

Padcev (enfortumab vedotin) – nová možnost léčby uroteliálního karcinomu

Lenka Ostřížková

Interní hematologická a onkologická klinika, MOU a LF MU, Brno

Kazuistika pacienta demonstruje první klinické zkušenosti z běžné praxe s preparátem Padcev (enfortumab vedotin) v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu po selhání platinového derivátu a inhibitoru PD-1/PD-L1.

Klíčová slova: uroteliální karcinom, enfortumab vedotin, studie EV-301.

Padcev (enfortumab vedotin): a new treatment option for urothelial carcinoma

The case report presents the initial clinical experience from routine practice with the Padcev (enfortumab vedotin) agent in treating metastatic urothelial carcinoma after failure of a platinum derivative and PD-1/PD-L1 inhibitor.

Key words: urothelial carcinoma, enfortumab vedotin, EV-301 trial.

Padcev (enfortumab vedotin) je nová látka určená k léčbě lokálně pokročilého a metastatického uroteliálního karcinomu u nemocných, kteří již podstoupili předchozí léčbu zahrnující chemoterapii na bázi cisplatiny a inhibitory PD-1/PD-L1. Padcev je konjugát monoklonální protilátky, který kombinoval protilátku cílenou na protein nectin-4 exprimovaný na povrchu

nádorových buněk s cytotoxickým lékem vedotin. Tento unikátní mechanismus umožňuje specifickou destrukci nádorových buněk, což zvyšuje terapeutický účinek a snižuje toxicitu. Klinické studie prokazují, že Padcev dosahuje významného zlepšení v celkovém přežití a míře odpovědi u pacientů s velmi pokročilou formou onemocnění.

