

Brachyterapie karcinomu prostaty

Renata Soumarová

Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

Optimální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty není přesně definována. Je možné použít radikální prostatektomii, zevní radioterapii, brachyterapii nebo v některých případech taktiku aktivního sledování. Intersticiální brachyterapie je jedním z přístupů, který se v posledních letech velmi rychle rozvíjí vlivem rozvoje ultrazvukem navigované technologie, nových radioizotopů a dokonalejšími plánovacími systémy. Je vynikající metodou k dodání vysoké dávky do prostaty při velmi nízkém procentu vážných komplikací. Brachyterapie může být provedena technikou trvalého zavedení radioizotopů do prostaty (permanentní aplikace) nebo technikou vysokodávkové dočasné brachyterapie. Obě metody je možné a v některých případech i vhodné kombinovat se zevní radioterapií. Nejlepší technika brachyterapie však není známá a její výběr závisí značně i na zkušenostech pracoviště. Kromě léčebných výsledků je velmi důležité znát i možné nežádoucí účinky léčby s ohledem na kvalitu života pacientů.

Klíčová slova: karcinom prostaty, brachyterapie, intersticiální brachyterapie, permanentní implantace.

Brachytherapy for prostate cancer

The optimal treatment for localized prostate cancer has not been clearly defined. It is possible to use radical prostatectomy, external radiotherapy, brachytherapy or, in some cases, the strategy of active surveillance. In recent years, interstitial brachytherapy has been advancing rapidly due to the development of ultrasound-guided techniques, new radioisotopes and more advanced planning systems. It is an excellent method for high-dose delivery within the prostate with a very low rate of serious complications. Brachytherapy can be performed by permanent implantation of radioisotopes into the prostate or by using high-dose rate temporary brachytherapy. Both methods can and, in some cases, should be combined with external radiotherapy. However, the best technique for brachytherapy has not been determined and the selection largely depends on the expertise of the staff. In addition to treatment outcomes, it is of major importance to be aware of the possible adverse effects of treatment with respect to the quality of life of patients.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, interstitial brachytherapy, permanent implantation.

Onkologie 2010; 4(2): 75–78

V poslední době se neustále zvyšuje počet pacientů, kteří mají v době diagnózy lokalizovaný karcinom prostaty (1). Metodou volby je provedení radikální prostatektomie (RAPE), kurativní radioterapie (RT) nebo metoda aktivního sledování (aktivní surveillance). Srovnávání výsledků RAPE a radikální RT je velmi obtížné. Neexistují žádné prospektivní randomizované studie. Retrospektivní data jsou zkreslena z důvodu rozdílného stagingu (T stadium vs. pT), rozdílu ve stanovení Gleason skóre z biopsie nebo definitivního histopatologického preparátu po RAPE, existují i rozdíly ve skladbě pacientů (věk, komorbidita, apod.). Velkou roli hraje i rychlý technický pokrok v radioterapii a také nutnost dlouhodobého sledování pacientů po léčbě (2). Nerandomizovaná srovnání potvrzují podobné výsledky radioterapie a radikální prostatektomie, pokud je použita dostatečně vysoká dávka záření (3). Neexistují ani randomizované studie srovnávající brachyterapii s dalšími metodami, avšak dle publikovaných metaanalýz jsou klinické výsledky jednotlivých léčebných modalit srovnatelné (4). Volba léčebné metody tedy závisí na mnoha faktorech, včetně institucionálních standardů, individuálního soudu lékaře, preference pacienta nebo dostupnosti zdrojů.

