

AMIVANTAMAB PRI NEDROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU

Dr. Mojca Unk, dr. med.^{1, 2}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Kljub temu, da je bil pri odkrivanju in zdravljenju bolnikov z aktivirajočimi mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (*EGFR*) pri napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku (NDRP) dosežen velik napredek, je zdravljenje odpornosti na zdravljenje z zaviralci *EGFR* in dejavnika mezenhimske-epitelijskega prehodnega dejavnika (*MET*) pri sedanjem tarčnem zdravljenju neizpolnjena potreba. Amivantamab, popolnoma humano bispecifično protitelo, usmerjeno proti *EGFR* in *MET*, je odobren za zdravljenje bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijami v eksonu 20 gena *EGFR*, pri katerih je bolezen napredovala ob kemoterapiji s platino ali po njej. Amivantamab uporablja tri različne možne mehanizme delovanja, vključno z zavoro ligandov, razgradnjo receptorjev in aktivnostjo usmerjanja imunskih celic, kot sta od protiteles odvisna celična citotoksičnost in trogocitoza.

Uvod

Nedrobnocelični pljučni rak (NDRP) je vodilni razlog smrti zaradi raka v Sloveniji in v svetu (1-3). Razvoj v poznavanju biologije tega raka in molekularne diagnostike z uporabo sekvenciranj naslednje generacije ter razvoj na področju tarčnih zdravil so vodili v izboljšanje preživetja bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (4-6).

Klinično pomembne aktivacijske mutacije v genu *EGFR* se pojavljajo v eksonih 18-21, ki kodirajo tirozin kinazno domeno. To je heterogena skupina mutacij, ki vključujejo insercije, delecije in točkovne mutacije, ima različno pogostost, napoved poteka bolezni in odgovora na tarčno zdravljenje.

Klinična potreba ob napredovanju bolezni pri izčrpanem tarčnem zdravljenju z zaviralcem tirozin kinaze receptorja za epidermalni rastni faktor (*EGFR*-TKI) 1., 2. in 3. generacije je nerešena. Zdravljenje z

zaviralci tirozin kinaze (TKI) 1. in 2. generacije (gefitinib, erlotinib, afatinib in dakomitinib) neizogibno vodi v nastanek odpornosti s sekundarnimi mutacijami gena *EGFR*, kot so mutacije eksona 20 T790M ali nastanek od *EGFR* neodvisnih alteracij, npr. alteracije *MET* (mezenhimski endotelijski tranzicija) (7, 8). Napredovanje bolezni po zdravljenju z osimertinibom je med drugim posledica drugih molekularnih mehanizmov odpornosti, kot so mutacija C797S gena *EGFR* ali druge mutacije *EGFR*, pomnožitev *MET* kot obvodni mehanizem ("by-pass" pot), pa tudi drugih ne-*EGFR/MET* ali neznanih ali neopredeljenih mehanizmov (9).

Insercije eksona 20 gena *EGFR* predstavljajo 4-12 % mutacij *EGFR* pri nedrobnoceličnem pljučnem raku in se pojavlja pri 2-3 % vseh pljučnih adenokarcinomov (10, 11). To je heterogena skupina mutacij, ki so večinoma insercije ali duplikacije med aminokislinama 762 in 774 gena *EGFR*, ki kodira C-heliks receptorja in s tem posledično tirozin kinazno domeno *EGFR* (10, 12, 13). Za razliko od pogostih mutacij gena *EGFR*, insercije eksona 20 ne vplivajo na vezavne sposobnosti *EGFR* za adenozin 5'-trifosfat (ATP) in tudi ne povečajo afinitete za ATP-kompetitivni TKI (11, 12). Insercije 20 gena *EGFR* povzročijo preureditev strukture C-heliksa, kar vodi v nastanek toge in neprilagodljive strukture receptorja, ki zaklene *EGFR* v aktivni konformaciji brez vezave liganda (12). Zaviralci tirozin kinaze 1., 2. in 3. generacije tako niso učinkoviti (odziv na zdravljenje 0 – 8 %) (14-18). Bolnike z razsejano boleznijo zdravimo s kemoterapijo oz. kombinacijo kemoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (19, 20). Za te bolnike je po zdravljenju s kemoterapijo na voljo le zdravljenje z amivantamabom (19).

