

Projekt IKARUS – zjištění incidence kostních příhod u karcinomu prsu: retrospektivní analýza nemocných dispenzarizovaných v onkologických centrech České a Slovenské republiky

IKARUS Project – Incidence of Bone Events in Breast Cancer: Retrospective Analysis of Patients in Oncological Centres in the Czech Republic and Slovakia

Fínek J.¹, Prausová J.², Čmejlová V.², Cwiertka K.³, Švébišová H.³, Vyzula R.⁴, Holánek M.⁴, Bodorová M.⁵, Slavíček L.⁶, Kubecová M.⁷, Loukotková L.⁷, Neumanová R.⁸, Lepeyová K.⁹, Lysý M.¹⁰, Šmejkal J.¹⁰, Soumarová R.¹¹, Ryšková J.¹¹, Kališová K.¹, Machanová J.¹², Bohušová M.¹³, Alakša V.¹⁴, Streško M.¹⁵, Šamanová T.¹, Kůta M.¹⁶, Vaňásek J.¹⁷, Vondráčková K.¹⁷, Vargovčíková M.¹⁸, Petera J.¹⁹, Pritzová E.²⁰, Bednařík O.²¹, Hlaváčová A.²¹, Jančoková I.²², Szeghőová O.²³, Dammak A.²⁴, Lešková J.²⁵, Chroust K.²⁶, Dušek L.²⁶

¹ Radioterapeutické a onkologické oddělení, FN Plzeň

² Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Praha-Motol

³ Onkologická klinika, FN Olomouc

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

⁵ Onkologicko-radioterapeutické oddělení, Ústředná vojenská nemocnice SNP Ružomberok

⁶ Oddělení radiační onkologie, Nemocnice Jihlava, p. o.

⁷ Radioterapeutická a onkologická klinika, FN Královské Vinohrady v Praze

⁸ Oddělení radiační onkologie, FN Brno

⁹ Oddelenie klinickej onkológie, Nemocnica Topolčany, n. o.

¹⁰ Radioterapeutické oddělení – Radiační onkologie, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

¹¹ Onkologické centrum, J. G. Mendela Nový Jičín

¹² LC-ONCOMED, s. r. o.

¹³ Onkologická ambulance, NsP Žilina

¹⁴ AVIMED, s.r.o.

¹⁵ Radioterapia a klinická onkológia, FN Nitra

¹⁶ Oddělení radiační a klinické onkologie, Nemocnice Chomutov, p. o.

¹⁷ Oddělení radiační onkologie, Krajská nemocnice Pardubice

¹⁸ Východoslovenský onkologický ústav, a.s.

¹⁹ Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

²⁰ Onkologické oddelenie, FN sP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

²¹ Oddělení klinické a radiační onkologie, FN U sv. Anny v Brně

²² Onkologická ambulance, NsP Prievidza so sídlom v Bojniciach

²³ Onkologické oddelenie FORLIFE, n.o. – Všeobecná nemocnica Šal'a

²⁴ Onkologická klinika, FN Trnava

²⁵ Oddelenie klinickej onkológie, FN sP J. A. Reimana Prešov

²⁶ Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita Brno

Projekt IKARUS byl podporován společností Novartis, s. r. o.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
Onkologické a radioterapeutické oddělení
FN Plzeň

Dr. E. Beneše 13
305 99 Plzeň-Bory
e-mail: finek@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 6. 2008

Přijato/Accepted: 23. 3. 2009

Souhrn

Východiska: Kostní příhody dnes představují z hlediska frekvence výskytu i celkového vlivu na kvalitu života pacientek s karcinomem prsu závažný zdravotní problém. V řadě provedených klinických studií byl prokázán pozitivní vliv bisfosfonátů na snížení rizika vzniku kostních příhod, a bisfosfonáty se tedy ukázaly jako účinné v prevenci vzniku kostních příhod. Primárním cílem projektu bylo zjištění incidence kostních příhod u pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených v České a Slovenské republice. **Soubor:** Retrospektivní, multicentrická, neintervenční, epidemiologická a explorativní studie s cílem zjištění incidence kostních příhod v definované skupině pacientek a popis zvyklostí prevence a léčby kostních příhod v letech 2000–2005. Zařazeny byly pacientky s pokročilým karcinomem prsu, u kterých bylo metastatické postižení skeletu diagnostikováno v roce 2000. **Metody a výsledky:** Analýza celkového přežití a přežití do progresu onemocnění, analýza zvyklostí léčby kostních příhod a zvyklostí používání bisfosfonátů v prevenci kostních příhod u metastatického postižení skeletu v podmínkách běžné klinické praxe, analýza compliance pacientů při léčbě bisfosfonáty, analýza časového intervalu od vzniku kostní metastázy do objevení se kostních příhod a v neposlední řadě analýza přežívání pacientek ve vztahu ke kostním příhodám. **Závěry:** Tato práce ukázala na zvyklosti léčby bisfosfonáty od roku 2000 a zhodnotila přežívání nemocných s metastatickým karcinomem prsu.

Klíčová slova

karcinom prsu – kostní příhoda – bisfosfonát – přežití – retrospektivní analýza

Summary

Backgrounds: Bone incidents today represent, in terms of frequency and the overall effect on the quality of life of patients with breast cancer, a serious health problem. In a number of clinical studies bisphosphonates have been shown to have a positive impact on reducing the risk of bone events and therefore to be effective in the prevention of bone events. The primary objective of this project was to identify the incidence of bone events in patients with metastatic breast cancer treated in the Czech and Slovak Republics. **Subjects:** Retrospective, multi-centre, non-interventional, epidemiological and explorative studies to identify the incidence of bone events in the defined group of patients and a description of the practice of prevention and treatment of skeletal events in the years 2000–2005. Enrolled were patients with advanced metastatic breast cancer diagnosed in 2000. **Methods and Results:** Analysis of overall survival and survival to disease progression, analysis of patterns of treatment of bone events and the practice of the use of bisphosphonates in the prevention of bone events in metastatic skeleton affection in the normal conditions of clinical practice, analysis of patient compliance in the treatment with bisphosphonates, analysis of the time interval between the occurrence of bone metastases and the occurrence of bone events and, last but not least, survival analysis of patients in relation to bone events. **Conclusion:** This work has shown that the practice of treatment with bisphosphonates since 2000 and assessed the survival of patients with metastatic breast cancer.

