

# Novinky v léčbě renálního karcinomu a metastatického uroteliálního karcinomu

Poprach A.<sup>1</sup>, Büchler T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

<sup>2</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

## Adjuvantní léčba pembrolizumabem u pacientů s renálním karcinomem

Do nedávné doby nebyla adjuvantní léčba u pacientů s renálním karcinomem (renal cell carcinoma – RCC) po nefrektomii bez ohledu na možná rizika návratu onemocnění indikována. Důvodem byla řada negativních studií s nejrůznějšími preparáty používanými v paliativní léčbě pacientů s RCC. Průlomové výsledky

však přinesla studie KEYNOTE-564, ve které byla zkoumána účinnost pembrolizumabu (ve srovnání s placebem) u pacientů s vysokým rizikem relapsu RCC po parciální či kompletní nefrektomii či kompletní metastazektomii (optimálně do 1 roku po nefrektomii) pro metastázy RCC. Vysoké riziko u nemetastatického RCC bylo stanoveno dle TNM a stupně diferenciace následovně: pT2, grade 4 nebo sarkomatoidní složka, N0M0, nebo

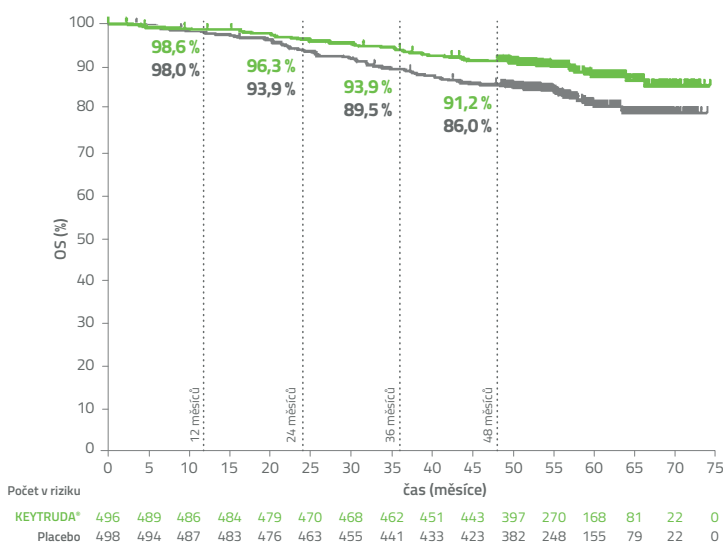
pT3, jakýkoliv grade, N0M0, pT4, jakýkoliv grade, N0M0, nebo jakékoliv pT, jakýkoliv grade, N1M0.

V rámci konference Sekce pro genitourinární nádory Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO GU 2024) byly publikovány výsledky celkového přežití (overall survival – OS) u celé studované populace při mediánu follow-up 57,2 měsíce, které byly u pembrolizumabu NR (nedosaženo) vs. NR u placeba,

## KEYNOTE-564: CELKOVÉ PŘEŽITÍ (OS)

- Aktualizovaná analýza z ASCO GU 2024

ITT POPULACE, medián doby sledování pacientů byl 57,2 měsíce (rozmezí 47,9–74,5 měsíce)



	Pacienti s příhodou	Medián, m (95% CI)
KEYTRUDA* (N = 496)	55	NR (NR–NR)
Placebo (N = 498)	86	NR (NR–NR)

HR 0,62

(95% CI 0,44–0,87); p = 0,002\*



\* označuje statistickou významnost. Hranice hodnoty p pro OS v IA3 byla 0,0072 (jednostranná) za použití funkce spotřebování hodnoty alfa (alfa-spending function) podle Lana-DeMetse s typem hranice podle O'Brien-Fleminga. Tento klíčový sekundární parametr účinnosti byl formálně dosažen, veškeré budoucí analýzy OS budou tedy pouze popisné. Datum uzavěření sběru dat: 15. září 2023.

