

Mutace KRAS G12C představuje zároveň negativní prognostický faktor ve srovnání s KRAS wild type (wt) tumory (3). Obdobně patrně fungují mutace KRAS jako takové – tj. zhoršení prognózy nemocných (4). Nalezení nových léčebných možností pro tyto pacienty představovalo proto klinickou výzvu. To se v posledních letech povedlo jak díky možnosti imunoterapie, tak i díky možnosti cílené léčby.

Léčba metastatického NSCLC s KRAS mutací ve 2. linii

Možnosti cílené léčby

Prvním cíleným lékem zaměřeným na pacienty s mutací KRAS G12C, který se dostal do klinické praxe, byl sotorasib. Svoji účinnost doložil zejména studií fáze III CodeBreak200 (5). V této studii bylo srovnáváno podávání sotorasibu (960 mg/den) vůči docetaxelu (75 mg/m² à 3 týdny) u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací KRAS G12C předléčených chemoterapií a imunoterapií. Primárním cílem studie byla doba do progresu onemocnění (PFS). V době mediánu sledování 17,7 měsíce bylo PFS pacientů léčených sotorasibem signifikantně delší oproti pacientům léčeným docetaxelem (medián 5,6 vs. 4,4 měsíce, HR 0,66 s 95 % CI 0,51–0,86). PFS bylo konzistentně lepší u pacientů léčených sotorasibem ve všech předdefinovaných podskupinách. Lepší účinnost sotorasibu podporovala i data stran lepší objektivní odpovědi na léčbu (ORR) – 28,1 % pro sotorasib vs. 13,2 % pro docetaxel (p < 0,001). Data pro celkové přežití (OS) se zatím nelišila, ale byla ještě nezralá. Z pacientů, kteří progredovali na léčbě docetaxelem, obdrželo následnou linii léčby 73 (42 %) pacientů. Nejčastějším typem léčby byla cílená léčba KRAS G12C inhibitory, kterou obdrželo 59 pacientů. Co se týče nežádoucích účinků, data rovněž hovořila pro sotorasib, kdy byly nežádoucí účinky stupně ≥ 3 méně časté pro sotorasib (33 %) než docetaxel (40 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly při léčbě sotorasibem průjemy (12 %) a elevace jaterních enzymů (8 %) (5).

Dalším lékem, který prokázal svou účinnost ve studii fáze III, je adagrasib. Výsledky studie KRYSTAL-12 byly zveřejněny na konferenci ASCO 2024 (6). Design studie byl obdobný. Léčba adagrasibem (600 mg 2× denně)

byla porovnávána s docetaxelem (75 mg/m² à 3 týdny) u pacientů s pokročilými NSCLC s mutací KRAS G12C po předléčení platino-vým doubletem a imunoterapií. Primárním cílem bylo opět PFS. Při mediánu sledování 9,4 měsíce bylo dosaženo signifikantně delšího PFS u pacientů léčených adagrasibem vs. docetaxelem (medián 5,5 vs. 3,8 měsíce, HR 0,58 s 95 % CI 0,45–0,76). ORR bylo rovněž signifikantně lepší (31,9 % pro adagrasib vs. 9,2 % pro docetaxel, p < 0,0001). Zastoupení nežádoucích účinků stupně ≥ 3 bylo srovnatelné (47 % pro adagrasib vs. 45,7 % pro docetaxel). Tato data tedy potvrzují nadějně výsledky z již publikované studie fáze II (6). Mezi toxicitou opět převažovaly gastrointestinální obtíže (zde oproti sotorasibu spíše nauzea nežli průjemy) a elevace jaterních enzymů (7).

