

Ból kostny nowotworowy – patofizjologia

Cancer-induced bone pain – pathophysiology

IWONA ZAPOROWSKA-STACHOWIAK^{1/}, JACEK ŁUCZAK^{2/}, KAROLINA HOFFMANN^{3/}

^{1/} Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

^{2/} Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

^{3/} Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ból kostny nowotworowy (BKN) jest najczęściej spowodowany przerzutami do kości. Ich następstwa, to złamania patologiczne (w tym powikłania neurologiczne, np. kompresja rdzenia) i hiperkalcemia (często zagrażająca życiu), ograniczenie ruchu i niesprawność chorego, lęk, depresja, zwiększone ryzyko infekcji układu oddechowego, choroby zakrzepowo-zatorowej oraz powstawania odleżyn. Bogate unaczynienie szpiku kostnego, spowolnienie przepływu krwi w naczyniach kości, szczególne właściwości tych naczyń i komórek zrębu kostnego, warunki anatomiczne (splot Batsona) decydują o predylekcji przerzutów do kości. Powstają one dzięki interakcji komórek zrębu kostnego i nowotworowych, prowadzącej do aktywacji osteoklastów lub osteoblastów.

W pracy przedstawiono przyczyny oraz złożony patomechanizm BKN, ze szczególnym uwzględnieniem przerzutów do kości.

Słowa kluczowe: ból kostny, przerzuty do kości, złamania patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego

Cancer-induced bone pain (CIBP) is most frequently triggered by bone metastases which may lead to pathological fractures, hypercalcaemia, limited mobility and the patient's reduced functionality. It results in anxiety and depression as well as increases the risk of respiratory system infections, thromboembolic events and pressure ulcers. Rich bone marrow vascularisation, slower blood flow in bone vessels, as well as anatomical characteristics (Batson's plexus) determine the metastatic predilection towards bones. Metastases occur due to the interaction between bone marrow stromal cells and cancer cells, which activates osteoclasts or osteoblasts.

The paper presents the CIBP causes and its complicated pathophysiology, with the focus on bone metastases.

Key words: bone pain, bone metastases, pathological fractures, spinal cord compression

© Hygeia Public Health 2017, 52(1): 48-53

www.h-ph.pl

Nadesłano: 07.11.2016

Zakwalifikowano do druku: 31.01.2017

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Karolina Hoffmann

Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych,

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, UM w Poznaniu

ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań

tel. 618 54 93 77, e-mail: karhof@tlen.pl

Ból kostny w chorobie nowotworowej: epidemiologia, charakterystyka

Ponad 90% chorych z chorobą nowotworową cierpi z powodu bólu. Jest to najczęściej ból kostny (BKN) oraz spowodowany uciskiem na struktury nerwów [1, 2]. U części pacjentów (ok. 15-20%) z przerzutami pierwotnego raka do kości ból kostny był pierwszym objawem choroby [3]. Ból ten występuje w spoczynku, jest spontaniczny, najczęściej stały (choć przez krótki czas może być zmienny), nasilany przez ruch i obciążenie, silny i trudny do uśmierzania/leczenia [4]. Jest to ból receptorowy z komponentą neuropatyczną.

Przyczyny bólu kostnego nowotworowego

Ból kostny u chorego z nowotworem może być spowodowany przez zniszczenie kości wywołane przez

przerzuty do kości (najczęstsza przyczyna; mnogie u 90% chorych), naciekanie tkanki kostnej przez rosnący nowotwór (sąsiadujący z kością), naciekanie tkanek sąsiadujących z kością, złamanie patologiczne (m.in. kręgow – w konsekwencji kompresja rdzenia kręgowego), pierwotne nowotwory kości czy odruchowe skurcze mięśni.

Patomechanizm bólu kostnego nowotworowego

Analiza działania i skuteczności leków przeciwbólowych jest w dużej mierze oparta na wynikach badań przeprowadzonych u pacjentów bez choroby nowotworowej (inna patofizjologia i obraz kliniczny). Zrozumienie mechanizmu leżącego u podłoża BKN wydaje się ważne dla oceny użyteczności obecnych terapii i wdrażania nowych [5]. Kości (gąbczaste i zbite)

