

Kazuistika kompletní odpovědi ORL tumoru na konkomitantní léčbu radioterapií s cetuximabem

Radim Němeček

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Kazuistika demonstruje případ 81letého výrazně polymorbidního pacienta s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem pravého nosního průduchu, u kterého bylo i přes přechodné snížení kvality života v průběhu konkomitantní radioterapie s cetuximabem dosaženo dlouhodobé kompletní remise onemocnění.

Klíčová slova: cetuximab, lokálně pokročilé karcinomy hlavy a krku, HNSCC, radioterapie.

Case report of a complete response of an ENT tumour to concomitant radiotherapy with cetuximab

The case report describes an 81-year-old highly multimorbid patient with a locally advanced squamous cell carcinoma of the right nasal passage who, despite a transient reduction in the quality of life during concomitant radiotherapy with cetuximab, achieved long-term complete remission of the disease.

Key words: cetuximab, locally advanced head and neck cancers, HNSCC, radiotherapy.

Onkologie 2012; 6(2): 107–108

Úvod

Spinocelulární karcinomy v oblasti hlavy a krku (HNSCC, head and neck squamous cell cancers) jsou nádory se silnou vazbou na hlavní rizikové faktory – kouření a abúzus alkoholu. Třetím rizikovým faktorem je – především u nádorů v oblasti orofaryngu – infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV, typ 16), která je dle výsledků recentních klinických studií prediktorem dobré léčebné odpovědi i příznivější prognózy onemocnění. HNSCC bývají poměrně často diagnostikovány již v pokročilém stadiu – ať už z důvodů zanedbávání příznaků onemocnění samotným pacientem či záměny typických známek nádorového onemocnění např. za projevy lokálního zánětu. Diagnostika těchto onemocnění se opírá o ORL vyšetření s histologickou verifikací a další stagingová vyšetření (CT či MR postižené oblasti, rtg či CT plic, UZ břicha). Léčba je komplexní a využívá jak možnosti radikální chirurgické resekce nádoru s nebo bez blokové disekce krčních uzlin, tak aplikace cílené radioterapie samotné či v kombinaci se systémovou léčbou. Základním cytostatikem používaným v léčbě HNSCC je cisplatina, jejíž aplikace je však zatížena rizikem četných nežádoucích účinků (nefrotoxicita, ototoxicita, neurotoxicita a další). Prevence nefrotoxicity intenzivní hydratací pacienta v průběhu aplikace cisplatiny i po jejím ukončení může být zdrojem četných problémů zejména u pacientů s kardiovaskulární anamnézou. Alternativou k systémové chemoterapii je od roku 2006 konkomitantní aplikace cetuximabu – cílené monoklonální protilátky proti receptoru pro epidermální růstový

faktor (EGFR). Klinická účinnost této protilátky byla ověřena v prospektivní randomizované studii Bonnera, a kol. z r. 2006, který na souboru 424 pacientů s lokálně pokročilým HNSCC prokázal superioritu konkomitantní aplikace cetuximabu s radioterapií oproti radioterapii samotné, a to jak v parametru mediánu lokoregionální kontroly (24,4 vs. 14,9 měsíců), tak v parametru celkového přežití (49 vs. 29,3 měsíců). Aplikace cetuximabu není závislá na poruchách funkce jater a ledvin, z nežádoucích účinků je popisován kromě možnosti alergické reakce na první aplikaci chimerické monoklonální protilátky především akneiformní exantém, který je však terapeuticky zvládnutelný a je současně pozitivním klinickým prediktorem odpovědi na tuto cílenou léčbu.

Kazuistika

Muž, 81 let, výrazně polymorbidní pacient s četnými interními komorbiditami (ischemická choroba srdeční manifestovaná infarktem myokardu v r. 1972, recidivující flutter síní řešený urgentní kardioverzí s nutností kardiopulmonální resuscitace a následně umělé plicní ventilace, aktuálně kompenzovaný na dlouhodobé terapii amiodaronem, implantovaný kardiostimulátor pro sick sinus syndrom s bifascikulárním blokem, diabetes mellitus II. typu na dietě, chronická obstrukční plicní nemoc se středně těžkou obstrukcí, erozivní gastropatie na terapii omeprazolem, chronický vertebrogenní algický syndrom L5-páteře po operaci herniace disku L5-S1 v r. 1980 a následné reoperaci o rok později, psoriasis vulgaris na zavedené terapii a další) pozoroval cca od prosince 2007 postupně narůstající