Key words

breast cancer – bone event – bisphosphonate – survival – retrospective study

Úvod

Výskyt karcinomu prsu u žen

Karcinom prsu v 21. století představuje závažnou medicínskou i ekonomickou hrozbu, jeho incidence se stále zvyšuje, a to především v hospodářsky vyspělých zemích. V zemích EU dnes onemocní karcinomem prsu každá desátá žena a v USA každá osmá. V roce 2004 bylo v České republice hlášeno 5 628 nemocných při incidenci 107,5/100 000 obyvatel a 1 998 nemocných zemřelo (mortalita 38,2/100 000 obyvatel) [1]. Přibližně u 30–40 % žen s karcinomem prsu nádor relabuje, u nemocných s generalizací onemocnění jsou v průběhu onemocnění v 90 % přítomny vzdálené kostní metastázy [2]. Karcinom prsu u žen představuje malignitu s nejvyšším počtem kostních komplikací ze všech solidních nádorů [3]. Generalizace karcinomu prsu obvykle znamená léčitelnou, ale nevy léčitelnou komplikaci. Medián přežití těchto nemocných se od zjištění meta-

statického kostního postižení pohybuje kolem dvou let [4].

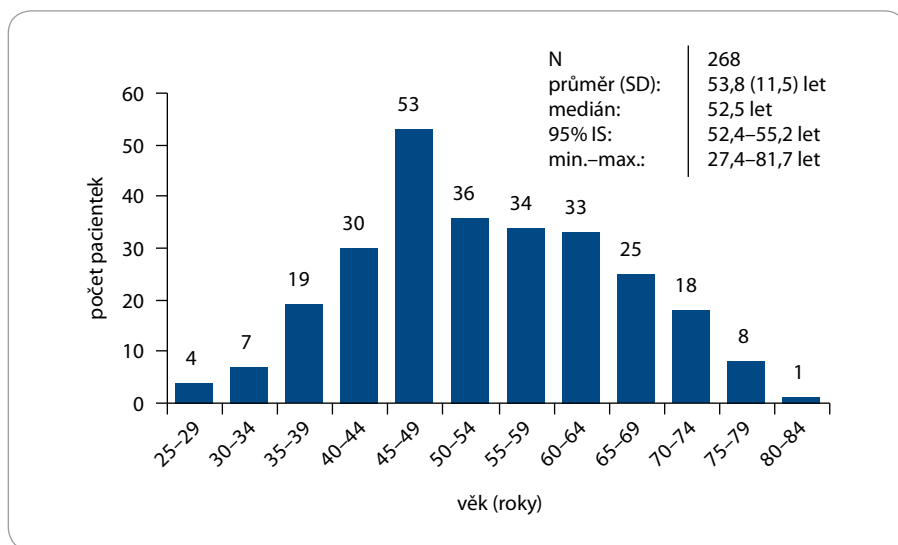
Léčba metastatického karcinomu prsu

Současná moderní systémová i lokální léčba dokáže převést metastazující karcinom prsu v chronicky léčitelné onemocnění a zajistit nemocným dlouhodobé přežívání. Dlouhodobé přežívání však musí být doplněno přijatelnou kvalitou života, neboť kostní postižení se výraznou měrou podílí na snížení kvality žití a kostní příhoda pak způsobuje imobilizaci nemocných. Kostní bolesti na podkladě metastatického kostního procesu trpí 50–90 % nemocných [5]. Bisfosfonáty představují účinnou prevenci kostních komplikací vznikajících na základě kostních metastáz. Váží se v kosti v místech aktivního kostního metabolismu, inhibují aktivitu osteoklastů a jejich přežívání, čímž redukuje resorpci kostí způsobenou osteoklasty. Jsou standardním léčebným postupem v prevenci kostních pří-

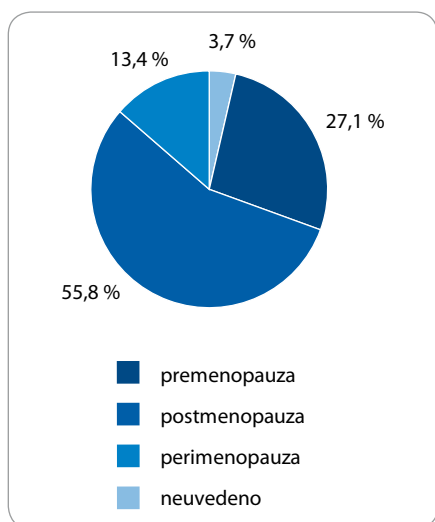
hod u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Jedná se o analoga pyrofosfátů, kde je atom kyslíku nahrazen uhlíkem. Bisfosfonáty můžeme rozdělit na 2 skupiny: bezdusíkaté (v ČR je k dispozici klodronát) a dusíkaté sloučeniny (zoledronát, ibandronát, pamidronát), jak je uvedeno v tab. 1 [6]. Klinický benefit z podání bisfosfonátů byl prokázán řadou studií fáze III, které si daly za cíl sledovat četnost kostních příhod (pa-

Tab. 1. Ekvipotence bisfosfonátů vztažena k etidronátu, který není v ČR registrován.

Bisfosfonát	Relativní účinnost
etidronát	1
klodronát	10
pamidronát	100
ibandronát	1 000–10 000
zolendronát	> 10 000



Obr. 1. Věkové rozložení nemocných.



Obr. 2. Vztah nemocných k menopauze.

tologická fraktura, nutnost ozáření kosti, chirurgické řešení kostní lýzy, komprese míchy a hyperkalcemie) [7].

Cíl projektu IKARUS

Projekt IKARUS (Incidence Kostních příhod u nÁdoRŮ prsu) byl zaměřen na sledování incidence kostních příhod u pacientek s pokročilým nádorem prsu s metastatickým postižením skeletu v České a Slovenské republice. Jednalo se o multicentrický, neintervenci, epidemiologický a explorační typ studie s prospektivní a retrospektivní částí, který si dal za cíl zjistit četnost kostních příhod, jejich vliv na kvalitu života, délku života a způsob léčení kostních příhod u ne-

Tab. 2. Klinická stadia onemocnění.

Stadium	N	%
I	30	11,1
IIA	66	24,5
IIB	76	28,3
IIIA	21	7,8
IIIB	29	10,8
IIIC	3	1,1
IV	38	14,1
neznámé	1	0,4
neuvedeno	5	1,9

mocných na onkologických pracovištích v České a Slovenské republice.

Po ukončení této retrospektivní části studie bylo zahájeno prospektivní sledování nemocných s kostním postižením a kostními příhodami.

Materiál a metody

Do retrospektivní části projektu byly zahrnuty pacientky s pokročilým karcinomem prsu, u kterých byly metastázy do skeletu diagnostikovány v roce 2000 tak, aby byla naplněna pětiletá minimální doba sledování. V rámci projektu byl sledován stav prevence a léčby kostních příhod, analýza dosahovaného celkového přežití a přežití do progresu onemocnění. Do sledování bylo celkem zařazeno 379 pacientek, z nichž 269 pacientek mělo relaps. Hodnocení bylo provedeno pouze na skupině těchto 269 relabovaných pacientek. U nemocných jsme mo-

Tab. 3. Pozitivita HER-2 receptoru.

HER	N	%
pozitivní	39	14,5
negativní	50	18,6
neuvedeno	180	66,9

nitorovali následující parametry: datum stanovení diagnózy (operace), TNM klasifikaci, vztah nemocné k menopauze, pozitivitu steroidních receptorů v nádoru (ER, PgR), HER-2 pozitivitu, předchozí léčbu (adjuvantní chemoterapii, adjuvantní hormonální léčbu), přežití bez recidivy, čas do progresu (a její lokalizaci), čas do zjištění kostní metastázy, přítomnost hyperkalcemie při vzniku kostní metastázy (způsob její léčby), formu kostní příhody, způsob léčby kostní příhody (ozarování, operace, hormonální léčba, jiná medikace, bisfosfonáty nebo analgetická léčba).

Kostní příhoda byla definována v souladu s publikovanou literaturou [2] jako patologická zlomenina, kostní postižení, které vyžaduje radiologickou či chirurgickou léčbu, nádorem indukovanou hyperkalcemii nebo míšní kompresi.

Výsledky sledování

Celkem byla k 15. 5. 2007 statisticky vyhodnocena data od 269 relabovaných nemocných z České a Slovenské republiky. Sběr dat a metodika byly protokolárně definovány a zkušenosti s managementem sběru retrospektivních dat jsou popsány v připravované práci Chroust et al [8].

Věk nemocných

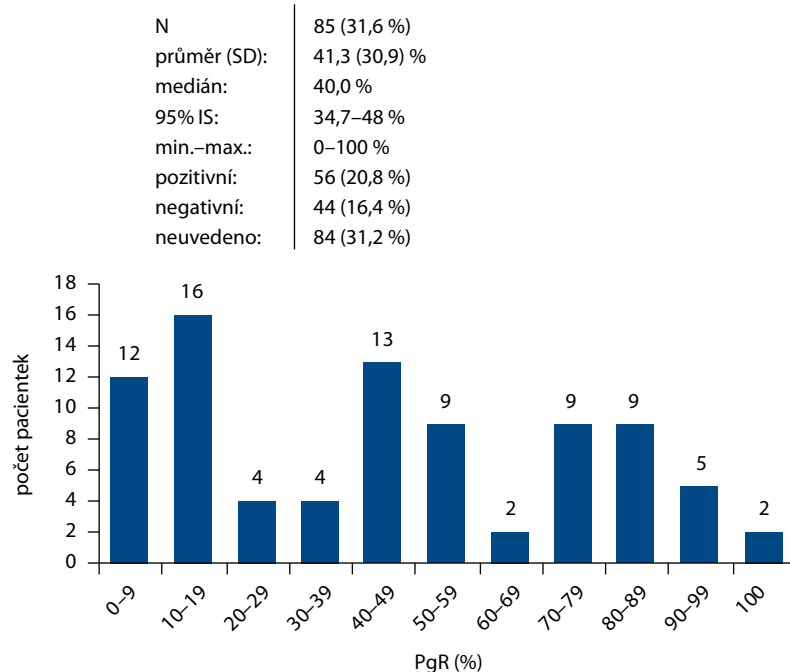
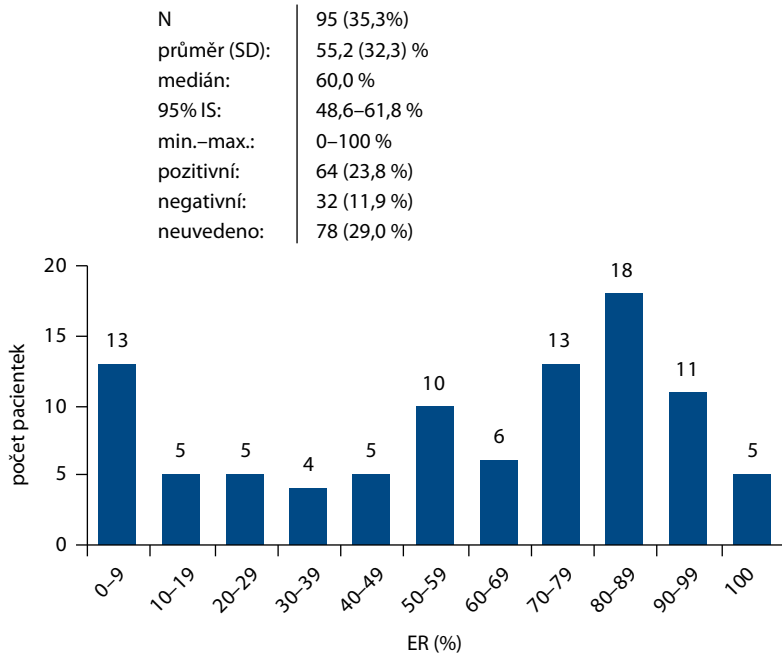
Průměrný věk 269 nemocných v době stanovení diagnózy karcinomu prsu byl 53,8 roku, medián 52,5 roku (obr. 1). Nejmladší nemocné bylo v čase diagnózy 27,4 let, nejstarší 81,7 let. U jedné pacientky nebylo možné věk stanovit vzhledem k chybějícímu datu diagnózy. 55,8% nemocných se nacházelo v období postmenopauzy (obr. 2).