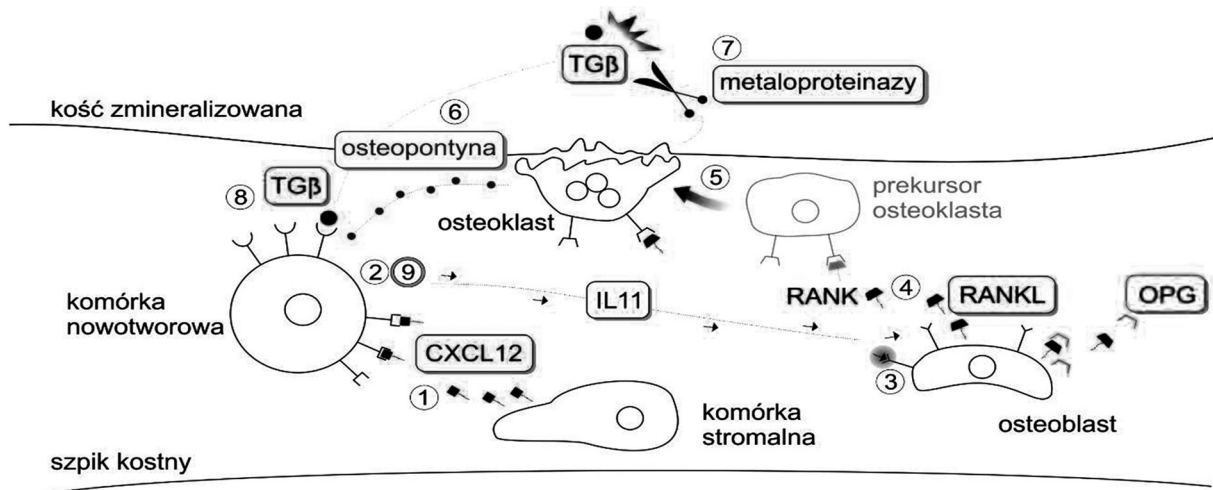
są unerwione przez liczne włókna nerwów czuciowych (m.in. bólowe, mielinowe i bezmielinowe) i autonomicznych (głównie włókna naczynioruchowe) biegnące wzdłuż naczyń krwionośnych. Włókna te kończą się w okostnej (bogato unerwiona czuciowo) i ścianie naczyń lub przebijają okostną i wnikają do szpiku kostnego. Kość zaopatrywana jest przez nieliczne własne nerwy czuciowe [6, 7]. W BKN stwierdzono zmiany w pewnych typach kanałów sodowych i potasowych we włóknach nerwowych oraz wyładowania spontaniczne podobne do tych występujących w bólu neuropatycznym [8]. Jednak laboratoryjny model BKN wskazuje, że zmiany zachodzące w tego rodzaju bólu, w szlakach układu nocyceptywnego różnią się od obserwowanych w innych zespołach bólowych [9, 10]. Wzrost guza w obrębie (w okolicy) kości powoduje ucisk i niedotlenienie tkanek otaczających, w tym włókien czuciowych unerwiających kość i okostną, co powoduje uszkodzenie i sensytyzację włókien aferentnych i jest przyczyną komponenty neuropatycznej BKN [11]. Dochodzi również do pobudzenia wrażliwych na zmiany ciśnienia, bezmielinowych, nocyceptywnych włókien C w jamach szpikowych. Włókna te tworzą również gęstą sieć zaopatrującą okostną i biorą udział w odczuwaniu BKN wywołwanego ruchem [12]. W obrębie włókien układu nerwowego, w otoczeniu guza, stwierdza się zwiększoną liczbę receptorów kapsaicynowych (TRPV1/VR1 – *vanilloid receptor*) aktywowanych protonami (pH=5-6), temperaturą >43°C, modulowanymi bradykininą i prostaglandynami (PGs). „Regulacja w górę” tych receptorów jest również powodem hiperalgezji spowodowanej zapaleniem. Wykazano, że antagoniści TRPV1 powodują złagodzenie BKN [13]. Rolę bradykininy (wydzielana w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki) i PGs (wydzielane przez komórki guza, m.in. PGE2) w sensytyzacji nocyceptorów potwierdza działanie analgetyczne antagonistów bradykininy i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W obrębie włókien typu C stwierdzono również receptory purynergiczne P2X3. Zaobserwowano, że w przypadku BKN dochodzi do „regulacji w górę” tych receptorów i przypisuje się im rolę w sensytyzacji obwodowej. Blokada obwodowych i ośrodkowych receptorów purynergicznych P2X3 i P2X2/3 powoduje złagodzenie BKN [14, 15].

