7	< 15%	Konservatiivne, sümptomaatiline ravi

Tabel 4. Katagiri skoor (29)

Prognostiline tegur	Skoor	
<b>Algkolle</b>		
• Kiire kasvuga	Maksarakuline vähk, maovähk, kopsuvähk	3
• Aeglase kasvuga	Rinnavähk, eesnäärmevähk, hulgimüeloom, lümfoom, kilpnäärmevähk	0
• Keskmise kasvukiirusega	Teised vähi- ja sarkoomitüübid	2
<b>Vistseraalsed või ajumetastaasid</b>		2
<b>Üldseisund ECOGi skaalal 3–4*</b>		1
<b>Eelnev keemiaravi</b>		1
<b>Luustiku hulgimetastaasid</b>		1

\* Eastern Cooperative Oncology Group'i (ECOG) skaala patsiendi üldseisundi määramiseks 0-st 5-ni, kus 0 tähistab aktiivset elujulist isikut ning 5 surmaga lõppenud seisundit

Tabel 5. Ennustatav elulemus Katagiri skoori järgi (modifitseeritud Katagiri jt järgi (29))

Katagiri skoor	Eeldatav elulemus		
	6 kuud	12 kuud	24 kuud
0...2	98%	89%	75%
3...5	71%	49%	28%
6...8	31%	11%	2%

stabiliseerimist vajab raskust kandva luustiku kolle, mis põhjustab mehaanilist valu, iseäranis koormusel (3).

Operatsiooninäidustuse hindamisel on olulisel kohal ka patsiendi prognoos: ilmselt ei vaja profülaktilist stabiliseerimist murruohtlik luukolle lühema kui 2kuulise oodatava elulemusega patsiendil. Ennetava stabilisatsiooni vajadus on seda suurem, mida pikem on oodatav elulemus ning mida vähem tundlik on kasvaja kiiritus-, keemia- ja hormoonravi suhtes. Nii näiteks on kirurgilise ravi näidustus tugevam neeruvähi puhul, mis on teiste raviviiside suhtes resistentsem, samas kui müeloom ja lümfoom on kiiritusravi suhtes tundlikud (17). On esitatud ka seisukohti, et luustikukolded profülaktilist stabiliseerimist ei vaja (8).

Luukolde profülaktiline stabiliseerimine peaks üldjoontes järgima samu samme kui patoloogilise murru fikseerimine. Need etapid peaksid olema esmalt tuumori eemaldamine ning alles seejärel rekonstruktsioon. Otsus, kas kasvaja eemaldada koldesiseselt või teha luusegmendi laialdane resektsioon, sõltub luukao ulatusest ja liigete lähedusest. Üldiselt on MLH korral pehmekeoline haaratus väiksem kui primaarsetel luukasvajatel ning metastaaside resektsioon ei vaja üldjuhul ümbritsevate pehmete kudede *en bloc* eemaldamist. Tehtav rekonstruktsioon

peab tagama kohese stabiilsuse. Operatsioonijärgset kiiritusravi tuleks rutiinselt soovitada kõikidele patsientidele, et peatada haiguse progresseerumine (3).

## METASTAATILISE LUUHAIGUSEGA PATSIENTIDE PROGNOOS

Enamasti kuulutab patoloogiline murd kasvaja haiguse lõppjärku: pool patoloogilise murru või parapleegia tõttu opereeritud patsientidest sureb järgneva poole aasta jooksul (8). Ravivalikute tegemisel luumetastaasidega patsientidel ei tohi lähtuda ainult valu ja neuroloogilise leiu ulatusest, vaid ka kasvaja tundlikkusest keemia- ja/või kiiritusravi suhtes, luudestruktsiooni määrast ning oodatavast elulemusest. Väga lühikese oodatava elulemusega patsiente tuleb ilmselt pigem ravida väheinvasiivselt, samas kui pikk oodatav elulemus eeldab agressiivset kirurgilist sekkumist (29).

Skandinaavia luumetastaaside registri andmetel on ühe aasta elulemuse iseseisvad negatiivsed prognostilised tegurid patoloogiline murd, vistseraalsed metastaasid, hemoglobiinisaldus < 7 mmol/l (113 g/l) ja kopsuvähk algkoldena; positiivse ennustuväärtusega on põhihaigusena hulgimüeloom. Arvesse tasub võtta ka teisi palliatiivrais teada-tuntud kliinilisi tunnuseid nagu kaalukaotus, funktsionaalne seisund ja opiaatide kasutamine, mis võivad aidata tuvastada patsiente, kellel on risk esimeste operatsioonijärgsete kuude jooksul surra (8).

Primaarkolde kasvu kiiruse, vistseraalsete metastaaside olemasolu ja luumetastaaside arvu, patsiendi üldseisundi ning eelnenud keemiaravi alusel on võimalik ennustada patsiendi prognoosi (Katagiri skoor, vt tabel 4 ja 5) (29). Katagiri skoor võib olla abiks ka patoloogilise murru või epiduraalkompressiooniga patsientide optimaalse raviplaani koostamisel (29).

## VÖTMESÕNUMID

1. Luustikumetastaasid põhjustavad harva patsientide surma, ent halvendavad oluliselt elukvaliteeti.
2. Ei tohi eeldada, et lüütiline kolle luustikus, iseäranis üksik lüütiline kolle, on metastaas. Valu ja muutused röntgeni-ülesvõttel peavad tekitama kahtluse luu kasvajalise protsessi ja/või ähvardava murru suhtes.
3. Luumetastaasist põhjustatud valu ravis tuleks järgida analgeetilist treppi (NSAID

→ nõrk opioid → tugev opioid). Iseloomulikud läbilöögivalud vajavad ravi plaanimisel eraldi tähelepanu. Valuravis kombineeritakse analgeetikume parema toime saamiseks väliskiiritusravi, bisfosfonaatide või denosumaabi ja valitud juhtudel radioisotoopraviga. Väliskiiritusravis piisab tihti valu leevendava toime saamiseks ühest kuni kümnest kiirituskorrast.