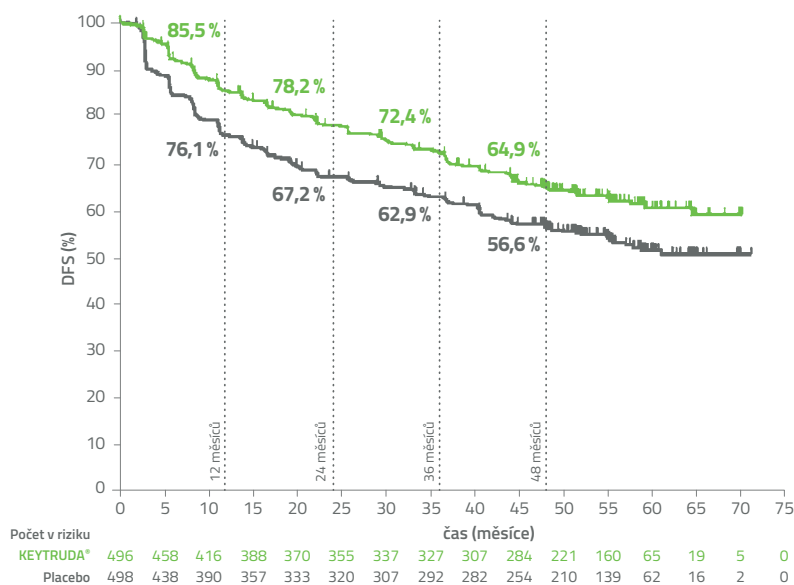
Obr. 1. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-564.

ASCO GU – Sekce pro genitourinární nádory Americké společnosti pro klinickou onkologii, ITT – intention-to-treat, NR – nedosaženo

## KEYNOTE-564: PŘEŽITÍ BEZ ONEMOCNĚNÍ (DFS)

- Aktualizovaná analýza z ASCO GU 2024

ITT POPULACE, medián doby sledování pacientů byl 57,2 měsíce (rozmezí 47,9–74,5 měsíce)



	Pacienti s příhodou	Medián, m (95% CI)
KEYTRUDA* (N = 496)	174	NR (NR–NR)
Placebo (N = 498)	224	NR (54,9–NR)

HR 0,72

(95% CI 0,59–0,87)

Redukce rizika

-28%

Primární parametr účinnosti DFS byl dosažen v IA1 a nebyl poté formálně statisticky testován.

Datum uzavěrky sběru dat: 15. září 2023.

Obr. 2. Přežití bez onemocnění ve studii KEYNOTE-564.

ASCO GU – Sekce pro genitourinární nádory Americké společnosti pro klinickou onkologii, ITT – intention-to-treat, NR – nedosaženo

ale poměr rizik (hazard ratio – HR) byl 0,62 (95% CI 0,44–0,87;  $p = 0,002$ ) (obr. 1).

Podobných výsledků pak bylo dosaženo u mediánů doby bez přítomnosti onemocnění (disease free survival – DFS), opět u celé studované populace (tzv. intention-to-treat) (obr. 2). Dlužno podotknout, že pembrolizumab byl účinnější než placebo u všech definovaných rizikových podskupin pacientů, viz tzv. lesní graf (forest plot) u OS (obr. 3).

Uvedené výsledky se nutně propsaly do doporučení Modré knihy České onkologické společnosti v roce 2024 v rámci léčby RCC. Výzvou však zůstává, jak postupovat při progresi nebo po této adjuvantní léčbě. Na tyto otázky zatím žádná odborná společnost ve světě nedala jasné odpovědi, v zásadě se jedná jen o konsenzuální doporučení odborníků na RCC (např. prof. Motzer, prof. Rini a jiní). Zdá se, že stěžejní je, kdy přesně

progrese nastala: při léčbě pembrolizumabem, bezprostředně po ní, nebo po delší době (zřejmě  $\geq 1$  rok) od jejího ukončení? V Modré knize jsme navrhli možné léčebné postupy v této situaci (schéma 1). Na jasná doporučení založená na tzv. evidence-based-medicine si však musíme ještě počkat.

### Enfortumab vedotin u pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem – výsledky studie EV-301

Metastatické uroteliální karcinomy (metastatic urothelial carcinomas – mUC) jsou onemocnění zpočátku chemosenzitivní, míra léčebné odpovědi (overall response rate – ORR) na 1. linii kombinované chemoterapie založené na platinovém derivátu s gemcitabinem se pohybuje v rozmezí 50–70 % (dle použití cisplatinu nebo karboplatiny), mediány OS pak byly 9–14 měsíců. Bohužel