Poza neuropatyczną, w rozwoju i podtrzymywaniu BKN udział ma komponenta zapalna. Komórki nowotworu i układu immunologicznego (neutrofile, limfocyty T, makrofagi) uwalniają mediatory, które powodują sensytyzację obwodowych nocyceptorów oraz wywierają bezpośrednie działanie na niektóre receptory neuronów czuciowych w okolicy guza. Stężenie IL-1 β (interleukina 1 β) jest zwiększone w przypadku BKN, a akupunktura powoduje obniżenie poziomu tej cytokiny i zmniejsza nasilenie bólu [16-18]. Neu-

trofina NGF (czynnik wzrostu nerwu – *nerve growth factor*) jest mediatorem bólu, powodującym sensytyzację neuronów i odgrywa rolę w patofizjologii bólu przewlekłego (jest to jedna z przyczyn komponenty neuropatycznej bólu kostnego) [19, 20]. Stwierdzono, że przeciwciała skierowane przeciw NGF, powodują złagodzenie BKN [21]. Komórki przerzutów guza wydzielają również formaldehyd, który powoduje nasilenie BKN [22]. W powstawaniu przerzutów do kości, a co za tym idzie w BKN bardzo ważną rolę odgrywa peptyd podobny do parathormonu (PTHrP – *parathyroid hormone-related peptide*), czynnik powodujący powstawanie kolonii makrofagów (M-CSF – *macrophage colony-stimulating factor*), endoteliny (ETs), czynnik martwicy nowotworu (TNF α – *tumor necrosis factor*), transformujący czynnik wzrostu (TGF β – *β -transforming growth factor beta*), a także ligand receptora dla aktywatora czynnika jądrowego $\kappa\beta$ (RANKL), którego ekspresję zwiększa PGE2 i osteoprotegeryna (OPG). Zarówno w przypadku przerzutów do kości, jak i w pierwotnych nowotworach kości, zostaje zaburzona równowaga pomiędzy kościotwórczym a lizą kości z powodu wzrost stosunku RANKL do OPG [23-26], co z kolei powoduje wzrost liczby i aktywności osteoklastów, a co za tym idzie – miejscowy spadek O₂, obniżenie pH, wzrost stężenia zjonizowanego Ca pozakomórkowego [27] oraz skutki działania enzymów litycznych (m.in. uwolnienie czynników wzrostu z macierzy kostnej). W konsekwencji dochodzi do nasilenia degradacji tkanki kostnej i bólu (BKN) (ryc. 1). Do BKN przyczynia się wtórnie ból mięśniowo-powięziowy oraz ból spowodowany złamaniami patologicznymi.

Przerzuty do kości – epidemiologia

Kość, to trzecia najczęstsza lokalizacja przerzutów, po wątrobie i płucach. W USA, u ok. 50% chorych, którzy zmarli z powodu choroby nowotworowej, stwierdzano przerzuty do kości [35]. Są one zazwyczaj nieuleczalne, ich zdiagnozowanie dramatycznie pogarsza rokowanie: 5-letnie przeżycie dotyczy tylko 20% chorych z potwierdzonymi przerzutami do kości [36]. Występują one najczęściej u chorych ze szpiczakiem mnogim (u 75-95%), rakiem piersi lub gruczołu krokowego (u 65-75% w każdym przypadku), tarczycy (u 60%), płuc (u 30-40%), pęcherza moczowego (u 40%), nerki (u 20-25%) oraz u chorych z czerniakiem (u 14-45%) i nowotworami przewodu pokarmowego (okrężnicy i żołądka) u 15-30% [37, 38]. Przerzuty do kości są zazwyczaj mnogie i umiejscawiają się najczęściej w kościach szkieletu osiowego, bogatych w szpik kostny, bardzo dobrze unaczynionych (kręgach, kościach miednicy, żebrach, kościach czaszki) oraz w proksymalnych odcinkach kości długich [39-41]. Stały obrót kostny i podścieli-



Ryc. 1. Przerzuty osteolityczne do kości /komórki nowotworowe w kości → niszczenie tkanki kostnej i BKN, etapy:

