

Enfortumab vedotin v terapii generalizovaného uroteliálního karcinomu ledvinné pánvičky a močovodu

Eva Kindlová, Jan Dvořák

Onkologická klinika FNKV, Praha

Léčiva na principu konjugované protilátky a cytostatika se postupně dostávají do doporučených léčebných postupů u nejrozumnějších nádorových diagnóz, zatím se jedná zejména o nádory prsu a hematologické malignity. Nicméně také u pacientů s generalizovaným uroteliálním karcinomem, předlčených chemoterapií a imunoterapií, je indikován, a v České republice nově i hrazen, preparát tohoto typu – enfortumab vedotin. Naše kazuistika dokumentuje možný přínos tohoto preparátu u uroteliálního karcinomu ledvinné pánvičky a močovodu.

Klíčová slova: generalizovaný uroteliální karcinom, konjugáty protilátka-léčivo, enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin in the treatment of generalized urothelial carcinoma of the renal pelvis and ureter

Antibody-drug conjugates are gradually being incorporated into recommended treatment protocols for various cancer diagnoses, primarily breast cancer and haematological malignancies. However, in patients with generalized urothelial carcinoma who have been pretreated with chemotherapy and immunotherapy, a drug of this type – enfortumab vedotin – is also indicated and now reimbursed in the Czech Republic. Our case report documents the potential benefit of this drug in the treatment of urothelial carcinoma of the renal pelvis and ureter.

Key words: generalized urothelial carcinoma, antibody-drug conjugates, enfortumab vedotin.

MUDr. Eva Kindlová

Onkologická klinika FNKV, Praha

eva.kindlova@fnkv.cz

Úvod

Uroteliální karcinom ledvinné pánvičky a močovodu patří mezi málo častá nádorová onemocnění s velmi špatnou prognózou. I přes neustálý vývoj léčebných modalit zůstává pětileté přežití u generalizovaného onemocnění < 10 % (1). Základem terapie je, podle doporučených postupů pro uroteliální karcinom močového měchýře, chemoterapie na bázi platiny v kombinaci s gemcitabinem a následnou udržovací terapií checkpoint inhibitory avelumabem. U pacientů progredujících již po chemoterapii, případně při kontraindikaci podání cDDP (cisplatiny), je standardem využití jiných checkpoint inhibitorů – nivolumabu, pembrolizumabu či atezolizumabu (2). Od roku 2024 je nově také hrazen preparát enfortumab vedotin u pacientů předlčených zmiňovanou chemoterapií a imunoterapií. Jedná se o takzvaný antibody-drug conjugate (ADC), tedy protilátku vázající cytostatikum. V případě enfortumab vedotinu jde konkrétně o protilátku cílenou na molekulu nectin-4 (která se nachází na povrchu uroteliálních buněk) a nesoucí látku narušující mikrotubuly buňky (3). Preparát byl do praxe uveden na základě výsledků klinické registrační studie fáze III EV-301, kde bylo již při první interim analýze v experimentálním rameni dosaženo celkové přežití 12,88 měsíců oproti 8,97 měsícům v kontrolním rameni s chemoterapií (poměr rizik (hazard ratio, HR) = 0,70; [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI) 0,56–0,89]; $p = 0,001$). V experimentálním rameni byla zjištěna také delší doba do

progrese – 5,55 vs. 3,71 měsíců (HR = 0,62 [95% CI: 0,51–0,75]; $p < 0,00001$) (4). Na následující kazuistice demonstrujeme léčebnou odpověď na enfortumab vedotin u pacientky s metastatickým uroteliálním karcinomem ledvinné pánvičky a močovodu.

Popis případu

Pacientka, ročník narození 1967, pozorovala v únoru 2018 při plném zdraví 1x makroskopickou hematurii, pro kterou byla cestou praktického lékaře léčena antibiotiky s přechodným efektem. Po měsíci se hematurie opakovala, proto byla odeslána na urologii.

Rodinná onkologická anamnéza je, s výjimkou kolorektálního karcinomu u matky, negativní. Pacientka se do té doby s ničím neléčila, neprodělala žádné závažnější onemocnění, nepodstoupila žádnou operaci. Gynekologický nález v normě, stav po dvou spontánních porodech, tč. v menopauze. Alergie neguje. Alkohol užívá příležitostně. Do roku 2017, kdy zanechala kouření, kouřila 20 cigaret denně po dobu 30 let, celkově tedy vykouřila 30 balíčkoroků.