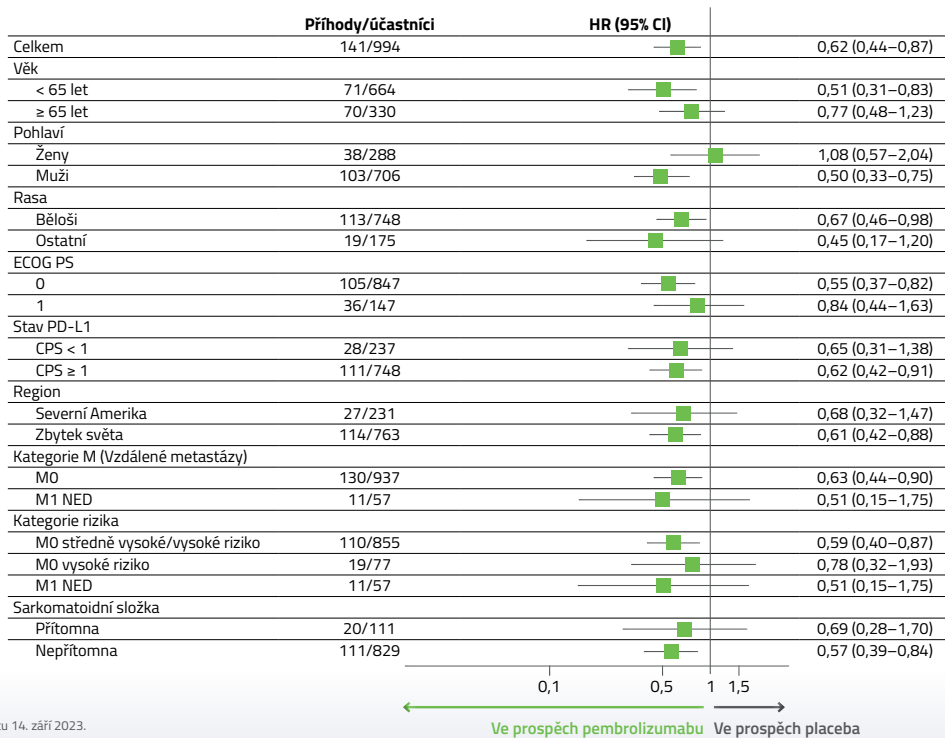
po ukončení této léčby 1. linie často docházelo k rychlé progresi onemocnění a vzniku chemorezistence, kdy ORR na 2. linii léčby (nejčastěji taxany či vzácné vinflunin) se pohybovala v rozmezí 10–30 % a mediány OS byly 6–10 měsíců.

Změnu pak přineslo zavedení udržovací léčby avelumabem po kontrole onemocnění platinovou chemoterapií, kdy medián OS se prodloužil až na cca 30 měsíců. Stále však bylo nejasné, jaký léčebný přístup použít po progresi u pacientů po předchozí léčbě platinovým derivátem a imunoterapií. Na toto se snažili najít odpověď autoři studie III. fáze EV-301, kde se v této indikaci porovnávala účinnost enfortumabu vedotinu (anti-drug conjugate – ADC) proti standardní léčbě 2. linie (paklitaxel, docetaxel, vinflunin).

Enfortumab vedotin je konjugát složený z protilátky (s vazbou na nek-4 na povrchu především nádoro-

## OS V PODSKUPINÁCH

ITT POPULACE, medián doby sledování pacientů byl 57,2 měsíce (rozmezí 47,9–74,5 měsíce)



Údaje k datu 14. září 2023.

