

Rané zkušenosti s enfortumab vedotinem u pacientů s metastatickým tumorem močového měchýře

Jindřich Kopecký

Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

Enfortumab vedotin je inovativní cílený lék pro léčbu metastatického nádoru močového měchýře. Následující článek prezentuje svým průběhem dva odlišné případy spolu s nežádoucími účinky indukované touto léčbou. Tyto dva případy podtrhují nutnost pečlivého monitorování a řízení nežádoucích účinků. Naše zkušenosti poukazují na potřebu zajištění rovnováhy mezi efektivitou a bezpečností léčby enfortumab vedotinem, kde i přes vysoký terapeutický potenciál musí být přístup k léčbě individualizován s ohledem na možnou toxicitu.

Klíčová slova: enfortumab vedotin, metastatický nádor močového měchýře, periferní neuropatie, únava, toxicita, léčebná odpověď.

The early experiences with enfortumab vedotin in patients with metastatic bladder cancer

Enfortumab vedotin is an innovative targeted therapy for the treatment of metastatic urothelial carcinoma, demonstrating efficacy but also presenting certain toxicity risks. The following case report presents two distinct cases along with the adverse effects induced by this treatment. These two cases underscore the necessity for careful monitoring and management of these adverse effects. These experiences highlight the need to balance the effectiveness and safety of enfortumab vedotin treatment, where despite its high therapeutic potential, an individualized approach must be taken considering potential toxicity.

Key words: enfortumab vedotin, metastatic urothelial carcinoma, peripheral neuropathy, fatigue, toxicity, therapeutic response.

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

kopeckyj@lfhk.cuni.cz

Úvod

Enfortumab vedotin (EV) je novým cíleným terapeutickým činidlem, které se používá v léčbě uroteliálního karcinomu, zvláště v případech pokročilého nebo metastatického onemocnění. Tento léčivý přípravek kombinuje protilátku namířenou proti nectin-4, specifickému povrchovému antigenu, který je výrazně exprimován na buňkách uroteliálního karcinomu (1), s monomethyl auristatinem E (MMAE), což je silný antimitotický agens. Mechanismus účinku EV zahrnuje specifické navázání na nectin-4, internalizaci komplexu a následné uvolnění MMAE, což vede k narušení mikrotubulů, buněčnému cyklu a indukci apoptózy nádorových buněk (2).

Současné klinické studie ukazují, že enfortumab vedotin má výraznou protinádorovou aktivitu u pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří již neodpovídají na léčbu založenou na platinových derivátech a po selhání imunoterapie, jako jsou inhibitory PD-1/PD-L1. Klinické studie fáze 1 až 3 pro monoterapii EV demonstrují významné prodloužení doby přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS) u pacientů léčených EV v monoterapii, což zdůrazňuje jeho potenciál jako účinné možnosti léčby pro tuto skupinu pacientů (3–5).

EV získal registraci pro léčbu uroteliálního karcinomu od FDA (Food and Drug Administration) v prosinci 2019 a v Evropě od února 2022. V České republice je možné jej reálně podávat pacientům, kteří splní podmínky úhradové vyhlášky od března 2024. Jedná se o pacienty s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem,

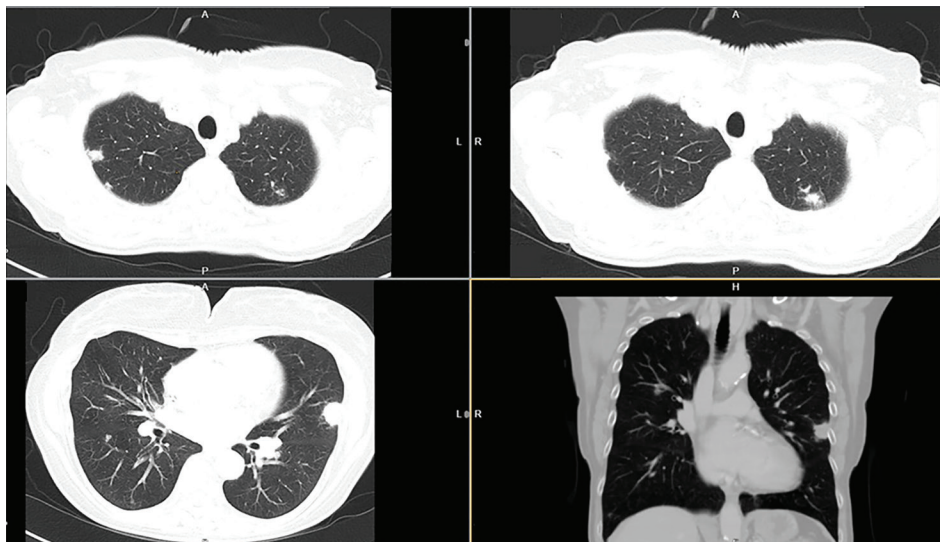
kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a terapii inhibitory receptoru 1 programované buněčné (PD-1) smrti nebo ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1).

