

NOVA ZDRAVILA ZA TARČNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA Z INSERCIJO V EKSONU 20 GENA EGFR – KLINIČNI PRIMER

Aleksandra Sokolova, dr. med.¹, Loredana Mrak, dr. med.²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik, Enota za internistično onkologijo

Insercije v eksonu 20 gena za receptor za epidermalni rastni dejavnik (*EGFR* ex20ins) sodijo med redke mutacije *EGFR* in jih najdemo pri 1-2 % bolnikov z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pogostejše pri nekadilcih in ženskah (1). Od pogostih mutacij gena *EGFR* (L858R in delecije v eksonu 19) se razlikujejo v tem, da se običajno ne odzovejo na zdravljenje s klasičnimi zaviralci *EGFR* in imajo zato slabšo prognozo. Trenutno osnovo zdravljenja bolnikov z mutacijo *EGFR* ex20ins predstavlja kemoterapija (kemoterapijo), s srednjim preživetjem od 16 do 24 mesecev (2). Z namenom tarčnega zdravljenja teh bolnikov je bilo v zadnjih letih razvitih več zdravil z usmerjenim delovanjem na *EGFR* ex20ins, med katerimi sta najbolj proučevana amivantamab in mobocertinib (tabela 1). V nadaljevanju predstavljamo klinični primer bolnice z razsejanim adenokarcinomom pljuč z mutacijo *EGFR* ex20ins.

Pri 59-letni bolnici, nekadilki, s pridruženo arterijsko hipertenzijo in supraventrikularno tahikardijo na terapiji z antiaritmiki (bisoprolol, propafenon) je bil ugotovljen primarno razsejan adenokarcinom levega spodnjega pljučnega režnja s prisotno mutacijo *EGFR* ex20ins (p.H773dup) in izraženostjo PD-L1 0 %. Klinični stadij je bil cT3 N3 M1c z zasevki v pljučih, skeletu in možganih (2 zasevka). Bolnica je pred diagnozo navajala nekaj mesecev trajajoč suh dražeč kašelj, dispnejo ob naporu in hujšanje, kasneje pa še novonastali glavobol in slabost z bruhanjem, zaradi česar je bil uveden deksametazon 4 mg/12 ur. Stanje zmogljivosti po lestvici WHO (PS po WHO) je bilo 1.

Glede na razsejan adenokarcinom pljuč s prisotno mutacijo *EGFR* ex20ins, za katerega trenutno ni na voljo tarčnih zdravil v 1. redu zdravljenja, je bilo pri bolnici uvedeno sistemsko zdravljenje 1. reda s

kombinacijo kemoterapije (karboplatin in pemetreksed) in zaviralca imunskih nadzornih točk (pembrolizumab – dodan ob 2. ciklusu po ukinitvi deksametazona). Sočasno s pričetkom sistemskega zdravljenja je bilo opravljeno tudi stereotaktično obsevanje obeh možganskih zasevkov. Radiološko je bil dosežen delni odgovor obsevanih možganskih zasevkov in stagnacija zasevkov zunaj centralnega živčevja. Štiri mesece od uvedbe sistemskega zdravljenja je bilo ugotovljeno napredovanje bolezni v pljučih in jetrih, ob tem je bolnica navajala blago poslabšanje kašlja in dispneje ob naporu, PS po WHO je bil 1.

V 2. redu je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje z mobocertinibom v sklopu sočutne uporabe zdravila. Mobocertinib je selektivni zaviralec *EGFR* ex20ins, ki je imel v klinični raziskavi faze 1/2 pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine, delež objektivnih odzivov (ORR) 28 %, srednji čas do napredovanja bolezni (mPFS) 7,3 meseca in srednje celotno preživetje (mOS) 24 mesecev, najpogostejša neželena učinka sta bila driska in izpuščaj (3). Po negativnih rezultatih mobocertiniba v raziskavi faze 3 v 1. redu zdravljenja je bil le ta nedavno umaknjen z globalnega tržišča (4). Pred uvedbo mobocertiniba je bil pri bolnici zaradi nevarnosti podaljšanja dobe QTc ukinjen antiaritmik propafenon. Kljub temu je kmalu po uvedbi prišlo do podaljšanja dobe QTc 1. stopnje, kar pa je po nekajdnevni prekinitvi zdravljenja izzvenelo in se po ponovni uvedbi ni ponovilo. Zdravljenje je bilo še dvakrat prekinjeno zaradi driske, slabosti in mukozitisa (vsi neželeni učinki 2. stopnje), bolnica je nato nadaljevala z znižanim 75-% odmerkom mobocertiniba. Ob prvi radiološki oceni po dveh mesecih je bilo ugotovljeno napredovanje bolezni v pljučih, jetrih, obeh nadledvičnicah in možganih (številni novi zasevki). Ponovila se je nevrološka simptomatika (slabost z bruhanjem, glavobol, nestabilnost pri hoji), zato je bil ponovno uveden deksametazon, PS po WHO je bil 1.

