



2022 RAPORT



FUNDACJA
CARITA

im. Wiesławy Adamiec

**Zapobieganie powikłaniom kostnym
w chorobach nowotworowych.
Stan obecny i rekomendacje.**



Spis treści:

1.	Wstęp. Fundacja Carita	2
2.	Komentarz konsultantów krajowych w dziedzinie hematologii i onkologii klinicznej	4
3.	Powikłania kostne w przebiegu choroby nowotworowej (definicja, epidemiologia, rokowania)	8
4.	Zapobieganie powikłaniom kostnym. Stan obecny.	16
5.	Rekomendacje i zalecenia	20
6.	Podsumowanie Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych	22
7.	Komentarze redaktorów naukowych	26
8.	Bibliografia	30



1. WSTĘP

PRAGNIEMY ODDAĆ DO RĄK CZYTELNIKÓW RAPORT:

**„ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM KOSTNYM
W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH.
STAN OBECNY I REKOMENDACJE”,**

WYDANY W 2022 ROKU
PRZEZ FUNDACJĘ CARITA IM. WIESŁAWY ADAMIEC.

Wkład merytoryczny:

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Prof. dr hab. med. Ewa Lech-Marańda
Aleksandra Rudnicka – rzecznik PKPO
Prof. dr hab. Marek Wojtukiewicz



Fundacja Carita im. Wiesław Adamiec od ponad 10 lat prowadzi aktywną działalność edukacyjną wśród pacjentów chorujących na szpiczaka plazmocytozy, a także inicjuje i wspiera wszelkie działania mające na celu zwiększenie dostępu polskich pacjentów do nowoczesnych metod terapii leczenia szpiczaka uwzględniających zalecenia polskie oraz ESMO.

Fundacja stara się identyfikować istniejące niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów ze szpiczakiem i podejmuje działania na rzecz poprawy ich sytuacji.

Jedną z takich potrzeb, wspólną dla pacjentów chorujących na nowotwory łagłe, jak i chorych na szpiczaka, jest zapobieganie powikłaniom kostnym, w szczególności u pacjentów z pogorszoną funkcją nerek. W przypadku chorych na szpiczaka problem ten dotyka ok. 50% pacjentów. W sytuacji rozwoju niewydolności nerek pacjenci zostają pozbawieni leczenia powikłań kostnych, co czyni leczenie podstawowe mniej skutecznym i zwiększa cierpienie pacjentów. Ból kostny nie reaguje na leczenie, powoduje niepełnosprawność, wreszcie podwyższa ryzyko zgonu. W przypadku guzów łagłych należy pamiętać, że np. w raku piersi, płuca czy prostaty, a więc w grupie najczęściej występujących nowotworów, u około 70 procent pacjentów zmiany przerzutowe mają lokalizację kostną, a funkcja nerek może pogarszać się w toku leczenia przeciwnowotworowego, ponieważ wiele leków stosowanych do leczenia choroby podstawowej często ma toksyczne działanie na nerki. Oznacza to, że pacjenci w momencie pogorszenia funkcji nerek nie mają dostępu do leczenia osteoprotekcyjnego.

Analogicznie, jak w przypadku szpiczaka, dramatycznie pogarsza to funkcjonowanie pacjenta i zwiększa ryzyko zgonu. Aby móc skutecznie zapobiegać wystąpieniu zdarzeń kostnych, zmianom chorobowym w koście o charakterze przerzutowym, a na pewno odroczyć ich występowanie, moment włączenia terapii powinien być w zasadzie równoległy do włączenia terapii onkologicznej i kontynuowany w oparciu o pełny wachlarz leków modyfikujących metabolizm kostny.

Fundacja wspiera implementację terapii poprawiających bezpieczeństwo podania leku, skracających czas pobytu pacjenta w placówce medycznej, zwiększających komfort życia pacjenta i jego rodziny w chorobie. Jako organizacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim, śledzimy najnowsze doniesienia naukowe, badania kliniczne czy międzynarodowe wytyczne. Wierzymy, że trzeba iść z postępem i dążymy do tego by nasi pacjenci mogli korzystać z tych samych terapii co pacjenci w krajach Europy Zachodniej. W swojej działalności mówimy również o potrzebie wczesnej diagnostyki powikłań kostnych.

Bardzo dziękujemy ekspertom za tak interesujące przedstawienie swoich tematów, a recenzentom za wnikliwą ocenę raportu. Ponownie liczymy na życzliwe przyjęcie tego opracowania i głęboko wierzymy, że przyczyni się on do optymalizacji opieki nad pacjentami onkologicznymi.

Łukasz Rokicki

Fundacja Carita im. Wiesław Adamiec



2. KOMENTARZ KONSULTANTÓW KRAJOWYCH



PROF. DR HAB. MED. MACIEJ KRZAKOWSKI

- KRAJOWY KONSULTANT W DZIEDZINIE ONKOLOGII KLINICZNEJ
- KLINIKA NOWOTWORÓW PŁUCA I KŁATKI PIERSIOWEJ
- NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII
- IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
- PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY.



PROF. DR HAB. MED. EWA LECH-MARAŃDA

- KRAJOWY KONSULTANT W DZIEDZINIE HEMATOLOGII
- KLINIKA HEMATOLOGII
- INSTYTUT HEMATOLOGII I TRANSFUZJOLOGII W WARSZAWIE



Zmiany w układzie kostnym – obserwowane u chorych na złośliwe nowotwory – stanowią istotny problem kliniczny. Zmiany kostne mogą być przerzutami różnych nowotworów lub stanowić element obrazu chorobowego, ale również u chorych na nowotwory często występują zaburzenia mineralizacji w układzie kostnym z powstaniem osteopenii lub osteoporozy. Oba rodzaje zaburzeń kostnych (przerzuty i zaburzenia mineralizacji) są poważnym problemem, ponieważ powodują znaczne pogorszenie jakości życia chorych w związku z występowaniem bólu oraz innych zdarzeń kostnych.

Przedmiotem Raportu Fundacji Carita jest zapobieganie powikłaniom kostnym występującym w przebiegu nowotworów. Podjęcie wymienionego tematu jest – po pierwsze – uzasadnione częstością występowania przerzutów i powikłań kostnych. Układ kostny jest jednym z najczęstszych umiejscowień przerzutów nowotworowych, co dotyczy chorób o największym znaczeniu w epidemiologii (rak gruczołu krokowego, rak płuca i rak piersi). Po drugie, w ostatnich latach nastąpiła znaczna ewolucja wiedzy na temat patogenezы przerzutów kostnych oraz czynników warunkujących progresję zmian i podatność na leczenie. Po trzecie, zakres metod przydatnych w rozpoznawaniu zmian kostnych powiększył się. Po czwarte, wprowadzone zostały nowe możliwości zapobiegania i przeciwdziałania progresji przerzutów kostnych. Wymienione okoliczności uzasadniają prowadzenia wielospecjalistycznego postępowania u chorych z nowotworowymi przerzutami w układzie kostnym – konieczne jest dokładne określenie umiejscowienia i zaawansowania zmian kostnych oraz właściwe wykorzystywanie wszystkich metod leczenia (w tym – metody chirurgiczne, radioterapia i leczenie systemowe). Raport przedstawia rzetelnie obecne możliwości wykrywania i leczenia chorych z kostnymi zdarzeniami występującymi w przebiegu nowotworów. Najważniejszą częścią Raportu stanowią zalecenia, które wskazują obszary wymagające poprawienia – Autorzy słusznie zwracają uwagę na konieczność lepszej edukacji chorych, poszerzenia wiedzy lekarzy w zakresie rozpoznawania przerzutów kostnych oraz leczenia (w tym – poprawienie dostępności leków modyfikujących metabolizm kostny i uzyskanie możliwości indywidualizacji postępowania).

Jestem przekonany, że Raport **“ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM KOSTNYM W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH – STAN OBECNY I REKOMENDACJE”** przyczyni się do udzielania skuteczniejszej pomocy chorym.