Následující článek má za cíl seznámit čtenáře s prvotními zkušenostmi našeho pracoviště s podáváním EV mimo klinické studie a poukázat na možná úskalí této, ač účinné, tak i toxické léčby.

Kazuistiky

Naše první zkušenosti z reálné praxe pocházejí z léčby dvou pacientek, které byly léčeny na našem pracovišti pro metastatický uroteliální karcinom. V prvním případě se jednalo o 76letou pacientku, která byla léčena pro generalizovaný uroteliální karcinom ledvinné pánevičky do plic a skeletu. V rámci první linie absolvovala paliativní chemoterapii v kombinaci cisplatina s gemcitabinem od dubna do července 2023. Podle kontrolního CT vyšetření po sérii chemoterapií bylo dosaženo téměř kompletní léčebné odpovědi, a proto byla zahájena udržovací fáze imunoterapie avelumabem, která trvala do února 2024. V únoru 2024 byl prokázán relaps metastatického postižení v plicích (Obr. 1). Z tohoto důvodu byla pacientka indikována k léčbě enfortumab vedotinem, kterou zahájila v březnu 2024. Dominantním projevem vedlejších účinků byla únava, která s jednotlivými dávkami progredovala a významně ovlivňovala kvalitu jejího života. Proto byla léčba přerušena a následně jsme pro zlepšení celkového stavu a ústup únavy přistoupili od 3. cyklu k redukci dávky. Avšak i přes tuto redukci došlo k opětovnému zhoršení celkového

Obr. 1. Rozsah generalizace v plicích před zahájením terapie enfortumab vedotinem (poskytnuto s las-
kovým dovolením Radiologické kliniky FN Hradec Králové)

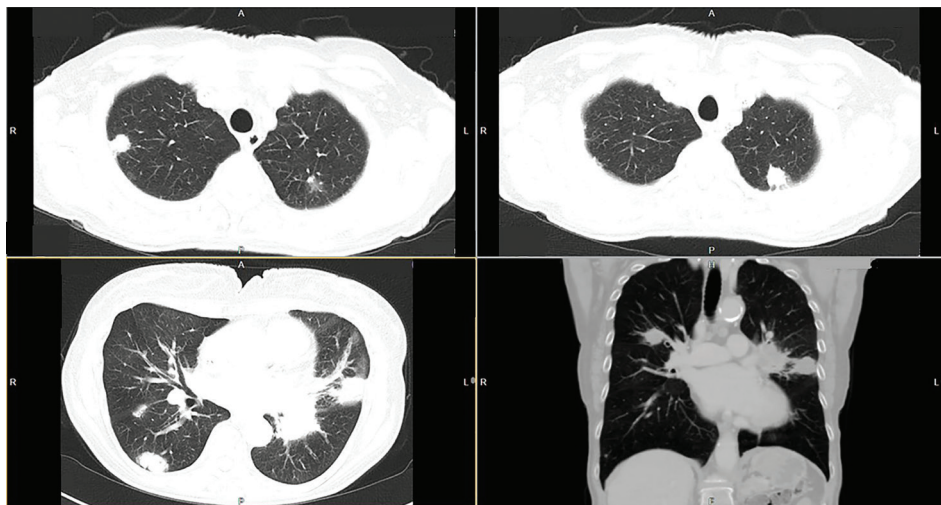


stavu, nechutenství, malátnosti a enormní únavě. Proto bylo provedeno kontrolní CT, kde byla patrná progresie metastatického poškození plic a nově vícečetná metastatická ložiska v játrech (Obr. 2). S pacientkou byl s ohledem na tento stav i na její přání domluven pouze symptomatický postup, bez další systémové terapie.