Jediné obtíže, které kromě zmiňované hematurie na jaře 2018 pozorovala, byly mírné zažívací obtíže, bolesti v epigastriu, nadýmání. Stolica v normě, chuť k jídlu přiměřená, váha stabilní. Unavená nebyla, pracovala na plný úvazek jako ambulantní zdravotní sestra. PS (performance status) hodnocen jako 0.

V polovině března 2018 byla provedena cystoskopie, kde byla zjištěna pouze neklidná sliznice, bez jiné patologie, která by vysvětlovala

hematurii. Proto byla za měsíc doplněna ascendentní pyelografie, při které byl po aplikaci kontrastní látky subrenálně nalezen esovitá deformace ureteru, bez známek průniku kontrastní látky do kalichopánvičkového systému levé ledviny pro deformaci ureteru. Z následné biopsie cytologicky i histologicky byl v oblasti páničky potvrzen high grade (HG) uroteliální karcinom, minimálně T2, v močovodu HG uroteliální karcinom Ta. V močovém měchýři, přes předchozí negativní nález, rovněž uroteliální karcinom T1, převážně low grade (LG), v krátkých úsecích až HG, zde s iniciální invazí do subepiteliálního pojiva.

Z rozhodnutí multidisciplinárního týmu (MDT) byla na začátku května 2018 doporučena levostranná nefroureterektomie (NEU) a transuretrální resekce (TUR) močového měchýře s intravezikální aplikací BCG vakcíny.

Byla provedena nefroureterektomie s následujícími histologickými závěry:

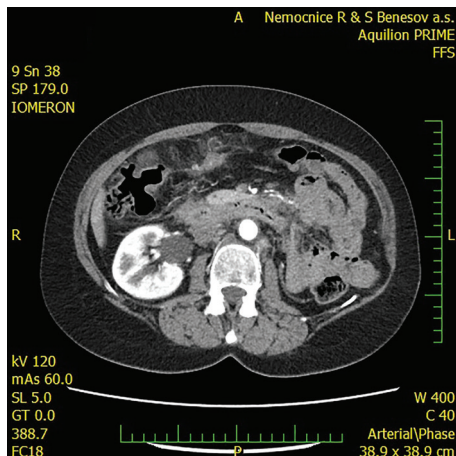
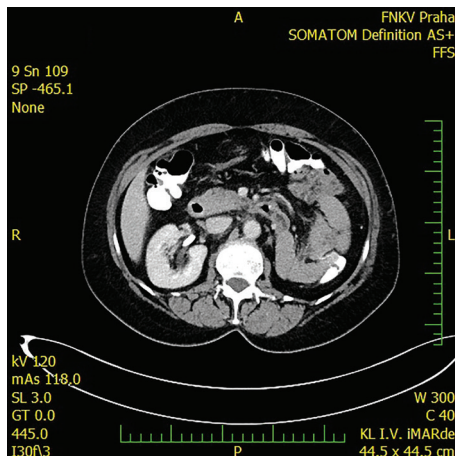
- 1) v močovodu HG neinvazivní uroteliální papilokarcinom pTa,
- 2) v ledvinné páničce HG invazivní uroteliální papilokarcinom pT2, místy invadující do subepitelového pojiva, fokálně i do svalové vrstvy stěny,
- 3) radiální resekční okraj močovodu i páničky bez nádorových struktur, v distálním resekčním okraji močovodu ulcerace, bez přítomnosti nádoru, v řezech těsně nad distálním resekčním okrajem zastižen neinvazivní uroteliální papilokarcinom, resekční okraj cév v oblasti hilu bez nádorových struktur, celkově tak hodnoceno jako R0 resekce.

Na začátku července 2018 byl proveden TUR, kde byly zjištěny pouze chronické zánětlivé změny bez přítomnosti nádorových struktur. Navíc v té době nebyla vakcína BCG v ČR k dispozici, proto byla pacientka indikována pouze k pečlivé dispenzarizaci.

