


# Nowotwory układu ruchu oraz zespoły paranowotworowe

Dr n. med. Maciej Lewicki

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych –  
Reumatologii

Akademia Śląska w Katowicach





# Nowotwory stawów i struktur okołostawowych

- Nowotwory łagodne
  - ❖ włókniak pochewek ścięgnistych
  - ❖ tłuszczak drzewiasty
  - ❖ chrzęstaniaki
  - ❖ chrzęstniakowatość maziówkowa
  - ❖ naczyniaki krwionośne stawów
- Nowotwory złośliwe
  - ❖ mięsak maziówkowy

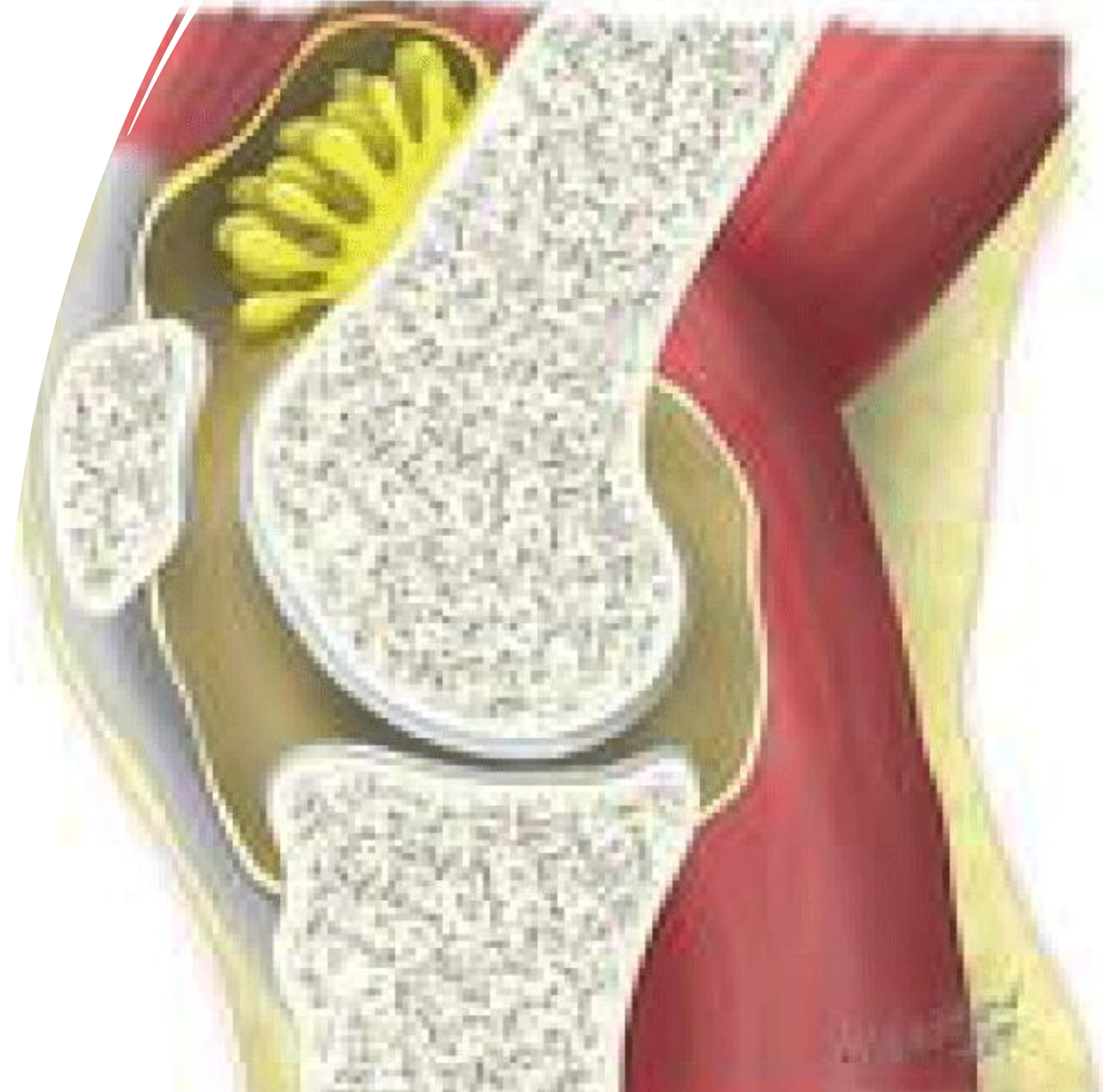
# Włókniak pochewek ścięgnistych

- Fibroma of the tendon sheath
- Wieloguzkowy rozrost fibroblastyczny
- Może się rozwijać z: torebek stawowych, ścięgien, pochewek ścięgien
- Dotyczy głównie palców rąk (70%)
- Najczęściej w 4 dekadzie życia (2-5) i częściej u mężczyzn – 3:1
- Rozwija się jako niebolesne, wolno rosnące zgrubienie
- Różnicowanie – guz olbrzymiokomórkowy powięzi
- Leczenie - chirurgiczne

# Tłuszczak drzewiasty (rozgałęziony)

---

- Lipoma arborescens
- Najczęściej w stawie kolanowym, pod rzepką
- Objawy: bóle stawu, wysięki
- Chorują częściej mężczyźni
- Powoduje szybsze powstanie zmian zwyrodnieniowych
- Leczenie chirurgiczne



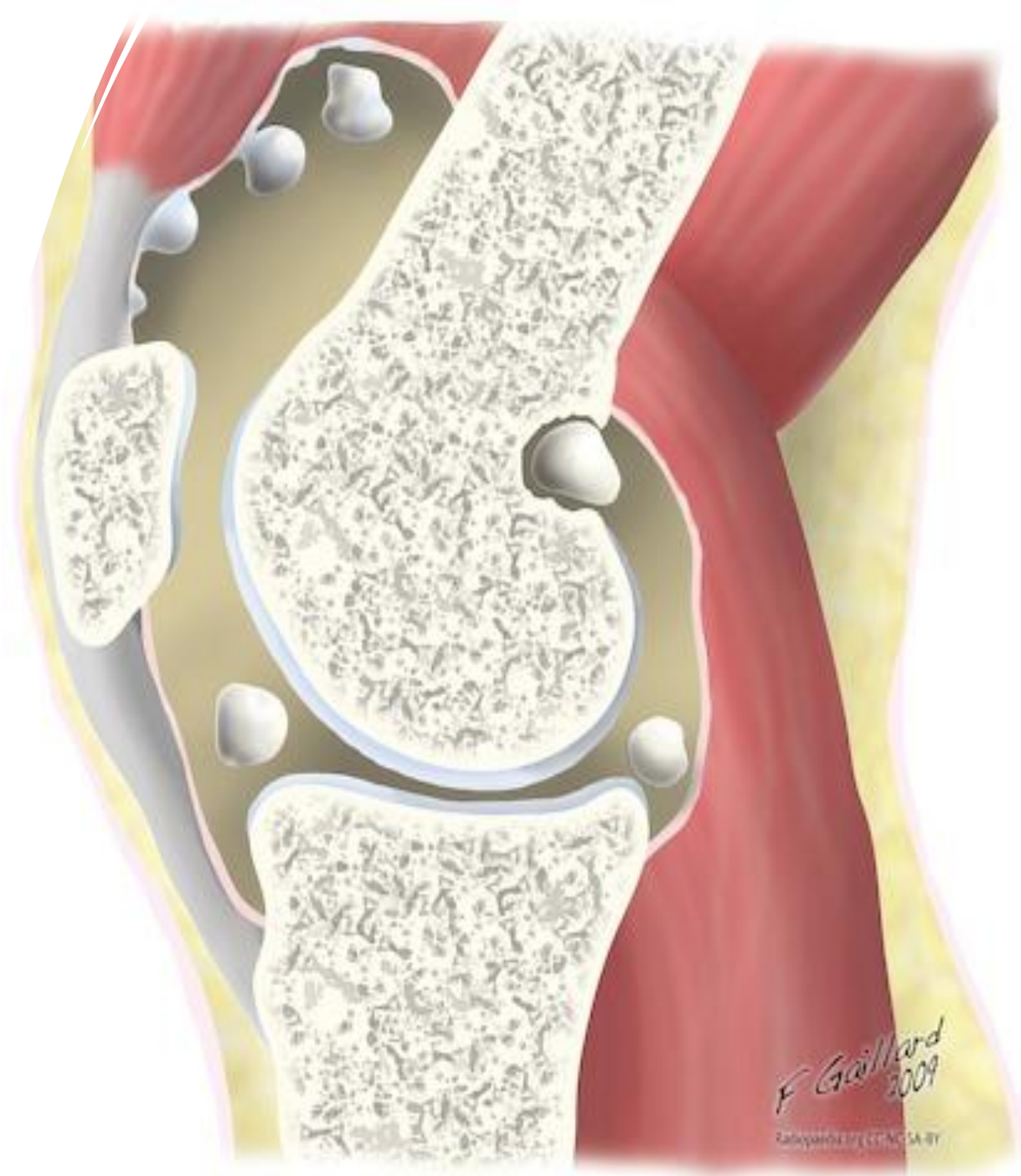
# Chrzęstniaki

- Mogą występować wewnątrzstawowo lub wokółstawowo
- Wewnątrzstawowe najczęściej występują w stawach kolanowych i mogą ulegać zwapnieniu
- Wokółstawowe najczęściej występują na rękach lub stopach oraz w pobliżu stawu skroniowo-żuchwowego
- Leczenie chirurgiczne

# Chrzęstniakowatość maziówkowa

---

- Primary synovial chondromatosis (Reichel syndrome lub Reichel-Jones-Henderson syndrome)
- W błonie maziowej występują liczne guzki chrzęstne
- W jamie stawowej występują wolne ciała o budowie chrzęstnej
- Najczęściej rozwija się w dużych stawach (kolana – 70%, biodro – 20%)
- Występuje najczęściej w 4 lub 5 dekadzie życia
- Częściej występuje u mężczyzn (2:1 – 4:1)
- Objawy: ból, obrzęk stawu, ograniczenie ruchomości
- Leczenie chirurgiczne



# Naczyniaki krwionośne stawów

---

Występują prawie wyłącznie u dzieci i młodych dorosłych

---

Są bardzo rzadkie – opisy ok. 200 przypadków

---

Najczęściej dotyczą stawu kolanowego

---

Objawiają się bólem i krwawieniem do stawu; czasem stwierdza się je jako miękkie masy wokół stawu

