

Enfortumab vedotin v léčbě uroteliálního karcinomu močového měchýře

Kateřina Pejřová, Anežka Zemánková

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Kazuistika popisuje případ 67leté ženy s metastatickým uroteliálním karcinomem močového měchýře. Do 1. linie systémové léčby byl zvolen režim karboplatina/gemcitabin. Při parciální odpovědi na léčbu bylo následně pokračováno v maintenance terapii avelumabem, na které však došlo po 3 měsících léčby k progresi onemocnění. Do 2. linie léčby byl zvolen enfortumab vedotin, což je v této situaci současný doporučený standard léčby. Po 3 měsících léčby enfortumab vedotinem bylo dosaženo parciální odpovědi na léčbu a pacientka z léčby profitovala celkem 8 měsíců.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, enfortumab vedotin, parciální odpověď.

Enfortumab vedotin in the treatment of urothelial bladder carcinoma

The case report describes the case of a 67-year-old woman with metastatic urothelial carcinoma. For the first-line chemotherapy carboplatin/gemcitabine regimen was chosen. Due to a partial response, the maintenance treatment with avelumab was subsequently continued, but the disease relapsed after 3 months of the therapy. According to the current standard of treatment of urothelial bladder carcinoma, the patient started the second-line treatment with enfortumab vedotin. A partial response was achieved after 3 months of the therapy with enfortumab vedotin and the patient benefited from the treatment for a total of 8 months.

Key words: bladder carcinoma, enfortumab vedotin, partial response.

MUDr. Kateřina Pejřová
Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
Katerina.Pejrova@fnol.cz

Úvod

Karcinomy močového měchýře tvoří 90–95 % karcinomů močových cest. Histologicky se v 90 % jedná o uroteliální karcinom. Uroteliální karcinom močového měchýře se vyskytuje častěji u mužů než u žen. Je to onemocnění většinou vyšších věkových kategorií, nejčastěji bývá diagnostikován v 6. a 7. dekádě života (1). Nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik uroteliálního karcinomu je kouření, nejčastějším symptomem tohoto onemocnění bývá hematurie. Terapie uroteliálních karcinomů močového měchýře se volí dle pokročilosti onemocnění. Nádory Ta–T1 jsou povrchové nádory, jejichž léčba je zaměřena na prevenci lokálních recidiv (2). Nádory T2 a vyššího stadia jsou infiltruující svalovinu a cystektomie je standardním postupem ve většině případů, předcházená ideálně neoadjuvantní chemoterapií na bázi cisplatiny (pokud je cisplatinu možno podat) (1, 2). V případě metastatického onemocnění je indikována systémová onkologická léčba. Kromě cytostatik (cisplatina/karboplatina + gemcitabin nebo režimu ddMVAC/MVAC) v léčbě uroteliálního karcinomu používáme i imunoterapii (atezolizumab, avelumab, pembrolizumab, adjuvantní nivolumab) a cílenou léčbu. Z cílené léčby je zástupcem erdafitinib, používaný v případě přítomnosti mutace FGFR 2/3. Enfortumab vedotin je nynějším standardem léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem močového měchýře, u kterých selhala léčba chemoterapií obsahující platinu a léčba inhibitory PD-1 či PD-L1 (1, 3).

Enfortumab vedotin je konjugát monoklonální protilátky a cytostatika (ADC). Humanizovaná monoklonální protilátka cílí na nectin-4, což je adhezní protein, který je exprimován na povrchu uroteliálních nádorových buněk (4). Tato monoklonální protilátka je konjugovaná s látkou narušující mikrotubuly – MMAE (Monomethyl auristatin E), která je při vazbě na protilátku zcela neúčinná (5, 6). Monoklonální protilátka se naváže na nectin-4 na povrchu uroteliálních nádorových buněk, následuje internalizace komplexu a prostřednictvím proteolytického štěpení je MMAE uvolněn z vazby na protilátku. Poté cytostatikum narušuje buněčné mikrotubuly, navozuje zástavu buněčného cyklu a následně apoptózu nádorové buňky. Z usmrčených buněk může MMAE pronikat do okolí a působit i na buňky s nízkou expresí nectinu-4 a způsobit cytotoxickou buněčnou smrt (4).