Radioterapie prodělala v uplynulých dvou desetiletích obrovský pokrok od tzv. konvenčních technik přes trojrozměrnou konformní radioterapii (3D CRT) až k technice intenzitně modulované radioterapie (IMRT) a obrazem řízené radioterapie (IGRT). Při použití konvenční techniky se pohybovaly dávky záření v prostatě kolem 60–66 Gy, s použitím techniky 3D CRT bylo možné zvýšit dávku na 76–78 Gy bez neúměrného zvýšení toxicity způsobené zejména ozářením rektu. Dávky, které je možné aplikovat s použitím techniky IMRT a IGRT s ohledem na kritické orgány se pohybují kolem 80 Gy, na intraprostatickou lézi je možné cíleně aplikovat i dávku kolem 90 Gy. Podmínkou je velmi precizní a přesné plánování a dodržování limitů zejména pro ozáření rektu, což může být v některých případech obtížné až neproveditelné.

Eskalace dávky záření však významně přispěla ke zlepšení léčebných výsledků u lokalizovaného karcinomu prostaty, jelikož je prokázáno, že karcinom prostaty je dávkově dependentní – čím vyšší dávka záření je aplikována, tím je dosaženo lepších výsledků (5–9). Dávka potřebná pro zajištění kontroly onemocnění by měla být vyšší než 72 Gy (10). Schopnost konvenční radio-

terapie tuto dávku dodat je limitována vysokým stupněm gastrointestinálních (GI) i genitourinárních (GU) komplikací. Proto k eskalaci dávky v cílovém objemu, jak již bylo uvedeno, musíme využít nových technik zevní radioterapie (např. 3D CRT nebo IMRT), zevní radioterapie pomocí korpuskulárního záření (neutrony, protony) (11), kombinace zevní radioterapie s brachyterapií nebo samostatnou brachyterapií. Každá z uvedených metod má své výhody, nevýhody, limity a indikace.

Prudký vývoj zaznamenala i **brachyterapie** (BRT), která je dnes dostupná též ve formě konformní, což umožňují nové plánovací systémy a techniky prováděné s pomocí transrektální ultrasonografie (TRUS – „guided“ techniky). Při použití konformní brachyterapie je možné dosáhnout zvýšení dávky v cílovém objemu až přes hranici 100 Gy. Brachyterapie ve srovnání se zevní radioterapií umožňuje díky prudkému poklesu dávky do okolí další dávkovou eskalaci současně s větším šetřením okolních zdravých tkání. Rychlý pokles dávky do bezprostředního okolí cílového objemu může vést na druhou stranu i k podzáření oblastí mikroskopického šíření nádoru. Hlavní výhody a nevýhody brachyterapie jsou uvedeny v tabulce 1.

Brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty není žádnou novinkou. První aplikace otevřenou perineální technikou byla provedena již v roce 1914 Pasteuem. Otevřenou retropubickou technikou byla v roce 1922 implantována radonová zrna, v roce 1952 zlatá zrna a v roce 1972 jodová zrna. Perkutánní perineální technika byla poprvé použita v roce 1982 Holmem.

V současnosti se v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty používá permanentní „low dose rate“ (LDR) implantace s paladiovými (Pd¹⁰³) nebo jodovými zrny (I¹²⁵) nebo dočasná „high dose rate“ (HDR) brachyterapie s použitím iridiových zrn (Ir¹⁹²). Paladium je vhodnější pro rychleji rostoucí tumory, jód pro tumory pomalu rostoucí. Nicméně se jedná pouze o teoretické předpoklady, jelikož klinické studie neprokázaly žádné rozdíly ve výsledcích u žádných podskupin pacientů. Hlavní rozdíl mezi permanentní a dočasnou implantací spočívá v modulaci dávkové distribuce, která u permanentní implantace závisí na rozložení a počtu implantovaných zrn. U dočasné brachyterapie je závislá na úpravě pozice zdrojů a časů. Technika intersticiální HDR

implantace také umožňuje přesnější rozložení dávky záření v cílovém objemu díky možnosti intraoperačního plánování. Srovnání permanentní a dočasné brachyterapie je uvedeno v tabulce 2.