Amivantamab je bispecifično monoklonsko protitelo (mAb), ki je pri določenem deležu bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo gena *EGFR* učinkovita možnost sistemskega zdravljenja po izčrpanem sistemskega zdravljenju s zaviralci tirozin kinaze in predstavlja možnost sistemskega zdravljenja pri bolnikih z insercijami eksona 20 gena *EGFR* po napredovanju bolezni na platini.

Amivantamab: zgradba in mehanizem delovanja

Amivantamab je bil pridobljen iz dveh osnovnih humanih mAb, eno usmerjeno proti *EGFR* in eno proti *MET* (21). Osnovni mAb sta bili združeni z uporabo postopka za nadzorovano izmenjavo vej fragmenta protiteles, ki veže antigen (angl. antigen-binding fragment, Fab), s čimer je nastalo bispecifično protitelo z enim vezavnim mestom (tj. monovalentno) za vsak antigen (22, 23). Sinteza in zgradba amivantamaba prikazuje Slika 1. Predklinične raziskave so pokazale, da

amivantamab sproži svoje protitumorsko delovanje s tremi mehanizmi: 1) zavoro ligandov, 2) razgradnjo receptorjev in 3) usmerjanjem imunskih celic. Za učinkovitost amivantamaba ni potrebno, da se vsi trije načini delovanja pojavijo hkrati, kar razširja uporabnost z uporabo različnih protitumorskih mehanizmov.

Slika 1: Zgradba amivantamaba.



Zavora ligandov

Vezava Fab ročic amivantamaba na vsak receptor prepreči, da bi se ligandi EGFR in MET vezali na ustrezne receptorje. Raziskave *in vitro* so pokazale, da amivantamab z enim Fabom, vezanim na vsak receptor, zavira vezavo ligandov na EGFR in MET s podobno močjo kot osnovni, dvovalentni mAb (24). Zavora liganda z amivantamabom zmanjša aktivacijo receptorja, ki jo povzroči ligand. Vezava amivantamaba je zmanjšala fosforilacijo EGFR in MET, povzročeno z ligandom v celičnih linijah, z aktivacijo gena *EGFR* (L858R) in/ali pridobljeno odpornostjo (T790M) ter amplifikacijo gena *MET* (24). To je bil prvi dokaz protitumorskega delovanja amivantamaba pri bolnikih z mutacijami gena *EGFR*. Okrepljena zavora signalizacije po onkogeni poti navzdol, opažena pri amivantamabu, je lahko posledica večje nagnjenosti amivantamaba k vezavi obeh tarč, EGFR in MET, kadar sta izražena na isti tumorski celici, in sicer z navzkrižno vezavo (25, 26).

Razgradnja receptorjev

Po vezavi na EGFR in/ali MET na površini tumorskih celic amivantamab sproži internalizacijo in razgradnjo receptorjev; receptorji, vezani na protitelesa, se vgradijo v celično membrano, internalizirajo in prenesejo v lizosome, kjer se kompleks protitelesa-receptor razgradi (27). Interakcija amivantamaba z imunskimi celicami dodatno poveča izgubo receptorjev s celične površine, tako *in vitro* kot *in vivo* – glej naslednje podpoglavje (27).

Usmerjanje imunskih celic

Vezava kristalizabilnega fragmenta (Fc) amivantamaba na imunske celice povzroči več efektorskih funkcij. Ta pomemben način delovanja je odvisen od aktivacije imunskih celic z vezavo Fc amivantamaba na njihove Fc γ -receptorje (Fc γ R) na imunskih celicah (Chol slika 2) (28). Aktivnosti, ki jih sproži amivantamab, vključujejo od protitelesa odvisno celično citotoksičnost (ADCC), od protitelesa odvisno celično fagocitozo (ADCP), od protitelesa odvisno sproščanje citokinov (ADCR) in od protitelesa odvisno celularno trogocitozo (ADCT); te mehanizme povzema Tabela 1 (24, 27). Pred kratkim je bila trogocitoza opredeljena kot nova Fc-posredovana efektorska funkcija amivantamaba. Trogocitoza ali "grizenje celic" je proces, pri katerem imunske efektorske celice, kot so monociti, makrofagi in nevtrofilci, z membrane tumorskih celic odstranijo površinske beljakovine. Amivantamab je povzročil od monocitov in makrofagov odvisno zmanjšanje količine EGFR in MET s trogocitozo v celični kulturi in ksenogenih mišjih modelih (27). Domneva se, da se ta mehanizem lahko razširi tudi na okolne receptorje, kot so drugi člani družine EGFR, kar bi lahko prispevalo k zaviranju signalnih poti, ki vodijo do odpornosti na zdravljenje (27).