Kazuistika

Tato kazuistika popisuje případ 67leté ženy s uroteliálním karcinomem močového měchýře, který jí byl diagnostikován na konci roku 2018. Pacientka je nekuřačka, léčena pro arteriální hypertenzi. V roce 1995 podstoupila resekci colon transversum a adjuvantní chemoterapii pro adenokarcinom této části střeva, poté byla v dlouhodobé remisi onemocnění.

Pacientka začala mít symptomy – nově vzniklou hematurii a trvající mírné dysurie v prosinci roku 2018. Následně byla odeslána k urologovi, kde byla provedena cystoskopie. Pro cystoskopický nález exofyticky rostoucího tumoru močo-

vého měchýře podstoupila pacientka v prosinci roku 2018 transuretrální resekci (dále jen TUR), kde byl histologicky prokázán uroteliální karcinom, grade 3, s prorůstáním tumoru do svaloviny močového měchýře (dle patologické klasifikace T2).

Od ledna do dubna roku 2019 podstoupila pacientka 4 cykly neoadjuvantní chemoterapie v režimu cisplatina/gemcitabin. Pacientka nebyla v této době léčena na naší klinice a z dokumentace nevíme, proč nebyla poté indikována radikální cystektomie (dále jen RACE), což by byl správný postup. Pacientka ve spádu na urologii dále podstupovala pouze pravidelné cystoskopie a TUR. První kontrolní cystoskopie s biopsií neprokázala nádorové buňky, v močovém měchýři byl normální nález. Avšak dle další kontrolní cystoskopie s biopsií v červenci roku 2019 byl histologický nález s recidivou uroteliálního karcinomu. Následovaly dvě TUR, první TUR v září roku 2019 ze spodiny močového měchýře, druhá TUR z jizvy následovala v lednu 2020, v obou případech byl výsledek biopsie negativní. Až v květnu roku 2020 byl při kontrolní cystoskopii nalezen v místě jizvy prominující endofytický tumor s navalitymi okraji. Pro recidivu uroteliálního karcinomu byl indikován radikální chirurgický výkon. Tento postup nebyl standardní, po neoadjuvantní chemoterapii měla rovnou následovat RACE, a ne až odloženě jako v tomto případě.

V červenci roku 2020 byla pacientce provedena RACE s Brickerovou derivací. Histologicky se jednalo o uroteliální karcinom klenby močového měchýře invadující do zevní stěny svaloviny, grade 3. Byla zde přítomna výrazná lymfangoinvaze a by-

lo zachyceno 14 lymfatických uzlin, z nichž 3 byly pozitivní (dle patologické klasifikace T2b N1), a dále byla pacientka dispenzarizována. Pacientka měla dále pravidelné klinické kontroly a CT přeshetření.

V dubnu roku 2022 (tedy 21 měsíců po RACE) dle CT vyšetření břicha a malé pánve byla prokázána recidiva onemocnění. Na snímcích CT byl nález zmnožených a zvětšených retroperitoneálních a pánevních lymfatických uzlin a dále v pravé části malé pánve patrná tumorózní formace s infiltrací stěny střevní i cévního svazku o rozměrech 6×9 cm. Na scintigrafii skeletu byl nález ložiskových postižení v lopatě kosti kyčelní vpravo při SI skloubení a v těle obratle L5 ventrálně. U pacientky bylo doplněno vyšetření PD-L1, které bylo vyhodnoceno jako pozitivní (CPS 10,2).

Případ této pacientky byl představen na multidisciplinárním týmu s výsledky všech provedených vyšetření a bylo rozhodnuto o indikaci 1. linie systémové chemoterapie. Protože se jednalo o cisplatina „unfit“ pacientku, byl zvolen režim karboplatina/gemcitabin. Tato léčba byla zahájena od června roku 2022. Do srpna roku 2022 pacientka absolvovala celkem 4 cykly chemoterapie bez významných komplikací. V září roku 2022 podstoupila pacientka restagingové CT vyšetření hrudníku, břicha a malé pánve, dle kterého bylo dosaženo parciální odpovědi.