exofyt v pravém nosním průduchu krvácející při smrkání nebo jiném mechanickém podráždění doprovázený sekrecí žlutavého hnisu. Až ve druhé polovině března 2008 byl pacient vyšetřen na ORL ambulanci v Pardubicích, kde byl histologicky verifikován níže diferencovaný spinocelulární karcinom pravého nosního vestibula. Byl doplněn základní staging, který vyloučil vzdálenou diseminaci, nález byl uzavřen jako cT2cN0M0 (stadium II) a po kolektivní chirurgické rozvaze byla plánována radikální operace. Tato byla navržena v rozsahu radikální resekce postižené oblasti nosního křídla, a to v první fázi bez uzávěru vytvořeného defektu! Teprve až při potvrzení negativních okrajů měla být ve druhé době provedena plastika nosního křídla kožním lalokem, v opačném případě – při prorůstání do hlubších struktur – by pak na řadu přišla cílená radioterapie. Pacient tento značně mutilující zákrok odmítl a požádal o další léčbu v Masarykově onkologickém ústavu, kam byl přijat k došetření začátkem dubna 2008. Zde byl proveden kompletní staging onemocnění včetně CT paranasálních dutin, UZ krku a břicha a CT vyšetření plic. Vzhledem k plánovanému mutilujícímu zákroku, který byl navíc pro věk a interní komorbiditu pro pacienta značně rizikový, byla pacientovi navržena jako alternativa k dané operaci aplikace radioterapie konkomitantně s cetuximabem. Tuto pacient po důkladném zvážení před operací upřednostnil. Kurativní radioterapie na oblast dutiny nosní byla zahájena od 14. 4. 2008 a pokračovala až do 9. 6. 2008, celkově bylo aplikováno 60 Gy ve 30 frakcích po 2,0 Gy technikou 2 konvergentních polí o energii

6/18 MV. Konkomitantně byl podáván cetuximab – nasycovací dávka 800 mg byla aplikována dne 10. 4. 2008, následována sedmi týdenními dávkami á 490 mg – poslední aplikace proběhla dne 5. 6. 2008. Přibližně týden po zahájení aplikace cetuximabu s radioterapií došlo ke zhoršení celkového stavu s obrazem edému hrtanu, epiglottis a arytenoidních hrbolů dle ORL vyšetření. Byla zavedena kortikoterapie, antibiotika, antihistaminika a pacient byl přeložen k observaci na jednotku intenzivní péče. Radioterapie i druhá aplikace cetuximabu byly z těchto důvodů odloženy. Při zavedené léčbě však došlo k rychlému ústupu obtíží – již následující den potvrdilo ORL vyšetření v postižené oblasti normální. Od 22. 4. bylo pokračováno v konkomitantní léčbě – cetuximab byl po iniciálním týdenním odkladu již dále podáván zcela pravidelně. Radioterapie byla pro výrazné lokální nežádoucí účinky přerušena v průběhu léčby celkem dvakrát – na dobu jednoho až čtyř dnů. Důvodem byla především těžká poradiační dermatitida a mukozitida grade 2–3 (dle NCI-CTC) kombinovaná s pustulózním akneiformním exantémem grade 2 a purulentní konjunktivitidou s nutností opakovaných kontrol na oční klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny, lokální antibiotické léčby a kortikoterapie. Z dalších nežádoucích účinků se objevil febrilní stav s pozitivní hemokulturou způsobený koagulačně-negativním stafylokokem, který byl přeléčen cefuroximem dle citlivosti. Antibiotická léčba u staršího polymorbidního pacienta však resul-

tovala ve výrazný průjem (grade 2 dle NCI-CTC), který se podařilo vyřešit intenzivní podpůrnou léčbou. Z lokálních komplikací lze dále zmínit recidivující epistaxi s nutností opakovaných tamponád a koagulací ložisek krvácení na ORL ambulanci. K systémovým komplikacím patřil kolísavý krevní tlak s opakovanými prekolapsovémi stavy při ortostatické hypotenzi. Všechny uvedené komplikace se však podařilo efektivně zvládnout. Po dokončení konkomitantní bioterapie došlo i přes velmi pokročilou dermatitidu a mukozitidu k postupnému zlepšení lokálního nálezu i celkového stavu pacienta, takže mohl být propuštěn do domácího ošetřování ve 2. polovině června 2008.

Na konci července 2008 bylo provedeno přešetření, které prokázalo kompletní remisi onemocnění potvrzenou negativním výsledkem histologie z biopsie spodiny dutiny nosní v oblasti původní nádorové lokality. Od této doby je pacient pravidelně sledován ORL lékařem i klinickým onkologem a dosažená kompletní remise nádorového onemocnění dosud trvá (leden 2012).

Závěr

Uvedená kazuistika dokumentuje výraznou terapeutickou účinnost konkomitantní léčby cetuximabem s radioterapií v případě spinocelulárního karcinomu ORL oblasti. Nelze zapomenout na nádor doslova „mizející před očima“ již po prvních dvou týdnech od podání

nasycovací dávky cetuximabu, neboť lokalizace nádoru umožňovala jeho vizualizaci pouhým okem po celou dobu léčby i bez použití speciálních vyšetřovacích ORL nástrojů. Kazuistika rovněž demonstrovuje možnost podání této léčby s kurativním záměrem i u starších, vysoce polymorbidních pacientů, u kterých by léčba chemoterapií nebyla vůbec možná. Přechodné snížení kvality života vyvolané výraznou lokální toxicitou v průběhu léčby bylo následně odměněno dosažením dlouhodobé klinické i patologické kompletní remise onemocnění, která přetrvává již čtvrtým rokem od propuštění pacienta do domácí péče.

Literatura

1. Mechl Z. Současné možnosti léčby karcinomu hlavy a krku. Farmakoterapie 2008; 4(2): 213–220.
2. Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 567–578.
3. Bonner JA, Harari PM, Giral 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.

Článek přijat redakcí: 13. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2012

MUDr. Radim Němeček

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno