

Cetuximab v léčbě lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku

Tomáš Pokrivčák

Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádory oblasti hlavy a krku představují v Evropě u mužů čtvrté nejčastější nádory. Nejvyšší výskyt je pozorován v zemích okolo Středozemního moře. Incidence nádorů orofaryngu v České republice je 0,91/100 000 obyvatel s mortalitou 0,65/100 000 obyvatel, nejvíce zastoupeným klinickým stadiem nádoru je klinické stadium IV (58,9%). U nádorů patra je incidence 0,34/100 000 obyvatel s mortalitou 0,15/100 000 obyvatel. Nejvíce zastoupeným klinickým stadiem je také stadium IV (26,7%). Postižení žen je výrazně nižší než u mužů, v ČR je poměr mužů k ženám přibližně 4:1. Z hlediska rizikových faktorů hraje rozhodující vliv kouření a konzumace alkoholu. Průměrný věk pacientů se pohybuje mezi 50 a 60 lety. V kazuistikách bude představen pacient s nádorem orofaryngu a pacient s nádorem měkkého a tvrdého patra a patrové tonzily. V obou případech šlo o pokročilé lokální nálezy bez vzdálených metastáz u „typických“ pacientů mužského pohlaví s dlouholetým abúzem alkoholu a tabakizmem.

Klíčová slova: cetuximab, středně diferencovaný spinocelulární karcinom, perkutánní endoskopická gastrostomie.

Cetuximab in treating locally advanced head and neck tumours

Head and neck tumours are the fourth most common cancer among men in Europe. The highest incidence is in the Mediterranean countries. The incidence rate of oropharyngeal cancer in the Czech Republic is 0.91/100 000 inhabitants with a mortality rate of 0.65/100 000 inhabitants; the most prevalent clinical stage of the tumour is clinical stage IV (58.9%). In palatine cancer, the incidence rate is 0.34/100 000 inhabitants with a mortality rate of 0.15/100 000 inhabitants. The most prevalent clinical stage is also clinical stage IV (26.7%). Women are significantly less affected than men, with the ratio of women to men being 4:1 in the Czech Republic. In terms of risk factors, smoking and alcohol consumption play a crucial role. The mean age of patients ranges from 50 to 60 years of age. The case reports present a patient with oropharyngeal cancer and another patient with cancer of the soft and hard palate and cancer of the palatine tonsil. In both cases, there were advanced local findings without distant metastases in “typical” male patients with a long-term alcohol and tobacco abuse.

Key words: cetuximab, moderately-differentiated spinocellular carcinoma, percutaneous endoscopic gastrostomy.

Onkologie 2011; 5(5): 305–306

Kazuistika č. 1

Dvaatřicetiletý pacient zaznamenal první bolest krku spojenou se zhoršeným polykáním v říjnu 2010. V rámci abúzu byla přítomná konzumace alkoholu asi 5 piv denně a kouření asi 20 cigaret denně po dobu 25 let. Z rodinné anamnézy byl pozitivní nález karcinomu hrtanu u bratra a karcinomu tlustého střeva u otce pacienta. Z důvodu progresu bolestí v krku s nově zhoršeným polykáním byl v prosinci 2010 vyhledán praktický lékař. Po nasazení antibiotik a analgetik se dostavila částečná úleva, dále byl pacient odeslán na spádové ORL pracoviště. Dle doplněných vyšetření (UZ krku, CT krku) byla prokázána přítomnost exofytického tumoru vyplňujícího oblast po v minulosti provedené tonzilektomii kořene jazyka s velikostí asi 3,5 x 2 cm s postižením distální části asi 1 cm nad epiglottis. Dále byly odhaleny 3 zvětšené uzliny v submandibulární oblasti vlevo. Další vyšetření (UZ břicha a rtg S+P) vyloučila vzdálenou disseminaci. Nález byl uzavřen jako levostranný nádor orofaryngu T4 N2b M0, histologicky z probaturní excize středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom. Dle závěru indikační ORL komise byla

indikována konzervativní terapie – radioterapie v konkomitanci s biologickou léčbou cetuximabem. Chirurgický zákrok nebyl indikován z důvodu značné mutilace při rozsahu onemocnění. Vzhledem k předpokládané toxicitě a již iniciálně přítomným potížím s polykáním byla zavedena perkutánní endoskopická gastrostomie před zahájením terapie.

