

Στόχευση σπάνιας μετάλλαξης c.2317 στο εξώνιο 20 του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) με Amivantamab, σε περιστατικό ασθενούς με Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα

Σγούρα Χρυσαιγή¹ Καραχάλιος Χαράλαμπος, Τζούδας Φώτιος, Ζαφείρη Γεωργία, Γκολέμη Νικολίνα, Ρες Ελένη.
Παθολογική – Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR είναι μέλος της οικογένειας ErbB των δομικά συγγενών RTKs. Αυτές οι πρωτεΐνες παίζουν ρόλο στην φυσιολογική ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσω δημιουργίας σειράς όμο- ή ετεροδιμερών στην κυτταρική επιφάνεια. Οποιαδήποτε μη φυσιολογική πορεία στην σηματοδότηση της οικογένειας ErbB εμπλέκεται στην ανάπτυξη και εξέλιξη ανθρώπινων κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του ΜΜΚΠ. Συναντάμε 5 είδη μεταλλάξεων, μια σημειακή μετάλλαξη στο εξώνιο 18, διαγραφές στο εξώνιο 19, προσθήκες στο εξώνιο 20, μια σημειακή μετάλλαξη στο εξώνιο 20 και τέλος σημειακή μετάλλαξη στο εξώνιο 21. Οι μεταλλάξη στο εξώνιο 20 του EGFR είναι ο τρίτος πιο κοινός υπότυπος μετάλλαξης EGFR, και ανευρίσκεται περίπου στο 10% των μεταλλαγμένων NSCLCs EGFR Παρά την υπάρχουσα ετερογένεια, στο σύνολο τους, οι μεταλλάξεις στο εξώνιο 20 δεν είναι ευαίσθητες σε EGFR TKIs πρώτης γενιάς. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο έχει σημειωθεί πρόοδος στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών για αυτούς τους ασθενείς. Το Amivantamab, ένας πλήρως ανθρώπινος EGFR και MET παράγοντας, στοχεύει όγκους που ενεργοποιούνται μέσω αυτών των μονοπατιών, καθώς και ανθεκτικές μεταλλάξεις των EGFR και MET, και κρίθηκε κατάλληλο για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταλλάξεις EGFR στο εξώνιο 20 πάσχοντες από μεταστατικό NSCLC που παρουσίασαν υποτροπή σε χημειοθεραπευτικό σχήμα βασισμένο στη πλατίνη.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Περιγραφή περιστατικού με μεταστατικό NSCLC με υποτροπή σε ΧΜΘ βασισμένη σε πλατίνη και συνέχιση ογκολογικών χειρισμών με amivantamab

ΣΚΟΠΟΣ

Θεραπευτικό προφίλ amivantamab ως στοχεύουσα θεραπεία σε μεταστατικό NSCLC.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πρόκειται για γυναίκα ασθενή., 74 ετών, με de novo μεταστατικό ΜΜΚΠ, με λεμφαγγειακή διασπορά και β' οστικές εντοπίσεις στη ΣΣ και τα οστά της λεκάνης. Αρχικά τέθηκε σε σισπλατίνη και πεμετρεξίδη, το οποίο σχήμα χορηγήθηκε μόνο για έναν κύκλο λόγω επακόλουθης νεφροτοξικότητας και συνεχίστηκε η αντιμετώπιση με καρβοπλατίνη- πεμετρεξίδη σε μειωμένη δόση ,όπου και η ασθενής έλαβε 6 κύκλους με καλύτερη ανοχή και έπειτα από απεικονιστικό έλεγχο με ανταπόκριση στην κύρια εξεργασία, τέθηκε σε διατήρηση μόνο με πεμετρεξίδη για 4 κύκλους. Ύστερα λόγω υποτροπής της νόσου στον θώρακα, η ασθενής προσκόμιζε μοριακό έλεγχο που ήταν θετικός για μετάλλαξη c.2317 στο εξώνιο 20 του EGFR, και ξεκίνησε αγωγή με amivantamab. Λόγω Β=37kg έλαβε δόση 1050mg d1,8,15 q28d. Στη πρώτη εβδομάδα συνίσταται η πρώτη δόση να είναι διαιρεμένη σε 350mg (d1) και 700mg (d2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ασθενής έλαβε amivantamab για 4 εβδομάδες, εντός των οποίων προέκυπταν αναβολές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όπως εμπύρετο, ναυτία, έμετοι, λοιμώξεις αναπνευστικού, και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η ασθενής λόγω προοδευτικά επιδεινούμενου ps, κακής ανοχής και προόδου νόσου, διέκοψε την αγωγή με amivantamab και έπειτα από νοσηλεία 8 ημερών λόγω επιδεινούμενης αναπνευστικής λειτουργίας, κατέληξε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