---

Wyróżnia się – naczyniaki włósniczkowe, jamiste i tętniczo-żylne

---

Leczenie chirurgiczne

---

# Nowotwory złośliwe

---

- Mięsak maziówkowy (synovial sarcoma) – mięsak tkanek miękkich (MTM)
- Stanowi od 5-10% wszystkich MTM
- Wbrew przyjętej nazwie nigdy nie udało się udowodnić, że nowotwór ten różnicuje się w kierunku tkanek synowialnych, dlatego guz ten zalicza się do mięsaków o nieokreślonym kierunku różnicowania
- Charakteryzuje się występowaniem specyficznego zaburzenia genetycznego w komórkach, które stwierdza się w ok. 90% przypadków - translokacji pomiędzy chromosomem X i 18
- Guz może być związany ze ścięgnami lub pochewkami ścięgien, czasem makroskopowo z torebką stawową
- Występuje najczęściej u osób młodych ze średnią wieku zachorowania 39 lat, częściej u mężczyzn
- Najczęstsza lokalizacja dotyczy kończyny dolnej w okolicy dużych stawów np. kolanowego lub stawów stopy

# Mięsak maziówkowy (synovial sarcoma)

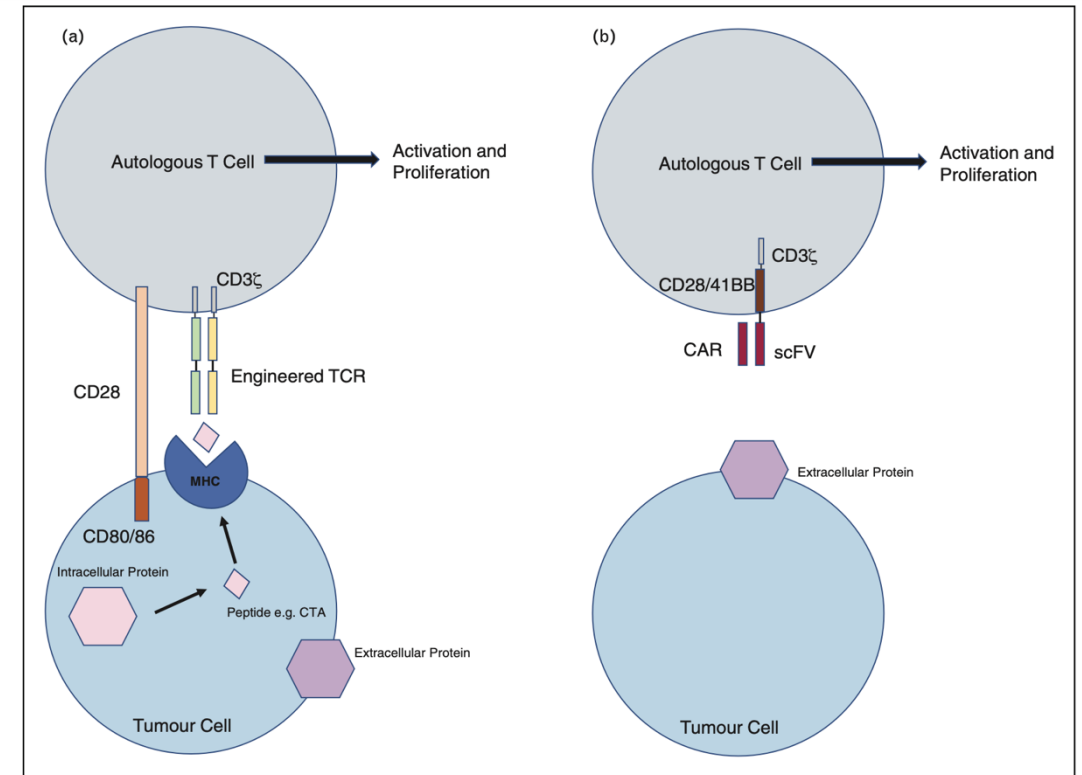
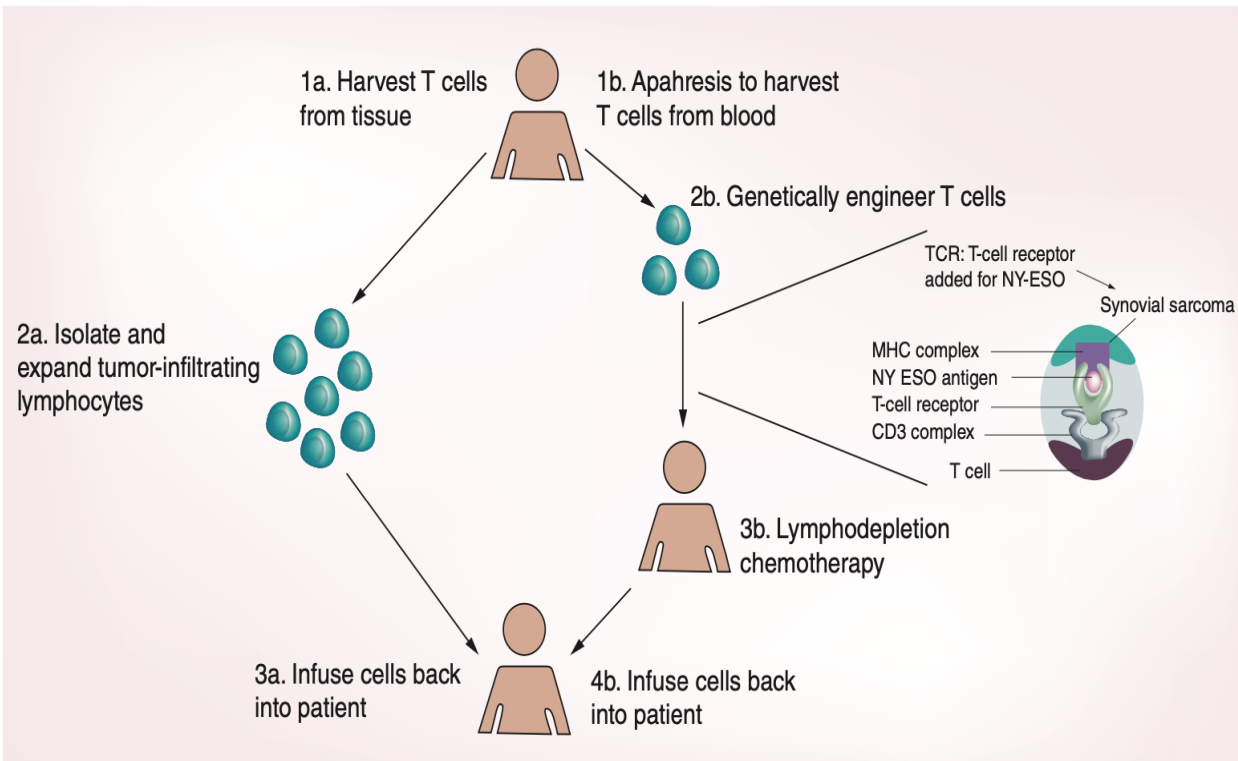
---

- Przebieg kliniczny tego nowotworu jest agresywny od pewnego etapu choroby, ale często stwierdza się kilkuletni wywiad istniejącego wcześniej guza, który mógł być tkliwy lub bolesny przy dotyku
- Rozsiew choroby występuje najczęściej w ciągu 2 lat po zakończeniu leczenia, choć nierzadko obserwowane są późne nawroty nawet po 20 latach, co jest charakterystyczną cechą tego typu MTM
- Odsetek występowania przerzutów odległych jest duży i wynosi około 40%
- Przerzuty w większości przypadków występują do płuc, ale stosunkowo częstsze (w porównaniu z innymi typami mięsaków) są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (5-20%) i kości (około 10%)
- Podawane wcześniej niskie odsetki przeżyć (10-letnie w granicach 30-50%) ulegają w ostatnim czasie zmianie w związku z wprowadzeniem zasad leczenia skojarzonego z radioterapią (+/- chemioterapią) okołoperacyjną
- Podstawowymi chemioterapeutykami stosowanymi w leczeniu chorych na zaawansowane MTM są doksorubicyna i ifosfamid
- Sarcoma synoviale należy do grupy MTM o wysokim odsetku odpowiedzi na chemioterapię (>70% odpowiedzi na ifosfamid w wysokich dawkach w protokołach z MTM w stopniu zaawansowania M1)
- W przypadku nieoperacyjnych przerzutów mediana długości przeżycia chorych na MTM zwykle nie przekracza 12 miesięcy i jest znacznie krótsza w przypadku kolejnych linii terapii po progresji na pierwszej linii leczenia systemowego (mediana 6–8 miesięcy)

# Perspektywy leczenia mięsaka maziówkowego

Table 1. Tumor-associated antigens in synovial sarcoma.

	Antigen	Function	Frequency in synovial sarcoma (%)	Ref.
Cancer-testis antigens	NY-ESO-1	Spermatogenesis	70–80	[15]
	PRAME	Inhibits retinoic acid receptor signaling	100	[16]
Fusion protein	SYT-SSX	Cell growth, proliferation, epithelial–mesenchymal transition	>95	[17]



**FIGURE 1.** (a) T-cell receptor-transduced T cell. The high affinity T-cell receptor can recognize a specific intracellular peptide presented on cell surface histocompatibility complex molecules. (b) Chimeric antigen receptor T cell. Chimeric antigen receptors comprise an antigen-binding, extracellular domain coupled to the intracellular signaling CD3ζ domain of a T-cell receptor, in addition to costimulatory receptors. They can recognize extracellular proteins only and are thus independent of HLA type.