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Raport pt. **„Zapobieganie powikłaniom kostnym w chorobach nowotworowych. Stan obecny i rekomendacje”** przygotowany przez Fundację Carita im. Wiesławy Adamiec jest niezwykle cennym opracowaniem dotyczącym zagadnienia przerzutów w układzie kostnym w przebiegu nowotworów litych i szpiczaka plazmocytoowego. W Raporcie autorzy przedstawili zarówno tematykę znaczenia klinicznego przerzutów w układzie kostnym i ich wpływu na rokowanie, jak i sposobów zapobiegania powikłaniom kostnym i obowiązujące w tym zakresie standardy postępowania. Należy podkreślić, że w przypadku chorych na szpiczaka plazmocytoowego objawowego, tj. ze wskazaniami do rozpoczęcia chemioterapii, leczenie ukierunkowane na poprawę metabolizmu kostnego (BTA ang. bone-targeted agents) powinno być wdrożone u wszystkich chorych wraz z rozpoczęciem chemioterapii i, jeśli nie ma przeciwwskazań, powinno być kontynuowane przez okres około 2 lat. Takie postępowanie jest zgodne z wytycznymi ESMO i Polskiej Grupy Szpiczakowej. Obecnie spośród leków z grupy BTA w Polsce refundowany jest kwas zolendronowy (w formie dożylniej) i kwas pamidronowy (w formie doustnej). Z kolei denosumab, który nie jest jeszcze refundowany w Polsce dla chorych na szpiczaka plazmocytoowego, może być stosowany w przypadku niewydolności nerek, która dotyczy około 20% chorych z nowym rozpoznaniem szpiczakiem i aż około 50% pacjentów w dalszym przebiegu choroby. Stosowanie leków z grupy BTA u chorych na szpiczaka plazmocytoowego jest niezwykle istotnym elementem leczenia, gdyż opóźnia czas do wystąpienia pierwszych powikłań kostnych (SRE, ang. skeletal-related events) oraz korzystnie wpływa na odległe wyniki leczenia, tj. przeżycia wolne od progresji choroby i całkowite przeżycie chorych.



Zgodnie z tym, co podkreślają autorzy Raportu, aby zapobiegać powikłaniom kostnym u chorych na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory łe, należy prowadzić wielokierunkowe działania, w tym zwiększanie świadomości i wiedzy zarówno wśród pacjentów, jak i lekarzy na temat wpływu zmian w układzie kostnym na przebieg kliniczny szpiczaka plazmocytozy i rokowanie chorych oraz na temat zasad leczenia osteoprotekcyjnego. Drugim niezwykle istotnym działaniem jest umożliwienie dostępu do denosumumabu dla polskich chorych. Denosumab jest nie tylko skutecznym lekiem, który może być bezpiecznie stosowany u chorych na szpiczaka plazmocytozy z niewydolnością nerek lub z przeciwwskazaniami do bifosfonianów, ale również, dzięki formule podskórnej, jest łatwiejszy do stosowania i zmniejsza kontakt pacjenta z systemem ochrony zdrowia, co ma ważne znaczenie zarówno w dobie pandemii COVID-19, jak i ograniczonych zasobów kadrowych w ochronie zdrowia.

Prof. dr hab. med. Ewa Lech-Marańda

3. POWIKŁANIA KOSTNE W PRZEBIEGU CHOROBY NOWOTWOROWEJ (DEFINICJA, EPIDEMIOLOGIA, ROKOWANIA).



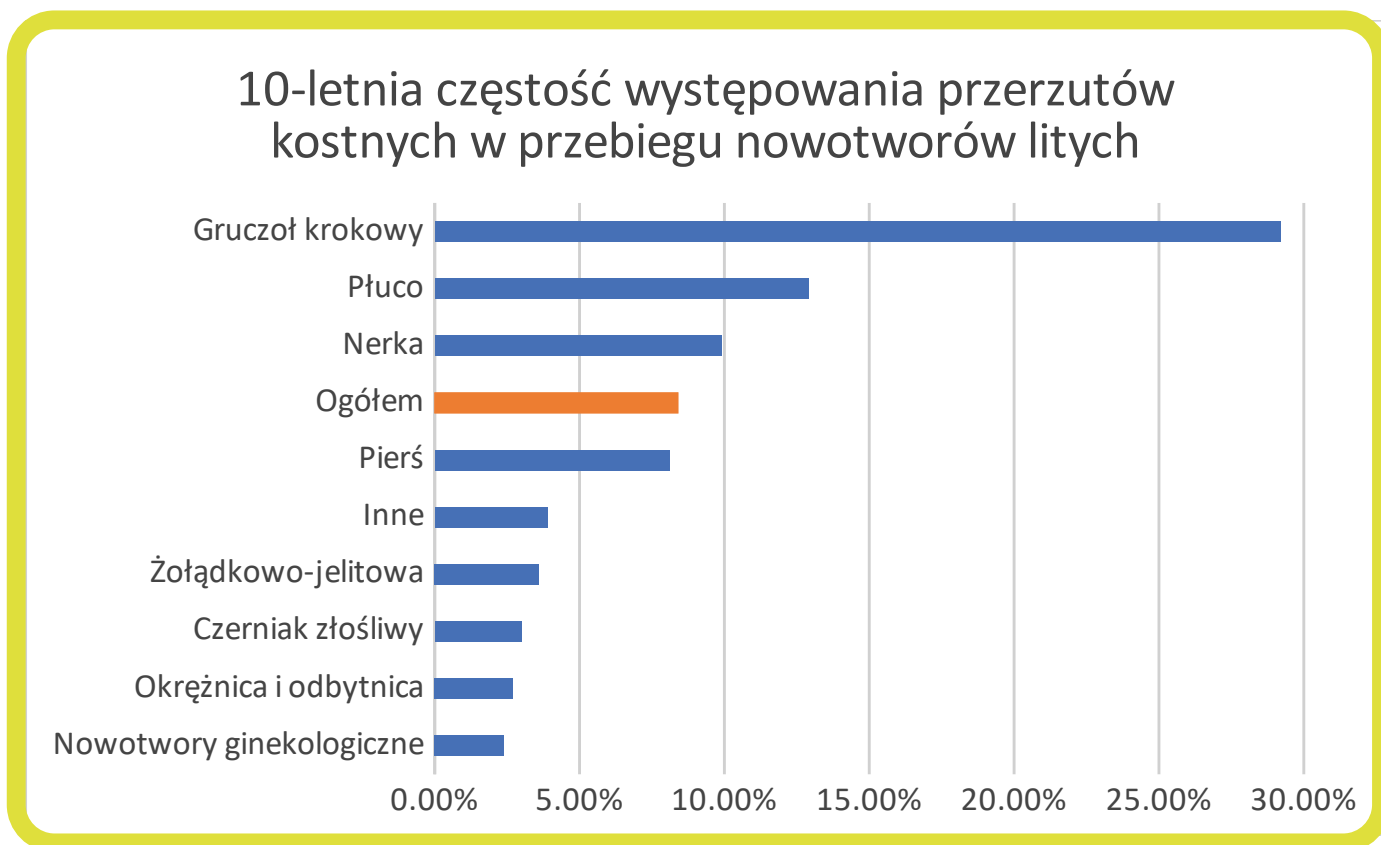
Definicja

Jak podaje Słownik terminów onkologicznych¹ mianem zdarzeń lub inaczej powikłań kostnych (ang. skeletal-related events, SRE) określa się następujące powikłania przerzutów w układzie kostnym: hiperkalcemia, patologiczne złamania, zespół ucisku rdzenia, zaburzenia hematologiczne lub też konieczność podjęcia następującego działania terapeutycznego: radioterapii czy też leczenia chirurgicznego. Co istotne zarówno konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego jak i radioterapii pełni podwójną rolę, gdyż jest zaliczane do zdarzeń kostnych, a jednocześnie wykorzystuje się je do leczenia przerzutów do kości. Zostały one jednak włączone w definicję SRE ponieważ nie zawsze jest możliwe określenie charakteru zmian w kości przy występujących innych objawach (np. silny ból kości z bolesnością uciskową bez wyraźnych zmian w badaniach obrazowych)². Powikłania kostne mogą wystąpić zarówno w przebiegu guzów litych jak, i szpiczaka plazmocytoowego. Niestety ich wystąpienie jest naturalną konsekwencją przerzutów do kości. Jak wykazano niemal 40% pacjentów, włączonych do jednego z randomizowanych badań porównujących leki stosowane w zapobieganiu SRE, doświadczyło SRE jeszcze przed włączeniem do badania, a mediana czasu od momentu diagnozy choroby przerzutowej obejmującej kości wynosiła jedynie 2 mies.³ Często oznaczają one dla pacjenta dramatyczne pogorszenie jakości życia jak również stanowią niekorzystny czynnik prognostyczny do całkowitego czasu przeżycia chorego.⁴

Epidemiologia

Powikłania kostne są nierozdzielnie związane z przerzutami do kości z nowotworów litych i zmianami kostnymi powstającymi w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego. Ich właściwa prewencja i leczenie są tym bardziej istotne, gdyż kości są trzecią (po wątrobie i płucach) najczęstszą lokalizacją przerzutów nowotworowych.⁵ Ocenia się, że blisko 70% chorych z rozsianym nowotworem ma przerzuty do kości.⁶ Oczywiście, częstość występowania przerzutów do kości różni się w zależności od lokalizacji guza pierwotnego. Najwyższe ryzyko wystąpienia przerzutów do kości występuje w przebiegu kolejno: raka prostaty, płuca, nerki oraz piersi. W przypadku raka gruczołu krokowego, ryzyko to rośnie wraz z upływem każdego roku od diagnozy.⁷

Na poniższym wykresie przedstawiono częstość występowania przerzutów do kości w czasie 10-ciu lat od diagnozy dla różnych typów nowotworów, opracowaną na podstawie publikacji Hernandez et al. opublikowanej w 2018 r. na podstawie analizy rejestrów pacjentów ze Stanów Zjednoczonych.