První tři kontrolní vyšetření PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie) byla provedena 6/18, 12/18 a 12/19, nález byl vždy bez známek lokální recidivy, bez průkazu lymfadenopatie i metastatického postižení. Rovněž cystoskopie, opakované až 3 měsíce, se vždy ukázaly jako negativní. Po posledním zmiňovaném vyšetření PET/CT byla pacientka objednána na další kontrolu po 6 měsících, na kterou se ale z důvodu protiepidemických opatření při epidemii covidu-19 nedostavila.

Od jara 2022 začala pozorovat postupně se rozvíjející bolesti v dutině břišní, zejména v epigastriu a levém hypogastriu. CT v květnu 2022 (Obr. 1) bylo vyhodnoceno následovně: st. p. NEU I. sin, pod odstupem pahýlu renální tepny paraaortálně vpravo susp. recidiva tumoru, dále nádorová masa v retroperitoneu paraaortálně, šířící se podél kličky duodena s rozšířenou stěnou (v dif. dg. infiltrace duodena vs. reaktivní změny), tumorózní formace na kranální části omentum minus (susp. karcinomatóza), rozšířená infiltrovaná stěna příčného tračníku, dilatace vnitřních i zevních žlučodů vs. z důvodu infiltrace duodena a útlu Vaterské papily.

Na MDT v květnu 2022 byl nález vyhodnocen jako inoperabilní, pacientka byla proto odeslána k endosonografickému vyšetření (EUS) duodena

Obr. 1. Polovina května 2022 – před cis

Obr. 2. Říjen 2022


k verifikaci nálezů a následně k zahájení systémové léčby. Vyšetření EUS na konci května 2022 nicméně pro neprůchodnost duodena nebylo výtečné, stejný závěr přineslo také doplněné vyšetření ERCP (endoskopická retrográdní pankreatocholangiografie). Pacientka byla proto indikována k paliativní chemoterapii v kombinaci cDDP + gemcitabin, kterou podstoupila ve 4 cyklech od června do září 2022. Pouze v posledním cyklu nebyl aplikován gemcitabin z důvodu hematotoxicity.

Na kontrolním CT, provedeném v říjnu 2022 (Obr. 2), byl nález bez lokální recidivy či diseminace. Ve srovnání s CT z května 2022 došlo ke kompletní regresi infiltrace a prosáknutí v oblasti retroperitonea. Duplicitní tumorózní změny nebyly prokázány.

U pacientky byla vzhledem k výborné odpovědi na chemoterapii indikována udržovací léčba avelumabem, kterou zahájila na konci října 2022.

Absolvovala celkem 18 aplikací dle doporučeného schématu. U pacientky se po dobu terapie rozvinuly imunoterapií podmíněné toxicity – jednak Gravesova toxikóza, která byla s dobrým a rychlým efektem zaléčena thiamazolem, došlo pouze k týdennímu odkladu následujícího cyklu avelumabu. Jednak došlo k rozvoji imunogenní hepatopatie grade 2 s nutností kortikoterapie a třítydenního přerušení léčby, rovněž s rychlou úpravou stavu. Jinak pacientka tolerovala terapii bez obtíží. Kontrolní CT v průběhu léčby avelumabem bylo provedeno na konci ledna 2023, kde byl nález srovnatelný s nálezem z října 2022.

Na dalším CT vyšetření v květnu 2023 byl již popsán nový patologický infiltrát nasedající na zevní konturu colon ascendens s jeho mírnou deformací (v dif. dg. haustrace, implantační meta, případně duplicitní malignita), dále lehce zmnožené lymfatické uzliny (LU) retroperitonea, progresse velikosti LU paraaortálně vlevo

při arteria iliaca communis. Vzhledem k probíhající imunoterapii byl nález vyhodnocen jako nepotvrzená progresie a byla doporučena koloskopie a časné kontrolní CT za 8 týdnů. Následně při červnové koloskopii byl nález na colon ascendens popsán spíše jako charakteru pozánětlivých změn.