1. komórka zrębu kostnego (stromalna) produkuje białko chemokinę CXCL12, czyli czynnik pochodzenia stromalnego 1 (C-X-C motif chemokine 12=stromal cell-derived factor 1; SDF1), ligand receptora CXCR4; uruchamia szlaki przekazywania sygnału dla mobilizacji, migracji, proliferacji i przeżycia komórek posiadających receptor CXCR4 (limfocyty, macierzyste komórki hematopoetyczne, komórki śródbłonna, nabłonka, komórki nowotworowe – często nadekspresja CXCR4) [28-30]; białko CXCL12 powstające w miejscu niszczenia kości w mechanizmie zapalenia, jest czynnikiem chemotaktycznym dla mezenchymalnych komórek macierzystych i pośredniczy w ich hamującym wpływie na osteoklastogenezę [31]; szlak CXCL12/CXCR4 wpływa na postęp choroby nowotworowej, angiogenezę, powstawanie przerzutów oraz przeżycie komórek nowotworowych, dlatego też wiele leków przeciwnowotworowych zakłóca interakcję pomiędzy CXCL12 a CXCR4 lub hamuje ich białka efektorowe. 2. komórka nowotworowa wyłapuje CXCL12. 3. komórka nowotworowa produkuje IL-11; IL-11 łączy się ze swoimi receptorami na powierzchni osteoblastu. 4. osteoblast produkuje RANKL (ligand aktywatora receptora czynnika jądrowego $\kappa\beta$) i OPG (osteoprotegerynę = receptor-pufapkę); w warunkach fizjologicznych istnieje równowaga: OPG łączy się z RANKL, nie pozwalając mu na połączenie się z jego receptorem (RANK) → przeciwdziałanie aktywacji osteoklastów → zapobieganie resorpcji kości; w przypadku nowotworu: nadmiar RANKL/niedobór OPG → RANKL łączy się z RANK (receptor dla RANKL) na powierzchni prekursora osteoklastu. 5. prekursor osteoklastu łączy się w wielojądrzasty osteoklast, a RANKL nadal łączy się z RANK na powierzchni wielojądrzastego osteoklastu → osteoklast niszczy kość. 6. komórka nowotworowa produkuje również osteopontynę (OPN) → stymulacja osteoklastu do produkcji metaloproteinaz. 7. metaloproteiny uwalniają TGF β (transformujący czynnik wzrostu β ; transforming growth factor β) z macierzy kostnej → sensytyzacja TRPV1 (receptor kapsaicynowy) → ból (BKN) [32, 33]. 8. TGF β uwalniany z kości w trakcie osteolizy → stymuluje komórkę nowotworową do produkcji IL-11. 9. IL-11 łączy się ze swoimi receptorami na powierzchni osteoblastu → BŁĘDNE KOŁO [25, 27, 34]

Fig. 1. Osteolytic metastases to bones/cancer cells in bones → bone tissue destruction and cancer bone pain, stages:

1. bone marrow (stromal) cell produces protein, i.e. chemokine CXCL 12: C-X-C motif chemokine 12 = stromal cell-derived factor 1, SDF1, CXCR4 receptor ligand; this opens pathways for mobilisation, migration, proliferation and survival of cells with CXCR4 receptor (lymphocytes, hematopoietic stem cells, endothelium and epithelium cells, cancer cells: frequent CXCR4 overexpression) [28-30]; protein CXCL12, produced where bone is destroyed due to inflammatory mechanisms, is a chemotactic factor for mesenchymal stem cells and mediates their inhibitory activity on osteoclastogenesis [31]; CXCL12/CXCR4 pathway is crucial for cancer development, angiogenesis, occurrence of metastases and cancer cells' survival. That is why many anti-cancer drugs interfere in CXCL12 and CXCR4 interactions or inhibit their effector proteins. 2. cancer cell catches CXCL12. 3. cancer cell produces IL-11→ IL-11 binds with its receptors on osteoblast's surface. 4. osteoblast produces RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor $\kappa\beta$ Ligand) and OPG (osteoprotegerin = a trap-receptor); in physiological conditions, balance is reached – OPG binds with RANKL, preventing it from binding with its receptor: RANK → counteracting osteoclast activation → preventing bone resorption; in case of cancer, there is RANKL excess and OPG deficiency → RANKL binds with RANK (RANKL receptor) on osteoclast precursor's surface. 5. osteoclast precursors form a multicellular osteoclast and RANKL continues to bind with RANK on multicellular osteoclast's surface → osteoclast destroys bone. 6. cancer cell also produces osteopontin (OPN) → osteoclast is stimulated to produce metalloproteinases. 7. metalloproteinases release TGF β (transforming growth factor β) from bone marrow → TRPV1 (capsaicin receptor) sensitisation → pain (cancer bone pain) [32, 33]. 8. TGF β is released from bone during osteolysis → cancer cell is stimulated to produce IL-11. 9. IL-11 binds with its receptors on osteoblast's surface → VICIOUS CYCLE [25, 27, 34]