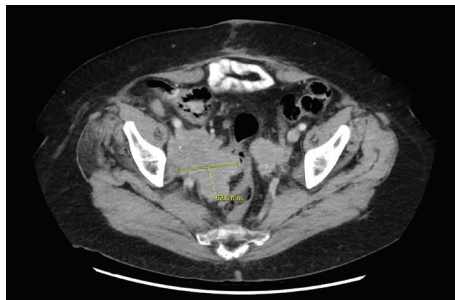
Pro dobrou odpověď nemoci na 1. linii systémové léčby byla u pacientky od září roku 2022 zvolena maintenance terapie avelumabem (anti-PD-L1 monoklonální protilátka), podávaná à 2 týdny. Celkem bylo pacientce podáno 7 cyklů imunoterapie, které byly až na mírnou únavu

tolerovány velmi dobře. Dle restagingového CT hrudníku, břicha a malé pánve, provedeného po 3 měsících léčby avelumabem, došlo k progresi nemoci doprovázené zhoršením potíží pacientky. Bylo to tedy uzavřeno jako klinická progresie nemoci a nebylo indikováno konfirmační CT při léčbě imunoterapií. Udržovací terapie avelumabem byla ukončena.

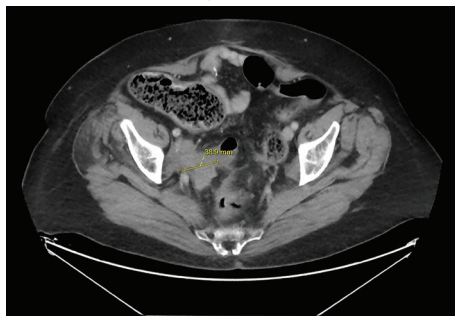
Do 2. linie léčby byla u pacientky podána žádost o schválení léčivého přípravku enfortumab vedotin (v té době ještě nebyla úhrada léku z veřejného zdravotního pojištění). Od ledna roku 2023 byl pacientce tento lék schválen revizním lékařem, a proto téhož měsíce byla 2. linie léčby zahájena. Úvodní standardní dávka byla 1,25 mg/kg tělesné hmotnosti, přípravek enfortumab vedotin byl podáván 1., 8. a 15. den každé 4 týdny.

U pacientky se po 3. cyklu léčby rozvinul průjem, laboratorně byla přítomna současně elevace zánětlivých parametrů, proto byla léčba dočasně přerušena, stolice však byla bez kultivačního záchytu původce, nejednalo se tedy o infekční etiologii, ale o nežádoucí účinek enfortumab vedotinu. Do medikace byla pacientce nasazena magistraliter kolitická směs (s obsahem kodeinu a calcium carbonicum) na průjem, kterou užívala pouze v případech výskytu průjmu. Po necelých 14 dnech průjmy zcela ustaly. Následující – 4. cyklus enfortumab vedotinu byl podán vzhledem ke gastrointestinálním nežádoucím účinkům v redukované dávce, a to v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti. U takto redukované dávky již byla velmi dobrá tolerance léčby. Po 3 měsících léčby enfortumab vedotinem bylo v květnu roku 2022

Obr. 1. CT v prosinci 2022 před zahájením léčby enfortumab vedotinem



Obr. 2. CT v květnu 2023 s nálezem parciální regrese po 3 měsících léčby enfortumab vedotinem



provedeno restagingové CT hrudníku, břicha a malé pánve, kde byl nález parciální regrese jak tumorózní formace v malé pánvi, tak i lymfadenopatie paraaortálně (srovnání Obr. 1 a 2). Pro příznivý nález na CT bylo pokračováno v léčbě enfortumab vedotinem, a to v redukované dávce 1 mg/kg. Při této redukované dávce pacientka byla i nadále bez průjmu a jiných nežádoucích účinků. V září roku 2023 bylo provedeno restagingové CT hrudníku, břicha a malé pánve, kde byla přítomna progresie nemoci (Obr. 3). Pro progresi byla v září roku 2023 terapie enfortumab vedotinem po 8 měsících léčby ukončena.