# Wtórne nowotwory stawów

- Naciekanie stawów w przebiegu mięsaków kości
- Przerzuty nowotworów nabłonkowych - rak płuca, piersi, żołądka
- Nacieki w stawach lub okostnej w pobliżu stawów – białaczki, głównie u dzieci

# Nowotwory kości wytwarzające kość

- Łagodne
  - Kostniak
  - Kostniak kostninowy
  - Kostniak zarodkowy
- Złośliwe
  - Kostniakomięsak

# Kostniak kostninowy (osteoid osteoma-00)

---

- Łagodny, mały guz nowotworowy –  $\leq 1$  cm
- Jest trzecim co do częstości łagodnym nowotworem szkieletu
- M:K – 2:1; najczęściej w okresie późnodziecięco-młodzieńczym
- Może być zlokalizowany w każdej kości – najczęściej w kościach długich, w tym w paliczkach; kość udowa 27%, piszczelowa 22%, 10% trzony kręgów
- Cechą charakterystyczną jest dobrze odgraniczone ognisko lityczne otoczone przez obwódkę sklerotyczną – obszar reaktywnego tworzenia kości – widoczne w klasycznym RTG
- W obrębie trzonu kości długich zmianie towarzyszy wyraźny przerost warstwy zbitej kości, który przesłania ognisko nowotworu, tzw. nidus

# Kostniak kostninowy (osteoid osteoma-00)

---

- Trzy typy w zależności od miejsca rozwoju:
  - ❖ Typ klasyczny – kość zbita (najczęstszy)
  - ❖ Typ o charakterze kości gąbczastej
  - ❖ Typ podokostnowy

Obraz RTG  
zmiany OO

---



# Kostniak kostninowy – objawy i leczenie

- Objawem OO jest ból, który nasila się po wysiłku, a nie występuje w spoczynku
- Często ból występuje w nocy i zmusza chorego do chodzenia
- Bóle zmniejszają się po zastosowaniu NLPZ
- Kostniami umiejscowione w pobliżu stawów mogą powodować zaburzenia ruchomości, obrzęk, tkliwość lub zaniki mięśniowe
- Lokalizacja w trzonach kręgów może prowadzić do bolesnego skrzywienia i objawów ucisku na korzenie nerwowe
- Leczenie: obserwacja; chirurgiczne; przezskórna ablacja prądem o częstotliwości radiowej pod kontrolą TK (RFA) – wytworzenie temperatury w tkance poddanej ablacji 90 st. C przez 5-6 min za pomocą elektrody umieszczonej w miejscu chorobowo zmienionym (nidus)

# Leczenie OO chirurgia vs RFA

- Wskaźnik powodzenia resekcji chirurgicznej wynosi od 88% do 100%, ale ma kilka istotnych wad
  1. Po pierwsze, dla chirurga ortopedy może być trudno określić dokładną lokalizację zmiany i dokładną ilość kości do wycięcia
  2. Po drugie, aby mieć pewność, że zmiana zostanie w całości usunięta (nidus), należy wyciąć znaczną objętość kości, co może prowadzić do jej kości i w konsekwencji konieczności wykonania przeszczepów kości, wewnętrznego unieruchomienia i pooperacyjnego unieruchomienia, aby zapobiec kolejnym złamaniom
  3. Wskaźnik nawrotów w resekcji chirurgicznej pozostaje duży - od 4,5% do 25% z powodu niepełnego wycięcia zmiany
- Ablacja przezskórna jest uważana za bezpieczne i niskokosztowe leczenie, o doskonałej długoterminowej skuteczności
  1. Zmniejszenia koszty hospitalizacji i czas jej trwania w porównaniu z technikami chirurgicznymi
  2. Jej skuteczność sięga 100%, a wskaźnik nawrotów wynosi około 5%; możliwe powikłania pozabiegowe obejmują: oparzenie skóry, krwiak w mięśniu, zakażenie, uszkodzenie nerwów

# Kostniak zarodkowy (osteoblastoma – OB)

- Jest nowotworem zbliżonym do kostniaka kostninowego (OO) o pośredniej złośliwości
- Występuje rzadziej niż OO i osiąga większe rozmiary - >2 cm
- Wiek występowania 20—30 lat, częściej u mężczyzn 2-3:1
- Najczęściej lokalizuje się w kręgosłupie – nasady łuków (kręgi szyjne 9-39%), kości krzyżowej (17%), rzadko kości długie
- Dobrze odgraniczone ognisko z rąbkiem sklerotycznym
- Jest opisana postać agresywna, która daje wznowy miejscowe i może ulec przemianie w osteosarcoma
- Słabsza odpowiedź na NLPZ
- Leczenie: chirurgiczne

# Obraz RTG zmiany OB

---



# Różnice pomiędzy OO i OB

---

Osteoid osteoma vs. Osteoblastoma		
	Osteoid Osteoma	Osteoblastoma
Incidence	10% of benign tumors	3% of benign tumors
Size	< 2 cm (typically <1.5cm)	> 2 cm (average, 3.5 - 4.0 cm)
Site	> 50 % in long bone diaphysis	> 35% in posterior elements of the spine
Location	Proximal femur > tibia diaphysis > spine	Vetebral column > proximal humerus > hip
Natural history	Self-limited	Progressive
Histology	Benign appearance. No growth potential. Central nidus composed of more organized osteoid and lined by osteoblasts.	Benign appearance. Localized growth, with aggressive potential. Central lesion less organized, with greater vascularity.
Symptoms	Nocturnal pain, relieved by NSAIDS	Dull ache which is less likely to be relieved by NSAIDS (partial response). >50% of spine tumors have neurologic symptoms.
Management of Spine Lesions	Nonsurgical management is indicated as first-line treatment.	Surgery is always indicated as they do not respond to nonsurgical treatment.

# Nowotwory złośliwe kości

## Mięsaki kości

- wrzecionowatokomórkowe
- drobnokomórkowe

# Mięsaki kości - wrzecinowatokomórkowe

---

- Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mazenchymalnego
- Stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych
- Najczęściej występuje kostniakomięsak (osteosarcoma)
- Chrzęstniakomięsak (chondrosarcoma) – II co do częstości po kostniakomięsaku
- Pozostałe tj. włókniakomięsak, niezróżnicowany mięsak polimorficzny – jeszcze rzadsze

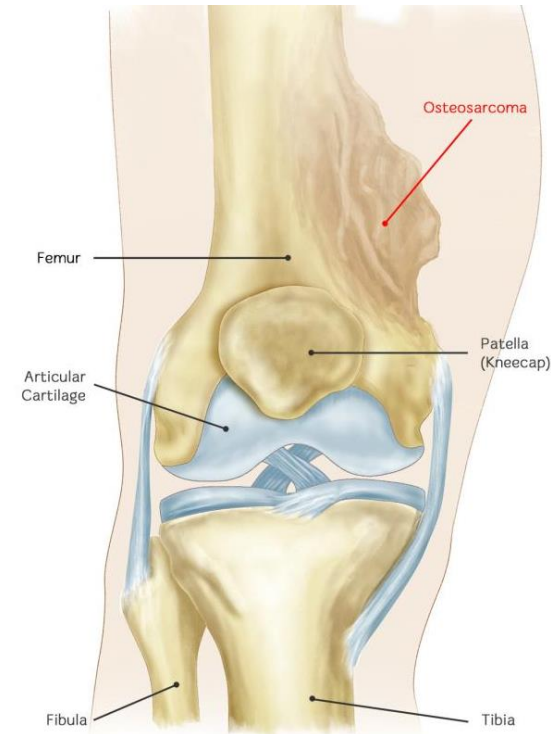
# Kostniakomięsak

---

- W Polsce u około 60-100 osób rocznie (2-3 na 1 000 000), jest częstszy u mężczyzn – 1,4 :1 oraz u osób młodych (80% zachorowań w 2. i 3. dekadzie i około 20% zachorowań na przełomie 6. i 7. dekady życia)
- U osób starszych występuje najczęściej wtórnie do innych stanów chorobowych tj. choroba Pageta, dysplazja włóknista, po radioterapii
- Lokalizuje się najczęściej w przynasadach kości długich — głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego — ok. 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej

# Kostniakomięsak

---



Osteosarcoma in a cut

# Chrzęstniakomięsak

---

- Chrzęstniakomięsak częściej występuje u dorosłym lub starszym wieku.
- Wyróżnia się jego kilka typów histologicznych:
  - ❑ Chrzęstniakomięsak centralny najczęściej dotyczy chorych w wieku 40–50 lat
  - ❑ Chrzęstniakomięsak jasnokomórkowy najczęściej w wieku 25–50 lat
  - ❑ Chrzęstniakomięsak mezenchymalny najczęściej od 10 do 40 roku życia
  - ❑ Chrzęstniakomięsak odróżnicowany najczęściej od 30 do 60 roku życia
  - ❑ Chrzęstniakomięsak powierzchniowy najczęściej od 30 do 40 roku życia
  - ❑ Chrzęstniakomięsak przykostny nie wykazują podobnego wzrostu zachorowań w żadnej dekadzie życia

# Typy histologiczne chrzęstniakomięśaka

---

**Tabela 1. Typy histologiczne chrzęstniakomięśaka**

<b>Typ nowotworu</b>	<b>Najczęstsza lokalizacja</b>
chrzęstniakomięśak centralny ( <i>chondrosarcoma centrale</i> )	jama szpikowa kości długich (proksymalny odcinek kości ramieniowej, w obu odcinkach kości udowej i piszczelowej); w połowie przypadków zmiana rozwija się na podłożu wcześniej istniejących zmian chrzęstnych – chrzęstniak śródkostny
chrzęstniakomięśak powierzchowny ( <i>chondrosarcoma periphericum</i> )	wyrasta z powierzchni kości w obręb otaczających tkanek i najczęściej zajmuje kości miednicy i proksymalną część kości udowej
chrzęstniakomięśak przykostny ( <i>chondrosarcoma juxtacorticalis</i> )	kości udowa, ramieniowa i piszczel – powolny wzrost masy guza powoduje zajęcie dużej powierzchni kości
chrzęstniakomięśak jasnokomórkowy ( <i>chondrosarcoma clarocellulare</i> )	główna i dalszy odcinek kości udowej, dalszy odcinek kości ramieniowej; rośnie powoli, ale powoduje dużą destrukcję kości
chrzęstniakomięśak mezenchymalny ( <i>chondrosarcoma mesenchymale</i> )	kości twarzy i miednicy
chrzęstniakomięśak odróżnicowany ( <i>chondrosarcoma dedifferentiatum</i> )	kości miednicy, kość udowa i ramieniowa

# Chrzęstniakomięsak

- Chrzęstniakomięsak może się rozwijać na podłożu zmiany łagodnej, takiej jak chrzestniak lub kostniakochrzestniak
- Nie każda taka łagodna zmiana przeistoczy się w postać złośliwą chrzęstniakomięsaka
- Nowotwór ten lokalizuje się przede wszystkim w bliższym odcinku kości udowej, bliższym odcinku kości ramiennej, żebrach oraz na powierzchni miednicy, ale może rozwinąć się w obrębie każdej kości
- Guz zazwyczaj rośnie powoli, a dolegliwości bólowe mogą towarzyszyć pacjentowi przez wiele miesięcy, zanim stanie się wyczuwalny
- Ze względu na względnie powolny wzrost guz staje się wyczuwalny stosunkowo późno
- Chrzęstniakomięsak daje przerzuty poprzez naczynia krwionośne najczęściej do płuc.