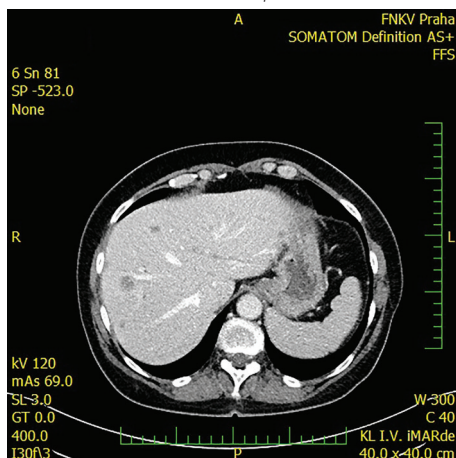
Na kontrolním CT v červenci 2023 (Obr. 3, 4) nicméně byla potvrzena jednoznačná progresie – nově byla popsána vícečetná metastatická ložiska jater, progresie lymfadenopatie paraaortálně vlevo a při levostranné společné ilické tepně, nově také lymfadenopatie při společné ilické tepně vpravo. Infiltrace v okolí duodena byla vyhodnocena jen jako minimálně progredující, stejně tak infiltrace stěny colon ascendens na přechodu do hepatální flexury pouze v mírné progresi. Vzhledem k negativnímu nálezu při koloskopii bylo toto vyhodnoceno jako implantační metastatické ložisko.

U pacientky byla vzhledem ke splnění indikačních kritérií, včetně přetrvávajícího výborného celkového stavu (tč. PS 1), indikována terapie enfortumab vedotinem. Ta v době indikace neměla schválenou úhradu, proto byla podána žádost reviznímu lékaři a po jejím schválení zahájena v polovině září 2023 samotná léčba.

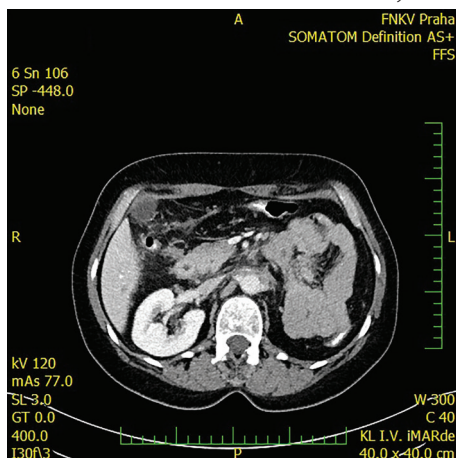
Na prvním kontrolním CT vyšetření z listopadu 2023 bylo popsáno následující: st. p. levostranné NEU bez známek lokální recidivy, téměř kompletní regrese jaterních ložisek, regrese retroperitoneální lymfadenopatie, regrese tumorózní infiltrace stěny colon ascendens při hepatální flexuře. Infiltrace a nodulace v okolí duodena a přilehlém okolním retroperitoneu v částečné regresi.

Stejně tak nález z následujícího vyšetření CT v březnu 2024 a červenci 2024 (Obr. 5, 6) je hodnocen jako nález bez známek lokální recidivy a zřetelné generalizace základního onemocnění. Rezidua po meta jater již nejsou dobře patrna. V minulosti

Obr. 3. Červenec 2023 – hepar



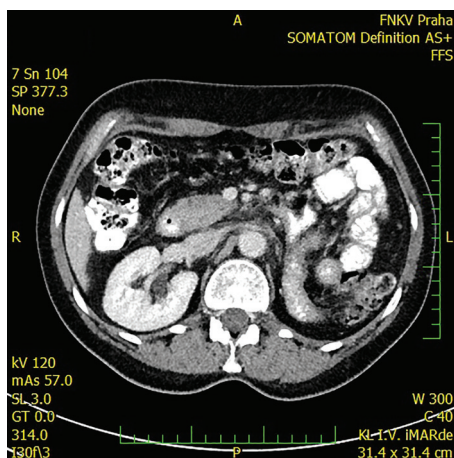
Obr. 4. Konec července 2023 – hilus ledviny



popisovaná infiltrace stěny colon ascendens je v regresi. Přítomna jsou pouze stacionární mírná reziduální infiltrace až nodulace v okolí duodena a v retroperitoneu s drobnými LU.