TNM klasifikace a klinické stadium

Nejčastější TNM klasifikace v souboru 269 nemocných při diagnóze karcinomu

Tab. 4. Hormonální léčba časného karcinomu.

Hormonální léčba	N	%
adjuvantní léčba TMX	143	88,3
ablativní léčba	11	6,8
léčba inhibitory aromatázy	37	22,8
neuveдено	1	0,6



Obr. 3. Pozitivita steroidních receptorů ER a progesteronových receptorů Pgr.
ER – estrogenní receptory, Pgr – parametr progesteronové receptory.

prsu byla T2N1M0 (25,7 % pacientek) a T2N0M0 (15,6 % pacientek). Podle jednotné TNM klasifikace byla určena klinická stadia. Nejčastěji zastoupeným klinickým stadiem bylo IIB (28,3 % pacientek). U jedné pacientky nebyly uvedeny potřebné údaje pro stanovení klinického stadia a pět pacientek nemělo vyplněno žádný záznam o TNM klasifikaci (tab. 2).

Steroidní receptory, PgR a HER-2 receptor

95 pacientek (35,3 %) mělo uvedenou procentuální hodnotu parametru estrogenních receptorů (ER). Dalších 64 pacientek (23,8 %) mělo uvedeno ER pozitivní, 32 (11,9 %) ER negativní. Parametr progesteronové receptory (PgR) byl hodnocen spojitě u 85 pacientek (31,6 %), 56 (20,8 %) mělo PgR pozitivní, 44 negativní (16,4 %) (obr. 3). Celkem 39 (14,5 %) pacientek mělo HER-2 receptor pozitivní, 50 (18,6 %) pacientek negativní (tab. 3).

Základní údaje o léčbě

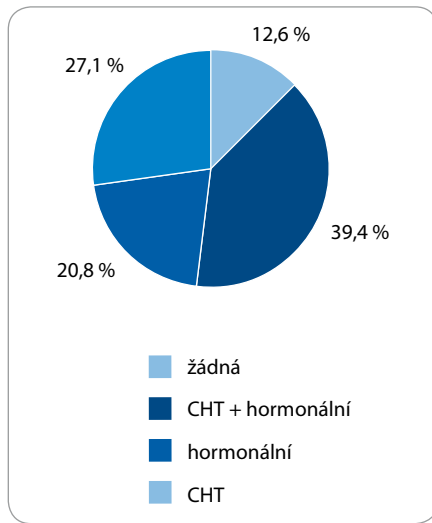
Chemoterapie byla v souboru 269 relabovaných nemocných použita pro léčbu časného karcinomu u 73 z nich (27,1 %). Žádnou léčbu časného karcinomu nemělo 34 pacientek (12,6 %). Hormonální léčbu časného karcinomu mělo 56 (20,8 %) pacientek a chemoterapii i hormonální léčbu mělo 106 (39,4 %) pacientek (obr. 4). Adjuvantní hormonální léčbu tamoxifenem podstoupilo 143 (88,3 %) pacientek, ablativní hormonální léčbu 11 (6,8 %) pacientek a adjuvantní hormonální léčbu inhibitory aromatázy 37 (22,8 %) pacientek (tab. 4).

Kostní metastázy

Celkem u 267 (99,3 %) pacientek se vyskytly kostní metastázy. Kostní metastázy se neobjevily pouze u dvou pacientek (0,7 %). U těchto pacientek však podle informací s velkou pravděpodobností existovaly mikrometastázy. U 228 (85,4 %) pacientek došlo k poškození axiálního skeletu kostními metastázami (tab. 5).

Hyperkalcemie

Celkem u 12 pacientek byla zjištěna hyperkalcemie, v 66,7 % případů byla zvládnuta konzervativně (obr. 5). Nutnost dialýzy nebyla u žádné pacientky, v 66,7 % případů však nebyl tento údaj vyplněn.



Obr. 4. Základní údaje o léčbě.

Léčba kostních příhod

Bisfosfonáty byly použity k preventivní léčbě kostních příhod u 232 (86,2%) pacientek (obr. 6). Kostní příhody byly nejčastěji léčeny ozařováním (u 57,6% pacientek) a hormonální léčbou (u 48,3% pacientek).

Léčba bisfosfonáty

Mezi 232 pacientkami léčenými bisfosfonáty byl nejčastěji podáván klodronát (u 87,1% pacientek) (obr. 7). Průměrný čas od zjištění kostních metastáz do nasazení bisfosfonátů byl 137,8 dnů (4,5 měsíce), medián 14 dní (obr. 8). Nejkratší čas do nasazení bisfosfonátů byl méně než jeden den a nejdelší 3 294 dnů (9 let). Průměrný čas od nasazení bisfosfonátů

do zjištění kostní příhody byl 365 dnů, medián 91,5 dne. Nejkratší čas do vzniku kostní příhody byl méně než jeden den a nejdelší 1 982,5 dnů (5,4 let) (obr. 9). Důvod vysazení bisfosfonátů byl uveden u 42 pacientek. Nejčastějším důvodem vysazení bisfosfonátů u nemocných byla progresse (40,5%) a úmrtí (33,3%) (tab. 6). Nejužívanější konkomitantní analgetickou terapií byla u 232 nemocných léčených bisfosfonáty nesteroidní antirevmatika u 148 (63,8%) pacientek (tab. 7).