Autorzy tej publikacji wskazują również, że przerzuty do kości są stwierdzane w czasie 30 dni od diagnozy choroby nowotworowej w stadium IV u aż 11% pacjentów onkologicznych. W czasie pierwszego roku są one diagnozowane u 18% pacjentów a w ciągu 5 lat u aż 24% chorych onkologicznych niezależnie od typu guza. Przy czym w przypadku raka prostaty oraz piersi w ciągu tych 5 lat przerzuty do kości wystąpią u ponad połowy chorych (odpowiednio 61% i 51%).⁸

Natomiast, zgodnie z opinią eksperta cytowanego w raporcie AOTMiT⁹ przerzuty do kości występują najczęściej w przebiegu:

- raka gruczołu krokowego (70-75% chorych),
- raka piersi (65-75%),
- raka tarczycy (50%),
- raka płuca (30-40%),
- czerniaka (15-40%),
- raka nerki (20-25%).

Przerzuty do kości najczęściej pojawiają się w obrębie kręgosłupa (ok. 62% przerzutów), następnie dotyczą kości udowej i żeber (po ok. 10%), czaszki (ok. 9%), czy kości miednicy (ok. 5%).¹⁰

W przypadku szpiczaka plazmocytoowego mamy natomiast do czynienia z pojęciem choroby kostnej, której mianem określa się szereg niekorzystnych objawów kostnych, wśród których wyróżnia się zmiany osteolityczne, złamania patologiczne kości, uogólnioną osteoporozę lub też zmniejszoną gęstość mineralną kości (osteopenię). W zależności od czułości zastosowanych metod diagnostyki obrazowej zmiany kostne wykrywa się u 70-95% pacjentów.^{11 12}

Wyróżnia się kilka typów przerzutów do kości, a ich częstość różni się w zależności od nowotworu. Rak prostaty, czy rak piersi daje najczęściej przerzuty typu osteosklerotycznego, chłoniaki typu osteosklerotycznego i osteolitycznego, zaś pozostałe nowotwory zazwyczaj typu osteolitycznego.¹³ Podobnie szpiczak plazmocytoowy daje zmiany głównie typu osteolitycznego.¹⁴

Pacjenci, u których doszło do rozwoju przerzutów do kości są obciążeni bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań kostnych (SRE).

Spośród wszystkich nowotworów litych powikłania kostne występują najczęściej u pacjentów z:

- przerzutowym z rakiem piersi (u 63%) (1),
- z przerzutowym, opornym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (u 49%) (2)
- z przerzutowym NDRP (u 46%) (3)

W przebiegu szpiczaka plazmocytoowego objawy choroby kostnej w postaci złamań patologicznych pojawiają się u aż ok. 60% pacjentów.¹⁵ U niektórych pacjentów do złamań patologicznych dochodzi jeszcze przed diagnozą szpiczaka. Pośród ponad 14 tys. chorych włączonych do analizy Szwedzkiego Rejestru Nowotworów, u aż 8,7% stwierdzono obecność złamania w czasie diagnozy choroby (w okresie 30 dni przed i po dacie diagnozy), a u kolejnych ponad 23% wystąpiły one już po diagnozie.¹⁶

ROKOWANIA I KONSEKWENCJE

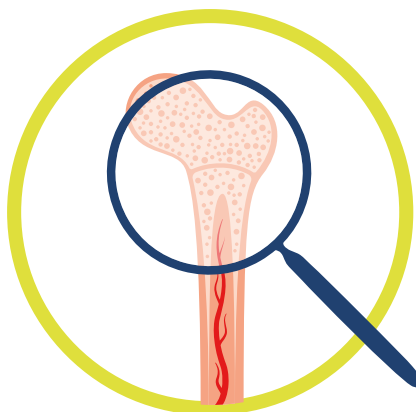
Przerzuty do kości mogą dotyczyć w Polsce aż ok. 25 tys. chorych onkologicznie, cierpiących na nowotwory różnych narządów. Niemniej jednak nie wszyscy oni otrzymują terapię osteoprotekcyjną. Zgodnie z literaturą prewencję stosuje się jedynie u średnio 50% chorych.¹⁷ Jest to o tyle bardzo istotne, gdyż u 35% pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia osteoprotekcyjnego (z zastosowaniem leków modyfikujących metabolizm kostny, tj. bifosfoniany, czy denosumab) dochodzi do rozwoju powikłań kostnych w ciągu 3 mies. od zdiagnozowania przerzutów do kości i powtarzają się one co 3-6 miesięcy.^{18 19}

Powikłaniom kostnym bardzo często towarzyszy ból, który dramatycznie pogarsza funkcjonowanie pacjenta i wpływa niekorzystnie na jego rokowanie. Ból prowadzi bowiem do szeregu poważnych konsekwencji dla życia i funkcjonowania chorego, tj.:

- powoduje zaburzenia ogólnego funkcjonowania,
- pogarsza mobilność i ogranicza zdolność poruszania się,
- zmusza do rezygnacji z pracy zawodowej,
- obniża istotnie nastrój oraz radość z życia,
- wpływa negatywnie na relacje z bliskimi, oraz sen.²⁰

Podobne poważne konsekwencje dla pacjenta udowodniono dla samych SRE. Najczęściej wiążą się one ze:

- zwiększonym ryzykiem zgonu (przywołując najbardziej dramatyczne przykłady skracają one medianę przeżycia pacjentek z rakiem piersi o 56%²¹, a pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o 34%²²),
- utratą mobilności,
- pogorszeniem funkcjonowania społecznego,
- pogorszeniem jakości życia.²³



Poniżej szczegółowo opisano wybrane konsekwencje SRE.

O ile przerzuty do kości mogą przez długi czas nie dawać żadnych lub tylko mało nasilone objawy, to wystąpienie SRE, do których jak wspomniano zalicza się m.in. nasilony ból kostny, złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego oraz nerwów, a także zaburzenia gospodarki wapnia i fosforu, mogące prowadzić do hiperkalcemii zagrażającej życiu, prowadzą do znacznego pogorszenia rokowania dla danego chorego, wiążąc się z istotnym obniżeniem jakości życia, a nawet bezpośrednio prowadząc do zagrożenia życia.²⁴

Częstość występowania poszczególnych SREs jest różna w zależności od typu nowotworu. Przykładowo złamania patologiczne są częste w przypadku rozsianego raka piersi (35% pacjentów), a rzadsze w przebiegu przerzutowego raka gruczołu krokowego (19% chorych) i niedrobnokomórkowego raka płuca i innych guzów litych (17% chorych). Jest to o tyle istotne, gdyż udowodniono, że wystąpienie złamania patologicznego wpływa na pogorszenie przeżycia całkowitego.²⁵

Inną bardzo silnie odczuwaną przez pacjentów konsekwencją przerzutów do kości jest często obserwowane u nich uogólnione osłabienie mięśni, co dodatkowo zwiększa ryzyko upadków i złamań, co także może mieć wpływ na prognozowane przeżycie.²⁶