**Obr. 3. Forest plot pro celkové přežití ve studii KEYNOTE-564.**  
ITT – intention-to-treat

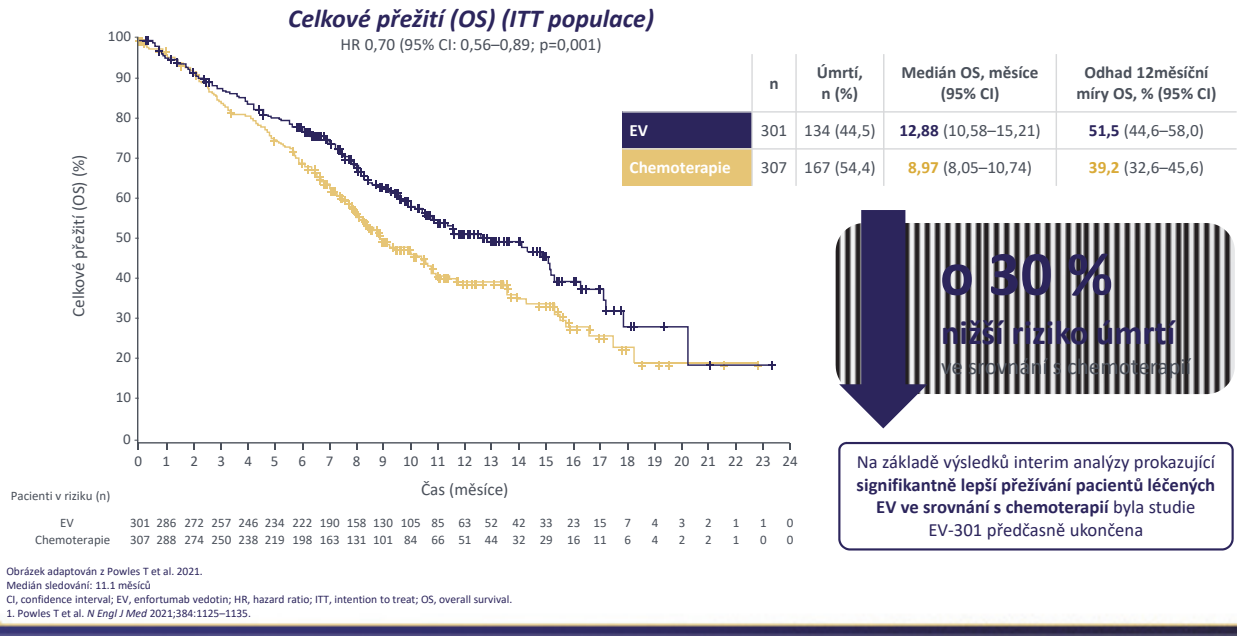
vých buněk) a cytostatika monomethyl auristatinu E (MMAE), kdy po internalizaci tohoto komplexu (tedy ADC s nektinem – 4) dochází k štěpení vazby cytostatika na protilátku. MMAE pak narušuje mikrotubulární síť uvnitř buněk s následnou apoptózou. Obě ramena studie byla dobře vybalancována, v rameni s enfortumabem vedotinem bylo 301 pacientů vs. 307 pacientů v rameni se standardní chemoterapií. V rámci mediánu follow-up 11,1 měsíce byly mediány OS 12,9 vs. 9,0 měsíce, HR byl 0,70 (95% CI 0,56–0,89;  $p = 0,001$ ) (obr. 4). Mediány přežití bez progresse (progression free survival – PFS) byly 5,6 vs. 3,7 měsíce, HR byl 0,62 (95% CI 0,51–0,75;  $p < 0,001$ ) (obr. 5). Hodnoty ORR dosáhly 40,6 vs. 17,9 %, z toho kompletní odpovědi 4,9 vs. 2,7 %, kontrola onemocnění pak byla 71,9 vs. 53,4 %.

Enfortumab vedotin má následující nežádoucí účinky, na které je se třeba připravit. Jedná se především o alo-



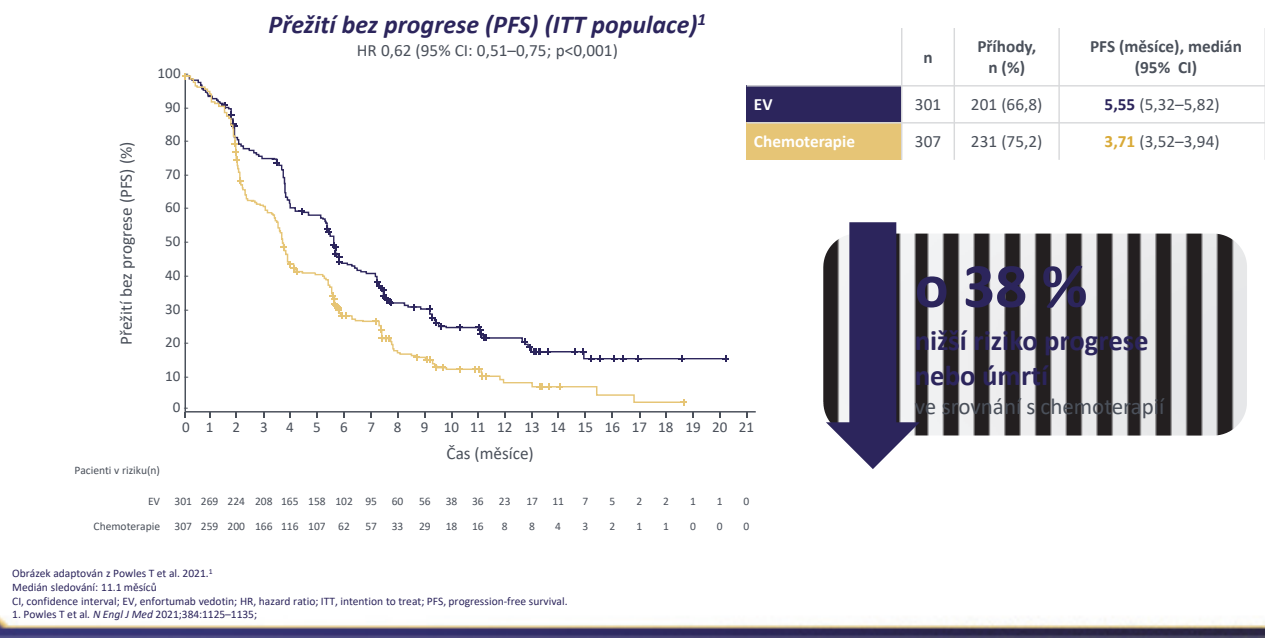
**Schéma 1. Postup u pacientů s metastatickým renálním karcinomem a progresí během adjuvantní léčby pembrolizumabem a po ní (MK 2024).**  
mRCC – metastatický renální karcinom