Intersticiální brachyterapie zažívá v posledních letech renesanci zejména díky novým technologiím (ultrazvukem navigované technologie), které umožňují přesnější výpočet pozic zdroje. Byly také vyrobeny nové radioizotopy s vysokou aktivitou (např. Iridium 192), které umožňují dodání určité dávky záření za kratší čas. Jsou též k dispozici sofistikované plánovací systémy. Důvodem zájmu o intersticiální brachyterapii je i relativně nízká cena a nízká morbidita. Analýza srovnávající náklady na vlastní léčbu spolu s léčbou komplikací odhalila nižší náklady spojené s brachyterapií ve srovnání s radikální prostatektomií (13). Musíme si ale uvědomit, že se jedná o data se zahraničí, která nelze srovnávat s našimi. Permanentní brachyterapie je relativně jednoduchá procedura s velmi krátkou dobou hospitalizace, s brzkým zotavením a s rychlým návratem k běžným

aktivitám. Stejně jako u HDR BRT se implantace provádí transperineálně (obrázek 1). V současnosti jsou již vyvinuty *robotické systémy* pro implantaci zrn do prostaty, které ještě více zpřesní rozmístění radioizotopů v cílovém objemu (14).

Nejllepší metodu brachyterapie nepomohla ani přes srovnání výsledků 53 studií identifikovat analýza Viciniho (15). Důvodem byly nekonzistentní předléčebné faktory, rozdíly v délce sledování, rozdílné způsoby prezentace výsledků, rozdílné techniky plánování a rozdílná preskripce dávky.

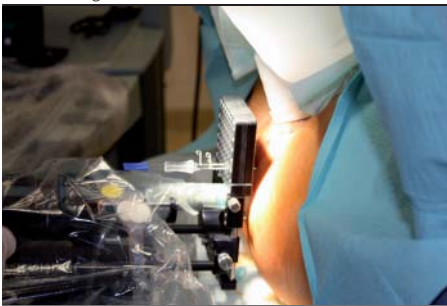
Permanentní i dočasná implantace se může kombinovat se zevní radioterapií nebo se aplikuje samostatně. Kombinace brachyterapie se zevní radioterapií ve srovnání se samostatnou brachyterapií zajišťuje právě větší bezpečnostní okraje, větší homogenitu dávky i větší konformitu.

Indikace brachyterapie

Indikace brachyterapie vychází z doporučení evropských a amerických společností pro radiační onkologii a brachyterapii.

Doporučení ABS (American Brachytherapy Society) pro indikaci samostatné permanentní implantace v souladu s doporučením Evropské společnosti pro radiační onkologii a Evropské urologické společnosti (ESTRO/EAU/EORTC) (16) považuje za nejvhodnější kandidáty pacienty s: PSA < 10 ng/ml, GS (Gleasonovo skóre) 5–6 a objemem prostaty < 40 ml. Větší prostata je kontraindikací relativní, objem lze zmenšit podáním neoadjuvantní hormonální terapie. Pro kombinaci zevní radioterapie a permanentní brachyterapie jsou indikováni pacienti s: T_{2b}, T_{2c} nebo GS 8–10 nebo PSA > 20 ng/ml (17). Indikační kritéria pro permanentní implantaci jsou uvedena v tabulce 3. Permanentní brachyterapie má již k dispozici dlouhodobé výsledky prokazující pravděpodobnost přežití bez recidivy onemocnění po 5 a 10 letech v rozmezí 71–93 %, event. 65 % až 85 % (18, 19).

Obrázek 1. Transperineální implantace radioizotopu jódu do prostaty pod kontrolou transrektální sonografie



Tabulka 1. Výhody a nevýhody brachyterapie karcinomu prostaty

Výhody	Nevýhody
Extrémně konformní dávková distribuce	Menší dávková homogenita v cílovém objemu
Malá závislost na pohybech prostaty a nepřesnostech nastavení	Možnost podzáření v oblasti předpokládaného mikroskopického šíření nádoru mimo implantovaný objem → kombinace se zevní RT zejména u středního a vysokého rizika
Dodání vysoké dávky v krátkém čase (pro HDR BRT radiobiologický argument)	Nutnost anestezie a hospitalizace

Tabulka 2. Srovnání charakteristik dočasné a permanentní implantace u karcinomu prostaty