Co istotne, już samo stwierdzenie przerzutów do kości niekorzystnie wpływa na prognozowane przeżycie, które w przypadku większości nowotworów nie przekracza kilku procent w odniesieniu do 5-letniego przeżycia (jedynie w przypadku raka piersi wynosi ono 13%, zaś w przypadku raka płuca wynosi ono jedynie 1%, dla raka szyjki macicy czy też odbytnicy jedynie 2%, dla nerki i czerniaka 5%, a dla prostaty 6%). Rokowanie to staje się jeszcze gorsze, jeżeli u chorego wystąpią równoczesne przerzuty synchroniczne w innych lokalizacjach.²⁷ Niestety, jak wykazano, wystąpienie SRE powoduje dalsze skrócenie i tak już bardzo krótkiego prognozowanego przeżycia (dla pacjentek z rakiem piersi prognozowane 5-letnie przeżycie było ponad 3x mniejsze w przypadku pacjentek z przerzutami do kości u których występowały SRE w porównaniu do pacjentek bez SRE, a mediana prognozowanego przeżycia była u nich krótsza niemal 2,5-krotnie).²⁸ Podobne obserwacje dotyczyły chorych z przerzutowym nowotworem prostaty. Na podstawie analizy danych rejestrowych wykazano, że wystąpienie SRE wiąże się ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zgonu ($HR = 10,2$ dla pacjentów z przerzutami do kości z SRE i $6,6$ dla pacjentów z przerzutami do kości bez SRE w porównaniu do chorych, u których przerzuty kostne nie wystąpiły).²⁹ W innym badaniu wykazano, że 5-letnie przeżycie w przypadku chorych na przerzutowy nowotwór gruczołu krokowego, u których wystąpiły SRE wynosi mniej niż 1%. Przypuszcza się, że wystąpienie SRE może oznaczać, że choroba jest bardziej zaawansowana lub agresywna, a obserwowana zwiększona śmiertelność może być również skutkiem konieczności zastosowania operacyjnego leczenia patologicznych złamań i wynikającej z niej utraty mobilności i/lub niezależności funkcjonalnej.³⁰

W przypadku szpiczaka plazmocytoowego również wykazano, że wystąpienie SRE ma bardzo niekorzystny wpływ na prognozowane przeżycie całkowite chorego. W jednym z opublikowanych badań wykazano, że ryzyko zgonu jest ponad 2,5-krotnie większe w przypadku pacjentów, u których doszło do wystąpienia złamania patologicznego (przeżycie całkowite w przypadku pacjentów, u których wystąpiło patologiczne złamanie wyniosło jedynie 17,6 mies. W porównaniu do 57,3 mies. W przypadku pacjentów, u których one nie wystąpiły ³¹. Natomiast analiza pacjentów włączonych do szwedzkiego rejestru nowotworów, opublikowana w 2020 r. potwierdziła, że złamania patologiczne istotnie zwiększają ryzyko zgonu pacjentów. U chorych, u których doszło do złamania po diagnozie szpiczaka ryzyko śmierci było 2-krotnie wyższe niż w przypadku pacjentów, u których nie doszło do złamania. Największy negatywny wpływ na przeżycie miały: złamanie kości udowej (2,6-krotnie wyższe ryzyko) oraz złamanie kości ramiennej (2,57-krotnie wyższe ryzyko). Co więcej, różnica w ryzyku zgonu pomiędzy pacjentami, u których wystąpiły SRE, a tymi, u których ich nie stwierdzono, była jeszcze większa w przypadku pacjentów młodszych, poniżej 70 r.ż. Co istotne zaobserwowany negatywny wpływ złamań na przeżycie nie zmienił się przez ponad 20 lat od 1990 r., co oznacza, że pomimo dokonanego postępu w podstawowym leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, niezwykle ważne jest skupienie się również na prowadzeniu skutecznej terapii mającej na celu zapobieganie SRE.³² Ponadto SRE powodują pogorszenie jakości życia oraz zwiększają obciążenie zasobów systemu ochrony zdrowia, a co jest z tym związane generują dodatkowe koszty dla systemu ochrony zdrowia.³³ Bólu kostnego, najczęściej w obrębie pleców (powodowanego złamaniami kręgów), doświadcza aż 75% pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym.³⁴



Tak jak wspomniano, wystąpienie SRE, zarówno u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych, jak i w przypadku choroby kostnej w przebiegu szpiczaka, przyczynia się do obniżenia jakości życia danego pacjenta, a nawet może prowadzić do niepełnosprawności. Wraz z występowaniem kolejnych SRE dochodzi do zwiększenia nasilenia bólu kostnego, drętwienia i mrowienia kończyn, zmęczenia, czy też kłopotów ze snem. W badaniu populacyjnym, w których oceniano nasilenie bólu u pacjentów z guzami litymi w Szwajcarii, wykazano, że aż 72% z nich odczuwało ból, a u 14% chorych dolegliwości bólowe określano jako nasilone. 52% chorych wymagało stosowania leków przeciwbólowych, a u 17% stosowano leki opioidowe.³⁵ Najczęściej pojawia się ból kostny, który stwierdzano u ponad 81% pacjentów z przerzutowym nowotworem.³⁶ W badaniach przeprowadzonych w Europie wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wykazano, że aż 76% chorych z powikłaniami kostnymi wymagało stosowania leków przeciwbólowych, a aż 56% pacjentów musiało zostać poddanych hospitalizacji związanej z wystąpieniem SRE.³⁷ Wykazano również, że wystąpienie SRE u chorych z przerzutową chorobą nowotworową znamienne zwiększa ryzyko dalszego nasilania się dolegliwości bólowych oraz konieczności rozpoczęcia leczenia coraz silniejszymi lekami opioidowymi. Stwierdzono również, że ból kostny związany z SRE może nie reagować nawet pomimo zastosowania opioidów. Dlatego też tak niezwykle istotne jest stosowanie leczenia mającego na celu profilaktykę SRE. W badaniach dla leków z grupy BTA wykazano zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych³⁸, czy też opóźnienie konieczności przyjęcia silniejszych leków przeciwbólowych.³⁹



4. ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM KOSTNYM STAN OBECNY.



Zgodnie z wytycznymi ESMO celem leczenia przerzutów do kości jest łagodzenie ich objawów oraz jeżeli to możliwe zapobieganie progresji choroby. Podstawą jest zawsze prowadzenie właściwie dobranej terapii przeciwnowotworowej odpowiedniej dla typu i lokalizacji nowotworu. Decyzje terapeutyczne uzależnia się od tego czy zmiany są izolowane, czy też rozsiane w kośćcu, czy występują przerzuty do innych organów i oczywiście podtypu podstawowej choroby nowotworowej. Niekiedy konieczne jest zastosowanie zabiegów chirurgicznych, w przypadku powstania ucisku na nerwy, lub uszkodzenia struktury kości. Natomiast zupełnie odrębny cel ma zastosowanie leków z grupy BTA ang. bone-targeted agents (leków ukierunkowanych na metabolizm kostny – bisfosfoniany, denosumab). Są one stosowane, aby ograniczyć częstość i odsunąć w czasie wystąpienie SRE i stanowią uzupełnienie terapii standardowych.

Do metod leczenia przerzutów do kości zaliczamy: radioterapię paliatywną (RT), terapię radionuklidami, terapię chirurgiczną oraz stosując leki modyfikujące metabolizm kostny (BTA). Pomimo tego, że radioterapia jest leczeniem z wyboru w przypadku zlokalizowanego bólu kości, BTA, mając zbliżony do RT efekt łagodzący ból kostny, stanowią efektywną metodę leczenia w przypadku różnych nowotworów. Leki z grupy BTA, wpływając protekcyjnie na kości, są stosowane do zmniejszenia ryzyka SRE, jak również do leczenia hiperkalcemii związanej z nowotworem złośliwym. Ich skuteczność w tym zakresie została wykazana w wielu badaniach randomizowanych przeprowadzonych wśród pacjentów z różnymi typami nowotworów.

Jak wskazują wytyczne ESMO, wybór konkretnego preparatu z grupy BTA, jego dawki i sposobu dawkowania musi być oceniony indywidualnie względem potrzeb danego pacjenta, uwzględniając indywidualne ryzyko wystąpienia SRE i ogólny stan kontroli choroby. Niemniej jednak z punktu widzenia skuteczności, wygody stosowania i funkcji nerek preferowanym BTA jest denosumab, tym niemniej bisfosfoniany (dla których dostępne są już preparaty generyczne) są tańsze i nie powodują osteolizy z odstawienia.