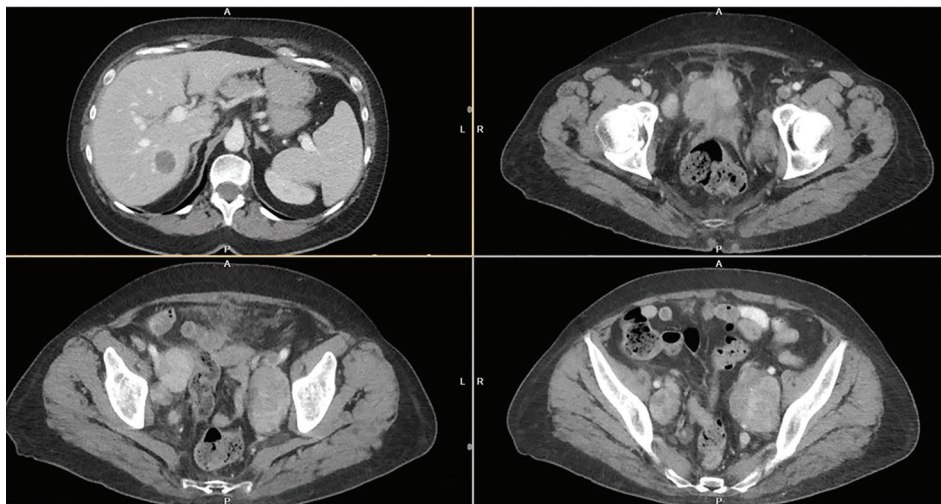
U druhé pacientky (68 let) bylo diagnostikováno generalizované onemocnění již v roce 2019, kdy se histologicky jednalo o tumor močového měchýře, klasifikovaný jako málo diferencovaný uroteliální karcinom s dlaždicobuněčnou diferenciací s PDL1 expresí 30%. Největší porce metastatického onemocnění byla v oblasti jater, uzlin a lokálně pokročilý proces v oblasti močového měchýře (Obr. 3).

V rámci první linie byla pacientka léčena kombinací karboplatiny a gemcitabinu od června do září 2019. Následné CT vyšetření v září 2019 ukázalo progresi v oblasti jater s novým ložiskem. Z důvodu progresie a hematurie v důsledku lokálně pokročilého tumoru močového měchýře byla provedena hemostyptická radioterapie (8 Gy/1 frakce). Pacientka poté dostala paliativní chemoterapii s paklitaxelem v týdenním režimu, která byla komplikována alergickou reakcí, pro níž byla léčba ukončena. Bylo požádáno o úhradu pembrolizumabu na tzv. paragraf 16, která byla schválena, a pacientka zahájila imunoterapii v listopadu 2019. Na této léčbě, která trvala celkem rok, bylo dosaženo regredujícího a následně stabilního výsledku.

Obr. 2. Rozsah generalizace v plicích po léčbě enfortumab vedotinem (poskytnuto s laskavým dovolením Radiologické kliniky FN Hradec Králové)



Obr. 3. Vstupní generalizace onemocnění v oblasti jater, močového měchýře, uzlin a dutiny břišní v září 2019 (poskytnuto s laskavým dovolením Radiologické kliniky FN Hradec Králové)