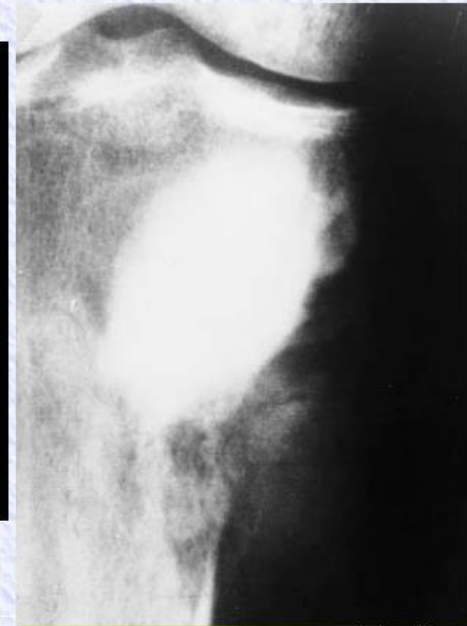
# Obraz radiologiczny chrzęstniakomięsaka

---

## 3 typy radiologiczne chrzęstniakomięsaka



Osteolityczny  
(strzałki wskazują guz)



mieszany



sklerotyczny

# Mięsaki kości - drobnokomórkowe

---

- Mięsak Ewinga – 3 pod względem pierwotnych nowotworów kości
- II pod względem występowania pierwotny złośliwy nowotwór kości w 1. i 2. dekadzie życia po kostniakomięsaku – 40-60 zachorowań rocznie, 3 przypadki na 1 000 000 (u około połowy chorych między 10. a 20. rż, dzieci poniżej 5. rż rzadko, chłopcy częściej)
- Mięsak Ewinga dotyczy najczęściej trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

# Mięsak Ewinga

---

- Guz pierwotnie wyrasta z jamy szpikowej kości
- Mięsak Ewinga należy do tzw. rodziny guzów Ewinga ma przypuszczalnie pochodzenie nerwowe i wywodzi się z pierwotnych i niezróżnicowanych komórek mezenchymy szpiku kostnego
- W większości mięsaków Ewinga stwierdza się translokację  $t(11;22)(q24;q12)$
- Powoduje ona przeniesienie genu *EWS* (*Ewing sarcoma*) zlokalizowanego pierwotnie na chromosomie 22 w pobliżu genu *FLI1* (*friend leukemia insertion*) zlokalizowanego na pierwotnie na chromosomie 11
- Fuzja genów *EWS/FLI1* powoduje ekspresję białka 68 kDa, które to białko zaangażowane jest w onkogenezę mięsaka.

# Mięsaki kości u dzieci i młodzieży

---

- Stanowią 7-8,2% wszystkich nowotworów w tej grupie wiekowej
- Najczęstszy jest mięsak kościopochodny – 56% wszystkich guzów kości u dzieci i młodzieży – ok. 40 nowych zachorowań rocznie
- Mięsak Ewinga – 34% wszystkich guzów kości u dzieci i młodzieży – ok. 25 nowych zachorowań rocznie
- Pozostałe – chrzęstniakomięsak i włókniakomięsak
- Rzadko – pierwotny chłoniak kości

Różnica pomiędzy mięsakami  
wrzecionowatokomórkowymi  
a drobnokomórkowymi

- Drobnokomórkowe nie rozwijają się wtórnie do innych stanów chorobowych oraz nie są składową nowotworów występujących rodzinie lub uwarunkowanych dziedzicznie

# Badanie przedmiotowe i podmiotowe

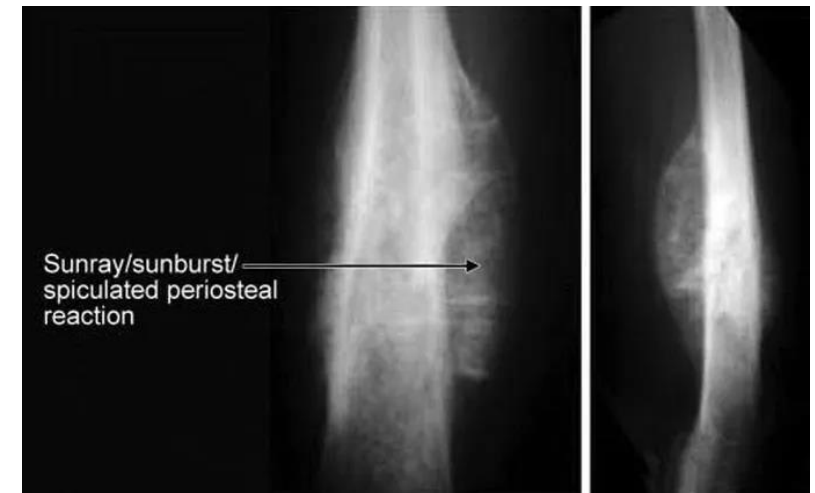
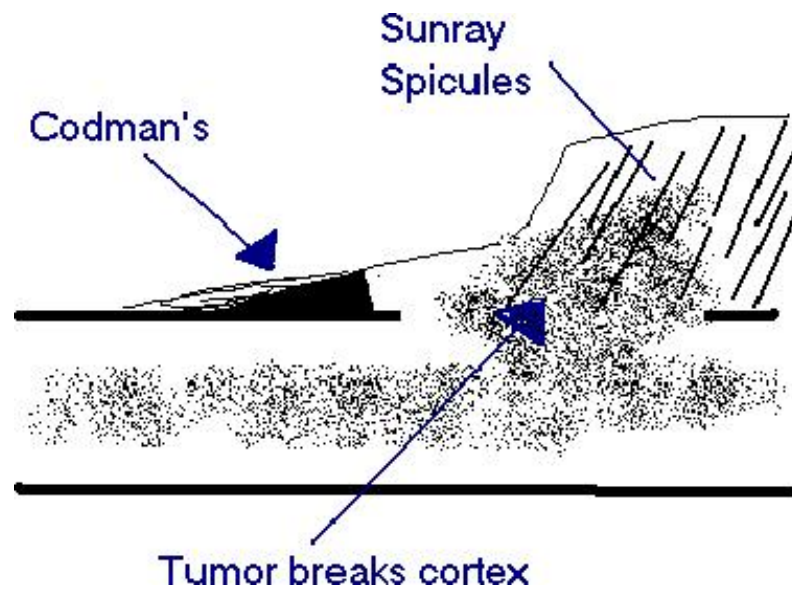
- Główny objaw – ból, silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chrzęstniakomięsaków)
- Guz i zniekształcenie obrysów kończyny
- Część chorych podaje nasilenie objawów związane z urazem – uraz zwraca uwagę na miejsce patologii, ale sam nie powoduje nowotworu
- 40% mięsaków drobnokomórkowych – maska zapalna (gorączka, objawy zapalenia)
- U 60% w chwili rozpoznania stwierdza się naciekanie tkanek miękkich

# Diagnostyka obrazowa

---

- Pierwszym i podstawowym badaniem jest przeglądowe RTG całej kości w dwóch projekcjach wraz z sąsiednim stawem (klasyczne postacie mięsaków kości dają objawy charakterystyczne dla każdego typu mięsaka).
- W grupie nowotworów drobnokomórkowych obraz RTG często są nietypowe, zwłaszcza w początkowym okresie choroby i u małych dzieci
- Nowotwór najczęściej niszczy zdrową kość przez ubytki osteolityczne lub naciekanie
- Niekiedy występują objawy nowotworzenia patologicznej tkanki uwapnionej (kostnej lub chrzęstnej) oraz złośliwe odczyny okostnowe (np. trójkąt Codmana lub spikule)
- U dzieci i młodzieży w mięsaku Ewinga są widoczne ogniska osteolizy i niekiedy współistnieją zmiany sklerotyczne
- Bardzo typowe są odczyny okostnej, które mogą przebiegać równoległe do kości (obraz „łuski cebuli”)
- Nierzadko współistnieje złamanie kości (ok. 15%)
- W zależności od rodzaju mięsaka oraz tempa wzrostu guza nacieki może przechodzić na płytkę wzrostową, a także może dochodzić do niszczenia chrząstki stawowej

# Odczyny okostnowe RTG



# Diagnostyka obrazowa

- W dalszej diagnostyce (ocena miejscowego zaawansowania nowotworu poprzez określenie rozległości zmian w tkankach miękkich i zajęcia warstwy zwartej oraz gąbczastej kości) pomocne jest badanie rezonansu magnetycznego (MR) pozwalające na wizualizację zajęcia szpiku kostnego, stawów i stosunku do struktur otaczających oraz tomografii komputerowej (TK)
- Scyntygrafia kości umożliwia wykluczenie zmian w innych częściach układu kostnego
- W ocenie zaawansowania drobnokomórkowych mięsaków pomocne może być wykonanie badania pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) łącznie z badaniem TK (PET-TK)
- Konieczne jest zawsze wykonanie badania RTG/TK klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów (przerzuty w płucach — ok. 20% chorych w chwili rozpoznania mięsaków kości)

# Patomorfologia

Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji

Istotny jest wybór miejsca pobrania materiału (oparty na ocenie chirurga i patologa dokonanej na podstawie pełnego postępowania diagnostycznego), które powinno zawierać komórki nowotworu niezmiennie martwiczo

Miejsce pobrania materiału powinno być usunięte w trakcie ostatecznego wycięcia przez jedną grupę lekarzy

W mięsakach Ewinga u dorosłych należy rozważyć pobranie szpiku kostnego do badania histopatologicznego, który u około 15% chorych zawiera komórki nowotworowe; u dzieci badanie szpiku wchodzi w skład obowiązkowych badań przed rozpoczęciem leczenia