Mezi další KRAS G12C inhibitory můžeme zařadit i divarasib či garsorasib (8, 9). Divarasib je čínský preparát, který prozatím ve studii fáze I dosáhl nadějněho mediánu 7,6 měsíce (8). Mezi nežádoucí účinky opět patřila gastrointestinální toxicita a elevace jaterních enzymů (8). Garsorasib prokázal ve studii fáze I u pacientů s NSCLC ORR 53,4 % a mediánu PFS 13,1 měsíce (9). Zdá se tedy, že by mohl velmi účinným KRAS inhibitorem, což dokládaly i in vitro data, kdy byl několikanásobně potentnější i selektivnější než sotorasib a adagrasib. Mezi nežádoucí účinky divarasibu opět patřila gastrointestinální toxicita a elevace jaterních enzymů (9).

Souhrnně účinnost KRAS G12C inhibitorů pro druhou linii léčby pacientů s NSCLC dokládá metaanalýza Luo et al. (10). Metaanalýza obsahovala 593 pacientů, kdy medián PFS dosáhl 6,4 měsíce a ORR 37 %. Incidence nežádoucích účinků stupně ≥ 3 byla 44 %. Z jejich spektra a dosavadních publikovaných studií se zdá, že gastrointestinální toxicita a elevace jaterních enzymů bude společným efektem této skupiny léčiv (10).

Data z reálné klinické praxe

Klinické studie nabízejí dosti selektované skupiny pacientů. Proto je dobré se podívat i na účinnost dané léčby v reálné klinické praxi (RWE). Při srovnávání KRAS G12C inhibitorů toto mohou ilustrovat RWE data pro docetaxel a sotorasib. Gray et al. publikovaly rozsáhlou

RWE studii pro docetaxel u pacientů s KRAS mutacemi (11). Mezi 677 pacienty bylo 295 pacientů s KRAS G12C mutací. Medián PFS pro pacienty s mutací KRAS G12C léčených druhou či vyšší linií léčby dosáhl 3,4 měsíce. Medián OS pro tuto skupinu pacientů pak činil 3,4 měsíce (11). RWE data pro sotorasib představilo několik autorů (12–15). Medián PFS činil 4,8–6,2 měsíce, medián OS pak 8,2–9,8 měsíce. I RWE data tedy poukazují na lepší účinnost sotorasibu v nepřímém srovnání s docetaxelem (12–15).

Vznik rezistence na cílenou léčbu

Primární rezistence

Účinnost léčby KRAS inhibitorů může být ovlivňována na mnoha úrovních. Jednou z nich je i možný vliv dalších komutací. Tímto tématem se zabývala metaanalýza Chen et al., která neprokázala vliv TP53 a STK11 komutace na účinnost KRAS G12C inhibitorů stran ORR (16). Naopak komutace KEAP1 vedla v této metaanalýze ke snížení ORR a je proto zapotřebí dalšího výzkumu, zda je léčba KRAS inhibitory vhodná i u této podskupiny pacientů. Obdobně mohou mít negativní prediktivní efekt komutace SMARCA4 a CDKN2A (17).

Rovněž další mutace v samotném genu KRAS či genetické změny podporující guanosin nukleotidovou výměnu (hrající důležitou roli pro aktivní formu KRAS genu spojenou s GTP) mohou vést k primární rezistenci (17, 18). Obdobně k tomu může vést i heterogenita tumoru, kdy některé klony mohou více využívat k podpoře svého růstu jiné dráhy. Stejně tak mutace v dráze „nad“ KRAS (př. EGFR) i „pod“ KRAS (př. aurora kináza A) mohou vést k obejití KRAS inhibice (17, 18). V neposlední řadě se uplatňuje i vliv upregulace KRASwt isoformem (17).

Sekundární rezistence

Obdobně jako u jiných druhů cílené léčby je můžeme rozdělit na další sekundární mutace v genu KRAS a pak na jiné mechanismy mimo KRAS gen. Zde jde zejména o genetické změny (mutace, amplifikace apod.) v přidružených molekulárních cestách (zejména cesty RAF/MEK a PIK3/AKT) či RAS homolozích (mutace v genech HRAS, NRAS a MRAS)