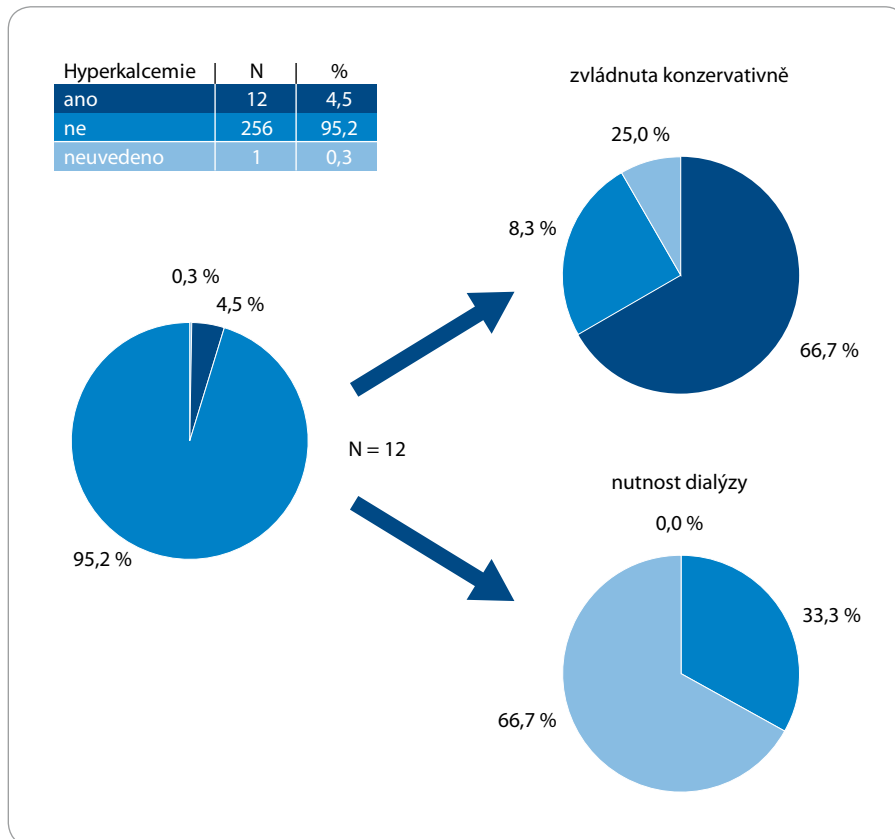
Přežití a úmrtí pacientek

Celkové přežití pacientek od výskytu kostních metastáz bylo hodnoceno jako doba od zjištění kostních metastáz do úmrtí nebo posledního kontaktu s pacientkou a úmrtí bylo kódováno jako událost. Analýza doby do zjištění kostních metastáz byla provedena od diagnózy do zjištění kostních metastáz a výskyt kostních metastáz byl kódován jako událost. Celkově bylo dosaženo mediánu přežití od zjištění kostních metastáz 57,1 měsíce (obr. 10) a medián doby od stanovení diagnózy do zjištění kostních metastáz byl 37,6 měsíce (obr. 11).

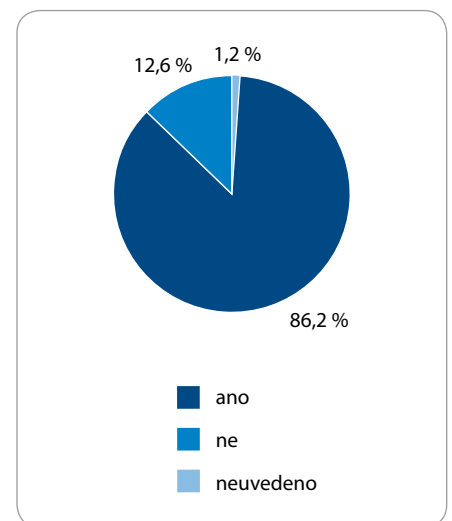
Celkem zemřelo 133 (49,4%) pacientek (tab. 8). Průměrný věk v době úmrtí byl 60,8 let (medián 60,6 let) (obr. 12). Pomocí Kaplan-Meierovy křivky bylo zakresleno celkové přežití pacientek od diagnózy metastatického postižení. Medián přežití nemocných od stanovení diagnózy do úmrtí byl 120,5 měsíců. Smrt pacientky byla kódována jako událost (obr. 13).

Tab. 5. Výskyt kostních metastáz a postižení axiálního skeletu.

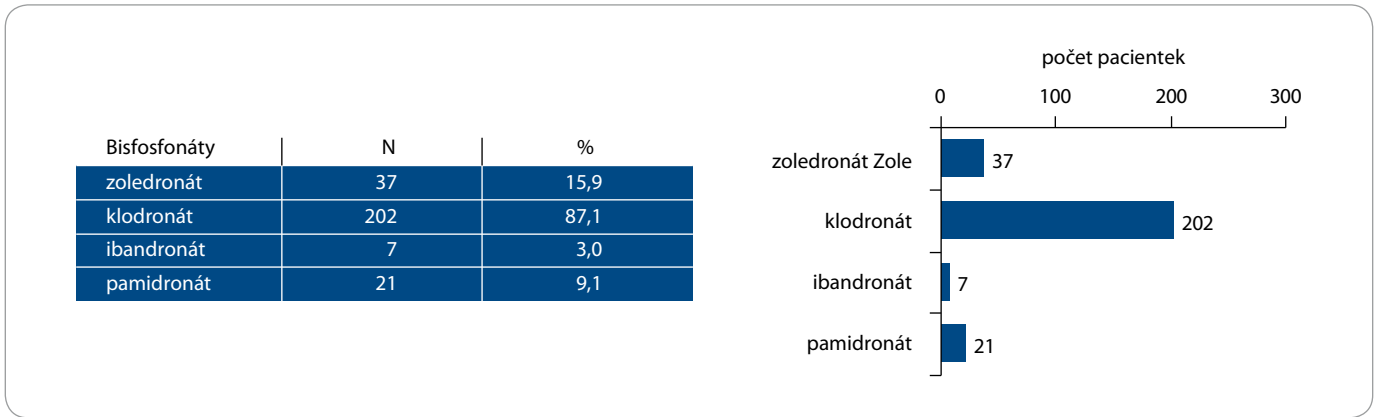
Metastázy axiálního skeletu	N	%
ano	228	85,4
ne	14	5,2
nelze zařadit	19	7,1
neuvédno	6	2,3



