

## Enfortumab vedotin aneb začátek cesty k vyléčení pokročilého uroteliálního karcinomu?!

Svalovinu invadující uroteliální karcinom (urothelial carcinoma = UC) čítá přibližně 25 % nově diagnostikovaných případů UC. Statistika je neúprosná a navzdory radikálnímu přístupu s kurativním záměrem přibližně 50 % pacientů dospěje k recidivě onemocnění během prvních 2 let (1). Primárně metastatických nemocných je kolem 5 %. V kontextu UC nesmíme také zapomínat na nádory horních cest močových (upper tract urothelial carcinoma = UTUC), tedy karcinom ledvinné pánvičky a močovodu. Jedná se o vzácné onemocnění, které tvoří 5–10 % všech UC. Jistě stojí za zmínku, že pokud se UTUC diagnostikuje u mladších pacientů, nekuřáků, měli bychom vyloučit Lynchův syndrom, jelikož se jedná o 3. nejčastěji se vyskytující nádor v souvislosti s tímto syndromem (2). Navíc zkušenost z našeho pracoviště je taková, že z celého objemu UC pacientů jsou to právě nemocní s UTUC, kteří se dožívají vyšších linií léčby.

Navzdory pokroku v léčbě metastatického UC (mUC) choroba zůstává nevyléčitelnou s 5letým přežitím kolem zhruba 5 % (3). U pacientů v dobrém výkonnostním stavu jsme schopni intervenovat systémovou terapií a nádorové onemocnění na nějakou dobu stabilizovat a dosáhnout tak prodloužení celkového přežití (overall survival = OS). Není bohužel výjimkou, že pacienti jsou v době diagnózy metastatického onemocnění v natolik špatném stavu či se závažnými komorbiditami, že žádnou systémovou

terapii nejsou schopni podstoupit. Recentně publikovaná data z Velké Británie uvádí, že 1. linii léčby mUC obdrželo pouze 30 % pacientů (4). Celosvětově se udává 40 % nemocných léčených v 1. linii a n celých 15–20 % nemocných ve vyšších liniích léčby (5, 6). Jsou to alarmující čísla, kterým bychom měli věnovat pozornost a zamyslet se nad situací v České republice. Pro nemocné je důležité se především dostat k cílené terapii, která v léčbě mUC hraje zásadní roli a může významně ovlivnit prognózu pacientů s touto agresivní diagnózou.

Již 40 let je standardem léčby mUC chemoterapie na bázi cisplatiny a hraje klíčovou roli v 1. linii pokročilého onemocnění (7). U pacientů nevhodných k cisplatině volíme carboplatinu s vědomím, že se nejedná o režim ekvivalentní cisplatině, ale s nižší léčebnou odpovědí i kratším OS (8). Schválením anti-PD-L1 protilátky avelumabu jako udržovací terapie pacientů s léčebnou odpovědí na iniciální chemoterapii založenou na platinovém derivátu došlo k výraznému zlepšení OS (9). Podání inhibitorů kontrolních bodů (immune-checkpoint inhibitors = ICIs) cílících na PD-1 nebo PD-L1 v první linii se týká výhradně pacientů nevhodných pro chemoterapii na bázi platinového derivátu, případně nemocných po časné selhání chemoterapie. V dnešní době se však nejčastěji využívá k sekvenční léčbě pacientů odpovídajících na iniciální chemoterapii, na niž pak naváže výše zmíněný avelumab. Otázku

*lčby ve vyšší linii po selhání chemoterapie i ICIs vyřešil konjugát protilátky a cytostatika (antibody-drug conjugate = ADC) enfortumab vedotin (EV), který 1. 3. 2024 získal v České republice úhradu. EV byl registrován na podkladě výsledků studie EV-301 (10). Výsledkem studie bylo snížení rizika úmrtí o 30 % ve srovnání s chemoterapií a statisticky signifikantní prodloužení OS. Benefit EV byl pozorován napříč podskupinami včetně pacientů s jaterními metastázami, kteří spadají do kategorie nemocných s nejhorsí prognózou. Nutno zmínit, že ve studiích tvořili ženy necelých 23 % pacientů, což reflektuje častější výskyt UC u mužů. Studie potvrdila superioritu EV ve srovnání s chemoterapií i v dalších parametrech, jako je přežití bez progresu, objektivní léčebná odpověď a kontrola nemoci.*

*Toto je doufejme teprve začátek, kdy vstupujeme do nové éry a nová kombinace EV s pembrolizumabem*

*zumaem přepíše historii a vystřídá cisplatinu na pomyslném trůnu. Výsledky studie EV-302, které byly prezentovány na ESMO 2023, prokázaly superioritu kombinace EV + pembrolizumab nad platinovým režimem u pacientů s mUC v 1. linii léčby (11). Před námi, zdá se, se rýsuje slibná budoucnost právě díky objevu EV a jeho širšímu využití v kombinaci s pembrolizumabem v časnějších liniích léčby. Ale nechci předbíhat. V tomto sborníku se můžeme začít do reálných případů pacientů v České republice léčených EV ve vyšší linii po selhání standardní terapie. Zkušenosti budeme sbírat postupně a jejich sdílením se můžeme vzájemně obohatit.*

*doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.  
Onkologická klinika, FN Olomouc  
hana.studentova@fnol.cz*

## LITERATURA

1. Hamid A, Ridwan FR, Parikesit D, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. *BMC Urol.* 2020;20(1):158.
2. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023;84(1):49-64.
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer 2021 [cited 4. 3. 2024]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
4. Knott C, Kearney M, Mahmoudpour H, et al. Factors associated with the receipt of systemic treatment (tx) for metastatic urothelial carcinoma (mUC) in England. *Ann Oncol.* 2022;33:1750P.
5. Galsky MD, Pal SK, Lin SW, et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States. *Bladder Cancer.* 2018;4:227-238.
6. Richters A, Mehra N, Meijer RP, et al. Utilization of systemic treatment for metastatic bladder cancer in everyday practice: results of a nation-wide population-based cohort study. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;25:100266.
7. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-4608.
8. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):404-423.
9. Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥ 2 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3486-3492.
10. 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.
11. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(10):875-888.