Ponieważ stwierdzono, że pierwsze SRE często występują na wczesnym etapie choroby przerzutowej obejmującej kości, stosowanie BTA należy rozpocząć już przy diagnozie przerzutów do kości, niezależnie od występowania ich objawów. Wykazano, że wczesne rozpoczęcie leczenia opóźnia wystąpienie SRE nawet o 12 miesięcy, a kolejnych o nawet 18 miesięcy.⁴⁰ Wytyczne ESMO wskazują, że oba najczęściej stosowane na świecie leki z grupy BTA: kwas zoledronowy, jak i denosumab są zalecane do stosowania u chorych na przerzutowego raka piersi, raka prostaty oraz u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc, rakiem nerki i innymi guzami litymi, u których oczekiwany czas przeżycia wynosi nie mniej niż 3 miesiące i występują klinicznie istotne przerzuty do kości.⁴¹

Tak jak wspomniano wcześniej, denosumab jest lekiem preferowanym w przypadku upośledzenia funkcji nerek. Jest to o tyle istotne, gdyż dawka zoledronianu musi być stopniowo redukowana już przy klirensie kreatyniny 30–60 ml/min, natomiast w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) preparat ten nie powinien być w ogóle stosowany u takiego pacjenta. U takich pacjentów preferowanym BTA jest denosumab. Co istotne funkcja nerek może pogarszać się w toku leczenia przeciwnowotworowego, ponieważ wiele leków stosowanych do leczenia podstawowej choroby nowotworowej często ma toksyczne działanie na nerki (nefrotoksyczne działanie w różnych mechanizmach wykazują m.in.: substancje stosowane w ramach klasycznej chemioterapii – pochodne platyny, tj. cisplatyna, czy też metotreksat, pemetreksed, gemcytabina, oraz nowoczesne leki ukierunkowane molekularnie tj. inhibitory: BRAF, ALK, kinazy tyrozynowej EGFR, proteasomu, czy nawet immunoterapia).⁴²

Również w przypadku szpiczaka większość terapii stosowanych w jego leczeniu jest nefrotoksyczna (chemioterapia), a zastosowanie bisfosfonianów dodatkowo zwiększa obciążenie nerek pacjentów.⁴³ Ponadto, wykazano, że samo stosowanie bisfosfonianów wiąże się z ryzykiem rozwoju niewydolności nerek. Oznacza to, że bez dostępu do pełnego wachlarza leków z grupy BTA, w tym do denosumabu, pacjenci, u którzy dojdzie do obniżenia funkcji nerek pozostaną bez dostępu do leczenia osteoprotekcyjnego.⁴⁴

Również polskie wytyczne takich towarzystw naukowych, jak: PTOK czy PTU zalecają stosowanie leków z grupy BTA (kwasu zoledronowego jak i denosumab) w celu zapobiegania występowania SRE u chorych z rakiem piersi, prostaty, czy też niedrobnokomórkowym rakiem płuca.^{45 46 47} Uwagę na wysoką zasadność stosowania tego leczenia zwracają również zalecenia postępowania dotyczące diagnostyki i leczenia raka piersi opublikowane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w 2018 r. Zalecenia te przyznają najwyższy poziom zaleceń (I, A) dla stosowania zarówno bisfosfonianów, jak i denosumabu u chorych na raka piersi z przerzutami w kościach od momentu ich rozpoznania.⁴⁸

W przypadku pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których doszło do złamania w przebiegu choroby, lekarze dysponują ograniczonymi możliwościami leczenia, a dokładne postępowanie zależy od lokalizacji złamania. W przypadku złamania kości kończyn (kości długich) stosowana jest stabilizacja i następnie radioterapia. Jej celem jest redukcja bólu oraz dodatkowo może ułatwić gojenie. Natomiast w razie złamań kompresyjnych kręgosłupa rozważanym postępowaniem jest przeprowadzenie chirurgicznej rekonstrukcji kostnej, choć ostateczna decyzja jest podejmowana po konsultacji ortopedycznej i neurochirurgicznej. Najbardziej zagrażająca pacjentowi jest kompresja rdzenia kręgowego spowodowana przez nacieki pozaszpikowe lub uszkodzone struktury kostne. Dotyczy ona ok. 5% chorych ze szpiczakiem.⁴⁹

Z uwagi na ograniczony zakres dostępnych metod leczenia powikłań kostnych, podstawowym postępowaniem jest działanie mające na celu profilaktykę SRE poprzez opóźnienie ich wystąpienia i redukcję ich liczby. Analogicznie jak w przypadku pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych w przypadku pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym stosowane są leki modyfikujące metabolizm kostny, nazywane też modulatorami obrotu kostnego. Należą do nich bisfosfoniany (przy czym w Polsce stosowany jest głównie kwas zoledronowy) oraz denosumab.

Jak wskazują wytyczne ESMO, u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem skuteczność denosumabu była zbliżona do zoledronianu w zakresie opóźniania czasu do pierwszego SRE, natomiast przedłużał przeżycie wolne od progresji choroby. Ponownie dla denosumabu wykazano lepszy profil bezpieczeństwa dla nerek, szczególnie u pacjentów z klirens kreatyniny 30–60 ml/min. Dlatego też zgodnie z wytycznymi ESMO denosumab jest lekiem z wyboru u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i upośledzeniem nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).⁵⁰

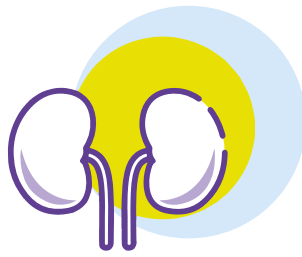
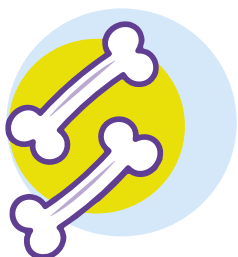
Również polskie wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej wskazują, że leczenie BTA powinno być wdrożone u wszystkich chorych na szpiczaka, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytowy), w tym u pacjentów bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. Niemniej jednak w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą różnych metod badań obrazowych korzyść z leczenia bisfosfonianami jest niepewna. Wytyczne te wskazują, że w przypadku pacjentów z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcję dawek bisfosfonianów lub odstąpienia od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności.⁵¹

Widocznym jest więc, że pacjenci z objawowym szpiczakiem plazmocytowym w przypadku rozwoju niewydolności nerek zostają pozbawieni dostępu do terapii chroniącej ich przed wystąpieniem SRE. Niezwykle istotnym jest fakt, że niewydolność nerek dotyczy około 20% chorych z nowym rozpoznaniem szpiczakiem i aż około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby.⁵²

W chwili obecnej w Polsce spośród bisfosfonianów refundowane są jedynie kwas zoledronowy (przy czym jest on stosowany najczęściej) i kwas pamidronowy. Kwas zoledronowy refundowany jest w ramach wykazu chemioterapii (wówczas jest bezpłatny dla pacjenta) oraz w ramach refundacji aptecznej (wówczas wydawany jest za odpłatnością ryczałtową). Natomiast denosumab nie jest dostępny w ramach refundacji.⁵³ Oznacza to, że pacjenci, którzy nie mogą otrzymać bisfosfonianów, chociażby ze względu na upośledzoną funkcję nerek, czy też ze względu na wystąpienie innych przeciwwskazań do ich zastosowania, pozostają bez dostępu do zalecanej przez wytyczne osteoprotekcyjnej terapii denosumabem, co naraża ich na wystąpienie kolejnych SRE i ich niezwykle poważnych konsekwencji.

O istniejącej potrzebie w dostępie do terapii w ramach refundacji świadczą pozytywnie zaopiniowane przez Prezesa AOTMiT wnioski na finansowanie terapii denosumabem w ramach Ratunkowego Dostępu do Terapii Leczniczych, które dotyczyły pacjentów z rozsiałym rakiem piersi⁵⁴ oraz rozsiałym rakiem gruczołu krokowego.⁵⁵ Ponadto objęcie refundacją tej terapii zarówno w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych, jak i ze szpiczakiem plazmocytowym zostało również pozytywnie zaopiniowane przez Prezesa AOTMiT w jego rekomendacji nr 102/2021 z dnia 10 sierpnia 2021 r.. W swojej Rekomendacji Prezes AOTMiT podkreślił istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej u pacjentów z pogorszoną funkcją nerek.⁵⁶

Co istotne, wiele analiz i badań wykazało, że prowadzenie skutecznej profilaktyki kostnej jest niezwykle istotne nie tylko z perspektywy pacjenta (wpływając na jego rokowania, czy jakość życia), ale również z perspektywy systemu ochrony zdrowia i wykorzystania jego zasobów, zarówno osobowo-sprzętowych, jak i kosztowych.^{57 58 59} W jednej z opublikowanych prac dotyczących chorych ze szpiczakiem ze Stanów Zjednoczonych, wykazano, że całkowite koszty leczenia pacjentów u których wystąpiły SRE były znamienne wyższe w porównaniu do chorych, u których one nie wystąpiły (niemal 190 tys. USD versus ok. 108 tys. USD). Znamienne wyższe koszty zaopatrzenia chorych z SRE wykazano w zakresie kosztów hospitalizacji, wizyt na oddziałach ratunkowych czy kosztów leków wydawanych z przepisu lekarza.⁶⁰ Analogiczne wnioski płyną z opublikowanych analiz dla pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości – wystąpienie SRE bezpośrednio zwiększa koszty terapii takiego pacjenta.^{61 62}



5. REKOMENDACJE I ZALECENIA.



Konieczność zwiększenia świadomości pacjentów onkologicznych nt. zmian kostnych, ich wpływu na życie oraz istotności stosowania leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym.

