

G12C mCRC. Preklinicky identifikovaná vyšší aktivita divarasisu ve srovnání s předchozími KRAS G12C inhibitory se promítla i do numericky lepších výsledků. V populaci pacientů s mCRC byl ORR 29,1 % včetně jednoho pacienta, který dosáhl CR, DCR byla 96 %, mPFS byl 5,6 měsíce (28).

Kombinace KRAS G12C inhibitorů a anti-EGFR preparátů

Všechny zmíněné KRAS G12C inhibitory (sotorasib, adagrasib a divarasis) byly v rámci studií fáze I testovány i v populaci pacientů s NSCLC KRAS G12C mutovaných nádorů, kde se tato mutace vyskytuje významně častěji než v rámci mCRC. Z nepřímého srovnání účinnosti KRAS G12C inhibitorů u NSCLC vs. mCRC byla patrná výrazně vyšší odpověď na monoterapii u nemocných s NSCLC. Bylo prokázáno, že pacienti s mCRC léčení KRAS G12C inhibitory nadále odpovídají na signalizaci cestou EGFR receptorem mediované kaskády RAS – RAF – MEK – ERK a současně blokování KRAS G12C vede ke zpětnovazebné reaktivaci osy RAS – RAF – MEK – ERK (29). Je tedy zřejmé, že k maximalizaci efektu je potřeba současná blokáda receptorových tyrosinkináz anti-EGFR preparáty analogicky BRAF mutovanému mCRC. Další výzkum těchto inhibitorů z tohoto důvodu probíhal v kombinaci s anti-EGFR preparáty (panitumumab, cetuximab).

Sotorasib a panitumumab

Kombinace sotorasibu a panitumumabu byla testována ve studii fáze Ib CodeBreak 101 (30). V rámci dose expansion kohorty bylo zařazeno 40 KRAS G12C mutovaných, nepředléčených pacientů k sotorasibu 960 mg 1x denně a panitumumabu 6 mg/kg i.v. à 2 týdny. V této populaci byl ORR 30 %, DCR 92 %, mPFS 5,7 měsíce a mOS 15,2 měsíce (30).

Registrační studií sotorasibu v kombinaci s panitumumabem byla studie fáze III CodeBreak 300 (31), kde bylo 160 pacientů s chemorefrakterním onemocněním ran-

domizováno v poměru 1 : 1 : 1 k sotorasibu 960 mg a panitumumabu vs. sotorasibu 240 mg a panitumumabu vs. standardní terapii (trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib). Primárním cílem studie byl PFS, sekundární cíl byl OS a ORR. Při mediánu sledování 7,8 měsíce byl mPFS 5,6 měsíce, HR 0,49 (sotorasib 960 mg + panitumumab), 3,9 měsíce, HR 0,58 (sotorasib 240 mg + panitumumab) a 2,2 měsíce v rameni se standardní terapií. Analogicky byl ORR 26,4 %, 5,7 % a 0 % v rameni sotorasib 960 mg a panitumumab, sotorasib 240 mg a panitumumab, standardní terapie respektive. S ohledem na toxicitu režimu dominovala toxicita panitumumabu (kožní toxicita a hypomagnezemie). Profil toxicity sotorasibu odpovídal poznatkům ze studií fáze I, II (31). V rámci kongresu ASCO 2024 byly prezentovány výsledky OS, kde mOS pro sotorasib a panitumumab nebyl dosažen (HR 0,70), mOS 11,9 měsíce (HR 0,83) byl pro sotorasib 240 a panitumumab a 10,3 měsíce pro rameno se standardní terapií. Studie CodeBreak 300 nebyla designovaná k průkazu statisticky signifikantního rozdílu v parametru mOS, nicméně výsledky mPFS, ORR, DCR ve srovnání se standardní terapií dokladují efektivitu této kombinace (32).

Adagrasib a cetuximab

Kombinace adagrasibu a cetuximabu byla hodnocena ve studii fáze I/II, kde bylo zařazeno 32 pacientů s předléčeným KRAS G12C mutovaným mCRC (26). Kombinace vedla k výrazně vyššímu ORR 46 %, mPFS byl 6,9 měsíce a mOS byl 13,4 měsíce. I zde byla kombinace uspokojivě tolerována a dominovala kožní toxicita cetuximabu (26).

Divarasis a cetuximab

Další testovanou kombinací KRAS G12C inhibitoru a anti-EGFR preparátu je divarasis a cetuximab v rámci studie fáze Ib u pacientů s KRAS G12C mutovaným mCRC předléčeným alespoň 2 liniemi systémové léčby (33). Celkem bylo zařazeno 29 pacientů a navíc 5 pacientů

bylo v minulosti léčeno KRAS G12C inhibitory. Předpoklady vyšší účinnosti divarasisu ve srovnání se sotorasibem nebo adagrasibem ze studií in vitro se potvrdily v klinické praxi. V rámci populace KRAS G12C naivních pacientů byl pozorován ORR 62,5 % a mPFS 8,1 měsíce (33).

Závěr

Léčba cílená na KRAS G12C mutovaný mCRC představuje další možnost specifické terapie pro poměrně malou podskupinu (3 %) pacientů s mCRC. V případě mCRC jsou významně častější KRAS G12D mutace (přibližně 30 %), KRAS G12V mutace (přibližně 20 %) a KRAS G13D mutace (přibližně 15 %) (12). Existují v zásadě 3 možnosti dalšího vývoje v oblasti inhibice KRAS mutovaných nádorů: syntéza specifických KRAS inhibitorů vůči konkrétní izoformě (např. KRAS G12C, KRAS G12D) (34), syntéza pan-KRAS inhibitorů, které inhibují všechny KRAS mutace, ale jsou bez vlivu na fyziologické procesy mediované NRAS a HRAS (35), nebo syntéza pan-RAS inhibitorů, které blokují všechny KRAS mutace, včetně divokého typu KRAS, a blokují rovněž NRAS, HRAS mutace (36). S rostoucí selektivitou potenciálního RAS inhibitoru se snižuje velikost potenciální populace při přijatelném profilu toxicity, zatímco u neselektivních pan-RAS inhibitorů je cílová populace široká při současně předpokládané horší toleranci vzhledem k neselektivní inhibici i nemutovaných forem RAS. Dle současných poznatků se zdá, že terapie pan-RAS inhibitory je ale do jisté míry selektivní vůči mutovaným formám, kde vede k dlouhotrvající blokádě, zatímco v případě nemutovaných RAS forem zdravých tkání je tato blokáda vlivem pan-RAS inhibitoru pouze přechodná (37). V současnosti probíhá řada studií s RAS inhibitory napříč malignitami a objevují se i první studie, ve kterých je terapie RAS inhibitory kombinovaná s chemoterapií a současně se posouvá do časnějších linií léčby mCRC.

LITERATURA

1. 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. 2021;71:209-249.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal

- cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:10-32.
3. Hofmann MH, Gerlach D, Misale S, et al. Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging All KRAS Mutants. Cancer Discov. 2022;12:924-937.

4. Lee JK, Sivakumar S, Schrock AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of KRAS altered cancers and real-world outcomes in solid tumors. Precision Oncology. 2022;6(1):1-14.
5. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of ras mutations in cancer. Cancer Res. 2020;80:2669-2974.