	Permanentní implantace	Dočasná intersticiální aplikace
Radioizotop	I ¹²⁵ , Pd ¹⁰³	Ir ¹⁹²
Provedení implantace	transperineální	transperineální
Počet frakcí	1	2–4
Hospitalizace	2denní	dle počtu frakcí
Plánování + dozimetrie	Intraoperační+pooperační	intraoperační
Pozice zdroje	méně přesné (edém)	přesnější
Modulace dávkové distribuce	počtem zrn	úpravou pozice zdrojů a času
Radiační zátěž okolí	malá	žádná

Tabulka 3. ESTRO/EAU doporučení pro permanentní implantaci

	vhodné	možné	nevhodné
PSA (ng/ml)	< 10	10–20	> 20
Gleason skóre	5–6	7	8–10
Stadium	T1c–T2a	T2b–T2c	T3
IPSS	0–8	9–19	> 20
Prostate volume (g)	< 40	40–60	> 60
TURP±	déle než 6 měs. od výkonu		

Intersticiální dočasná implantace (HDR brachyterapie) s použitím high dose rate after-loadingu využívá radioizotop iridium Ir¹⁹² a je obvykle kombinována se zevní radioterapií. HDR BRT je levnější, používá již zavedené zdroje a vybavení. V některých centrech je možná i jako ambulantní terapie. Je bezpečná, nehrozí ztráta zdroje. Je vhodná i pro pacienty se středním a vysokým rizikem rekurence, event. v kombinaci s hormonální léčbou.

Indikační kritéria podle doporučení GEC/ESTRO–EAU (20) pro kombinaci zevní radioterapie a HDR brachyterapie jsou následující: T_{1b} až T_{3b}, jakéhokoliv GS, PSA < 100 ng/ml a N₀, M₀ (tabulka 4). V kombinaci se aplikují zpravidla dvě frakce HDR BRT. Samostatná HDR brachyterapie je doporučována pouze v klinických studiích u pacientů s iniciálním PSA < 10 ng/ml a s Gleason skóre maximálně 6, též u lokální recidivy po selhání zevní radioterapie.

K dosažení dávkové eskalace je brachyterapie velmi vhodnou metodou, což potvrzuje i srovnání biologicky ekvivalentních dávkově objemových parametrů (21).

Nedávno publikovaná metaanalýza zkoumající vliv HDR boostu na výsledky léčby u karcinomu prostaty prokázala, že eskalace dávky touto metodou má signifikantní vliv na biochemickou kontrolu onemocnění u všech skupin rekurence, ale bez vlivu na celkové přežití (22). Výsledky této metatanalýzy také umožnily vymodelování dávkové křivky, kdy zvýšení celkové dávky radioterapie o 1 Gy redukuje biochemické selhání přibližně o 1,8%.

Srovnání HDR a LDR BRT

- 1. Dočasná HDR BRT je univerzálnější: je možné ji použít pro malou prostatu (10 ccm), velkou prostatu (60–70 ccm), po TURP, a dokonce jako salvage terapii pro rekurenci.
- 2. HDR BRT je neprecisnějším způsobem dodání dávky do prostaty: je více konformní než zrna, protony, IMRT či 3D EBRT.
- 3. HDR katetry mohou být umístěny i mimo kapsulu nebo do semenných váčků.
- 4. Stepping source technologie u HDR BRT dokáže objemovou optimalizaci díky umístění zdroje a modifikací časů dle 3D zobra-

zení a dle individuálního předpisu dávky. Toto napomáhá zabránit vzniku horkých (hot) a studených (cold) spotů, které se mohou objevit u permanentní implantace, pokud jsou zrna implantovaná příliš blízko nebo příliš daleko od sebe. Mluvíme o tzv. **intensity modulated HDR BRT** (obrázek 2).