Od poloviny února 2011 do druhé poloviny dubna 2011 byla provedena kurativní radioterapie na oblast tumoru orofaryngu a postižených lymfatických uzlin v konkomitanci s cetuximabem. Celkově byla aplikována lineárním urychlovačem dávka záření 70 Gy v 35 frakcích. LD představovali na tumor orofaryngu + lymfatické uzliny krku vpravo v dávce 25 x 2,0 Gy 5x týdně a tumor orofaryngu + lymfatické uzliny krku vlevo v dávce 10 x 2,0 Gy 5x týdně. Celkově bylo podáno 8 aplikací cetuximabu v pravidelných týdenních intervalech. V průběhu radioterapie došlo u pacienta k rozvoji stomatitidy grade 1, dermatitidy grade 1 a akneiformního rashe grade 1. Z laboratorních parametrů byla zaznamenána hypomagnezémie (0,5) bez klinického korelátu, kombinovaná perorální a parenterální

substituční terapie vedla k mírné elevaci hladiny magnézie (0,51...0,52). Vzhledem k technické poruše přístroje musela být radioterapie v době od 10. 3. do 17. 3. 2011 a od 4. 4. do 6. 4. 2011 přerušena. Dne 11. 4. 2011 došlo k celkovému zhoršení zahrnujícímu nauzeu a zvracení grade 2, kožní toxicitu grade 2–3 a ztrátu váhy grade 1. Pacient byl proto hospitalizován na Klinice komplexní onkologické péče. Za hospitalizace byla provedena změna lokální terapie ozařování oblasti z calcium panthotenicum na X-ray ung., po které došlo k regresi lokálního nálezu. Po změně antiemetické terapie a výživy došlo ke zlepšení celkového stavu, a proto bylo od 14. 4. 2011 pokračováno v radioterapii, která byla následně dokončena již bez přerušení v plánovaném rozsahu.

Dle kontrolního vyšetření ORL 1 týden po ukončení kurativní terapie byla zřejmá lokální regrese s nálezem jizvického rezidua tumoru, původní metastázy na krku již nebyly přítomné. Dle ORL vyšetření byl popisován nález mohutnějšího kořene jazyka v rozsahu asi 1 cm, exofyt v místě po tonzilektomii již nepřítomen. Dle CT krku byla přítomná výrazná regrese infiltrátu

v oblasti orofaryngu vlevo s přetrvávajícím infiltrátem v oblasti lůžka po tonzilektomii vlevo a v oblasti kořene jazyka vlevo s prominencí do lumen orofaryngu. Dle UZ krku byly přítomné drobné subhraniční uzliny oboustranně podél cévních svazků. Vlevo pod úhlem mandibuly byla popsána uzlina 10x4 mm, vpravo ve stejném místě 9x4 mm. Obě nadklíčkové krajiny nevykazovaly zvětšené lymfatické uzliny. Nález byl tedy zhodnocen jako parciální odpověď. Dle primárního plánu by měl být další postup stanoven opět na multidisciplinární ORL komisi, výsledek t. č. není k dispozici.