## Enfortumab vedotin (EV) ve srovnání s chemoterapií významně snižuje riziko úmrtí o 30 %<sup>1</sup>



Obr. 4. Celkové přežití ve studii EV-301. ITT – intention-to-treat

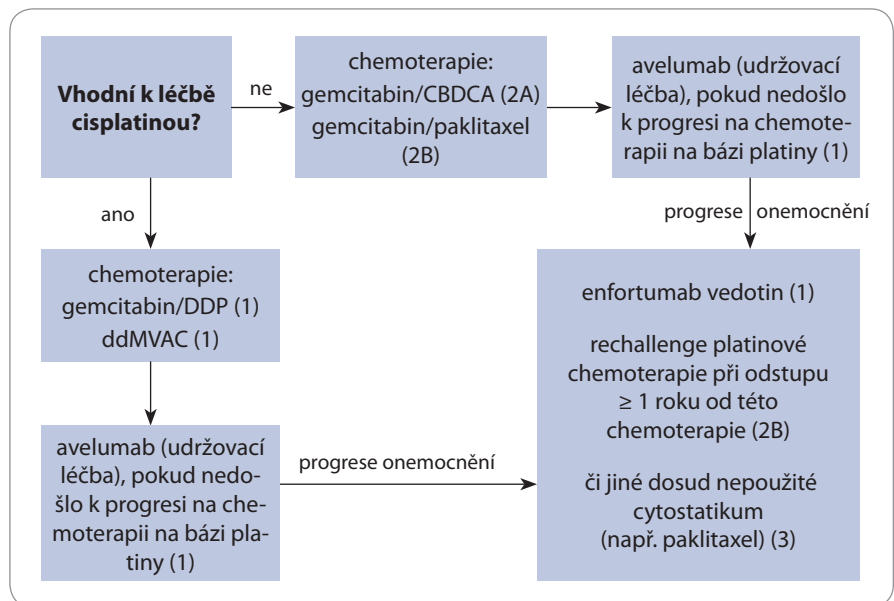
## Enfortumab vedotin (EV) významně snižuje riziko progresce nebo úmrtí ve srovnání s chemoterapií<sup>1</sup>



Obr. 5. Přežití bez progresce ve studii EV-301. ITT – intention-to-treat

pecii, periferní senzoricou neuropatií, hyperglykemií, anemií a průjmy. Od 1. 4. 2024 je možné standardní použití tohoto léku u pacientů s lokálně pokročilým UC nebo s mUC po předchozí léčbě obsahující platinový derivát a inhibitor receptoru 1 programované buněčné smrti nebo ligand 1 programované buněčné smrti. Tato možnost se pak projeví změnou v léčebném schématu v Modré knize z roku 2024 změnou barvy tohoto léku z červené (nehrazeno) na černou (hrazeno) (schéma 2).

I když je enfortumab vedotin naprostou novinkou v léčbě pacientů s mUC, v současnosti jsou již známé vynikající výsledky kombinace tohoto preparátu s pembrolizumabem v rámci první linie léčby mUC (studie EV-302), tato léčba však nemá v současné době registraci EMA, proto zde není zmíněna.



**Schéma 2. Urotheliální karcinomy – terapie po progresi na udržovací léčbě avelumabem.**  
ddMVAC – dávkově denzní metotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatin, DDP – cisplatin