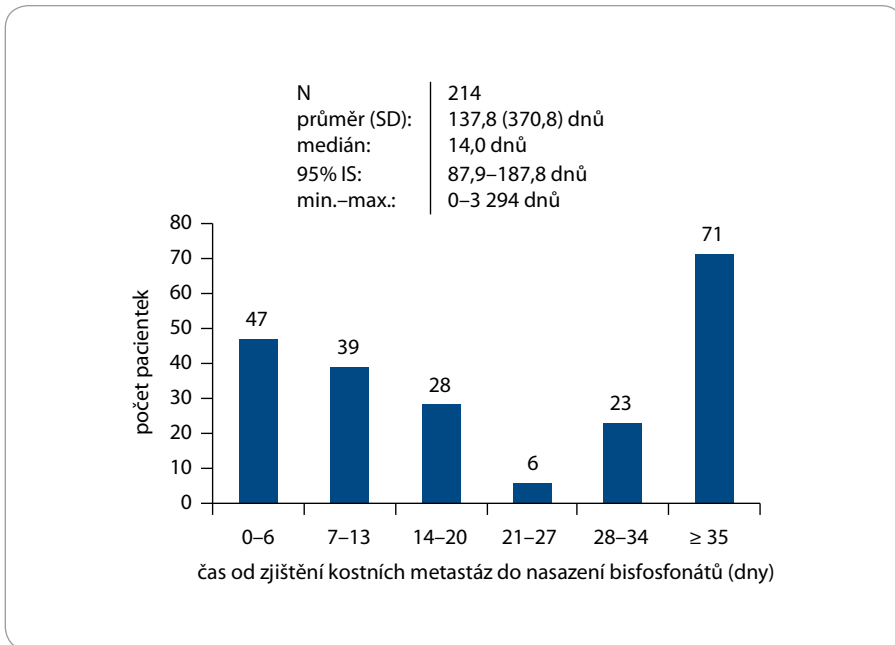
Obr. 5. Hyperkalcemie.



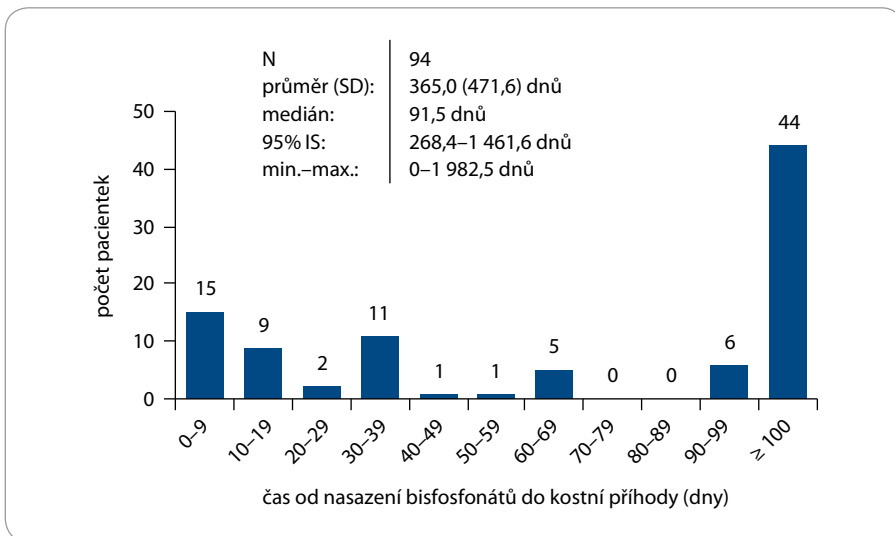
Obr. 6. Léčba kostních příhod.



Obr. 7. Podání bisfosfonátů.



Obr. 8. Čas od zjištění kostních metastáz do nasazení bisfosfonátů.



Obr. 9. Čas od nasazení bisfosfonátů do vzniku kostní příhody.

Diskuze

Věkové rozložení 269 nemocných s metastatickým karcinomem prsu i jejich vztah k menopauze odpovídalo rozdělení nově hlášených nemocných se zhoubným novotvarem prsu. Medián věku byl 52,5 roku, 55,8% nemocných se nacházelo v postmenopauze. Jednalo se o nemocné převážně s vyšším rizikem relapsu. Nejčastější klasifikace byla u 25,7% nemocných T2N1M0, T1N1M0 u 6,3% nemocných a klasifikace T2N0M0 byla u 15,6% nemocných. Ve stadiích I až IIB bylo diagnostikováno 63,9% nemocných. Pozitivita hormonálních receptorů odpovídala věkové struktuře nemocných, nízký stupeň vyšetření HER-2 positivity pak době prováděných vyšetření. Chemoterapii k léčbě časného karcinomu prodělalo 66,5% nemocných, hormonální léčbu 60,2% nemocných. Poměrně velké množství nemocných bylo hormonálně léčeno adjuvantně tamoxifenem, což odpovídalo době sběru dat o nemocných, diagnostikovaných do roku 2000 včetně. Dnes by mnohem větší počet nemocných byl léčen adjuvantně inhibitory aromatázy. Vzhledem k absenci dat o vyšetření steroidních receptorů u některých nemocných nelze potvrdit ani vyloučit, že byly léčeny adjuvantně hormonální léčbou i nemocné s negativními steroidními receptory. Sledování potvrdilo, že hyperkalcemie, jako akutní život ohrožující situace v onkologii, je vzácná. Nutno si však uvědomit, že pokud se objeví, velmi často nereaguje na konzervativní léčbu a je třeba intervenovat akutní dialýzou. V našem souboru se však taková nemocná nevykytovala.

Tab. 6. Důvod vysazení bisfosfonátů a konkomitantní analgetická léčba.