Kazuistika č. 2

Jednapadesátiletý pacient zaznamenal první bolesti krku spojené se zhoršeným polykáním v červnu 2010. V rámci abúzu byla přítomná konzumace alkoholu asi 1 litr vína denně s občasnou konzumací tvrdého alkoholu a kouření asi 30 cigaret denně po dobu 40 let. Rodinná anamnéza byla onkologicky nevýznamná. Z důvodu progresu bolestí v krku s nově přítomným zhoršeným polykáním byl v říjnu 2010 vyhledán praktický lékař. Pacientovi byla nasazena antibiotika, která ale byla bez efektu. Dále byl pacient odeslán na spádové ORL pracoviště. Dle doplněných vyšetření (CT krku a ORL) byla popsána plazivá infiltrace tvrdého patra vpravo ve střední čáře, měkkého patra oboustranně s infiltrací přecházející na přední patrové oblouky a obě patrové mandle. Dále byly popsány zmnožené uzliny podél m. sternocleidomastoideus vlevo. Dle dalších vyšetření (UZ břicha a rtg S+P) byla vyloučena vzdálená diseminace. Nález byl tedy uzavřen jako tumor palati duri, mollis, tonsillae palat. bilat. T4a

N2c M0, histologicky z probatorní excize středně diferencovaný spinocelulární karcinom. Dle závěru indikační ORL komise byla doporučena konzervativní terapie – radioterapie v konkomitanci s biologickou léčbou cetuximabem. Chirurgický zákrok podobně jako u prvního případu nebyl indikován z důvodu značné mutilace při rozsahu onemocnění. Vzhledem k předpokládané toxicitě a již iniciálně přítomným potížím s polykáním byla zavedena perkutánní endoskopická gastrostomie před zahájením terapie.

Od 9. 12. do 27. 1. 2011 proběhla kurativní radioterapie na oblast tumoru a postižených lymfatických uzlin v konkomitanci s biologickou léčbou cetuximabem. Celkově byla aplikována dávka záření 70 Gy ve 35 frakcích. A bylo podáno 8 aplikací cetuximabu v pravidelných týdenních intervalech. Terapie proběhla ambulantně, bez závažnějších komplikací. Z nežádoucích účinků byla přítomna pouze stomatitida grade 2, dermatitida grade 2 a akneiformní rash grade 1. Dle kontrolního ORL vyšetření 2 a 4 týdny po ukončení terapie byl pacient makroskopicky bez známek tumoru patra a bez přítomnosti patologických lymfatických uzlin.

Dva měsíce po ukončení terapie je pacient dle kontrolního ORL vyšetření lokálně bez známek lokální recidivy. Dle CT krku se prokázala regrese zmnožení měkkých tkání při měkkém patře, dále byl přítomen plazivý infiltrát hypopharyngu vlevo velikosti 25 x 30 mm plus zmnožené uzliny vlevo podél cévního svazku. Nález byl zhodnocen jako suspektní časná lokální recidiva. Dle kontrolního ORL vyšetření včetně biopsie byla potvrzena lokální recidiva dlaždicobuněčného karcinomu. Nález byl prezentován na multidisciplinární ORL komisi

s doporučením paliativní chemoterapie, reiradiace je vzhledem ke krátké době od konkomitantní radioterapie nevhodná. Salvage chirurgie není indikována vzhledem k rozsahu recidivy.

Závěr

Kombinace cetuximabu s radioterapií je u nás v současné době indikována u lokoregionálně pokročilých spinocelulárních karcinomů hlavy a krku bez vzdálených metastáz jako méně toxická varianta při předpokládané dobré spolupráci ze strany pacienta. Dle registrační Bonnerovy studie z roku 2006 na 424 pacientech s pokročilým lokálním nálezem bez vzdálených metastáz byl prokázán benefit radioterapie s cetuximabem vs. radioterapie samotné se signifikantním prodloužením mediánu lokoregionální kontroly 14,9 vs. 24,4 měsíců a mediánu celkového přežití 29,3 vs. 49 měsíců ve prospěch ramene s cetuximabem. U karcinomů hlavy a krku zatím ale chybí specifické prediktivní markery, umožňující cílenou selekci pacientů, jak je vidět na prezentovaných kazuistikách, kdy byla dosažena v jednom případě parciální regrese a v druhém případě po kompletní klinické regresi časný lokální relaps.

Literatura

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21–28.

MUDr. Tomáš Pokrývčák

Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, Brno 656 53
tomas.pokrivcak@mou.cz