Učinkovitost amivantamaba

Amivantamab se je izkazal za učinkovitega v 2. redu sistemskega zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka s prisotno insercijo eksona 20 gena *EGFR*, vedno več pa je tudi podatkov o njegovi učinkovitosti v 1. redu zdravljenja teh bolnikov. Prav tako se kaže, da bo amivantamab imel vlogo v zdravljenju bolnikov s pogostimi mutacijami gena *EGFR* po progresu na osimertinib (29-32). Tabela 1 prikazuje rezultate učinkovitosti amivantamaba pri bolnikih z *EGFR* mutiranim razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom.

Tabela 1: Pomembnejše klinične raziskave zdravljenja z amivantamabom

Raziskava	Faza	Zdravilo	Populacija	Rezultati
CHRYSLIS (29)	1	amivantamab	lokalno napredovali ali razsejani NDRP z insercijami eksona 20 <i>EGFR</i> in napredovanje bolezni ob kemoterapiji na osnovi platine ali po njej	ORR 40 %, CR 40 %, PR 36 % mDOR 11,1 m Bolniki s trajanjem odziva ≥ 6 mesecev 63 %
PAPILION (30)	3	amivantamab + karboplatin + pemetreksed vs karboplatin + pemetreksed	1.red zdravljenja bolnikov z insercijami eksona 20 <i>EGFR</i>	mPFS: 11,4 vs 6,7 m (HR 0,395; $p<0,0001$); interim mOS NE vs 24,4 m (HR 0,675; $p=0,106$)
MARIPOSA (31)	3	amivantamab + lazertinib vs osimertinib	1. red NDRP s pogostimi mutacijami <i>EGFR</i>	mPFS 23,7 vs 16,6 m (HR 0,70; $p<0,001$); trend za izboljšanje preživetja. Sopojavi lazertiniba!
MARIPOSA-2 (32)	3	amivantamab + karboplatin + pemetreksed vs amivantamab + karboplatin + pemetreksed + lazertinib vs karboplatin + pemetreksed	2. red zdravljenja bolnikov s pogostimi mutacijami <i>EGFR</i> in napredovanju bolezni na osimertinibu	mPFS: amivantamab + kemoterapija vs kemoterapija 6,3 vs 4,2 m (HR 0,48); amivantamab + kemoterapija + lazertinib vs kemoterapija 8,3 vs 4,2 m (HR 0,44). Sopojavi lazertiniba!

ORR - objektivni odziv na zdravljenje; CR - popolni odziv; PR - delni odziv; vs - versus; m - meseci; mPFS- srednji čas do napredovanja bolezni, mOS- srednje celotno preživetje; HR - razmerje tveganj

Zaključek

S svojim novim mehanizmom delovanja je bispecifično protitelo amivantamab učinkovito tako pri nedrobnoceličnem pljučnem raku in insercijami eksona 20 gena *EGFR* kot tudi pri nedrobnoceličnem pljučnem raku s pogostimi mutacijami.

Literatura

1. Zadnik V, Gašljević G, Hočevar M, et al.: Rak v Sloveniji 2020. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71: 209-249, 2021.
3. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF and Heist RS: Lung cancer. *Lancet* 398: 535-554, 2021.
4. Reck M and Rabe KF: Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377: 849-861, 2017.
5. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al.: Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *Jama* 311: 1998-2006, 2014.
6. Swanton C and Govindan R: Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *N Engl J Med* 374: 1864-1873, 2016.
7. Gazdar AF: Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 28 Suppl 1: S24-S31, 2009.
8. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al.: Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell* 17: 77-88, 2010.
9. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E and Tiseo M: Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 121: 725-737, 2019.
10. Arcila ME, Nafa K, Chaff JE, et al.: EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 12: 220-229, 2013.
11. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al.: Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol* 13: 1560-1568, 2018.
12. Yasuda H, Kobayashi S and Costa DB: EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 13: e23-31, 2012.
13. Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF and Besse B: EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treat Rev* 90: 102105, 2020.
14. Kate S, Chougule A, Joshi A, et al.: Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl)* 10: 1-10, 2019.