Obr. 3. CT v září roku 2023 – progrese na enfortumab vedotinu



Od září roku 2023 byla u pacientky zahájena 3. linie systémové léčby, a to v režimu paklitaxel/ karboplatina weekly, vzhledem k rok trvajícím odstupu od režimu chemoterapie na bázi platiny. Avšak pacientce byl podán jen 1 cyklus léčby. Pro zhoršující se celkový stav pacientky (Performance status 2–3) a k tomu přidružené komplikace bylo rozhodnuto o ukončení aktivní onkologické léčby, dále byla indikována léčba symptomatická. Pacientce byla za spolupráce Konziliárního týmu paliativní péče zajištěna do domácího prostředí mobilní hospicová péče.

Pacientka zemřela v domácím prostředí na konci prosince roku 2023.

Diskuze

Enfortumab vedotin prokázal svou účinnost v klinické studii EV-301, kde byl podáván pacientům s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem po selhání chemoterapie na bázi platiny a po selhání imunoterapie. Ve srovnávacím rameni byla podávána chemoterapie dle volby investigátora (docetaxel nebo paklitaxel

nebo vinflunin). Medián celkového přežití v rameni s enfortumab vedotinem byl 12,88 měsíců versus 8,97 měsíců v rameni s chemoterapií (HR 0,7). Medián času do progrese byl rovněž delší v rameni s enfortumab vedotinem (5,55 měsíců) než v rameni s chemoterapií (3,71 měsíců) s HR 0,62 (7).

Naše pacientka měla dokonce delší čas do progrese (8 měsíců). Na základě této studie prokázal enfortumab vedotin svou účinnost, a to vedlo k úhradě léčby ze zdravotního pojištění i v České republice.

Enfortumab vedotin byl podáván i v 1. linii léčby uroteliálního karcinomu v klinické studii EV-302. V této studii bylo srovnáváno podání enfortumab vedotinu s pembrolizumabem proti současnému standardu léčby – chemoterapii na bázi platiny (cisplatina nebo karboplatina + gemcitabin). Medián času do progrese byl delší v rameni s enfortumab vedotinem a pembrolizumabem než v rameni s chemoterapií (12,5 versus 6,3 měsíců, HR 0,45). Medián celkového přežití byl rovněž delší ve studijním rameni než v rameni s chemoterapií (31,5 versus 16,1 měsíců, HR 0,47) (8).

V indikaci 1. linie systémové léčby v České republice nyní nemáme na enfortumab vedotin s pembrolizumabem úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Závěr

Enfortumab vedotin změnil prognózu a celkové přežití několika z našich pacientů s uroteliálním karcinomem močového měchýře. Je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem,

kteří dříve podstoupili léčbu chemoterapií na bázi platiny a terapii inhibitory PD-1 či PD-L1 (3). V případě naší kazuistiky byla léčba přípravkem enfortumab vedotin pacientkou dobře tolero-

vána, s projevem mírných gastrointestinálních nežádoucích účinků. Pacientce byl enfortumab vedotin podáván až do progresu onemocnění, a to celkem po dobu 8 měsíců.

LITERATURA

1. Büchler T. Speciální onkologie. 2. vydání. Jessenius. Praha: Maxdorf; 2020.
2. Šlampa P a kol. Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi. Jessenius. Praha: Maxdorf; 2021.
3. Zhoubný novotvar močového měchýře. [Internet]. Linkos. © 2024. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-22-zhoubny-novotvar-mocoveho-mechyre-c67/>. [cit. 2024-07-28].
4. SPC – Padcev, INN-enfortumab vedotin. [Internet]. 2023; p. 40. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information_en.pdf. [cit. 2024-08-02].
5. Enfortumab vedotin. [Internet]. Linkos. © 2024. Available from: <https://www.linkos.cz/slovnicek/enfortumab-vedotin-ucinnna-latka/>. [cit. 2024-08-02].
6. Miletín M. Konjugované monoklonální protilátky. Klin farmakol farm. 2018;32(4):32-37. Available from: <https://www.klinicka-farmakologie.cz/pdfs/far/2018/04/05.pdf>. [cit. 2024-08-02].
7. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135.
8. Powles T, Valderr BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024;390(6):875-888.
9. Avelumab. [Internet]. Linkos. © 2024. Available from: <https://www.linkos.cz/slovnicek/avelumab-ucinna-latka/>. [cit. 2024-07-28].