sko szpiku kostnego (komórki szpiku, czynniki wzrostu, cytokiny, szczególne typy receptorów) stwarzają sprzyjające warunki wykorzystywane przez komórki przerzutowe nowotworu [42]. Czas przeżycia chorych z przerzutami do kości zależy m.in. od typu nowotworu pierwotnego, wieku chorego, obecności złamania patologicznego i wcześniejszego leczenia i jest równy 6-48 miesięcy, średnio 40 miesięcy w przypadku raka

gruczołu krokowego (podczas, gdy bez przerzutów do kości 93% pacjentów przeżywa ≥ 5 lat), 24 miesiące w przypadku raka piersi, 48 miesięcy w przypadku raka tarczycy i ok. 6 miesięcy w przypadku raka płuca, nerki i czerniaka [43-45]. Kirkinis wykazał, że spośród 462 pacjentów, którzy wymagali interwencji ortopedycznej z powodu przerzutów do kości, przeżyło 1, 2 i 5 lat odpowiednio 45, 29 i 13% chorych [46].

Patomechanizm przerzutów do kości

W 1829 r. Recamier zaobserwował, że komórki pierwotnego nowotworu mają zdolność rozprzestrzeniania się do innych tkanek i nazwał to zjawisko przerzutem (ang. *metastasis*; z greckiego *methistemi* – co oznacza „zmieniać się” lub „przemieszczać”) [47]. W 1889 r. Stephan Paget [48, 49] stwierdził, że w niektórych tkankach istnieją czynniki ułatwiające powstawanie przerzutów i zaproponował sformułowanie „ziarno i gleba” na określenie zależności między przebudową kości a komórkami nowotworowymi. Zaobserwował również, że komórki niektórych nowotworów mają zwiększoną zdolność do migrowania i rozprzestrzeniania się w kości. W 1928 r. James Ewing stwierdził, że komórki nowotworowe (raka prostaty) przemieszczają się poprzez naczynia limfatyczne oraz krwionośne do miejsca przerzutu (kręgi w odcinku lędźwiowym) [50]. W 1940 r. Batson potwierdził słuszność spostrzeżeń Ewinga, opisując splot naczyń żylnych pozbawionych zastawek, łączących głębokie żyły miednicy i żyły klatki piersiowej ze splotami żylnymi kręgowymi wewnętrznymi, biegnącymi w przestrzeni nadtwardówkowej. Brak zastawek i przebieg sieci żył Batsona czyni z nich dogodną drogę rozprzestrzeniania się infekcji lub przerzutów nowotworów z narządów miednicy do kręgosłupa czy mózgu [51]. W 1995 r. Mundy i Yoneda oraz Fidler w 2003 r. opisali sposób, w jaki komórki przerzutowe opuszczają nowotwór pierwotny, zwrócili oni uwagę na to, że nowotwór składa się z populacji komórek o zróżnicowanej inwazyjności, potencjale do stymulowania angiogenezy i tworzenia przerzutów (emigracji – ekstrawazacji) [52, 53]. Wspomniane teorie uzupełniają się; opisują proces emigracji komórki z ogniska pierwotnego – intrawazacji (Mundy i Yoneda, Fidler), migracji poprzez naczynia limfatyczne i krwionośne (Ewing, Batson) oraz imigracji – ekstrawazacji komórek tworzących przerzut(y) do środowiska „żywej gleby” – zasiedlenia miejsca przerzutowania (Paget). Powstanie przerzutu w kości jest uwarunkowane dwukierunkową interakcją pomiędzy komórkami nowotworu a komórkami tkanki kostnej. Skłonność do tworzenia przerzutów do kości przez niektóre nowotwory jest częściowo tłumaczona przez istnienie czynników specyficznych dla nowotworu oraz szczególnych modulatorów w środowisku tkanki kostnej, które ułatwiają wzrost nowotworu [42, 54, 55]. Komórki nowotworu złośliwego mogą nabywać zdolności do tworzenia przerzutów dzięki zdolności do przemieszczania się (migracji), przekraczania barier morfologicznych – inwazji (intrawazacja dzięki produkcji przez komórki nowotworu enzymów proteolitycznych, głównie metaloproteinaz, proteaz serynowych oraz czynnika zwiększającego przepuszczalność naczyń (VPF/VEGF – *vascular permeability factor*), uszkodzających błonę podstawną naczyń

i macierz zewnątrzkomórkową, tropizmu, m.in. do tkanki kostnej lub szpiku kostnego oraz inwazyjności (migracja w obrębie otaczających komórek) [56]. Komórki nowotworowe (CTC – *circulating tumor cells*) docierają wraz z krwią do sinusoidalnych naczyń szpiku kostnego, przylegają do śródbłonna tych naczyń (do czego usposabia spowolnienie przepływu krwi). Naczynia te posiadają duże pory, co ułatwia przecho-dzenie komórek nowotworowych poza naczynie do szpiku kostnego (ekstrawazacja) [57-60]. Niektóre typy komórek nowotworowych (raka piersi, gruczołu krokowego, limfocyty klonu białaczkowego i klonalne plazmocyty – szpiczak mnogi) posiadają właściwości ułatwiające im „zakotwiczenie się” w szpiku kostnym [61], ponieważ mogą one produkować lub prezentować różne białka adhezyjne np. integryny, które przyłączają się do cząsteczek prezentowanych przez komórki zrębowe (podścieliska) szpiku kostnego lub do białek niekolagenowych, takich jak osteopontyna, obecnych w macierzy kostnej, odbierając w ten sposób sygnały z komórek zrębu kostnego oraz z macierzy zewnątrzkomórkowej. Komórki zrębowe, dzięki specyficznym cząsteczkom na swej powierzchni, tworzą w ten sposób sprzyjające środowisko dla migrujących komórek nowotworowych, tzw. *premetastatic niche* („nisza pre-przerzutowa”) [54, 62-64]. Interakcja cząsteczek komórek zrębu kostnego (receptor urokinazy, cząsteczka adhezyjna VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*) i składników macierzy zewnątrzkomórkowej (cząsteczki chemotaktyczne dla komórek nowotworowych, czyli zewnątrzkomórkowe białka zrębu kostnego: kolagen typu I i IV, witronektyna, fibronektyna, osteopontyna, osteokalcyna, osteonektyna, sialoproteina i *stromal cell derived factor-1*) z receptorami, obecnymi w zwiększonej ilości na powierzchni komórek nowotworowych ($\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, integryny, kadheryny-11, czynnik wzrostu tkanki łącznej {CTGF – *connective tissue growth factor*}) [59, 65], m.in. pobudza komórki nowotworowe do produkcji czynników zwiększających przepuszczalność naczyń krwionośnych, stymulujących angiogenezę i resorpcję kości, co ułatwia tworzenie się przerzutów w kości i zasiedlanie się komórek nowotworowych w szpiku [40, 59, 66, 67]. Ze zmineralizowanej kości podczas jej resorpcji, uwalniane są czynniki wzrostu: TGF β , insulinopodobny czynnik wzrostu I i II (IGF I i II – *insulin-like growth factors I and II*), czynniki wzrostu fibroblastów (FGFs – *fibroblast growth factors*), płytkopochodne czynniki wzrostu (PDGFs – *platelet-derived growth factors*), białko morfogenetyczne kości (BMP – *bone morphogenetic protein*) i wapń zjonizowany, które z kolei stymulują wzrost komórek nowotworowych i dalszą produkcję czynników pobudzających zarówno osteoklasty, jak i osteoblasty. Powstaje błędne koło ułatwiające wzrost komórek nowotworowych w obrębie kości [25, 68, 69].

Zrozumienie złożonej patofizjologii BKN, a w szczególności poznanie mechanizmu powstawania przerzutów, ma przede wszystkim istotne znaczenie praktyczne, ponieważ może przyczynić się

do ustalenia kierunku poszukiwań nowych środków leczniczych, a następnie do wdrożenia najbardziej efektywnych i bezpiecznych terapii do codziennej praktyki klinicznej [70, 71].

