

chemoterapeutyki i radioterapię, lecz także glikokortykosteroidy. W oczywistych relacjach w tym procesie obserwowane są między innymi:

- zmiany metabolizmu kostnego, witamin i biopierwiastków,
- zaburzenia hormonalne oraz aktywności komórek mieloidalnych,
- zaburzenia szlaków komórkowych odpowiedzialnych za procesy krwawienia i krzepnięcia krwi.

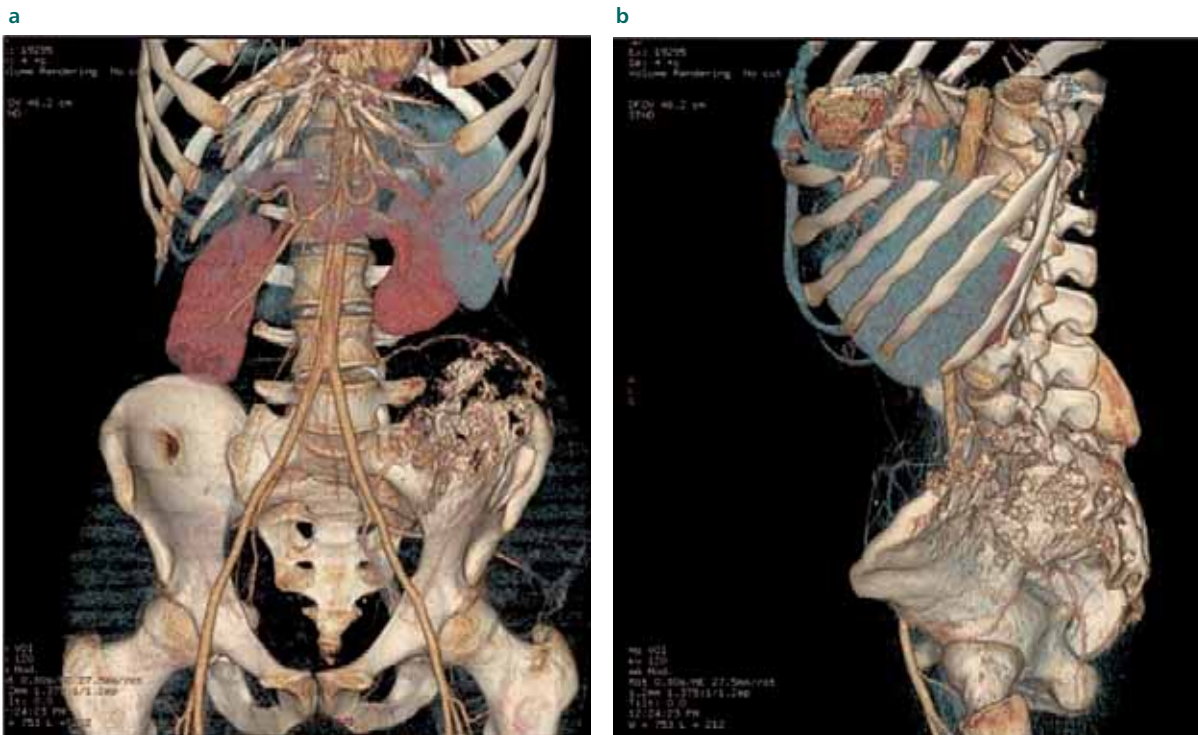
Między komórkami nowotworowymi a komórkami utkania kostnego zachodzą szczególne reaktywne relacje, które określono mianem błędnego cyklu, nowotworowej choroby kości lub choroby kości spowodowanej przez nowotwór (TIBD).