MUDr. Lenka Ostřížková

Interní hematologická a onkologická klinika, MOU a LF MU, Brno

ostrizkova.lenka@fnbrno.cz

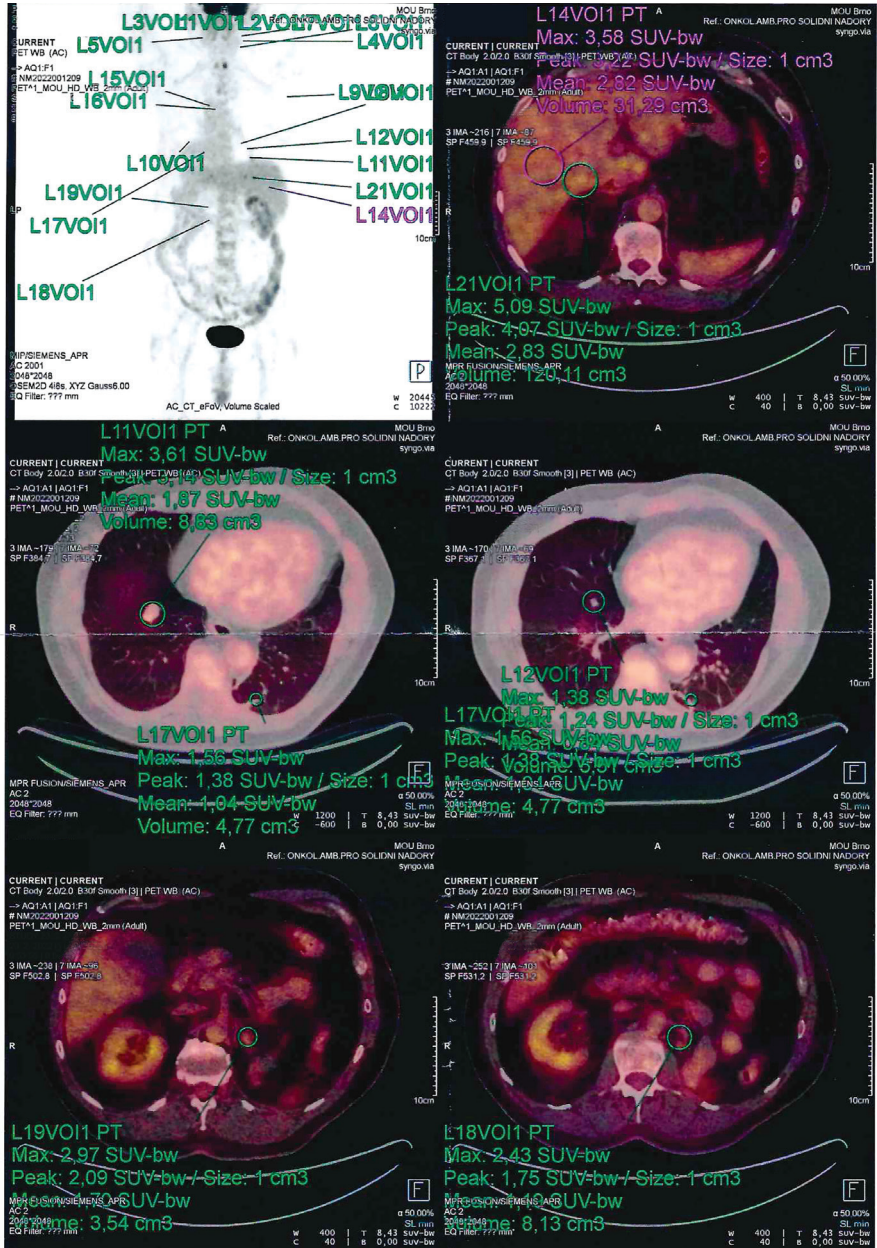
Klinická studie EV-301 se zaměřila na hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby pacientů s pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem, kteří byli rezistentní na předchozí léčbu. Primárním cílem studie bylo vyhodnotit celkové přežití (OS). Sekundárními cíli bylo hodnocení objektivní míry odpovědi, doby do progresu onemocnění (PFS) a posouzení bezpečnosti a tolerance léčby. Studie fáze III (EV-301) v rámci terapie druhé linie, kde se enfortumab vedotin srovnával s chemoterapií, včetně vinfluninu nebo taxanu, prokázala zlepšení OS (HR = 0,70; $p = 0,001$) a PFS (HR = 0,61; $p < 0,00001$). Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby pozorované ve studii EV 301 patřily: alopecie (48,8 %), únava (46,8 %), snížená chuť k jídlu (44,9 %), periferní senzorická neuropatie (38,7 %), průjem (37,6 %), nauzea (36 %), pruritus (33,4 %), dysgeuzie (29,9 %), anémie (26,5 %), snížení tělesné hmotnosti (23,4 %), makulopapulózní exantém (22,9 %), suchá kůže (21,6 %), zvracení (18,4 %), zvýšená AST (15,3 %), hyperglykemie (13,1 %), suché oko (12,8 %), zvýšená ALT (12,1 %) a vyrážka (10,4 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly průjem (2 %) a hyperglykemie (2 %).

Doporučené dávkování je 1,25 mg/kg (max. 125 mg pro pacienty s hmotností 100 kg a více) podávaných jako i. v. infuze během 30 minut 1., 8. a 15. den v průběhu 28denního cyklu. Při výskytu nežádoucích účinků lze 3krát snížit dávku nebo přerušit podávání. Dávku není nutno redukovat u starších nemocných ani při mírně snížené funkci jater a ledvin.