Piśmiennictwo / References

1. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far advanced cancer. *Pain* 1982, 14(3): 303-310.
2. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999, 353: 1695-1700.
3. Filipczak-Bryniarska I, Rucińska M, Bryniarski K i wsp. Ból kostny. [w:] Chory na nowotwór: kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red). Medical Education, Warszawa 2013: 399-412.
4. Colvin LA, Fallon MT. Cancer-induced bone pain. [in:] *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, et al. (eds). Oxford University, Oxford 2015: 841-859.
5. Portenoy R. Clinical perspectives on preclinical models of bone pain: questions and promises. *Pain* 2011, 152(11): 2455-2456.
6. Woźniak W. Układ szkieletowy. [w:] *Anatomia człowieka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Woźniak W (red). Urban and Partner, Wrocław 2003: 19-24.
7. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Ciało. Układy narządów. [w:] *Gray. Anatomia. Podręcznik dla studentów*. Tom 1. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM (eds). Urban and Partner, Wrocław 2013: 4-53.
8. Qiu F, Jiang Y, Zhang H, et al. Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci Lett* 2012, 512(2): 61-66.
9. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience* 2000, 98(3): 585-598.
10. Honore P, Mantyh PW. Bone cancer pain: from mechanism to model to therapy. *Pain Med* 2000, 1(4): 303-309.
11. Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Exp Neurol* 2005, 193(1): 85-100.
12. Martin CD, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Mantyh PW. Organization of a unique net-like meshwork of CGRP+ sensory fibers in the mouse periosteum: implications for the generation and maintenance of bone fracture pain. *Neurosci Lett* 2007, 427(3): 148-152.
13. Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, et al. SB366791, a TRPV1 antagonist, potentiates analgesic effects of systemic morphine in a murine model of bone cancer pain. *Br J Anaesth* 2009, 102(2): 251-258.
14. Kaan TK, Yip PK, Patel S, et al. Systemic blockade of P2X3 and P2X2/3 receptors attenuates bone cancer pain behaviour in rats. *Brain* 2010, 133(9): 2549-2564.
15. Hansen RR, Nasser A, Falk S, et al. Chronic administration of the selective P2X3, P2X2/3 receptor antagonist, A-317491, transiently attenuates cancer-induced bone pain in mice. *Eur J Pharmacol* 2012, 688(1-3): 27-34.
16. Zhang Z, Martino A, Faulon JL. Identification of expression patterns of IL-2-responsive genes in the murine T-cell line CTLL-2. *J Interferon Cytokine Res* 2007, 27(12): 991-995.
17. Grano M, Mori G, Minielli V, et al. Breast cancer cell line MDA-231 stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in human osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 270(3): 1097-1100.
18. Wani MR, Fuller K, Kim NS, et al. Prostaglandin E2 cooperates with TRANCE in osteoclast induction from hemopoietic precursors: synergistic activation of differentiation, cell spreading, and fusion. *Endocrinology* 1999, 140(4): 1927-1935.
19. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, et al. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2007, 66(12): 1683-1684.
20. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2014, 17(1): E45-E60.
21. Sopata M, Katz N, Carey W, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases. *Pain* 2015, 56(9): 1703-1713.
22. Liu J, Liu FY, Tong ZQ, et al. Lysine-Specific Demethylase 1 in Breast Cancer Cells Contributes to the Endogenous Formaldehyde in the Metastatic Bone Cancer Pain Model of Rats. *PloS One* 2013, 8(3): e58957.
23. Kinder M, Chislock E, Bussard KM, et al. Metastatic breast cancer induces an osteoblast inflammatory response. *Exp Cell Res* 2008, 314(1): 173-183.
24. Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases. *Cancer Metastasis Rev* 2006, 25(4): 541-549.
25. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002, 2(8): 584-593.
26. Peng X, Guo W, Ren T, et al. Differential expression of the RANKL/RANK/OPG system is associated with bone metastasis in human non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2013, 8(3): e58361.
27. Kingsley LA, Fournier PGJ, Chirgwin JM, Guise TA. Molecular Biology of Bone Metastasis. *Mol Cancer Ther* 2007, 6(10): 2609-2617.
28. Arya M, Ahmed H, Silhi N, et al. Clinical importance and therapeutic implications of the pivotal CXCL12-CXCR4 (chemokine ligand-receptor) interaction in cancer cell migration. *Tumour Biol* 2007, 28(3): 123-131.
29. Kang H, Watkins G, Parr Ch, et al. Stromal cell derived factor-1: its influence on invasiveness and migration of breast cancer cells in vitro, and its association with prognosis and survival in human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005, 7(4): R402-R410.
30. Mirisola V, Zuccarino A, Bachmeier BE, et al. CXCL12/SDF1 expression by breast cancers is an independent prognostic marker of disease-free and overall survival. *Eur J Cancer* 2009, 45(14): 2579-2587.