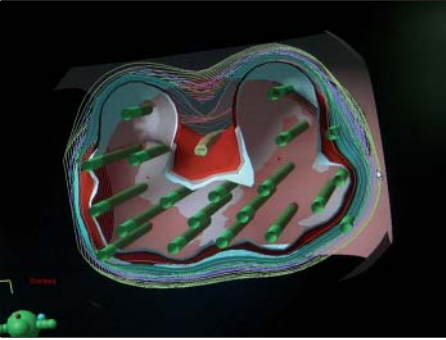
- 5. Permanentní implantace je ireverzibilní. Pokud je již zrno umístěno, nemůžeme s ním pohnout, přemístit ho, odstranit či aplikovat jinam. HDR katetry mohou být přemístěny, přidány, odstraněny a znovu implantovány. Implantace dokonce může být odstraněna a ozáření neprovedeno.
- 6. Permanentní zrna musí být objednána předem, a v případě neprovedení BRT to způsobí ztrátu několika desítek tisíc Kč. Cena dočasné BRT je nízká a nepotřebuje dlouhý čas na přípravu.
- 7. Permanentní zrna mohou migrovat krevním řečištěm do plic nebo mohou být vymočena.
- 8. U permanentní BRT existují omezení s ohledem na těhotné ženy a děti, které by neměly být v těsné blízkosti pacienta asi 2 měsíce po implantaci. U HDR BRT existuje plná radioprotekce.

Hlavní výhody LDR BRT

- Je používána ve více centrech a asi o pět let déle než HDR BRT.
- Jedná se o rychlou léčbu s minimálním pobytem v nemocnici.
- Umožňuje rychlý návrat k běžným aktivitám.
- Jsou popsány malé komplikace léčby.
- U nízkého rizika rekurence má výborné výsledky.

Mezi nejčastější akutní nežádoucí účinky brachyterapie patří močová symptomatologie, která zahrnuje zejména dysurii. Asi polovina pacientů po skončení léčby má dysurické obtíže různého stupně (23). K nejčastějším pozdním komplikacím opět patří močová toxicita, zejména striktura uretry. Gastrointestinální toxicita je méně častá a zpravidla mírného stupně.

Obrázek 2. Vymodelování dávkové distribuce pomocí HDR BRT



Srovnání nežádoucích účinků jednotlivých léčebných modalit by mělo pomoci v rozhodovacím procesu (decision making). V roce 2008 byly publikovány výsledky prospektivní studie, která se zabývala vyhodnocením dotazníků ohledně kvality života dva roky po léčbě u pacientů léčených RAPE, zevní RT či BRT. RAPE měla signifikantně negativní vliv na sexuální funkci a močovou kontinenci. 3D CRT měla středně negativní vliv na funkci střeva a BRT způsobovala střední iritaci močových cest (24). Nejběžnější komplikací po BRT jsou iritační močové symptomy, po RAPE sexuální dysfunkce a močová inkontinence, po zevní RT střevní iritace, sexuální dysfunkce (25).

Metaanalýza studií týkající se ovlivnění sexuálních funkcí ukázala pravděpodobnost udržení erektilní funkce po BRT 0,76, po kombinaci BRT a zevní RT 0,60, po zevní RT 0,55, po nerve-sparing radikální prostatektomii 0,34, po standardní prostatektomii 0,25 a po kryoterapii 0,13 (26). Novější analýza 31 prací, kterou provedl panel Americké urologické společnosti, ukázala velmi široký rozptyl dat a potřebu lepší metodologie hodnocení: kompletní erektilní dysfunkci v rozmezí 26–100 % po RAPE, 8–85 % po zevní RT, 14–61 % po BRT, částečnou erektilní dysfunkci 16–48 % po RAPE, 21–47 % po zevní RT a 21 % po BRT (27).

Brachyterapie nabízí vysokou pravděpodobnost udržení kontinence, potency a rektální funkce. Přidání HT a zevní RT k BRT může zvýšit genitourinární, gastrointestinální a sexuální toxicitu léčby (28).

Pro lepší posouzení morbiditý jednotlivých léčebných modalit jsou nutné další studie, které budou hodnotit kvalitu života pacientů po léčbě.

