

(17, 18). Další možností je pak histologická/fenotypová transformace tumoru (19).

Cílená léčba vs. imunoterapie

Ačkoliv ve studiích fáze III se sotorasibem a adagrasibem byli pacienti v drtivé většině předléčeni jak imunoterapií, tak platinovým doubletem (ať už odděleně, tak v kombinaci v podobě chemoimunoterapie) (5, 6), v reálné klinické praxi může nastat i situace jiná. Například pacient stadia III po chemoradioterapii bez konsolidačního užití durvalumabu časně progreduje a je otázkou, zda i tomto případě volit spíše imunoterapii či dát v tomto přednost cílené léčbě. Přímé srovnání dat pro tuto situaci nemáme, nicméně nám mohou napovědět data pro účinnost imunoterapie u pacientů s KRAS mutacemi po předchozí léčbě chemoterapií. Zde dosáhla imunoterapie ve srovnání s docetaxelem v metanalýzách jak lepšího OS (HR = 0,65–0,69 – dle vybraných studií), tak i PFS (HR 0,57) (20–22). Vezmeme-li v úvahu její relativně příznivý bezpečnostní profil, pak se zdá na základě těchto dat jako optimálnější postup nejprve užít imunoterapii a až poté cílenou léčbu.

Cílená léčba vs. chemoterapie platinovým doubletem

Obdobně může nastat situace, kdy byl pacient léčen imunoterapií, ale ještě nebyl předléčen platinovým doubletem (zejména pacient s mutovaným NSCLC s expresí PD-L1 $\geq 50\%$ léčen pouze monoimunoterapií v první linii léčby). Zde je třeba si nejprve položit otázku, zda má chemoterapie stejný účinek u KRASwt a KRAS mutovaných pacientů – tedy zdali je KRAS prediktorem účinnosti chemoterapie. Menší retrospektivní studie prezentují

protichůdná data, kdy některé studie poukazují na možný prediktivní vliv KRAS mutace vůči chemoterapii, jiné toto naopak vyvracejí (23–26). Goulding et al. pak ve své metaanalýze shrnují, že neexistuje zatím dostatek dat, které by potvrdily jednoznačný prediktivní vliv KRAS mutace (4). Dle studie Wang et al. se též nezdá, že by v tomto zásadní roli hrál typ KRAS mutace (27). Vzhledem k nejistotě dat stran predikce účinnosti chemoterapie u KRAS mutovaných pacientů jsme se tedy pro další úvahu rozhodli tuto problematiku zanedbat.

Data o účinnosti platinového doubletu po imunoterapii jsou značně omezená. Lewis et al. poukazovali na srovnatelnou účinnost chemoterapie v první a druhé linii léčby (28). Cortellini et al. pak publikovali rozsáhlou multicentrickou retrospektivní RWE studii pacientů ($n = 974$) léčených v druhé linii léčby po monoterapii pembrolizumabem. Mezi 191 pacienty, kteří obdrželi v druhé linii platinový doublet, bylo dosaženo mediánu PFS 4,1 měsíce a mediánu OS 7,5 měsíce (29). Vezmeme-li v úvahu tato účinnostní data a vyšší procento nežádoucích účinků platinového doubletu oproti monoterapii (pozn. i samotný docetaxel v monoterapii vykazoval mírně více nežádoucích účinků stupně ≥ 3 než sotorasib), pak se v tomto případě jeví užití KRAS G12C inhibitorů v druhé linii po imunoterapii (tj. před užitím platinového doubletu) jako smysluplný postup.

Výhled do budoucna

Přehledový článek Jimenez et al. nabízí ucelený pohled na vývoj KRAS inhibitorů v blízké budoucnosti (30). Zatímco nepřímá KRAS inhibice dosud nevedla k uspokojivým výsledkům, u přímé inhibice KRAS se jeví nové

nadějné skupiny. Jednak k současně zavedeným KRAS G12C OFF inhibitorům (inhibují KRAS v jeho neaktivním stavu a snaží se tak předejít jeho aktivaci) přibudou patrně KRAS G12C ON inhibitory (váží se na aktivní GTP formu KRAS), které by mohly překonat některé mechanismy rezistence současných inhibitorů. Dalším směrem je pak rozšíření KRAS inhibice i mimo bodovou mutaci KRAS G12C na ostatní formy KRAS mutací. Zde se objevují jednak selektivní inhibitory pro jiné KRAS mutace (např. KRAS G12D) a pak i tzv. panKRAS inhibitory, které by měly cílit na širší skupinu KRAS mutací. Další strategií je kombinace KRAS inhibitorů s jinými preparáty (zejména chemoterapií či imunoterapií), což by mohlo posunout cílenou léčbu KRAS mutovaných NSCLC i do první linie léčby. Limitem zde ale může být nadměrná toxicita, jak dokládala např. kombinace sotorasibu a imunoterapie se značně vysokými jaterními nežádoucími účinky (30).

Závěr

Možnosti léčby druhé linie pacientů s metastatickým NSCLC s mutací KRAS se v posledních letech dramaticky změnily. V minulosti byla de facto jedinou možností chemoterapie. V druhé linii léčby přibyla i možnost imunoterapie. Druhou možností je pak cílená léčba, která se týká prozatím pouze pacientů s bodovou mutací KRAS G12C. Nové studie časných fází však naznačují, že by se toto mohlo změnit a cílená léčba proniknout mezi pacienty s dalšími typy KRAS mutací. Samotnou otázkou by pak byl případný posun cílené léčby do první linie, kde prozatím také probíhá několik nadějných studií obvykle kombinované léčby s chemoterapií/imunoterapií.

LITERATURA

1. Lim TKH, Skoulidis F, Kerr KM, et al. Kras g12c in advanced nsclc: Prevalence, co-mutations, and testing. *Lung Cancer*. 2023;184:107293.
2. O'Sullivan É, Keogh A, Henderson B, et al. Treatment strategies for kras-mutated non-small-cell lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15.
3. Wankhede D, Bontoux C, Grover S, et al. Prognostic role of kras g12c mutation in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13.
4. Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, et al. Kras mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:100200.
5. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib ver-

- sus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with kras(g12c) mutation: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401:733-746.
6. Mok TSK, Yao W, Duruisseaux M, et al. Krystal-12: Phase 3 study of adagrasib versus docetaxel in patients with previously treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer (nscl) harboring a krasg12c mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42:LBA8509-LBA8509.
7. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a kras(g12c) mutation. *N Engl J Med*. 2022;387:120-131.
8. Li Z, Song Z, Zhao Y, et al. D-1553 (garsorasib), a potent and selective inhibitor of kras(g12c) in patients with nscl: Phase 1 study results. *J Thorac Oncol*. 2023;18:940-951.
9. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, et al. Single-agent divarasil-

- (gdc-6036) in solid tumors with a kras g12c mutation. *N Engl J Med*. 2023;389:710-721.
10. Luo W, Zhu J, Zhang W, et al. Efficacy and toxicity of drugs targeting kras(g12c) mutation in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023;23:1295-1303.
11. Gray JE, Hsu H, Younan D, et al. Real-world outcomes in patients with kras g12c-mutated advanced non-small cell lung cancer treated with docetaxel in second-line or beyond. *Lung Cancer*. 2023;181:107260.
12. Stratmann JA, Althoff FC, Doebe P, et al. Sotorasib in kras g12c-mutated non-small cell lung cancer: A multicenter real-world experience from the compassionate use program in germany. *Eur J Cancer*. 2024;201:113911.
13. Julve M, Kennedy O, Lindsay C, et al. 1116p united kingdom real-world experience of sotorasib in kras g12c mutant