Kazuistika

Pacient léčený preparátem Padcev (enfortumab vedotin) ve FN Brno byl muž, ročník narození 1959. V osobní anamnéze měl hypertenzi, diabetes mellitus II. typu na dietě a benigní hypertrofii prostaty. Užíval chronickou medikaci Prestance 5/5 mg a Omnic 0,4 mg. Pacient byl v srpnu 2020 přijat na Urologickou kliniku FN Brno pro hematurii. Dle CT zde infiltrace levého ureteru zasahující do ledvinné pánevky. Byla mu v celkové anestezii doplněna uretrocystoskopie a ureteroskopie vlevo. Zjištěna byla tumorózní infiltrace levého ureteru. Následně mu byla provedena radikální nefroureterektomie vlevo. Histologicky šlo o uroteliální karcinom Gr 1 pT3 N0 M0. V listopadu na CT bylo pacientovi zjištěno ložisko v S6 levé plíce. Provedena konvertovaná segmentektomie s mediastinální lymfadenektomií. Výsledky histologie: metastáza uroteliálního karcinomu. Byla zahájena léčba gemcitabinem, která trvala do května následujícího roku. Při přeshetření nebyly nalezeny žádné vzdálené diseminace či lokální recidiva. V listopadu 2021 byla u pacienta zjištěna ložiska v plicním parenchymu charakteru metastáz a dále implantační metastáza na zadní stěně močového měchýře. Byla mu provedena endoresektomie ložiska v močovém měchýři: histologicky šlo o uroteliální karcinom Gr 1. Došetřili jsme prediktivní markery, nádor byl mikrosatelitně stabilní, PD-L1 menší než 1, CPS skóre menší než 1. Zahájili jsme terapii karboplatinou a gemcitabinem, cisplatinu nebylo možno pro chronickou renální insuficienci při monoledvině podat. Přeshetření po 4 cyklech prokázalo regresi

Obr. 1. PET-CT, zdroj: Oddělení nukleární medicíny MOU



plicních metastáz. Kontrolní cystoskopie byla bez známek lokální recidivy. Od začátku března 2022 byla pacientovi nasazena udržovací terapie avelumabem. Při terapii další regrese plicních metastáz, proto byla v listopadu 2022 provedena cílená radioterapie zbytkových plicních lézí – ložiska v S8 a S4 pravé plíce, dávka plíce: 5×10 Gy. Nadále jsme pokračovali v monoterapii avelumabem. Imunoterapie probíhala bez komplikací, tolerance byla velmi dobrá. V srpnu 2023 následujícího roku bylo při přešetření u pacienta nově nalezeno osteolytické ložisko v os pubis a progresi metastáz v plicích. Byla provedena paliativní radioterapie kostní metastázy, zavedena terapie denosumabem 120 mg 1x za 4 týdny. Po schválení úhrady revizním lékařem byla od září 2023 zahájena terapie enfortumab vedotinem ve standardním dávkování 1,25 mg/kg den 1, 8 a 15. Hmotnost pacienta byla 106 kg, byla mu tedy podána doporučená maximální dávka 125 mg den 1, 8 a 15 v intervalu 28 dnů. Terapie probíhala s podporou G-CSF. Přešetření po 3 měsících prokázalo stabilizaci onemocnění. Po 6 měsících léčby byla bohužel prokázána progresi v plicích a ve skeletu, nově ložisko v játrech a te-

rapie byla ukončena. V průběhu léčby si pacient stěžoval na suchost kůže, nechutenství a pro váhový úbytek 6 kilogramů mu byla nastavena nutriční podpora. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byly opakované hyperglykemie. Cestou diabetologické ambulance byla nutná úprava medikace, byla nastavena kompenzace diabetu inzulinem dle aktuálních hodnot glykemie. Po vysazení terapie enfortumab vedotinem se glykemie postupně upravila a během 4 měsíců byl diabetes mellitus kompenzován pouze dietním opatřením.

Nyní je pacient léčen paclitaxelem v monoterapii. Přešetření po 3 měsících léčby prokázalo stabilizaci onemocnění. Další přešetření je plánováno na říjen 2024.

Závěr

Padcev (enfortumab vedotin) je novou možností pro léčbu lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroтелиálního karcinomu u vysoce předléčených nemocných v dobrém celkovém stavu PS-1. Toxicita léčby je předvídatelná a dobře zvládnutelná. Nezhoršuje kvalitu života. Léčba je v ČR hrazena od 1. 3. 2024.

LITERATURA

1. Petrylak DP, Rosenberg JE, Duran I, et al. EV-301: Phase III study to evaluate enfortumab vedotin (EV) versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). Journal of Clinical Oncology. 2019;37(7_suppl):TPS497-TPS497.