PSA bounce fenomén po BRT

Jedná se o přechodné zvýšení PSA, zpravidla rok až dva po skončení léčby. Hodnota PSA se nejčastěji zvýší o 0,2–1,0 ng/ml, nicméně asi u 20 % pacientů se zvýší i o 1,0–2,0 ng/ml. U mladých mužů se bounce fenomén vyskytuje

Tabulka 4. GEC/ESTRO-EAU doporučení pro HDR BRT prostaty v kombinaci se zevní RT

Indikace	Kontraindikace
T1b–T3b	Objem prostaty > 60 ml
Jakéhokoliv GS	TURP před méně než 6 měsíci
PSA < 100	Obstrukční symptomy IPSS > 15
N0, M0	Vzdálenost rektum – prostata < 5 mm
	Nemožnost litotomické polohy, Kl anestézie

častěji než u starších mužů. Neexistuje způsob, jak rozeznat bounce fenomén od lokálního selhání, pouze na základě dalšího sledování. PSA bounce fenomén může být i důležitý prognostický faktor, který nesmíme zaměňovat s progresí onemocnění (29)!

Budoucnost brachyterapie

- Tato technika prodělává velmi rychlý vývoj. Implantace jsou již navigované pomocí kombinace UZ a magnetické rezonance (MRI). Provádí se intraoperační plánování, implantují se zrna z jednoho vpichu.
- Využívají se robotické systémy.
- Potřebné jsou další studie hodnotící toxicitu léčby a kvalitu života pacientů po léčbě.

Závěr

Konformní brachyterapie prostaty, ať již permanentní či dočasná, je precizní metodou k dodání dostatečně vysoké dávky záření do cílového objemu. Většinou v kombinaci se zevní radioterapií je velmi efektivní léčbou u prognosticky příznivých i nepříznivých lokalizovaných karcinomů prostaty. Permanentní BRT jako monoterapie je vhodná pro nízké riziko rekurence, kombinace HDR BRT a zevní RT pro všechny skupiny pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty. Klinická účinnost této metody je srovnatelná s radikální prostatektomií a zevní radioterapií, s odlišným spektrem nežádoucích účinků. S dalším zlepšením techniky očekáváme i další zlepšení výsledků.

Brachyterapie vyžaduje zkušenosti a trénink, které jsou podmínkou pro optimální léčebné výsledky. Pro konkrétního pacienta je nutné zvolit takovou metodu RT či BRT, která bude zohledňovat charakteristiky nádoru, charakteristiky pacienta (fyzické i psychické) a jeho preference.

Do budoucna jsou nutné další studie, které budou hodnotit kromě léčebných výsledků i kvalitu života pacientů.