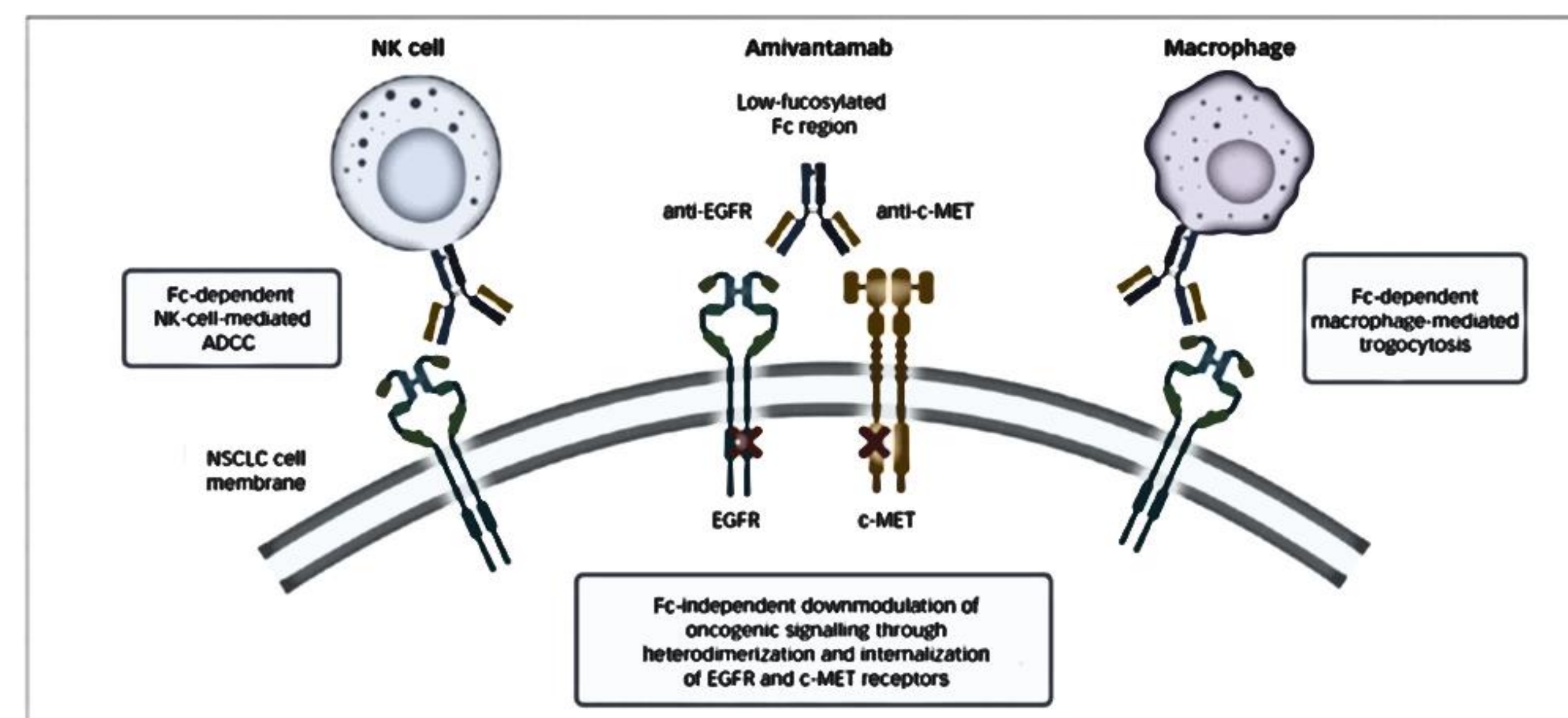
Οι μεταλλάξεις στο εξώνιο 20 δεν είναι ευαίσθητες σε EGFR TKIs πρώτης γενιάς. Η μελέτη CHRYSALIS ήταν η πρώτη κλινική δοκιμή φάσης Ι που διεξήχθη σε ανθρώπους και ανέδειξε την αποτελεσματικότητα του amivantamab σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ και πρόοδο νόσου σε πλατίνη. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν OS 22.8 μήνες, PFS 8.3 μήνες. Με βάση αυτά έλαβε έγκριση από τον FDA και έδωσε ένα επιπλέον θεραπευτικό όπλο στον σύγχρονο ογκολόγο απέναντι στο εκτεταμένο ΜΜΚΠ, ωστόσο φέρει και ανεπιθύμητες ενέργειες, πράγμα που συναξιολογείται με έναν ασθενή με μια ήδη προχωρημένη μεταστατική νόσο.

Table 2: Ongoing trials for amivantamab in non-small cell lung cancer

Trial	Phase	Study treatment	Patient population	Current status
CHRYSALIS Part 2 ²⁶	Ib/II	Amivantamab or amivantamab plus lazertinib	Pre-treated NSCLC with EGFR ex20ins mutation, classical EGFR mutation with secondary TKI resistance, or METex14 skipping	Recruiting, estimated completion January 2024
CHRYSALIS-2 ²⁸	I/II	Amivantamab plus lazertinib	Pre-treated NSCLC with EGFR ex19del or L858R mutation post-osimertinib, or pre-treated NSCLC with EGFR ex20ins or other uncommon EGFR mutations	Recruiting, estimated completion October 2024
PAPILLON ⁴⁶	III	Amivantamab plus carboplatin-pemetrexed versus carboplatin-pemetrexed	Treatment-naïve NSCLC with EGFR ex20ins	Recruiting, estimated completion November 2024
MARIPOSA ⁴⁹	III	Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib	Treatment-naïve NSCLC with EGFR ex19del or L858R mutation	Recruiting, estimated completion March 2026

EGFR = epidermal growth factor receptor; ex19del = exon 19 deletion; ex20ins = exon 20 insertion; METex14 = MET exon 14; NSCLC = non-small cell lung cancer; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Figure 1: Amivantamab mechanisms of action



Amivantamab targets EGFR-mutated NSCLC tumour cells through Fc-dependent immune cell-mediated ADCC and trogocytosis, as well as Fc-independent dual EGFR/c-MET signalling downmodulation.
Figure created by author Matthew Z Guo using BioRender.com subscription.
ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity; EGFR = epidermal growth factor receptor; NK = natural killer; NSCLC = non-small cell lung cancer.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions
Authors: Caicun Zhou, M.D., Ph.D., Ke-Jing Tang, M.D., Ph.D., Byoung Chul Cho, M.D., Ph.D., Baogang Liu, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Ph.D., Susanna Cheng, M.D., Satoru Kitazono, M.D., Ph.D., +21, for the PAPILLON Investigators*