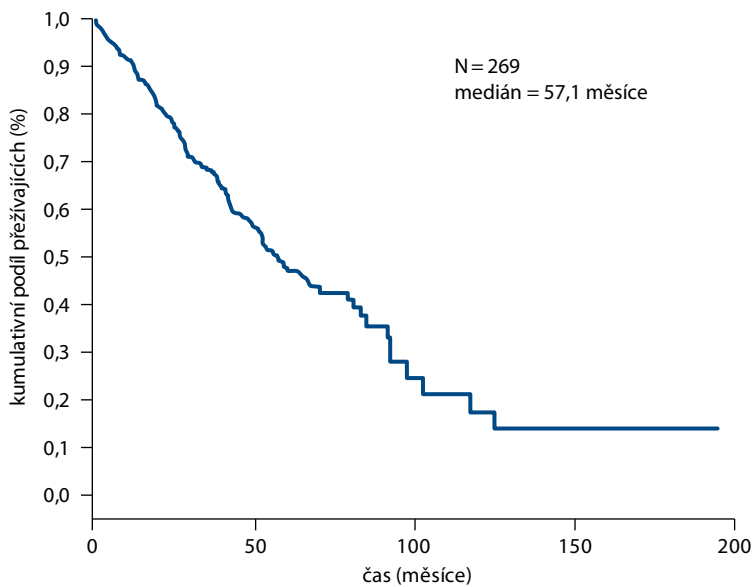
Důvod vysazení bisfosfonátů	N	%
progrese	17	40,5
exitus	14	33,3
stabilizace onemocnění	4	9,5
intolerance	2	4,8
regrese	1	2,4
jiný	4	9,5

V souboru bylo po zjištění kostní metastázy vysoké nasazení bisfosfonátů, aby bylo zabráněno kostní příhodě. Bisfosfonáty byly nasazený u 232 nemocných (86,2 % nemocných dostávalo nějaký bisfosfonát). Zastoupení jednotlivých bisfosfonátů opět zcela odpovídá době sběru dat. V naprosté většině, v 87,1 % případů, byl nasazen klodronát, jehož relativní účinnost se pohybuje na tisícíně proti dusíkatým bisfosfonátům třetí generace, pak teprve zoledronát a další bisfosfonáty.

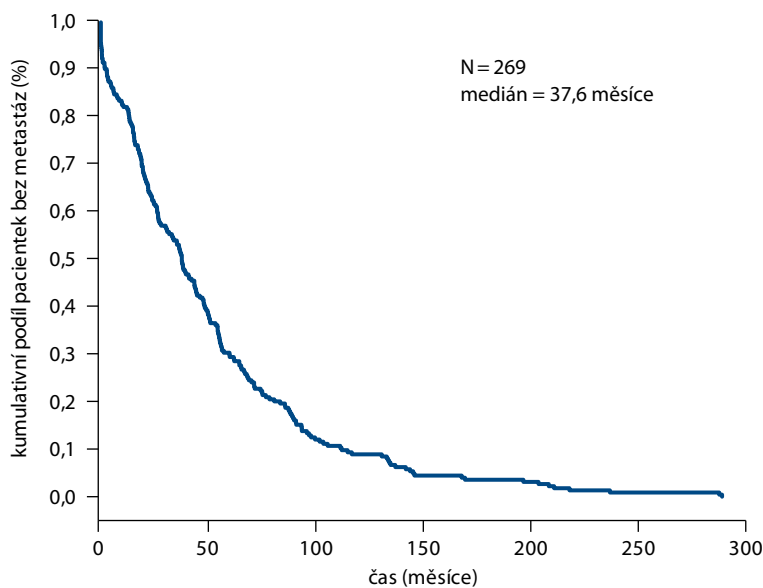
Bisfosfonáty byly indikovány k prevenci kostní příhody při zjištění kostních metastáz. Průměrný čas od zjištění kostních metastáz do nasazení bisfosfonátů byl 137,8 dne, což je číslo hrubě neodpovídající skutečnosti, ovlivněné nejdelší dobou do nasazení 3 294 dny. Mnohem větší výpovědní hodnotu má medián času od zjištění kostní metastázy, 14 dnů. Medián času do nasazení bisfosfonátů 14 dnů můžeme považovat za dostatečně krátký. Kdybychom však měli hodnotit tak oblíbený průměr, 137,8 dne je hrozivých. Z mediánu můžeme jasně určit, že pokud považujeme nasazení bisfosfonátů do 14 dnů za časovou intervenci, pak u celých 50% nemocných byly bisfosfonáty nasazený opožděně, o čemž vypovídá i grafické znázornění.

Medián času od nasazení bisfosfonátů do kostní příhody 91,5 dnů byl velmi krátký. Odpovídal pozdnímu nasazení bisfosfonátů v době, kdy kostní metastázy dosáhly již takové progrese, že nebylo možno nasazením léčby zvrátit nástup kostní příhody. Tato krátká doba byla také způsobena tím, že z celkového počtu 94 nemocných byly bisfosfonáty nasazený u 15 nemocných v čase 0–9 dní, tedy až v okamžiku vzniku kostní příhody. Naproti tomu 47 % nemocných se dočkalo kostní příhody později než 100 dnů od nasazení bisfosfonátů. Tuto skutečnost potvrzuje Mgr. Vokatá [9]. V jejím souboru ze dvou center pouze u 29% nemocných (Masarykův onkologický ústav) a 36 % nemocných (FN Hradec Králové) byly bisfosfonáty nasazený před vznikem zlomeniny.

Úmrtí a progrese tvořily 73,8% příčin vysazení preparátů. Z toho můžeme usuzovat, že obecně toxicita léčby byla mírná (malé procento odmítnutí) a ne-



Obr. 10. Přežívání nemocných s kostními metastázami.



Obr. 11. Čas do vniku kostních metastáz.

Tab. 7. Konkomitantní analgetická léčba.

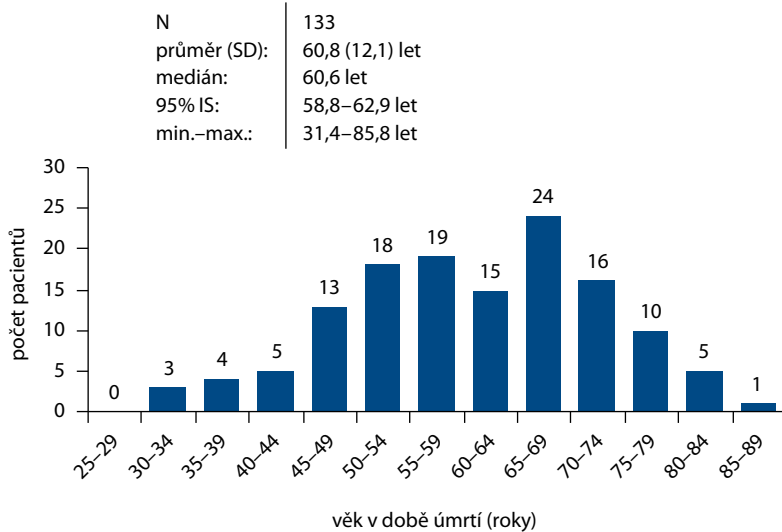
Konkomitantní analgetická léčba	N	%
žádná	19	8,2
anodyna	109	47,0
transdermální fentamyl	61	26,3
nesteroidní antirevmatika	148	63,8
jiné	18	7,8

Tab. 8. Úmrtí u 269 nemocných léčených bisfosfonáty.