Literatura

1. Bujdák P, Cuninková M. Karcinóm prostaty – trendy výskytu a rizikové faktory. Urologie pro praxi 2004; 5(4): 169–171.

2. Kupelian PA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the PSA era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol 2002; 20(16): 3376–3385.
3. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy ≥ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(1): 25–32.
4. Norderhaug I, Dahl O, Høisaeter PA, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur Urol 2003; 44(1): 40–46. Review.
5. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(5): 1097–1105.
6. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, et al. Higher than standard radiation dose (≥ 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(3): 567–574.
7. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41(3): 491–500.
8. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(6): 1299–1305.
9. Valicenti R, Lu J, Pilepich M, et al. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000; 18(14): 2740–2746.
10. Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(2): 415–419.
11. Russell KJ, Caplan RJ, Laramore GE, et al. Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28(1): 47–54.
12. Batterman J. Seed techniques. ESTRO-EAU Teaching course on Brachytherapy for Prostate Cancer. Leeds, 2004: 128.
13. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economy study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(3): 812–822.
14. Fischer GS, DiMaio SP, Iordachita II, Fichtinger G. Robotic assistant for transperineal prostate interventions in 3T closed MRI. Med Image Comput Comput Assist Interv 2007; 10(Pt 1): 425–433.
15. Vicini FA, Kini VR, Edmundson G, et al. A comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique. Int J Radiat Biol Phys 1999; 44(3): 483–491.
16. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 2000; 57: 315–321.
17. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(4): 789–799.
18. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 4567.
19. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(2): 327–333.
20. Kovacs G, Pötter R, Tillmann L, et al. GEC/ESTRO–EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. Radiother Oncol 2005; 74: 137–148.
21. Pietersa BR, van de Kamer JB, van Hertena YRJ. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. Radiother Oncol 2008; 88: 46–52.
22. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74(5): 1405–1418. Review.
23. Soumarová R, Homola L, Štursa M, Perković H. Acute Toxicity of Conformal High Dose Interstitial Brachytherapy Boost in Prostate Cancer. Neoplasma 2006; 53(5): 410–417.
24. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment With Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(2): 421–432.
25. Frank SJ, Pisters LL, Davis J, et al. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. J Urol 2007; 177(6): 2151–2156.
26. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(4): 1063–1068.
27. Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, et al. American Urological Association Prostate Cancer Guideline Update Panel. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. J Urol 2007; 178(2): 597–601.
28. Henderson A, Laing RW, Langley SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. Eur Urol 2004; 45(2): 134–141. Review.
29. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56(2): 448–453.

nent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(4): 789–799.

18. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 4567.
19. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(2): 327–333.
20. Kovacs G, Pötter R, Tillmann L, et al. GEC/ESTRO–EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. Radiother Oncol 2005; 74: 137–148.
21. Pietersa BR, van de Kamer JB, van Hertena YRJ. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. Radiother Oncol 2008; 88: 46–52.
22. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74(5): 1405–1418. Review.
23. Soumarová R, Homola L, Štursa M, Perković H. Acute Toxicity of Conformal High Dose Interstitial Brachytherapy Boost in Prostate Cancer. Neoplasma 2006; 53(5): 410–417.
24. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment With Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(2): 421–432.
25. Frank SJ, Pisters LL, Davis J, et al. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. J Urol 2007; 177(6): 2151–2156.
26. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(4): 1063–1068.
27. Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, et al. American Urological Association Prostate Cancer Guideline Update Panel. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. J Urol 2007; 178(2): 597–601.
28. Henderson A, Laing RW, Langley SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. Eur Urol 2004; 45(2): 134–141. Review.
29. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56(2): 448–453.

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.

Komplexní onkologické centrum Nový Jičín
Purkyňova 2 138/16, 741 01 Nový Jičín
renata.soumarova@onkologickecentrum.cz

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ

TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ

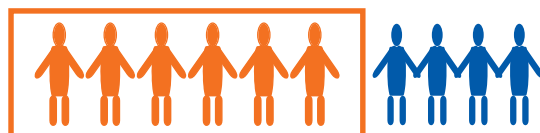
Merck Serono Oncology | *Combination is key[™]*

TESTOVÁNÍ



Stanovení mutace genu
KRAS

INDIKACE



KRAS wt*

APLIKACE

- ↑ léčebné odpovědi^{1,2,3}
- ↑ PFS a OS^{1,2,3}
- ↑ počtu resekci⁴
- ↑ šance na vyléčení^{1,2,3}

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s.,
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307
erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ

TESTOVÁNÍ



Stanovení mutace genu
KRAS

INDIKACE



KRAS wt*

APLIKACE

ERBITUX®
CETUXIMAB

- ↑ léčebné odpovědi^{1,2,3}
- ↑ PFS a OS^{1,2,3}
- ↑ počtu resekci⁴
- ↑ šance na vyléčení^{1,2,3}

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 07/2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

* KRAS wt – nemutovaná forma genu KRAS, protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
3. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:345. Updated information presented at 15th Congress of the European Cancer Organization / 34th Congress of the European Society for Medical Oncology. Abstract 6.077.
4. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2010;11(1):38-47.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s.,
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307

erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

ERBITUX®
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

MERCK
SERONO