V 3. redu sistemskega zdravljenja je bil uveden amivantamab, bolnica pa je bila zdravljena tudi z obsevanjem cele glave. Amivantamab je bispecifično monoklonsko protitelo, usmerjeno proti EGFR in receptorju dejavnika mezenhimske-epitelijskega prehoda (MET). V klinični raziskavi faze 1 so imeli bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDRP) z mutacijo EGFR ex20ins, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine, ob zdravljenju z amivantamabom ORR 40 %, mPFS 8,3 meseca in mOS 22,8 meseca (5). Na podlagi teh rezultatov je bil amivantamab odobren za zdravljenje napredovelega nedrobnoceličnega pljučnega raka z mutacijo EGFR ex20ins v 2. ali kasnejšem redu zdravljenja, torej po zdravljenju s kemoterapijo na

osnovi platine. Ob zdravljenju z amivantamabom je imela bolnica ob prvi aplikaciji infuzijsko reakcijo 2. stopnje, ki je po ustrezni terapiji popolnoma izzvenela in se ob ustrezni nadaljnji premedikaciji ni več ponovila. Ob 2. ciklusu se je pojavil akneiformni izpuščaj po lasišču in obrazu 2. stopnje (slika 1), ki se je po uvedbi topikalnega kortikosteroida in antibiotika izboljšal, tako da prekinitev zdravljenja ni bila potrebna. Oba neželena učinka sta opisana kot najpogostejša neželena učinka pri zdravljenju z amivantamabom. Pri bolnici zdravljenje z amivantamabom žal ni bilo uspešno, saj je bilo po 2 mesecih zdravljenja ugotovljeno napredovanje bolezni v pljučih, na plevri in v desni ledvici, sicer brez poslabšanja simptomatike in telesne zmogljivosti.

Glede na še vedno dobro stanje zmogljivosti je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje 4. reda, kemoterapija s karboplatinom in gemcitabinom. Že po 1. ciklusu pa je pri bolnici prišlo do pomembnega poslabšanja z upadom telesne zmogljivosti in izrazito slabim prenašanjem kemoterapije, zato je bilo zdravljenje zaključeno. Bolnica je nadaljevala s podpornim in paliativnim zdravljenjem in v letu dni od postavljene diagnoze umrla zaradi nadaljnjega napredovanja bolezni.

Kljub velikemu napredku na področju zdravljenja razsejanega pljučnega raka v zadnjih 20 letih se prognoza bolnikov z mutacijo EGFR ex20ins ni izboljšala. Z amivantamabom se odpirajo možnosti tarčnega zdravljenja za te bolnike, ostaja pa nadaljnja potreba po izboljšanju razumevanja biologije te bolezni in temu prilagojenega zdravljenja.

Tabela 1. Klinične razskave z amivantamabom in mobocertinibom pri napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku z mutacijo EGFR ex20ins (2-5)

Zdravilo	Klinična raziskava	ORR	mPFS	mOS
Amivantamab	Crysalis, faza 1	40 %	8,3 mes.	22,8 mes.
Amivantamab	Papillon, faza 3; amivantamab + kemoterapijo s platino proti kemoterapiji s platino v I. redu	73 % proti 47 %	11,4 mes. proti 6,7 mes. (HR 0,40)	še ni podatka
Mobocertinib	faza 1/2	28 %	7,3 mes.	24 mes.
Mobocertinib	EXCLAIM-2, faza 3; mobocertinib proti kemoterapiji s platino v I. redu	32 % proti 30 %	9,6 mes. za obe skupini	ni podatka

Slika 1. Akneiformni izpuščaj ob amivantamabu



Literatura

1. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357.
2. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions [Internet]. Vol. 389, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2023. p. 2039–51.
3. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim SW, Yang JCH, Riely GJ, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion–Positive Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer [Internet]. Vol. 7, *JAMA Oncology*. American Medical Association (AMA); 2021. p. e214761.
4. Jänne PA, Wang BC, Cho BC, Zhao J, Li J, Hochmair MJ, et al. 507O EXCLAIM-2: Phase III trial of first-line (1L) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (ex20ins)+ locally advanced/metastatic NSCLC [Internet]. Vol. 34, *Annals of Oncology*. Elsevier BV; 2023. p. S1663–4.
5. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study [Internet]. Vol. 39, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2021. p. 3391–402.