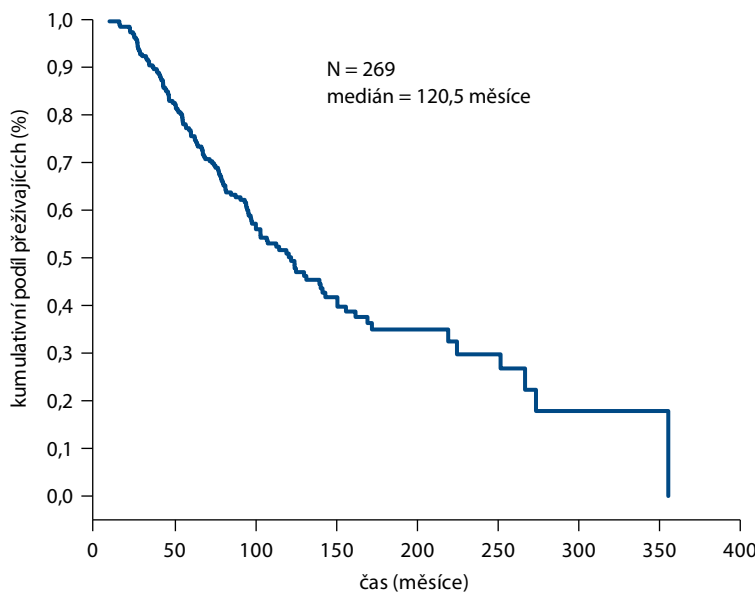
Úmrtí nemocných	N	%
ano	133	49,4
ne	136	50,6

kožto pozdní projev systémové generalizace karcinomu prsu.

Medián času od zjištění kostních metastáz do úmrtí 57,1 měsíce, tedy více než čtyři a půl roku, ukazuje na pokrok v léčbě metastatického kostního postižení. Srovnáme-li tato data s jedinými dosud publikovanými daty z podobného sledování (ze dvou center) v České republice [9], kde medián přežití pacientky do úmrtí představoval 16,4 měsíce, s ostatními publikovanými údaji [4], které hovoří o mediánu přežití řádově 24 měsíců, svědčí námi zjištěná data o více než dvojnásobném přežívání nemocných. Samozřejmě jsme si vědomi, že metastatické onemocnění prsu bývá často multiorgánové, o délce přežívání rozhoduje progresse v parenchymatózních orgánech, samotná kostní příhoda se na úmrtí podílí vzácně.



Obr. 12. Věk v době úmrtí.



Obr. 13. Přežití nemocných od stanovení diagnózy.

mocné byly léčeny dostatečně dlouho. Pouze 11,9% nemocných ukončilo léčbu na základě dosaženého efektu, tedy jasně

předčasně. Medián času 37,6 měsíce od stanovení diagnózy do vzniku kostních metastáz potvrdil kostní postižení ja-

Závěr

Tato retrospektivní studie, která sledovala stav péče o nemocné s kostními metastázami v České a Slovenské republice v roce 2000, prokázala:

- Kostní metastatický proces byl v souboru 269 relabujících pacientek častý, ale s relativně pozdním projevem generalizace karcinomu prsu.
- Bisfosfonáty jako kauzální léčba kostních metastáz byly nasazovány hojně (u 86,2% nemocných).
- U 50% nemocných byly nasazeny pozdě, mnohdy až v okamžiku vzniku kostní příhody.

Pokud položíme rovnítko mezi kostní příhodu a imobilitu nemocných, je patrné, že řada nemocných sice profitovala z analgetického efektu bisfosfonátů, ovšem celková kvalita jejich života byla nízká vzhledem k pozdnímu nasazení bisfosfonátů v době kostní příhody. Krucíální úloha bisfosfonátů tkví v zabránění kostní příhody, nikoliv až v jejím léčení. Imobilní nemocný není na zá-

kladě příhody svým výkonostním stavem WHO 3 není ani k systémové cytotoxické léčbě indikován, což zkracuje jeho život. Nakonec umírá většinou na komplikace z imobility (dekubitus, terminální pneumonie, sepse). Z hlediska farmakoekonomického i terapeutického je třeba nasadit bisfosfonáty co nejdříve po zjištění metastatického kostního procesu. Tyto návody najdeme na webu v NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a ASCO (American Society of Clinical Oncology) doporučeních. Proto by bylo velmi prospěšné, kdyby Zásady cytostatické léčby onkologických onemoc-

nění, každoročně vydávané Českou onkologickou společností, obsahovaly i doporučení léčby bisfosfonáty kostních metastáz a prevence kostních příhod.

Literatura

1. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky), Česká republika.
2. Coleman ER. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 687–695.
3. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow up of two randomized, placebo controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165–176.

5. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al. MF 4265 Study Group. Improved quality of life after long – term treatment with bisphosphonate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1704–1712.
6. Pour L, Hájek R, Adam Z. Výběr bisfosfonátu k léčbě maligního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klin Onkol* 2005; 18: 172–177.
7. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30–34.
8. Chroust K, Finek J, Zemánek P et al. Zkušenosti s managementem dat retrospektivního klinického projektu v podmínkách české a slovenské onkologie (projekt IKARUS). V tisku.
9. Vokatá V, Odrážka K, Kuběna A et al. Retrospektivní analýza klinické praxe léčby metastatického postižení skeletu pacientek s karcinomem prsu dispenzarizovaných ve dvou centrech ČR. *Klin Farmakol Farm* 2006; 3: 129–134.