Jest ona związana z wydzielaniem przez komórki nowotworowe szeregu czynników, w tym białek związanych z parathormonem (PTHrP) oraz innych, które pobudzają osteoblasty do syntezy aktywatora receptora ligandu czynnika jądrowego kappa-B. To z kolei

powoduje uwalnianie wbudowanych w macierz kostną czynników wzrostu, które dodatkowo stymulują agresję nowotworowego guza. Dlatego też uzasadnione wydaje się uzupełnienie leczenia chorych z przerzutami nowotworowymi do kości substytucją bisfosfonianami, jako inhibitorami osteoklastów skutecznie wiążącymi cząsteczki hydroksyapatytu. Ta grupa leków hamuje także agresję samego guza, a zwłaszcza bisfosfoniany zawierające azot.

Z tych założeń wynika, że leczenie choroby kości wywołanej nowotworem wymaga postępowania skojarzonego, opartego na procedurach operacyjnych, farmakologicznych (chemioterapia) oraz radioterapeutycznych. Nie można również pominąć w tym procesie leczenia fizjoterapeutycznego i wsparcia psychologicznego.

W przebiegu choroby nowotworowej kości obserwowane jest również różnicowanie osteoblastów i ich mezenchymalnych prekursorów w komórki wspierające proces osteolizy i agresję komórek nowotworowych lub wzmacniające funkcje osteoblastyczne. Komórki



Rycina 4.2. Złamanie patologiczne talerza kości biodrowej lewej w przebiegu guza olbrzymiokomórkowego (*tumor gigantocellularis*) obrazowane techniką przekształceń objętościowych; a) projekcja przednio-tylna (a-p), b) projekcja boczna (l).

nowotworowe mogą także wydzielać czynniki stymulujące ekspresję osteoblastyczną (M-CSF, RANKL), prowadząc do wzmocnienia uszkodzonej tkanki kostnej, a z drugiej strony do spotęgowania zdolności przerzutowych i wzrostu samego guza nowotworowego.

Przyjmuje się również, że osteoblasty mogą między innymi:

- zwiększyć redukcję hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC),
- uwalniać białka zwiększające agresję cytokinin i innych mieloidalnych czynników stymulujących wzrost komórek supresorowych (MDSC),
- oraz protekcyjnie działających na wzrost guza i nowotworową angiogenezę, w tym czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF).

W odniesieniu do roli osteoklastów w TIBD należy przyjąć, że w warunkach fizjologicznych ich aktywność reguluje zależność RANK, RANKL i OPG.

Osteoprotegeryna (OPG), jako receptor białka RANKL, ulega ekspresji osteoblastycznej, aby negatywnie wpływać na aktywację osteoklastyczną, dzięki

czemu zapobiega nadmiernej resorpcji kości. Zaburzenia w przebiegu tego procesu prowadzą do uaktywnienia demineralizacji tkanki kostnej, a w tym mechanizmie do patologicznych złamań kości. Rola osteocytów w patogenezie nowotworowej choroby kości nie jest zaś jednoznacznie wyjaśniona. Sugeruje się ich obecność w mechanizmach przerzutowych, w tym między innymi poprzez wydzielanie nukleotydów adenozytowych, które pobudzają do migracji komórki, między innymi raka piersi. Ponadto wzrost ciśnienia guzów śródkostnych stymuluje osteocyty do zwiększonej ekspresji CCL5 i metaloproteinaz macierzy (MMP), które dodatkowo pobudzają komórki raka prostaty do przerzutowania. Komórki szpiczaka mnogiego mogą zaś wpływać na aktywność osteocytów drogą zahamowania procesu różnicowania osteoblastów, a w tym mechanizmie sprzyjają resorpcji (lizie) tkanki kostnej.

Fibroblasty bytujące w otoczeniu komórek nowotworowych określane są jako fibroblasty związane z rakiem (CAF). Fibroblasty te mogą przenosić się do miejsc odległych razem z migracją komórek nowotworowych, promować na tej drodze progresję zmian rozrostowych



Rycina 4.3. Torbiel tętniakowata (*cystis aneurysmatica*) końca bliższego kości udowej lewej; a) projekcja przednio-tylna (a-p), b) projekcja osiowa (l).