# Zasady leczenia mięsaków kości


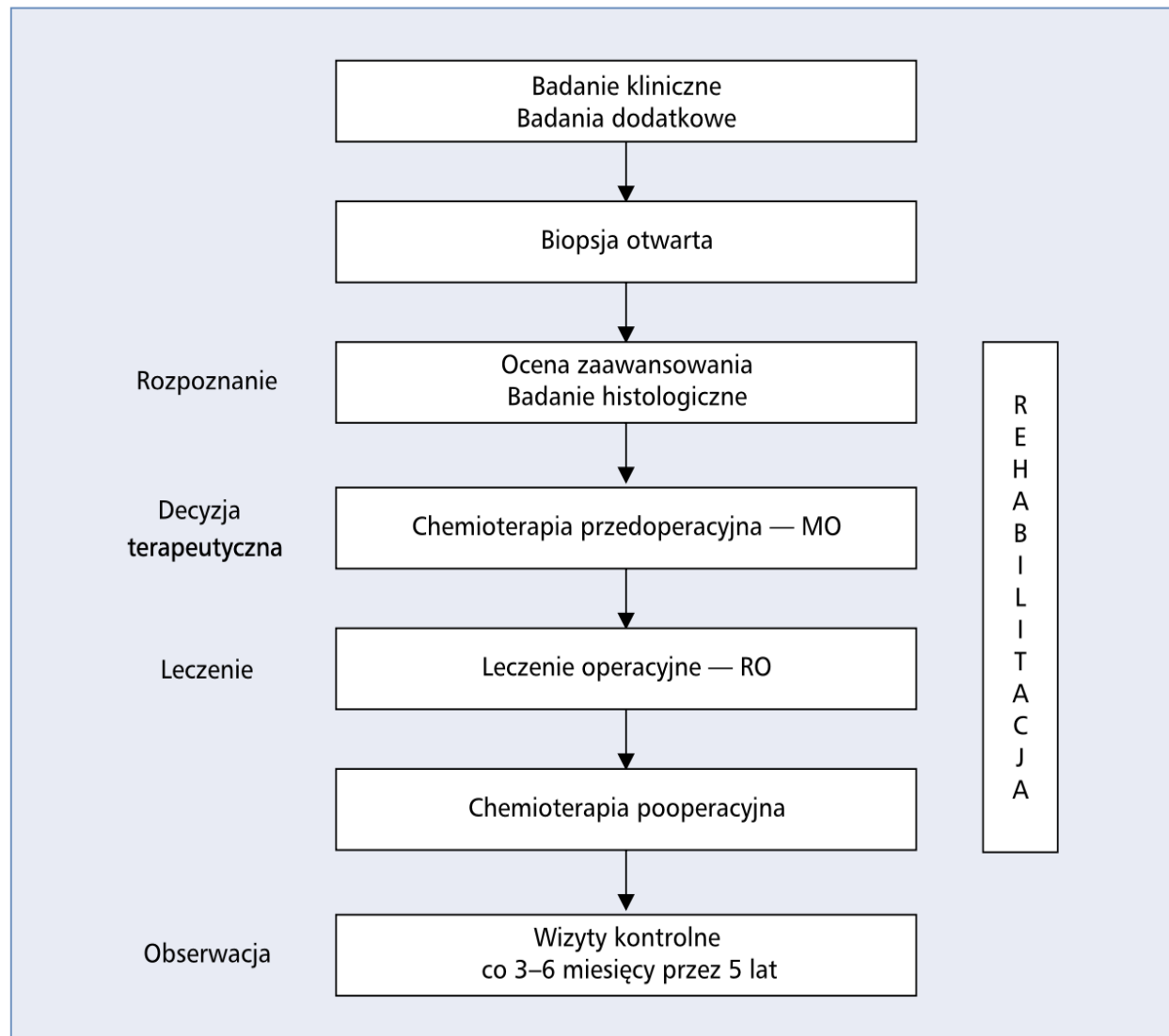


Tabela 4. Ogólne zasady leczenia poszczególnych typów mięsaków kości

	Przedoperacyjna chemioterapia	Chirurgiczne leczenie	Radioterapia	Pooperacyjna chemioterapia
Kostniakomięsaki rzadsze mięsaki wrzecionowatokomórkowe	Tak	Tak	Nie	Tak
Chrzęstniakomięsak*	Nie	Tak	Nie	Nie
Mięsak Ewinga (mięsaki drobnokomórkowe)	Tak	Tak	Tak	Tak
Guz olbrzymiokomórkowy kości	Nie**	Tak	Tak	Nie

\*Z wyłączeniem podtypu mezenchymalnego i odróżnicowanego, dla których stosuje się, odpowiednio, schematy jak w mięsakach drobnokomórkowych i mięsaku kościopochodnym;\*\*z wyjątkiem denosumabu stosowanego w celu optymalizacji resekcji

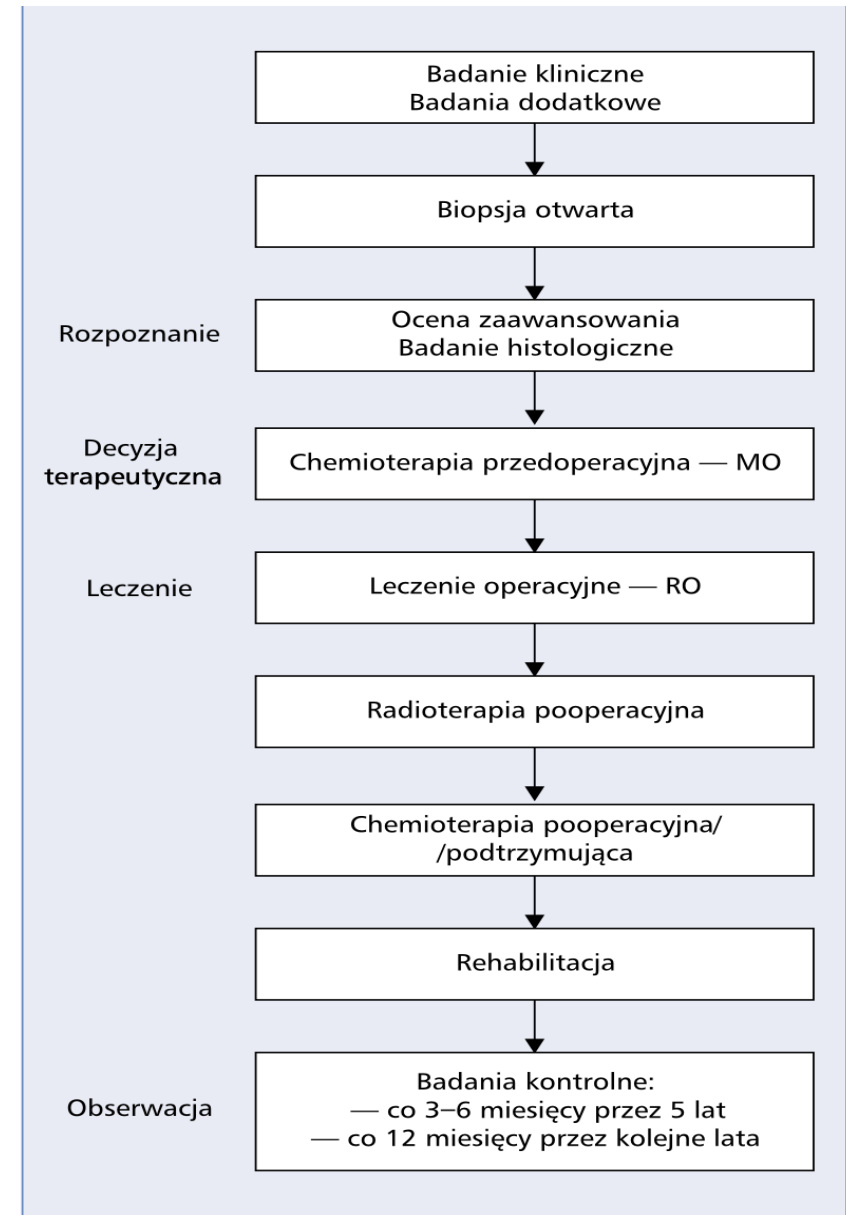
# Postępowanie w mięsakach kościopochodnych



Schemat postępowania w resekcyjnych mięsakach kościopochodnych

# Postępowanie w mięsakach drobnokomórkowych

---

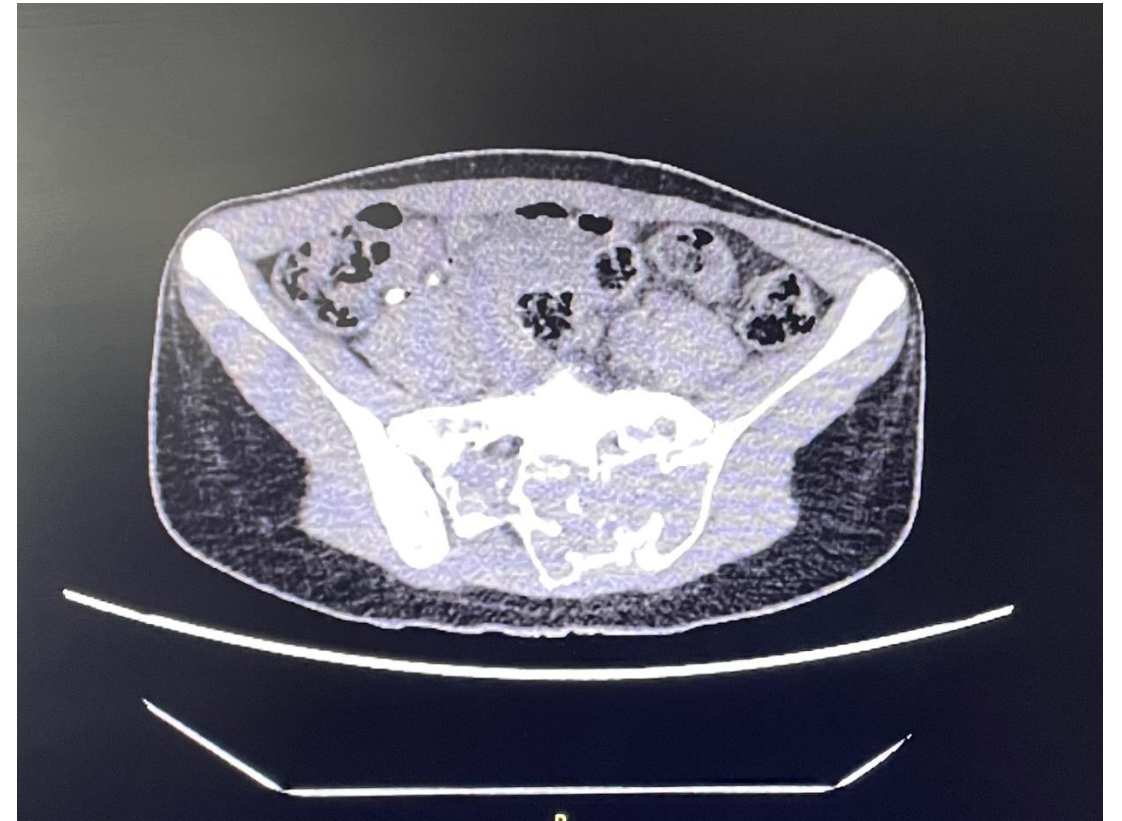
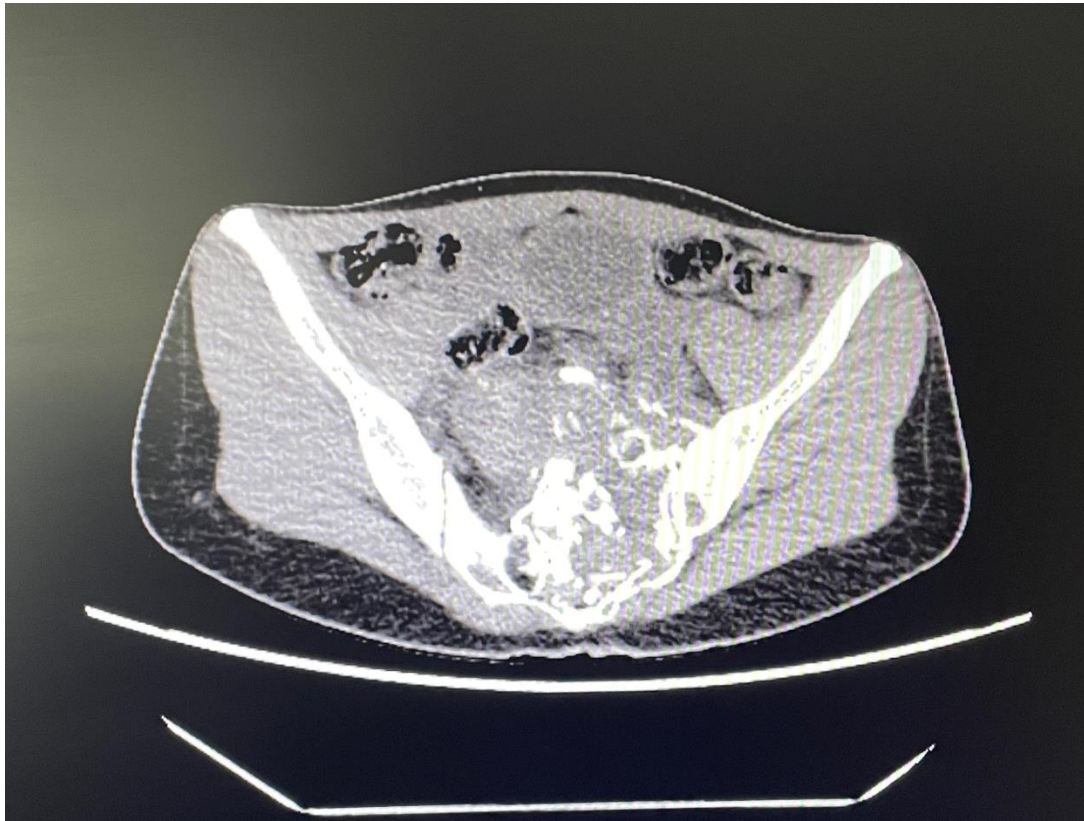