W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oraz nowotworami litymi w Stanach Zjednoczonych wykazano, że ich świadomość dotycząca wpływu zmian kostnych na ich życie, dostępnych terapii osteoprotekcyjnych oraz dostępnych metod diagnostyki była niska do umiarkowanej. Pacjenci posiadali najmniejszą wiedzę na temat wpływu zmiany sposobu życia oraz konkretnych terapii przeciwnowotworowych na „zdrowie kości”. Aż 62% pacjentów nie było w pełni usatysfakcjonowanych z poziomu wiedzy dostarczonej w zakresie „zdrowia kości”. Ponad połowa ankietowanych wskazała, że oczekiwałaby pogłębienie otrzymanych informacji. Autorzy tegoż badania wskazali, że konieczne jest wprowadzenie lepszej strategii kampanii edukacyjnej na rzecz zdrowia układu kostnego w przebiegu przerzutowej choroby nowotworowej.⁶³ Niestety nie są dostępne analogiczne badania wykonane w Polsce, tym niemniej należy się spodziewać, iż analogiczne potrzeby zostałyby zgłoszone przez Polskich pacjentów.

Dalsza edukacja lekarzy praktyków z istotności wczesnego inicjowania leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym zarówno u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych, jak i pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

W świetle obowiązujących wytycznych wczesne inicjowanie terapii z zastosowaniem leków z grupy BTA powinno być standardem postępowania. Niestety ciągle nie jest to leczenie powszechnie stosowane u wszystkich pacjentów i najczęściej ich rolę dostrzegają jedynie wiodące, referencyjne ośrodki onkologiczne i hematologiczne. Natomiast każdy pacjent w Polsce powinien mieć dostęp do terapii zgodnej z wytycznymi niezależnie od miejsca zamieszkania.

Udostępnienie w ramach refundacji pełnego wachlarza leków z grupy BTA – w tym denosumabu, tak aby każdy pacjent mógł otrzymać dopasowane do jego potrzeb leczenie zapobiegające SRE o udowodnionej najwyższej skuteczności.

Możliwość dopasowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta jest nie tylko zalecana przez wytyczne (polskie, europejskie), ale pozwoli również zaopatrzyć chorych, którzy obecnie nie mogą otrzymać bisfosfonianów, np. ze względu na przeciwwskazania do ich zastosowania, tj. upośledzenie funkcji nerek, bądź też nietolerancję bisfosfonianów. Zgodnie z literaturą w tej populacji lekiem z wyboru powinien być denosumab, który niestety obecnie nie jest refundowany w Polsce. Warto również zauważyć, że ze względu na podanie podskórne denosumabu (kwas zole-dronowy jest podawany we wlewie dożylnym), będzie on wygodniejszy dla pacjenta i umożliwi ograniczenie czasu jego przebywania w szpitalu, co jest szczególnie istotnie w dobie pandemii COVID-19. Ponadto, jak wykazano w opublikowanych pracach naukowych, łatwiejsza droga podania (podskórnie vs dożylnie) i wynikający z niej istotnie krótszy w przypadku denosumabu czas podania przyczynią się do dalszego spadku kosztów leczenia danego pacjenta.⁶⁴

6. PODSUMOWANIE POLSKIEJ KOALICJI PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH

Aleksandra Rudnicka – rzecznik PKPO



Powikłania kostne (ang. skeletal-related events, SRE), czyli hiperkalcemia, patologiczne złamania, zespół ucisku rdzenia, zaburzenia hematologiczne, będące następstwem przerzutów nowotworowych do układu kostnego należą do najczęstszych i najbardziej uciążliwych dolegliwości, z którymi mierzą się pacjenci onkologiczni i hematoonkologiczni. Ich pojawienie się oznacza dla wszystkich chorych obniżenie jakości życia, a dla wielu niepełnosprawność i życiem z bólem (81%), pogorszenie funkcjonowania społecznego i rodzinnego, zwiększone ryzyko zgonu. Dla przykładu – skracają one medianę przeżycia całkowitego pacjentek z rakiem piersi o 56%, a pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o 34%.

Ponadto powikłania kostne generują dodatkowe koszty dla systemu ochrony zdrowia. Wyniki przeprowadzonego Stanach Zjednoczonych badania dotyczącego chorych ze szpiczakiem pokazują, że całkowite koszty leczenia pacjentów, u których wystąpiły SRE były znacząco wyższe w porównaniu do chorych u których one nie wystąpiły (niemal 190 tys. USD versus ok. 108 tys. USD). Analogiczne wnioski płyną z opublikowanych analiz dla pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości.

Przerzuty do kości, będące charakterystyczną cechą zaawansowanej choroby nowotworowej, w początkowej fazie ich pojawienia się nie dają wyraźnych objawów. Jednak w miarę upływu czasu stwierdza się występowanie SRE u coraz większej grupy chorych z danym nowotworem. W czasie 30 dni od diagnozy choroby nowotworowej w stadium IV pojawiają się aż u 11% pacjentów, podczas pierwszego roku są one diagnozowane u 18% chorych na guzy łe, a w ciągu 5 lat u aż 24% chorych na nowotwory, przy czym w przypadku raka piersi u 51% pacjentów i u 61% chorych na raka gruczołu krokowego.

Przerzuty do kości najczęściej pojawiają się w obrębie kręgosłupa (62%), kości udowej i żeber (10%), czaszki (9%), kości miednicy (5%). Powikłania kostne występują najczęściej u pacjentów z rakiem piersi (63%), z rakiem gruczołu krokowego (49%), z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (46%).

Powikłania kostne u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym przybierają szczególną postać kliniczną tzw. choroby kostnej, którą wykrywa się u 70-95% pacjentów. Jej objawy w postaci złamań patologicznych pojawiają się u aż ok. 60% pacjentów i często wyprzedzają diagnozę szpiczaka plazmocytowego. Ponadto jak udowodniono w badaniach, u chorych, u których doszło do złamania patologicznego po diagnozie szpiczaka ryzyko śmierci jest 2-krotnie wyższe niż w przypadku pacjentów, u których nie doszło do złamania.

Przerzuty do kości mogą dotyczyć w Polsce aż ok. 25 tys. chorych na nowotwory. Jednak średnio tylko 50% tych chorych otrzymuje – będącą uzupełnieniem standardowego leczenia onkologicznego – terapię osteoprotekcyjną, stosowaną aby ograniczyć częstość i odsunąć w czasie wystąpienie powikłań kostnych. Jest to o bardzo istotne, ponieważ u 35% pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia osteoprotekcyjnego (z zastosowaniem leków z grupy BTA ang. bone-targeted agents, ukierunkowanych na metabolizm kostny – bisfosfoniany, denosumab), dochodzi do rozwoju powikłań kostnych w ciągu 3 miesięcy od zdiagnozowania przerzutów do kości i powtarzają się one co 3-6 miesięcy.

Leki z grupy BTA - mając zbliżony do stosowanej powszechnie przy przerzutach do kości radioterapii efekt łagodzący ból kostny - dodatkowo wpływające protekcyjnie na kości, są stosowane do zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań kostnych, jak również do leczenia hiperkalcemii związanej z nowotworem. Z punktu widzenia skuteczności, wygody stosowania (zastrzyki podskórne) oraz funkcji nerek preferowanym BTA jest denosumab, choć bisfosfoniany, dla których dostępne są już preparaty generyczne są tańsze i nie powodują osteolizy z odstawienia.