Terapie, která k srpnu 2024 trvá 11 měsíců, se u pacientky projevuje pouze kožní toxicitou grade 1 charakteru makulopapulózní vyrážky, která je uspokojivě řešena lokálními léčivy bez nutnosti aplikace kortikoidů. Pouze jednou došlo k infekci vyrážky na dolních končetinách s nutností perorální antibiotické léčby. Vždy 2–3 dny po aplikaci léčiva se nález mírně zhorší, pacientka rovněž v tomto období udává výraznější slzení očí. Krevní obraz i biochemie pacientky jsou až na občasné menší odchylky v normě, váha je stabilizovaná, přetrvává pouze mírná únava. Pacientka zvládá docházet do práce na zkrácený úvazek, její výkonnostní status je nadále hodnocen jako PS 1. Léčba enfortumab vedotinem k srpnu 2024 nadále pokračuje.

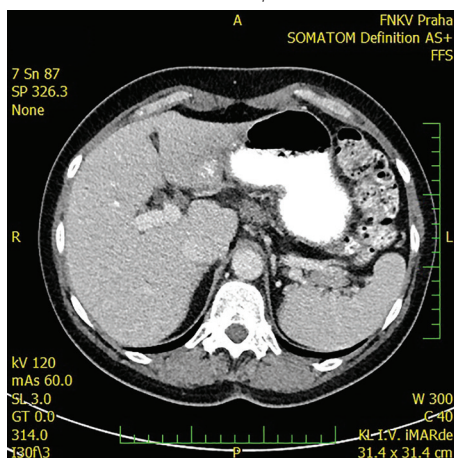
Obr. 5. Červenec 2024 – hilus



Diskuze

Enfortumab vedotin je preparát, který si přesvědčivými výsledky v registrační studii EV-301 zajistil své místo v doporučených postupech v terapii urotelialního karcinomu. U naší popisované pacientky bylo dosaženo velmi dobré částečné odpovědi, a to s minimálními nežádoucími účinky. Zachycena byla pouze mírná kožní toxicita grade 1. Kožní toxicita (zejména charakteru makulopapulózního exantému) je také obecně nejčastěji popisovaná u terapie tímto léčivem (5). Dle studie EV-301 byla četnost s léčbou asociovaných nežádoucích událostí (treatment-related adverse events) u terapie poměrně vysoká – v experimentálním rameni dosáhla četnost nežádoucích událostí 93,9 % (versus 91,8 % u kontrolního ramene), adverse events grade ≥ 3 pak byly pozorovány u 51,4 % pacientů (versus 49,8 %) (4).

Obr. 6. Červenec 2024 – hepar



S výbornými výsledky registrační studie EV-301 se pochopitelně začaly rozvíjet také snahy enfortumab vedotin posunout do dřívějších linií terapie. Nadějnou se jeví zejména možnost kombinace s pembrolizumabem, kterou se zabývá nyní probíhající studie EV-302.

Závěr

Popsaná kazuistika ukazuje velmi dobrou odpověď na nově zavedený preparát enfortumab vedotin. Je zjevné, že léčiva typu ADC cílící na molekulu nectin-4, jako je enfortumab vedotin,

mají u pacientů s uroteliálním karcinom potenciál zlepšit prognózu nemoci. A to nejen v případech nádorů močového měchýře, ale také u tak nepříznivé diagnózy, jakou je uroteliální karcinom ledvinné pánvičky a močovodu.

V neposlední řadě kazuistika zdůrazňuje také nutnost pečlivé dispenzarizace. Její přerušení z důvodu protiepidemických opatření za epidemie covidu-19 přineslo opožděné odhalení recidivy onemocnění, a tím mohla být promeškána možnost pro řešení omezené lokální recidivy.

LITERATURA

1. Ohara K, Rendeiro, AF, Bhinder B, et al. The evolution of metastatic upper tract urothelial carcinoma through genomic-transcriptomic and single-cell protein markers analysis. *Nat Commun.* 2024;15:2009. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46320-w>.
2. ASD 22 – Zhoubný novotvar močového měchýře (C67). Česká onkologická společnost. [Internet]. Linkos.cz. [cited 2024 Aug 10]. 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/>.
3. European Medicines Agency. Padcev: EPAR – Product Information [Internet]. [cited 2024 Aug 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/padcev-epar-product-information_cs.pdf.
4. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1125-1135. doi: 10.1056/NEJMoa2035807. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577729; PMCID: PMC8450892.
5. Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, et al. Management of Dermatologic Events Associated With the Nectin-4-directed Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin. *Oncologist.* 2022;27(3):e223-e232. doi: 10.1093/oncolo/oyac001. PMID: 35274723; PMCID: PMC8914492.