**Rycina 2.** Schemat postępowania w resekcyjnych mięsakach drobnokomórkowych kości

# Guz olbrzymiokomórkowy – GCT (dawniej osteoclastoma)

---

- Stanowi 4-5% wszystkich guzów kości, zaliczany jest do nowotworów olbrzymiokomórkowych o pośredniej agresywności – miejscowo złośliwe, rzadko przerzutujące)
- W Polsce ok. 38 nowych zachorowań na rok
- Najczęściej GCT jest uznawany za łagodny nowotwór kości, o dobrym rokowaniu, wykazujący tendencję przede wszystkim do lokalnej destrukcji i nawrotów miejscowych z częstością do 65%
- Niekiedy wykazuje skłonność do złośliwej transformacji oraz rozsiewu odległego
- Szacuje się, że mniej niż 5% nawrotowych GCT daje przerzuty do płuc, które pojawiają się średnio w ciągu 3–5 lat od diagnozy
- Wykazują one zwykle powolny wzrost i są często określane jako „łagodne depozyty”, mogące podlegać jedynie obserwacji i czasami ulegające spontanicznej regresji
- W części przypadków mogą one być bogate w komórki mięsaka o większej złośliwości, wykazywać agresywny wzrost i stanowić przyczynę zgonu
- Najczęściej występuje u osób w wieku 20-40 lat
- K:M – 1,5:1
- W 90% lokalizuje się w kościach długich (udowa, piszczelowa, promieniowa, ramienna), rzadziej zajęty jest szkielet osiowy i kości miednicy (kość krzyżowa)

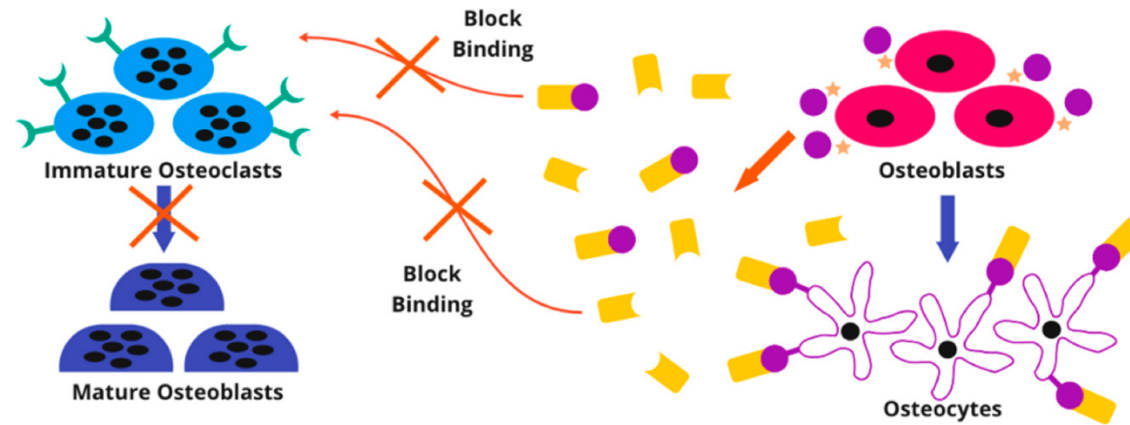


GCT kości krzyżowej

# GCT - leczenie

- Leczenie choroby niezaawansowanej polega na radykalnym zabiegu chirurgicznym poprzedzonym otwartą biopsją
- Radioterapię rozważa się przy niepewnych lub dodatnich marginesach i braku możliwości poszerzenia granic cięcia, w nieoperacyjnych nawrotach oraz jako jedyną metodę przy braku możliwości leczenia chirurgicznego z różnych przyczyn, także z powodu chorób współistniejących
- W terapii nieoperacyjnego GCT zastosowanie może mieć **denosumab** — ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy IgG2, wiążące się swoiście z ligandem receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-κB (RANK - receptor activator for nuclear factor kappa B) i zapobiegające jego interakcji z RANK
- W tym wskazaniu lek podawany jest podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie, z dodatkowymi dawkami w dniu 8. i 15. pierwszego cyklu
- W GCT nowotworowe komórki zrębowe wykazują ekspresję liganda RANK i oddziałują z podobnymi do osteoklastów komórkami olbrzymimi wykazującymi ekspresję RANK, co powoduje zaburzenie równowagi pomiędzy tworzeniem a resorpcją kości i niszczenie kości indukowane przez nowotwór
- Korzystne działanie denosumabu u pacjentów z GCT polega na istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów w wyniku jego wiązania się z ligandem RANK
- Ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, ściśle utkaną nową tkanką kostną
- Dochodzi do zahamowania choroby, następuje poprawa funkcjonowania i redukcja bólu u ponad 80% pacjentów

# Mechanizm działania denosumabu



**Figure 7.** Mechanism of action of a Denosumab, targeting RANKL. RANKL has been demonstrated to exist in a variety of forms. The most physiologically active is the transmembrane version of RANKL on osteocytes. It promotes osteoclast activity upregulation. Metalloproteinases have been demonstrated to release soluble forms of RANKL from the membrane. Denosumab suppresses osteoclastogenesis by binding to RANKL and as a result inhibiting RANKL and preventing RANKL binding to RANK. Denosumab only inhibits osteoclastogenesis, not osteoclast survival. RANKL—nuclear factor- $\kappa$ B receptor activator ligand; RANK—receptor located on osteoclasts.

# GCT - leczenie

---

- W przypadku przerzutów odległych najlepszym sposobem ich leczenia jest chirurgiczne usunięcie, które należy rozważyć u niektórych pacjentów pod warunkiem dobrej kontroli miejscowej ogniska pierwotnego
- Chemioterapia odgrywa marginalną rolę w leczeniu GCT i ogranicza się głównie do przypadków podejrzanych o transformację w agresywnego mięsaka
- Opisano pojedyncze przypadki leczenia choroby rozsianej interferonem alfa

# Barwnikowe kosmkowo- guzkowe zapalenie błony maziowej stawów

- Barwnikowe kosmkowo-guzkowe zapalenie błony maziowej (PVNS) należy do grupy guzów olbrzymiokomórkowych wywodzących się z błony maziowej pochewek ścięgnistych (TGCTs)
- Jest rzadko występującym rozrostem błony maziowej, który ma charakter miejscowo złośliwy
- Uważa się, że nowotwory te powstają poprzez nadekspresję czynnika stymulującego kolonie 1 (CSF-1)
- Dochodzi do niej wskutek translokacji chromosomu 1p13, którą stwierdza się w większości przypadków PVNS, co prowadzi do rozrostu komórek błony maziowej stawów lub pochewek ścięgnistych
- Guz olbrzymiokomórkowy pochewek ścięgnistych (GCT-TS) i PVNS reprezentują odpowiednio zlokalizowane i rozproszone typy guzów
- PVNS najczęściej lokalizuje się w obrębie stawów kolanowych, biodrowych i skokowych
- GCT-TS najczęściej lokalizuje się w obrębie palców rąk i stóp
- Uważa się, że PVNS reprezentuje postać bardziej agresywną w porównaniu z GCT-TS