4. Mehaanilist, iseäranis koormusel esinevat valu põhjustav raskust kandva luustiku kolle vajab profülaktilist stabiliseerimist.
5. Patoloogilise murru fikseerimisega ei ole kiire: täpsustavate uuringute tegemise ja kirurgilise ravi kavandamise ajaks piisab lahastamisest või skelettekstensioonist.
6. Patoloogilise murru fiksatsioon peab olema piisavalt stabiilne, et lubada kohest koormust ja tagada stabiilsus kogu patsiendi oodatava eluea kestel. Metastaatilise patoloogilise murru konsolideerumine on vähetõenäoline.
7. Stabiliseeritud metastaasikolle luustikus vajab operatsiooni järel kiiritusravi.
8. Metastaatilise luuhaiguse ravi peab toimuma multidistsiplinaarse meeskonna osalusel.

#### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses esitatud materjali avaldamisega.

#### SUMMARY

#### How to treat long bone metastases?

Marju Raukas<sup>1</sup>, Mari Kanger<sup>2</sup>

Bone metastases have long been considered the end-stage of cancer. However, the prognosis is improving. Bone metastases rarely cause death but, due to bone pain, pathologic fractures, functional impairment and hypercalcaemia, they are a significant source of morbidity. Treatment is determined by the patient's prognosis: short anticipated life expectancy warrants palliative therapy: mostly pain relief and radiation; more radical treatment should be undertaken in patients with a better prognosis: namely, resection and/or reconstruction of the lesion together with adjuvant radiotherapy. In certain cases, impending pathologic fractures should be stabilized. Treatment is to be managed by a

team of specialists, including radiologists, pathologists, both medical and radiation oncologists, orthopaedic surgeons, and pain management specialists. The art of treating patients with metastatic bone disease lies in finding the best palliation with minimal side effects.

#### KIRJANDUS/REFERENCES

1. Biermann JS, Holt GE, Lewis VO, et al. Metastatic bone disease: diagnosis, evaluation, and treatment (instructional course lecture). *J Bone Joint Surg Am* 2009;91A:1518–30.
2. Adler CP. Pathologic bone fractures: definition and classification. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1989;479–86.
3. Ashford RU, Linus Benjamin L, Pendlebury S, et al. The modern surgical and non-surgical management of appendicular skeletal metastases. *Orthopaedics and Trauma* 2012;26:184–99.
4. Ashford RU, Pendlebury S, Stalley PD. Management of metastatic disease of the appendicular skeleton. *Curr Orthopaed* 2006;20:299–315.
5. Mangham DC, Tyrrell PNM, Cool WP. The surgical pathology of skeletal metastases. *Diagn Histopathol* 2009;15:444–53.
6. Wiesel MD, Sam W. Operative techniques in orthopaedic surgery. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
7. Tillmann RM. Metastatic tumours of bone. *Surgery* 2006;24:397–401.
8. Bauer HCF. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87B:608–17.
9. Aashish DB, Schuler JC, Boakye M, et al. Current and emerging concepts in non-invasive and minimally invasive management of spine metastasis. *Cancer Treat Rev* 2013;39:142–52.
10. Sumathi VP, Jeys L, Legdeur N. Metastatic tumours of bone. *Surgery* 2012;30:80–5.
11. Rajarubendra N, Bolton D, Lawrentschuk N. Diagnosis of bone metastases in urological malignancies—an update. *Urology* 2010;76:782–90.
12. Dürr HR, Müller PE, Lenz T, et al. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop* 2002;396:191–6.
13. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone* 2011;49:71–6.
14. Damron TA. Orthopaedic surgery essentials: oncology and basic science. Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
15. Tillmann RM. Metastatic bone disease: a guide to good practice. London: British Orthopaedic Association and the British Orthopaedic Oncology Society; 2001.
16. Bickels J, Dadia S, Lidar Z. Surgical management of metastatic bone disease (current concepts review). *J Bone Joint Surg Am* 2009;91A:1503–16.
17. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orth Scand Suppl* 2001;72:1–29.
18. Rougraf BT, Kniesl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg* 1993;75A:1276–81.
19. Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases: the role of the orthopaedic and spinal surgeon. *Surg Oncol* 2012;21:216–22.
20. Diel IJ. What do patients with metastatic bone pain need? *Eur J Cancer Suppl* 2006;4:1–3.
21. Mantyh P. The science behind metastatic bone pain. *Eur J Cancer Suppl* 2006;4:4–8.
22. Lutz S, Berk L, Chung E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;79:965–76.
23. Aubert PM, O'Donnell RJ. Palliative care in orthopaedic surgical oncology. *Surg Oncol* 2007;16:311–30.
24. Lutz S, Chow E. A review of recently published radiotherapy treatment guidelines for bone metastases: Contrasts or convergence? *J Bone Oncol* 2012;1:18–23.
25. Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007;110:1860–7.
26. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg* 2001;83B:471–81.
27. Harrington KD. Orthopaedic management of metastatic bone disease. St. Louis: Mosby; 1988:7.
28. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249:256–64.
29. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, et al. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87B:698–703.

<sup>1</sup> Surgery Clinic of East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia;  
<sup>2</sup> Haematology and Oncology Clinic of North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Marju Raukas [marju.raukas@itk.ee](mailto:marju.raukas@itk.ee)

Keywords: bone metastases, diagnostics, pathological fracture, palliative care