31. Takano T, Li YJ, Kukita A, et al. Mesenchymal stem cell markedly suppress inflammatory bone destruction in rats with adjuvant-induced arthritis. *Lab Invest* 2014, 94(3): 286-296.
32. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004, 350: 1655-1664.
33. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997, 80 (8 Suppl): 1546-1556.
34. Zheng Y, Zhou H, Dunstan CR, et al. The role of bone microenvironment in skeletal metastasis. *J Bone Oncol* 2013, 2(1): 47-57.
35. Coleman RE, Holen I. Bone metastasis. [in:] Abeloff's Clinical Oncology. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al. (eds). Elsevier, Philadelphia 2014: 739-763.
36. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001, 27(3): 165-176.
37. Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, et al. Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev* 2010, 36(8): 615-620.
38. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer – associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013, 24(12): 2929-2953.
39. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 1991, 12(suppl 1): S9-S10.
40. Chavez-Macgregor M, Aviles-Salas A, Green D, et al. Angiogenesis in the bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005, 11(15): 5396-5400.
41. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, et al. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008, 466(3): 729-736.
42. Virk MS, Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res Ther* 2007, 9(suppl 1): S5.
43. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997, 80(suppl): 1588-1594.
44. Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY, et al. Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1990, 251: 213-219.
45. Hirbe AC, Morgan EA, Weilbaecher KN. The CXCR4/SDF-1 chemokine axis: a potential therapeutic target for bone metastases? *Curr Pharm Des* 2010, 16(11): 1284-1290.
46. Kirkinis MN, Spelman T, May D, Choong PF. Metastatic bone disease of the pelvis and extremities: rationalizing orthopaedic treatment. *ANZ J Surg* 2016 Apr 18. [Epub ahead of print].
47. Androutsos G, Karamanou M, Stamboulis E, et al. Joseph-Claude-Anthelme Recamier (1774-1852): forerunner in surgical oncology. *J BUON* 2011, 16: 572-576.
48. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889, 133(3421): 571-573.
49. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989, 8(2): 98-101.
50. Ewing J. Metastasis. [in:] Neoplastic diseases: a treatise on tumours. Ewing J (ed). Saunders, Philadelphia 1928: 76-88.
51. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940, 112(1): 138-149.
52. Mundy GR, Yoneda T. Facilitation and suppression of bone metastasis. *Clin Orthop Relat Res* 1995, 312: 34-44.
53. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003, 3(6): 453-458.
54. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998, 19(1): 18-54.
55. Schneider A, Kalikin LM, Mattos AC, et al. Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. *Endocrinology* 2005, 146(4): 1727-1736.
56. Zabel M, Kawiak J. Cząsteczki adhezyjne i składniki substancji międzykomórkowej. [w:] Seminaria z cytofizjologii dla studentów medycyny, weterynarii i biologii. Kawiak J, Zabel M (red). Urban & Partner, Wrocław 2014: 231-285.
57. Pugsley MK, Tabrizchi R. The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000, 44(2): 333-340.
58. Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis* 2007, 24(8): 599-608.
59. Mastro AM, Gay CV, Welch DR. The skeleton as a unique environment of breast cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2003, 20(3): 275-284.
60. Dvorak HF, Detmar M, Claffey KP, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: an important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995, 107(1-3): 233-235.
61. Baselga J, Rothenberg ML, Tabernero J, et al. TGF-beta signalling-related markers in cancer patients with bone metastasis. *Biomarkers* 2008, 13(2): 217-236.
62. Kostenuik PJ, Sanchez-Sweatman O, Orr FW, Singh G. Bone cell matrix promotes the adhesion of human prostatic carcinoma cells via the alpha 2 beta 1 integrin. *Clin Exp Metastasis* 1996, 14(1): 19-26.
63. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, et al. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999, 140(10): 4451-4458.
64. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005, 438(7069): 820-827.
65. Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 328(3): 679-687.
66. van der Pluijm G, Sijmons B, Vloedgraven H, et al. Monitoring metastatic behavior of human tumor cells in mice with species-specific polymerase chain reaction: elevated expression of angiogenesis and bone resorption stimulators by breast cancer in bone metastases. *J Bone Miner Res* 2001, 16(6): 1077-1091.
67. Stewart DA, Cooper CR, Sikes RA. Changes in extracellular matrix (ECM) and ECM-associated proteins in the metastatic progression of prostate cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2004, 2: 2.
68. Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996, 98(7): 1544-1549.
69. Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrazi MD, et al. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *J Biol Chem* 1986, 261(27): 12665-12674.
70. Zhu G, Dong Y, He X, et al. Radiotherapy suppresses bone cancer pain through inhibiting activation of cAMP signaling in rat dorsal root ganglion and spinal cord. *Mediators Inflamm* 2016, 2016: 5093095.
71. Conway JL, Yurkowski E, Glazier J, et al. Comparison of patient-reported outcomes with single versus multiple fraction palliative radiotherapy for bone metastasis in a population-based cohort. *Radiother Oncol* 2016, 119(2): 202-207.