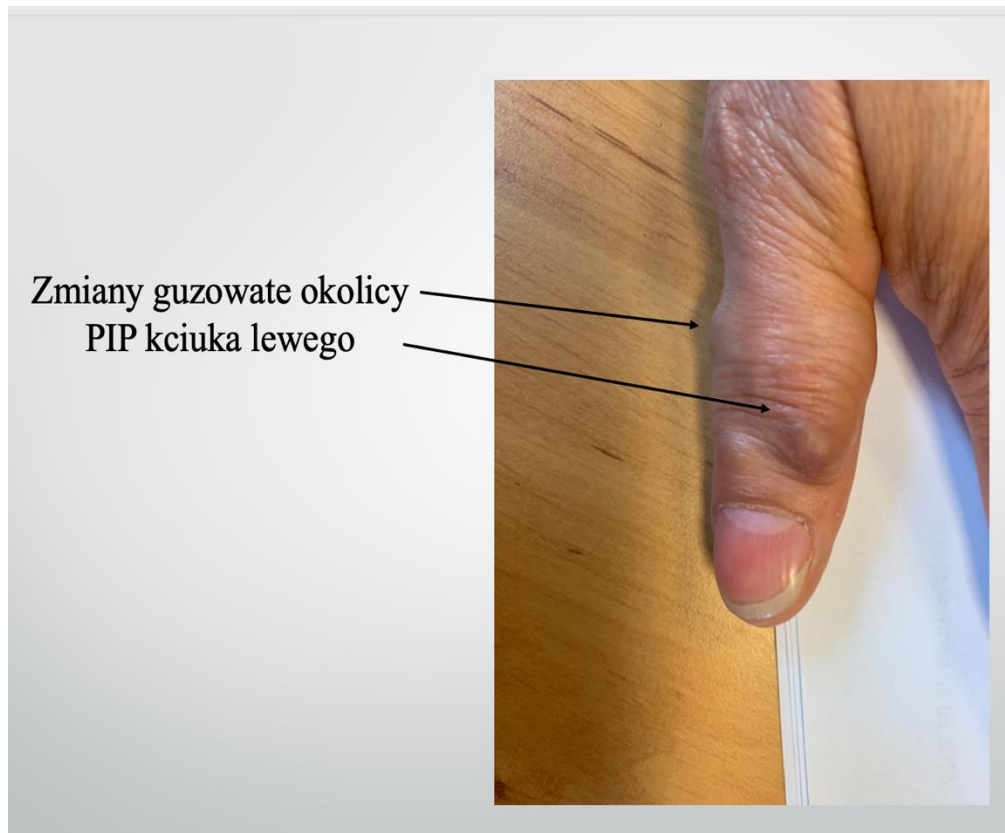
# PVNS objawy

---

- PVNS postępuje powoli, a czas trwania objawów wynosi od 6 miesięcy do nawet 25 lat
- Chorzy zwykle zgłaszają ból stawu o łagodnym nasileniu, obrzęk stawu i ograniczenie jego ruchomości, co może imitować objawy zapalenia stawu
- Czasem obserwuje się ucieplenie skóry ponad zajęтым stawem
- U blisko 66% chorych stwierdza się obecność krwistego wysięku w stawie
- Obecność surowiczo-krwistego płynu stawowego uzyskanego w czasie punkcji stawu, przy braku urazu w wywiadzie powinna zdecydowanie nasuwać podejrzenie PVNS

# GCT-TS kciuka - RTG

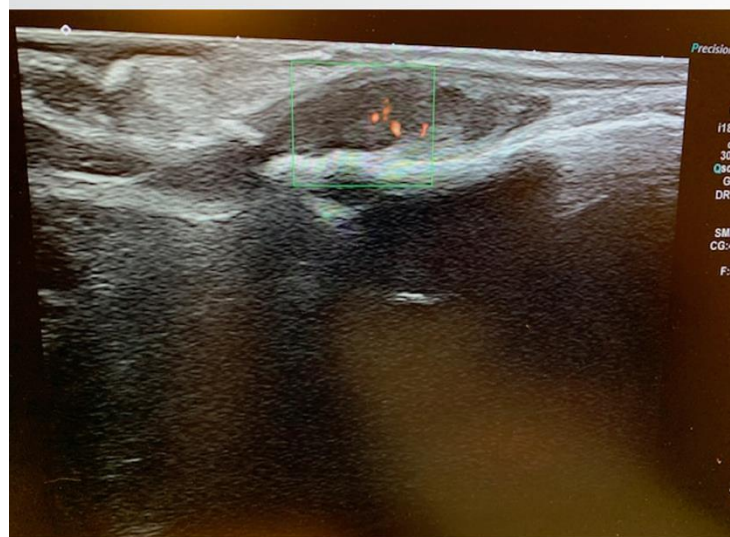
---



# Badanie USG

---

## Badanie USG stawu PIP I ręki lewej



# Leczenie PVNS

---

- Złotym standardem leczenia jest całkowita synowektomia dotkniętego stawu, z dojścia otwartego lub artroskopowa
- Obie te metody mają podobny wskaźnik nawrotów PVNS po operacji – ok. 50%
- Artroskopowa synowektomia daje lepszy efekt funkcjonalny dla pacjenta
- Teleradioterapia za pomocą wiązki zewnętrznej promieniowania wykazała lokalną kontrolę do 95,1% po podaniu od 30 Gy do 50 Gy
- Stosuje się też ją w leczeniu uzupełniającym - zmniejsza nawrót PVNS synowektomii

# Nowe terapie w leczeniu PVNS

---

- Wyjaśnienie udziału szlaku CSF-1 w patogenezie PVNS doprowadziło do zastosowania terapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych i inhibitorów kinaz tyrozynowych
- Emactuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi dla CSF-1
- Peksydarty nib jest antagonistą receptora CSF-1 i c-Kit
- Nilotynib i Imatynib – słabsze działanie od w/w

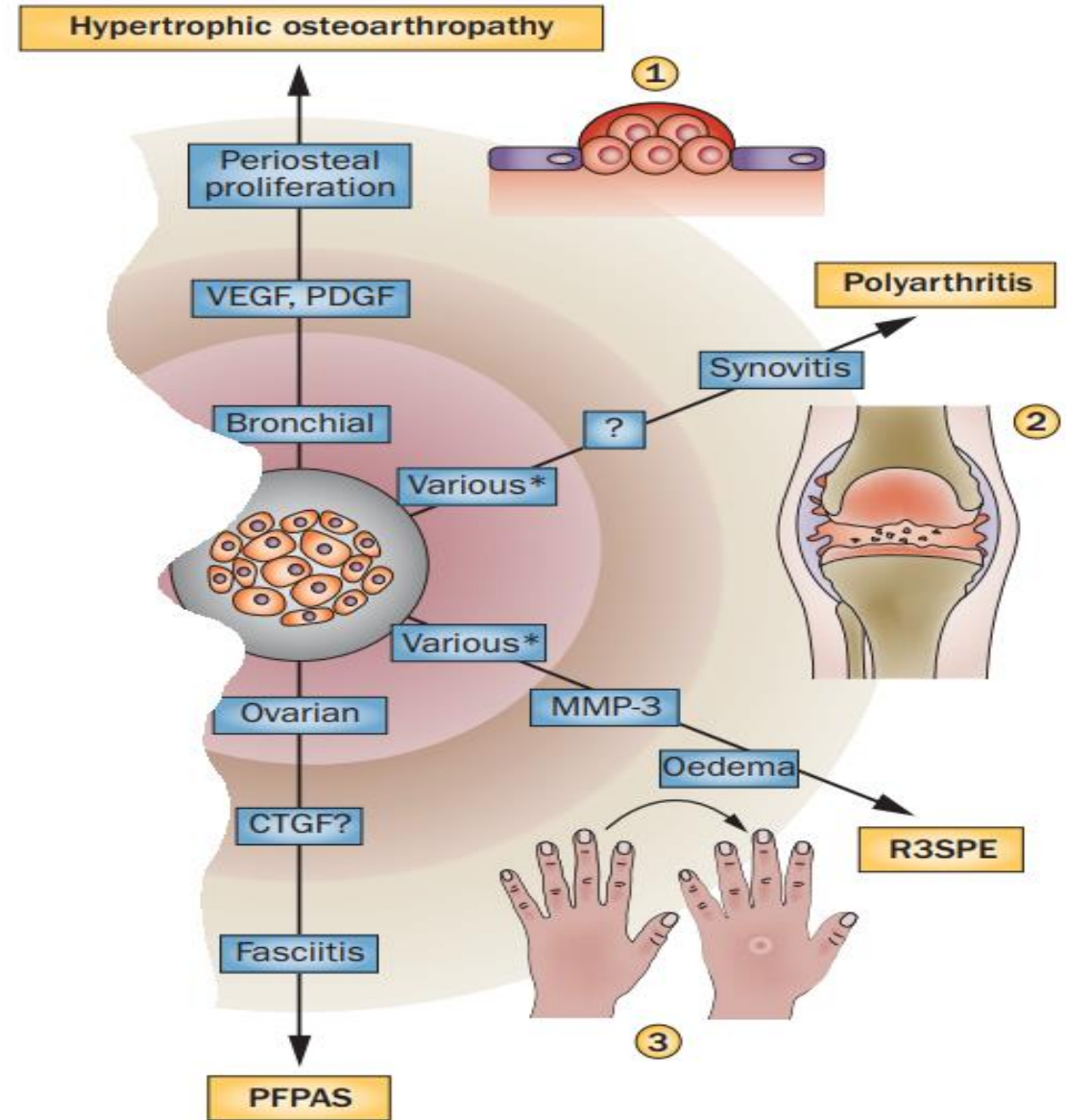
# Zespoły paranowotworowe

---

- Zespoły paranowotworowe (paraneoplastyczne) stanowią grupę różnych zaburzeń związanych z występowaniem pewnych objawów lub zespołów objawów reumatologicznych występujących u pacjentów z chorobą nowotworową, które nie spowodowane bezpośrednim wpływem samego ogniska pierwotnego nowotworu i/lub jego przerzutów
- Mogą one być pierwszą manifestacją jeszcze nie ujawnionej choroby nowotworowej lub wystąpić w trakcie jej trwania
- Uważa się, że zespoły paranowotworowe wywoływane są przez różne cytokiny uwalniane bezpośrednio przez komórki nowotworu lub powstają na skutek reakcji nadwrażliwości albo na skutek uwolnienia antygenów nowotworowych
- Podobieństwo występowania objawów ogólnoustrojowych w układowych zapalnych chorobach tkanki łącznej i w zespołach paranowotworowych stwarza wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne dla lekarzy
- Występują u około 5–10% chorych na nowotwory, a ich częstość zależy od rodzaju nowotworu i stopnia zaawansowania
- Zespoły paranowotworowe są klinicznie istotne, ponieważ mogą stanowić pierwszy objaw choroby, powodują często możliwe do leczenia dolegliwości (prowadząc do poprawy jakości życia), stanowią wskaźnik odpowiedzi na stosowane leczenie przeciwnowotworowe

Patomechanizm reumatycznych zespołów paranowotworowych

---



# Reumatologiczne zespoły paranowotworowe

---

Paranowotworowe zespoły reumatyczne mogą być pierwszym objawem nowotworu złośliwego nawet u około 20% chorych

---

Do najczęściej spotykanych należą:

---

zapalenie stawów przypominające RZS – paranowotworowe zapalenie stawów (raki płuca, białaczki, chłoniaki)

---

osteoartropatia przerostowa (niedrobnokomórkowy rak płuca, nowotwory grasicy, rak przełyku)