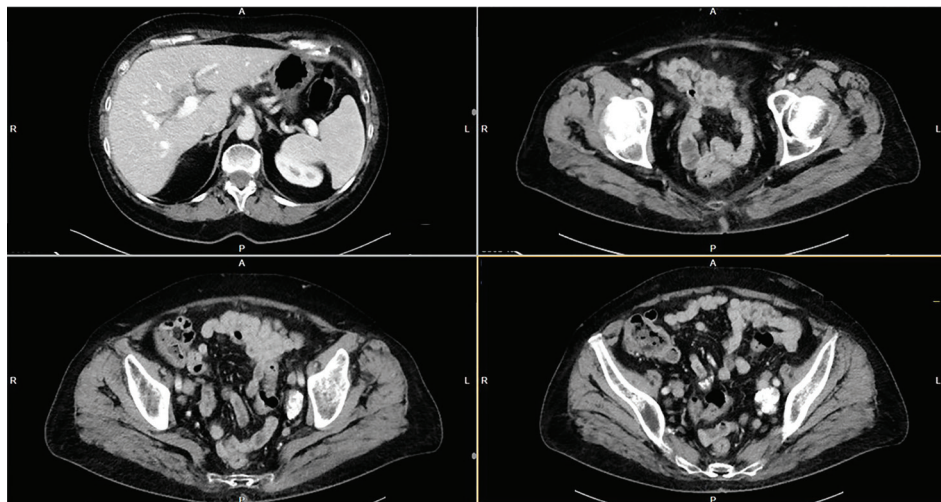


Při další progresi onemocnění dle CT v listopadu 2020 byla pacientka zařazena do specifického léčebného programu s kombinací relatlimabu a nivolumabu, která byla podávána od února 2021 do března 2022. Pro progresi vaskularizovaných ložisek peritonea byla provedena rebiopsie, kde histologicky vyšla hlenotvorná složka adenokarcinomu bez jednoznačného určení původu, kdy však s ohledem na klinický a radiologický obraz byl nález spolu po revizi s patologií uzavřen jako vzácnější varianta nádorů močového měchýře. Z tohoto důvodu byla v rámci další linie léčby volena chemoterapie docetaxelem s intenzivnější premedikací kvůli předchozí alergické reakci na paklitaxel. Tuto terapii pacientka absolvovala s krátkými chemoterapeutickými prázdninami od března 2022 do března 2024,

kdy byla opět verifikována jednoznačná progresie v dutině břišní.

V dubnu 2024 bylo rozhodnuto s ohledem na předlěčenost pacientky a původní histologický nález z močového měchýře o léčbě enfortumab vedotinem. S ohledem na velkou předlěčenost, a to včetně taxanových derivátů, došlo v průběhu léčby k očekávanému zhoršení již přítomné neuropatie. Dále byla léčba provázena zvýšenou únavou a průjemitou stolicí. Z těchto důvodů byla terapie přerušována, kdy při každém přerušení docházelo ke zlepšení a úpravě stavu. Následně byla redukována dávka až na 0,75 mg/kg, která je již dobře tolerována. V rámci prvního vyšetření na CT byla prokázána stabilizace onemocnění (Obr. 4), proto pacientka pokračuje dále v léčbě za pečlivé monitorace.

Obr. 4. Zhodnocení generalizace onemocnění v oblasti jater, močového měchýře, uzlin a dutiny břišní v srpnu 2024 (poskytnuto s laskavým dovolením Radiologické kliniky FN Hradec Králové)



Diskuze

Enfortumab vedotin představuje zásadní pokrok v léčbě uroteliálního karcinomu. Jeho schopnost cíleně zasáhnout nectin-4 a efektivně doručit cytotoxické agens do nádorových buněk poskytuje novou terapeutickou možnost pro pacienty s pokročilým onemocněním, kteří mají omezené možnosti léčby.

Zásadní klinickou studií pro uvedení tohoto léku do praxe byla studie EV-301. Tato studie byla randomizovaná, otevřená fáze III klinické studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost enfortumab vedotinu s chemoterapií dle volby lékaře (vinflunin, docetaxel nebo paclitaxel) u pacientů s pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem, kteří již podstoupili léčbu platinovými chemoterapeutiky a inhibitory PD-1/PD-L1 (3). Ve studii byl medián celkového přežití (OS) 12,88 měsíců u pacientů léčených EV ve srovnání s 8,97 měsíci u pacientů léčených chemoterapií (HR 0,70; 95% CI 0,56–0,89; $p = 0,001$). V případě přežití bez progresu onemocnění (PFS) byl medián 5,55 měsíců u pacientů léčených EV a 3,71 měsíců u pacientů léčených chemoterapií (HR 0,62; 95% CI 0,51–0,75; $p < 0,001$). Celkově v této studii byla pozorována objektivní míra odpovědi (ORR) u 40,6% pacientů léčených EV ve srovnání s 17,9% u pacientů léčených chemoterapií.

Bohužel, tak jak je zvykem v onkologii, ani tato inovativní terapie není bez vedlejších nežádoucích účinků. EV měl předvídatelný, avšak zvládnutelný bezpečnostní profil. Nejčastějšími nežádoucími účinky v této studii byly periferní neuropatie, únava, alopecie, nauzea, snížená chuť k jídlu a kožní vyrážky (Tab. 1).

Tab. 1. Nežádoucí účinky spojené s léčbou (3)

	Enfortumab vedotin (N = 296)	
	Any grade	Grade ≥ 3
Alopecie	135 (45,6)	NR
Periferní sensorická neuropatie	103 (34,8)	15 (5,1)
Pruritus	96 (32,4)	4 (1,4)
Únava	93 (31,4)	20 (6,8)
Nechutenství	85 (28,7)	4 (1,4)
Průjem	74 (25,0)	10 (3,4)
Dysgúzie	73 (24,7)	0 (0,0)
Nauzea	71 (24,0)	1 (0,3)
Makulopapulární rash	50 (16,9)	22 (7,4)
Anémie	47 (15,9)	6 (2,0)
Snížení počtu neutrofilů	31 (10,5)	15 (5,1)
Neutropenie	20 (6,8)	14 (4,7)
Snížení počtu leukocytů	15 (5,1)	8 (2,7)
Febrilní neutropenie	2 (0,7)	2 (0,7)