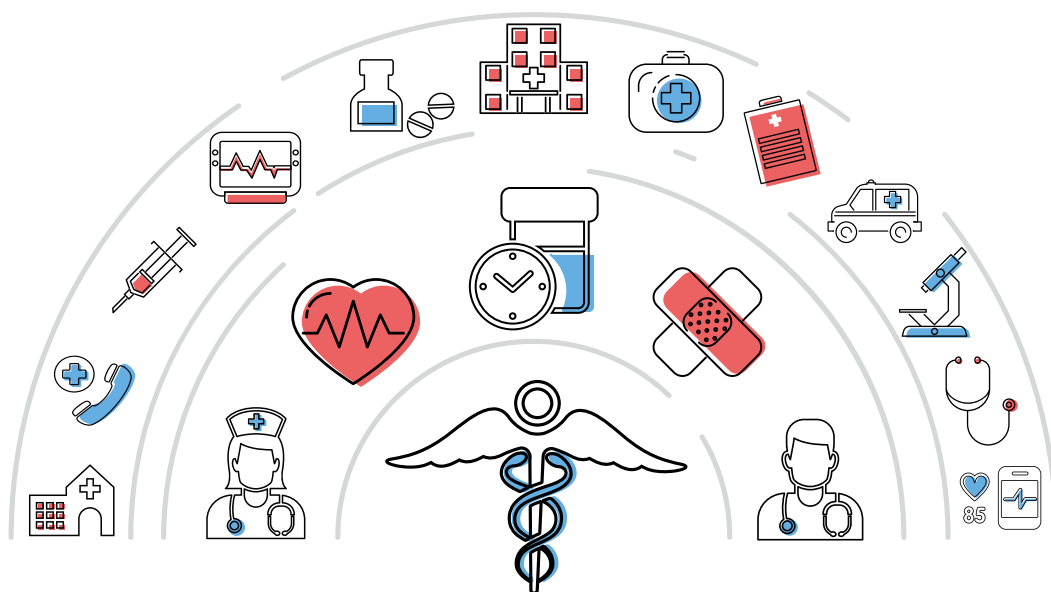
ESMO zaleca stosowanie leków z grupy BTA u chorych z przerzutowymi, zaawansowanymi guzami litymi, u których oczekiwany czas przeżycia wynosi nie mniej niż 3 miesiące i występują klinicznie istotne przerzuty do kości. Wykazano, że wczesne rozpoczęcie leczenia, po zdiagnozowaniu przerzutów do kości, jeszcze przed wystąpieniem objawów powikłań kostnych, opóźnia ich wystąpienie nawet o 12 miesięcy, a kolejnych o nawet 18 miesięcy.

Przy stosowaniu terapii osteoprotekcyjnej u pacjentów onkologicznych należy zwrócić uwagę na jej działania niepożądane. Niektóre z terapii stosowanych w leczeniu nowotworów są nefrotoksyczne (chemioterapia), a zastosowanie bisfosfonianów dodatkowo zwiększa obciążenie nerek, wiąże się z ryzykiem rozwoju ich niewydolności. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) kwas zoledronowy nie powinien być w ogóle stosowany u takiego pacjenta. Takie postępowanie jest niezwykle istotne w grupie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których niewydolność nerek dotyczy około 20% chorych z nowym rozpoznaniem szpiczaka i aż około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Oznacza to, że bez dostępu do pełnego wachlarza leków z grupy BTA, w tym do denosumab, pacjenci u których dojdzie do obniżenia funkcji nerek pozostaną bez dostępu do leczenia osteoprotekcyjnego.

Zgodnie z wytycznymi ESMO denosumab jest lekiem z wyboru u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i upośledzeniem nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min). Ponadto jak wykazują badania skuteczność denosumabu jest zbliżona do zoledronianu w zakresie opóźniania czasu do pierwszego SRE, natomiast przedłuża on przeżycie wolne od progresji choroby. Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej wskazują, że w przypadku pacjentów z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcję dawek bisfosfonianów lub odstawienia od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności.

W chwili obecnej w Polsce spośród bisfosfonianów refundowane są jedynie kwas zoledronowy i kwas pamidronowy. Kwas zoledronowy refundowany jest 100 % w ramach wykazu chemioterapii oraz w ramach refundacji aptecznej za odpłatnością ryczałtową. Natomiast denosumab nie jest dostępny w ramach refundacji dla pacjentów onkologicznych. Oznacza to, że pacjenci, którzy nie mogą otrzymać bisfosfonianów, chociażby ze względu na obniżoną funkcję nerek, czy też ze względu na wystąpienie innych przeciwwskazań do ich zastosowania, pozostają bez dostępu do zalecanej przez wytyczne osteoprotekcyjnej terapii denosumabem. Warto zaznaczyć, że objęcie refundacją tej terapii dla pacjentów onkologicznych z przerzutami do kości zostało pozytywnie zaopiniowane przez prezesa AOTMiT, który podkreślił istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej u pacjentów z pogorszoną funkcją nerek.

Autorzy badania rekomendują, wprowadzenie lepszej strategii edukacji na temat zdrowia układu kostnego w przebiegu przerzutowej choroby nowotworowej. Zgodnie w wytycznymi polskich i europejskich towarzystw naukowych, zalecają stosowanie terapii dobranych do indywidualnego stanu klinicznego pacjenta, z uwzględnieniem sytuacji chorych, którzy nie mogą otrzymać bisfosfonianów, ze względu na upośledzenie funkcji nerek, bądź nietolerancję bisfosfonianów. Dla tych chorych lekiem z wyboru powinien być denosumab, który obecnie nie jest refundowany w Polsce. Podskórna forma podania denosumabu jest bardziej komfortowa dla pacjenta i skraca czas jego przebywania w szpitalu, co jest szczególnie istotnie w dobie pandemii COVID-19 i przyczynia się do dalszego spadku kosztów leczenia pacjenta.



7. KOMENTARZE REDAKTORÓW NAUKOWYCH

PROF. DR HAB. MAREK WOJTUKIEWICZ

– KIEROWNIK KLINIKI ONKOLOGII, UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU,
ORDYNATOR ODDZIAŁU ONKOLOGII KLINICZNEJ
BIAŁOSTOCKIEGO CENTRUM ONKOLOGII

PROF. DR HAB. KRZYSZTOF GIANNOPOULOS

– KIEROWNIK ZAKŁADU HEMATOONKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ
UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE,
KIEROWNIK ODDZIAŁU HEMATOLOGICZNEGO,
CENTRUM ONKOLOGII LUBELSKIEJ IM ŚW. JANA Z DUKLI,
PREZES STOWARZYSZENIA HEMATOLOGIA NOWEJ GENERACJI



Prof. dr hab. Marek Wojtukiewicz – kierownik Kliniki Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej Białostockiego Centrum Onkologii.

Niniejszy raport dotyczy niezwykle istotnego aspektu, jakim jest skuteczna profilaktyka zdarzeń kostnych (SRE - skeletal related events) u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym. Zdarzenia te prowadzą nieuchronnie do pogorszenia jakości życia i funkcjonowania społecznego oraz do utraty mobilności i niezależności, a co ważne - mają również negatywny wpływ na czas przeżycia całkowitego.

Powyższe problemy mogą też wiązać się z koniecznością przeprowadzania dodatkowych procedur medycznych u tych pacjentów, tj. zabiegów operacyjnych czy też hospitalizacji, służących zaopatrzeniu SRE, co nierzadko może skutkować wymuszeniem przerwania podstawowego leczenia onkologicznego.

Doświadczenia ze stosowaniem bisfosfonianów zebrane na przestrzeni wielu lat dokumentują, że w codziennej praktyce klinicznej pojawia się specyficzna grupa pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania bisfosfonianów lub ich nietolerancją, dla których denosumab jest jedyną opcją terapeutyczną. Brak refundacji tego leku sprawia, że jego zastosowanie nie jest możliwe u polskich pacjentów. Niemniej jednak pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102/2021 z dnia 10 sierpnia 2021 r. daje nadzieję zarówno chorym na nowotwory, jak i lekarzom onkologom na dostęp do denosumabu w mechanizmie systemowej refundacji. Tę nową opcję z radością przyjęliby wszyscy chorzy na nowotwory, których palące potrzeby terapeutyczne wciąż pozostają niezaspokojone.

Prof. dr hab. Marek Wojtukiewicz

Raport **„Zapobieganie powikłaniom kostnym w chorobach nowotworowych. Stan obecny i rekomendacje.”** jest niezwykle cennym opracowaniem. Leczenie wspomagające, zabezpieczające przed skutkami powikłań kostnych dotyczy zarówno chorych na nowotwory łe jak również chorych na szpiczaka plazmocytoowego. W odniesieniu do chorych na szpiczaka mówimy o chorobie kostnej, której prezentacja w postaci złamań patologicznych, złamań kompresyjnych, osteopenii lub osteolizy jest częsta i dotyczy ponad 80% chorych. Pierwsze badania randomizowane zmieniły jednak paradygmat terapii choroby kostnej – okazuje się, że leczenie przeciwresorpcyjne towarzyszące aktywnej terapii przeciwszpiczakowej nie tylko zmniejsza ryzyko powikłań kostnych, ale również modyfikuje przebieg choroby wydłużając czas do progresji jak również przeżycie całkowite.