---

nawracające symetryczne seronegatywne zapalenie stawów z ciastowatym obrzękiem [RS3PE] (nowotwory płuc, prostaty, jajnika, endometrium, sutka, pęcherza moczowego, przewodu pokarmowego, wątroby)

---

Zespół zapalenia powięzi dłoniowej z zapaleniem stawów [PFPAS] (nowotwory układu krwiotwórczego, płuc, prostaty, sutka, trzustki, jajnika)

# Osteoartropatia przerostowa (OP)

## Objawy kliniczne

- Palce pałeczkowate
- Zapalenie okostnej
- Zapalenie stawów (szerokie spektrum objawów)
  - Dotyczy zwykle łokci, kolan, nadgarstków, stawów skokowych
  - Zmiany często asymetryczne
  - Ból spowodowany głównie zapaleniem okostnej

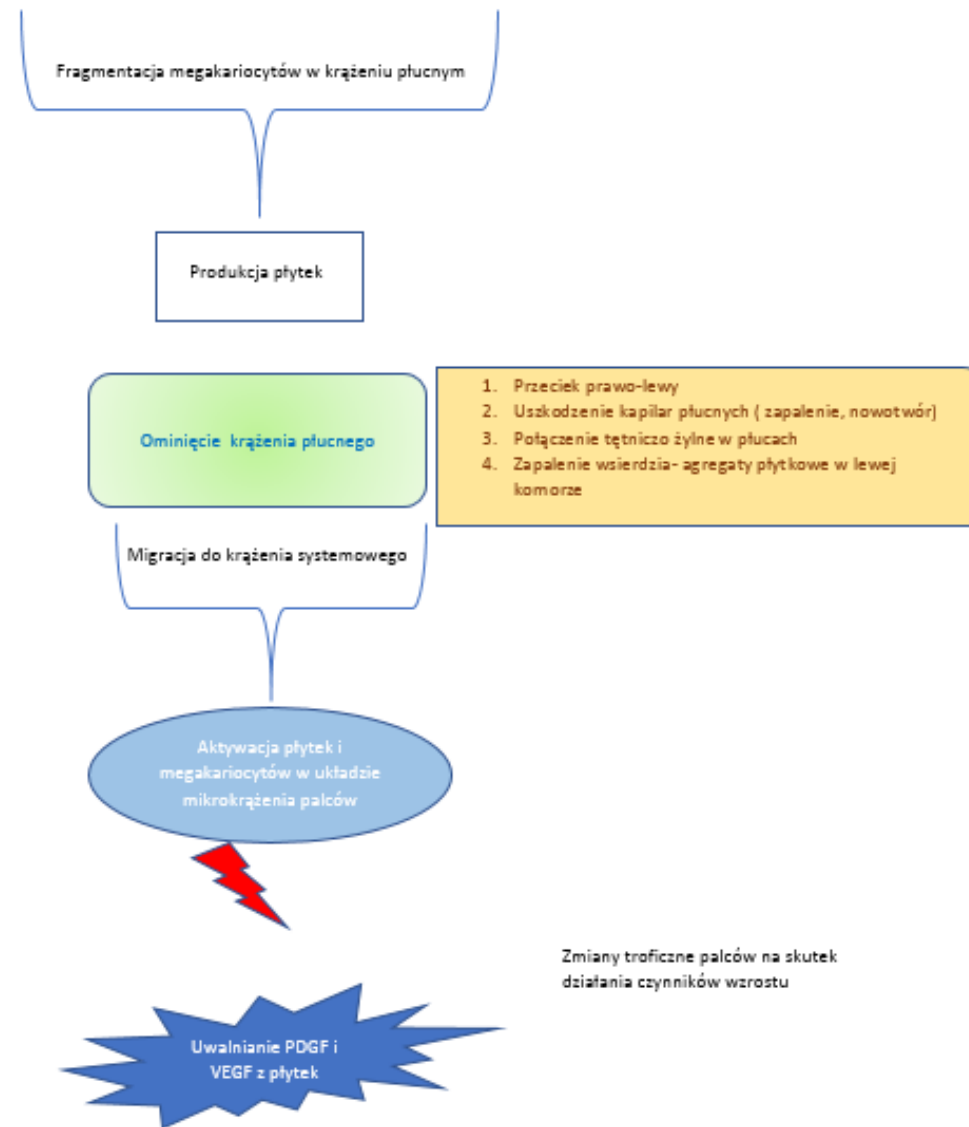
OP

---



# Patomechanizm zmian w OP

---



# Paranowotworowe zapalenie stawów

---

- M:K - 1,7: 1
- Szczyt zachorowań połowa piątej dekady życia
- Objawy mogą wyprzedzić rozpoznanie nowotworu o ok. 10 miesięcy
- Odnotowano również przypadki równoczesnego wstąpienia objawów stawowych i nowotworowych
- Rzadko początek jednostawowy (kolano, bark, łokieć)

# Artropatia zapalna a nowotworowa

---

Objaw	Artropatia <u>paranowotworowa</u>	Artropatia zapalna
wiek	Pacjenci starsi	Chorzy w młodszym wieku
Początek objawów	nagły	Przewlekły/podstępny
Dystrybucja zmian	asymetryczna	symetryczna
Stawy zajęte	Głównie stawy k. dolnej	Stawy rąk i stóp
Natężenie bólu	Nieproporcjonalnie do stwierdzanych zmian w badaniu	Proporcjonalne do stopnia nasilenia zmian zapalnych
Badania laboratoryjne	seronegatywne	seropozytywne
Odpowiedź na leczenie	Objawy ustępują po skutecznym leczeniu onkologicznym	Dobra na typowe leczenie
Działanie <u>glukokortykosteroidów</u>	nieskuteczne	Zazwyczaj dobre
Zmiany strukturalne stawów	Zazwyczaj brak	Typowe uszkodzenie struktury stawowej

## Nawracające symetryczne seronegatywne zapalenie stawów z ciastowatym obrzękiem (RS3PE - remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)

---

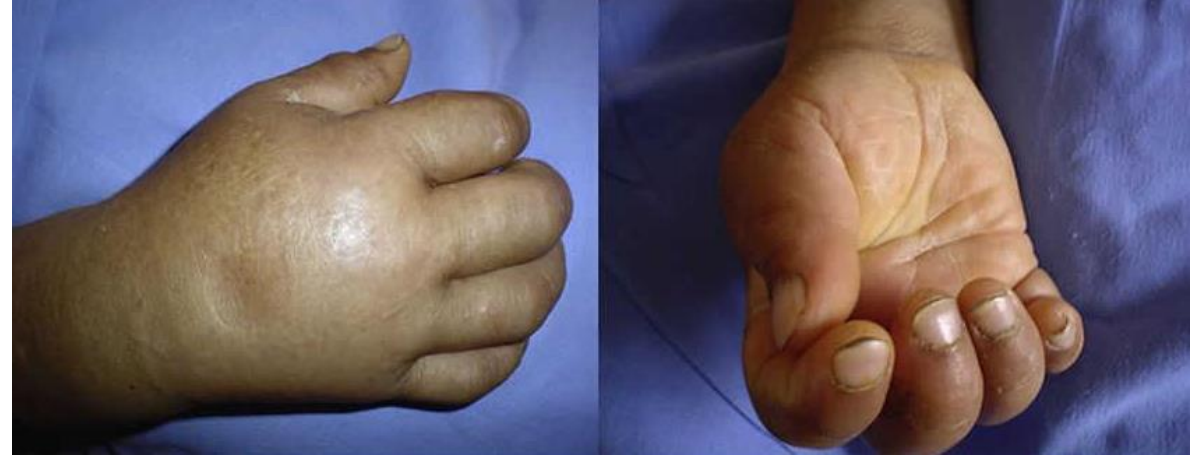
- Nagły początek
- Symetryczne zajęcie rąk
- Zapalenie pochewek ścięgnistych prostowników
- Zajęte obszary stawowe
  - ✓ ręce ( obraz rękawic bokserskich)
  - ✓ Stopy (45%)
  - ✓ Nadgarstki (23%)
- Dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy
- Wystąpienie objawów systemowych może wskazywać na nowotwór (gorączka utrata masy ciała zmęczenie, zła odpowiedź na glikokortykosteroidy)

# Objawy

---

**Table 7.1** Clinical manifestations, laboratory tests, and imaging features in RS3PE<sup>a</sup>

Characteristics	Patients with RS3PE
Male, <i>n</i> (%)	211 (63%)
Age at onset (years $\pm$ SD)	71 $\pm$ 10.4
<i>Clinical features<sup>b</sup></i>	
Symmetrical pattern, <i>n</i> (%)	297 (95%)
Hand, <i>n</i> (%)	294 (95%)
Foot, <i>n</i> (%)	140 (45%)
Wrist, <i>n</i> (%)	71 (23%)
Ankle, <i>n</i> (%)	27 (9%)
Shoulder, (%)	20 (6%)
Fever, <i>n</i> (%)	21 (6%)
Other constitutional signs, <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	12 (4%)
<i>Laboratory tests</i>	
WBC (mm <sup>3</sup> ) (mean $\pm$ SD)	8721 $\pm$ 3896
Anemia (hgb <10 mg/dL) ( <i>n</i> , %)	12 $\pm$ 1.9
ESR (mm/h) (mean $\pm$ SD)	61 $\pm$ 33
CRP (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	361 $\pm$ 2136
Negative RF titer, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>	232 (97%)
Negative ACPA, <i>n</i> (%)	19 (100%)
Negative ANA titer, <i>n</i> (%)	176 (93%)
<i>Imaging features</i>	
Presence of erosions, <i>n</i> (%) <sup>e</sup>	6 (5%)
Presence of tenosynovitis, <i>n</i>	66



RS3PE

---

Zespół  
zapalenia  
powięzi  
dłoniowej z  
zapaleniem  
stawów  
(PFPAS)

---

Nowotwór (najczęściej układu krwiotwórczego,  
płuc, prostaty, sutka, trzustki, jajnika)

---

Przykurcze ścięgien

---

Zapalenie powięzi

---

Włóknienie

---

Uogólnione zapalenie stawów



PFPAS

---

# Patogeneza

---

Nieznana

---

Postuluje się udział tkankowego czynnika wzrostu (CTGF)

---

Badania względem RF i ANA – nieprzydatne (małe grupy, rozbieżne wyniki)

# Różnicowanie

---

- Przykurcz Dupuytrena
- RZS
- Twardzina
- Odruchowa dystrofia współczulna
- PFAPS rozpoznajemy tylko wówczas gdy współwystępuje z nowotworem