Periferní neuropatie je jedním z nejčastějších nežádoucích účinků spojených s EV, vyskytuje se přibližně u 35 % pacientů. Neuropatie je primárně sensorická a projevuje se bolestí, pálením, necitlivostí, brněním nebo ztrátou citu. Motorická neuropatie, projevující se ztrátou koordinace nebo svalovou slabostí, se vyskytuje méně často. Jde o nežádoucí účinek, který je velmi nepříjemný, a je proto důležitá včasná reakce. Nejdůležitější je včasné přerušení terapie, nejpozději při neuropatii 2. stupně. Léčba může být obnovena ve stejné dávce, pokud se příznaky zlepší, nebo ve snížené dávce, pokud se neuropatie opakuje. Ke zmírnění příznaků lze použít léky na bolest, jako jsou gabapentin nebo pregabalin.

Únava je vedlejší účinek, který postihuje asi třetinu pacientů. Jedná se o nežádoucí účinek, který nemusí být z pohledu lékařů ten nejdůležitější, avšak tento stav může výrazně ovlivnit kvalitu života a každodenní fungování pacienta. V souvislosti s únavou je nutné vyloučit jiné faktory, které se mohou projevovat jako únava (např. anémie, dysfunkce štítné žlázy, deprese atd.). I tento nežádoucí účinek může vyžadovat úpravu dávkování EV, ale je zde jistě i prostor pro poskytnutí psychologické podpory nebo poradenství, které pomohou pacientům vyrovnat se s emocionální a fyzickou zátěží chronické únavy.

U našich pacientek jsme řešili „pouze“ neuropatie a únavu, ale s ohledem na možné spektrum dalších možných vedlejších účinků je nutné v průběhu léčby provádět monitoraci a v případě potřeby včas zasáhnout. V rámci dobrého managementu nežádoucích účinků je potřeba naplnit následující body:

- 1) lékař, který tuto léčbu indikuje či aplikuje, musí být obeznáměn s nežádoucími účinky,
- 2) pacient musí být dobře edukován tak, aby v případě výskytu nežádoucího účinku včas kontaktoval onkologa a mohla být zavzata adekvátní opatření,
- 3) pravidelná monitorace jak symptomů, tak vnitřního prostředí,
- 4) včasné zahájení adekvátní léčby, případně přerušení aplikace nebo redukce dávky.

Specifickým nežádoucím účinkem pro EV je kožní toxicita, která je výsledkem vazby EV k nectinu-4 exprimovanému v kůži. Mezi prvot-

ní symptomy může patřit horečka či příznaky podobné chřipce. Ale může dojít i k závažnějším projevům, jako je např. Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza, které mohou mít i fatální dopad. U lehkých až středně těžkých kožních reakcí lze aplikovat léčbu např. topickými kortikosteroidy a antihistaminiky. V případě většího rozsahu postižení či závažnosti je nutná spolupráce s dermatology.

Nežádoucím účinkem, na který nemusí být vždy pomýšleno, je riziko hyperglykemií a z toho pramenících komplikací a potíží. Je proto nutné jak u pacientů s diabetem mellitem, tak i u pacientů bez tohoto onemocnění provádět pravidelné kontroly glykemie.

V případě potřeby je možné v rámci managementu nežádoucích účinků provést i redukcí dávky. Doporučená dávka EV je 1,25 mg/kg (až maximálně 125 mg pro pacienty s hmotností ≥ 100 kg) podávaných jako intravenózní infuze během 30 minut 1., 8. a 15. den 28denního cyklu. Tuto dávku je možné modifikovat postupně až třikrát (1 mg/kg, 0,75 mg/kg a 0,5 mg/kg).

Závěr

Ačkoliv na základě dvou kazuistik nelze činit zásadní závěry či doporučení, prvotní zkušenosti, spolu se zkušenostmi s EV z klinických studií, které probíhaly na našem pracovišti, ukazují, že správně a včasné načasovaný management nežádoucích účinků je zásadní pro adherenci pacienta k léčbě, a tím i zvýšení možnosti expozice léku za účelem dosažení co nejlepšího protinádorového efektu.

LITERATURA

1. Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2021;18(2):93-103.
2. Maiorano BA, Catalano M, Maiello E, et al. Enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma: the solution EVentually? *Front Oncol.* 2023;13:1254906.
3. 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.
4. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1041-1049.
5. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2592-2600.