Wyniki badania grupy brytyjskiej MRC IX dowiodły, że stosowanie terapii przeciwresorpcyjnej z zastosowaniem kwasu zoledronowego w porównaniu do kwasu kłodronowego przedłuża całkowite przeżycie o 5,5 miesiąca redukując śmiertelność o 12% (Moragan). Kolejnym badaniem zmieniającym praktykę kliniczną było wykazanie równie dużej skuteczności denosumabu jak kwasu zoledronowego przy lepszym profilu bezpieczeństwa (Raje).

Aktualne zalecenia jak również praktyka w krajach Europy Zachodniej i USA preferują stosowanie denosumabu. Wyniki analiz farmakoekonomicznych potwierdziły dodatkowo racjonalność tego postępowania (Terpos). W Polsce z terapii przeciwresorpcyjnych mamy obecnie dostępność do terapii dwufosfonianami – bez większych ograniczeń oraz bez refundacji denosumabu. Cieszy mnie pozytywnie zaopiniowanie przez Prezesa AOTMiT objęcie refundacją denosumabu zarówno w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów łych jak i ze szpiczakiem plazmocytoowym (rekomendacja nr 102/2021 z dnia 10 sierpnia 2021) r. W swojej Rekomendacji Prezes AOTMiT podkreślił istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej u pacjentów z pogorszoną funkcją nerek. Innym aspektem jest forma podania denosumabu, szczególnie istotna w czasie pandemii COVID-19, bo umożliwiającą terapię ambulatoryjną ograniczającą narażenie na zakażenie SARS-CoV-2 poprzez kontakty z systemem ochrony zdrowia zarówno w trakcie wizyt kontrolnych i podania leku jak również ograniczające hospitalizacje wynikające z wystąpienia powikłań kostnych – nierzadko zagrażających życiu. Ten drugi element dużej skuteczności terapii denosumabem ograniczającej obciążenie systemu ochrony zdrowia powinien też być szczególnie brany pod uwagę przez najbliższe lata prognozowanych ograniczonych zasobów kadrowych w systemie opieki zdrowotnej.

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



8. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 117–120
- ² Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 2, nr 4, 152–164
- ³ J Clin Oncol. 2010; 28:5132-5139
- ⁴ Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 2: 76–83
- ⁵ Yu HM, Hoffe SE. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of bone metastasis in adults. www.UpToDate.com
- ⁶ <https://zdrowie.pap.pl/fakty-i-mity/byc-zdrowym/przerzuty-nowotworowe-w-kosciach-sie-leczy>
- ⁷ Hernandez, R.K., Wade, S.W., Reich, A. et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. BMC Cancer 18, 44 (2018).
<https://doi.org/10.1186/s12885-017-3922-0>
- ⁸ Hernandez, R.K., Wade, S.W., Reich, A. et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. BMC Cancer 18, 44 (2018).
<https://doi.org/10.1186/s12885-017-3922-0>
- ⁹ AOTM 104/2011
- ¹⁰ Q J Nucl Med. 2001;45(1): 27-37.
- ¹¹ ZALECENIA-2021-PGSZ – rozdz. o chorobie kostnej
- ¹² Powikłania przerzutów w układzie kostnym
- ¹³ AWA nr OT.4231.30.2021
- ¹⁴ Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 2, nr 4, 152–164
- ¹⁵ Mayo Clin Proc. 1975 Jan; 50(1):29-40.
- ¹⁶ Haematologica 2020 Volume 105(4):1067-1073
- ¹⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/090/AW/90_AW_OT.4231.30.2021_Xgeva_BIA.pdf
- ¹⁸ Bhowmik D i wsp. Curr Med Res Opin. 2019;35:513–523.
- ¹⁹ Clin Cancer Res 2006;12(20Pt2):6243s–6249s
- ²⁰ Von Moos R i wsp. Support Care Cancer. 2016;24:1327–1337
- ²¹ Yong M i wsp. Breast Cancer Res Treat. 2011;129:495–503
- ²² Silva GT i wsp. Future Oncol. 2019;15:485–494.
- ²³ Coleman R i wsp. Ann Oncol. 2014;25(Suppl. 3):iii124–137.
- ²⁴ Roodman GD. Mechanisms of bone metastases www.UpToDate.com
- ²⁵ Cancer. 2007 Oct 15;110(8):1860-7. DOI: 10.1002/cncr.22991
- ²⁶ Roodman GD. Mechanisms of bone metastases www.UpToDate.com
- ²⁷ BMJ Open 2017;7:e016022. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016022
- ²⁸ Breast Cancer Res. Treat. 2011; 129: .
- ²⁹ Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011;14: 177–183.
- ³⁰ Hernandez et al. BMC Cancer (2018) 18:44
- ³¹ Sonmez, M., Akagun, T., Topbas, M. et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. J Exp Clin Cancer Res 27,11 (2008).
<https://doi.org/10.1186/1756-9966-27-11>

- ³² Haematologica 2020 Volume 105(4):1067-1073
- ³³ J Bone Oncol. 2019 Feb; 14: 100215.
- ³⁴ ESMO 2020 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
- ³⁵ BMC Cancer. 2021; 21(1):182.
- ³⁶ Eur J Cancer. 2017;71:80-94.
- ³⁷ BMC Cancer. 2020; 20(1):170
- ³⁸ Eur J Cancer. 2017;71:80-94.
- ³⁹ Cancer 2013; 119:832-8
- ⁴⁰ Intorcica M i wsp. Prezentacja podczas Corocznego Spotkania Międzynarodowego Towarzystwa Leczenia Wspomagającego w Onkologii 2018; 28–30 czerwca, Wiedeń, Austria (Sesja 13).
- ⁴¹ ESMO 2020 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
- ⁴² Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 924–936
- ⁴³ Jurczyszyn A [red], Skotnicki AB [red], SZPICZAK MNOGI wybrane zagadnienia Tom II. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2011.
- ⁴⁴ Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 924–936
- ⁴⁵ Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
- ⁴⁶ Oncol Clin Pract 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
- ⁴⁷ <https://www.pturol.org.pl/Image/files/Guidelines%20WYTYCZNE%20rak%20stercza.pdf>
- ⁴⁸ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi. Dostępne online pod adresem:
http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2018/53/akt.pdf
- ⁴⁹ ZALECENIA-2021-PGSZ – rozdz. o chorobie kostnej
- ⁵⁰ Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 924–936
- ⁵¹ Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021.
- ⁵² http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf
- ⁵³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- ⁵⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5921-34-2019-zlc>
- ⁵⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6993-226-2020-zlc>
- ⁵⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/090/REK/2021_08_10_BP_Rekomendacja_nr_102_2021_Xgeva_publikacja_BIP_REOPTR.pdf
- ⁵⁷ Coleman R i wsp. Ann Oncol. 2014;25(Suppl. 3):iii124–137
- ⁵⁸ Hoefeler H i wsp. J Bone Oncol. 2014;3:40–48.
- ⁵⁹ Body JJ i wsp. J Med Econ. 2013;16:539–546
- ⁶⁰ J Med Econ. 2018;21(6):622-628
- ⁶¹ Eur J Health Econ. 2016;17(6):711-21.

- ⁶² Eur J Health Econ. 2021;22(2):243-254
- ⁶³ Cancer Management and Research 2021;13 3529–3537
- ⁶⁴ Journal of Medical Economics 2020; 23(1): 37-47.
- ⁶⁵ Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):1989-99. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62051-X.
- ⁶⁶ Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legieć W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):370-381. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
- ⁶⁷ Terpos E, Jamotte A, Christodouloupoulou A, Campioni M, Bhowmik D, Kennedy L, Willenbacher W. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in four European countries: Austria, Belgium, Greece, and Italy. *J Med Econ*. 2019 Aug;22(8):766-776. doi: 10.1080/13696998.2019.1606002.



Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec

Raport powstał
przy wsparciu firmy:

AMGEN



ul. Wyścigowa 50/8
53-011 Wrocław



+48 22 602 26 60



www.fundacjacarita.pl



kontakt@fundacjacarita.pl