

Terapie KRAS pozitivního metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu ve druhé linii léčby

Martin Svatoň

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) s mutací KRAS představuje nejčastější typ plicního tumoru se senzitivní mutací. Zároveň je mutace KRAS spojena se špatnou prognózou pacientů. Vyhledky na delší přežití pacientů s metastatickým NSCLC s mutací KRAS proto nebyly dlouhou dobu dobré. Osud těchto nemocných se však v posledních letech dramaticky změnil. To především díky novým možnostem léčby – jednak imunoterapie a rovněž cílené léčby pomocí tyrosinkinázových inhibitorů pro bodovou mutaci KRAS G12C. Článek představuje možnosti cílené léčby pro druhou linii léčby a poukazuje i na srovnání s dříve užívanou chemoterapií. Rovněž jsou v textu zmíněny možnosti vzniku rezistence na cílenou léčbu. V neposlední řadě pak text popisuje i vyhlídky do blízké budoucnosti s rozšířením možností cílené léčby i mimo bodovou mutaci KRAS G12C.

Klíčová slova: NSCLC, KRAS, sotorasib, adagrasib, imunoterapie.

Second-line therapy for KRAS-positive metastatic non-small cell lung cancer

Non-small cell lung cancer (NSCLC) with a KRAS mutation is the most common type of lung tumour with a sensitive mutation. At the same time, KRAS mutation is associated with a poor prognosis for patients. Therefore, the outlook for longer survival of patients with KRAS-mutated metastatic NSCLC has not been good for a long time. However, the prognosis of these patients has changed dramatically in recent years. The possibility of immunotherapy treatment as well as targeted treatment using tyrosine kinase inhibitors for the KRAS G12C point mutation has increased prognosis of this patients. The article presents these option of targeted therapy for the second line of treatment and also points out a comparison with previously used chemotherapy. The possibility of developing resistance to targeted treatment is also discussed. Last but not least, the text also describes the prospects for the near future with the expansion of targeted treatment options beyond the KRAS G12C point mutation.

Key words: NSCLC, KRAS, sotorasib, adagrasib, immunotherapy.

Úvod

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) s mutací genu KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) je v kavkazské populaci nejčastěji zastoupeným typem plicního adenokarcinomu s řídicí mutací s výskytem v cca 30% případů adenokarcinomů (1). V asijské populaci jsou KRAS mutované adenokarcinomy naopak vzácnější s výskytem

5–12% (1). Nejčastěji se KRAS mutace nacházejí na kodónu 12, z čehož je nejčastěji v celé populaci zastoupena bodová mutace KRAS G12C (1). Její výskyt u adenokarcinomů je v Evropě udáván na 9–18% (1). Zastoupení mutace KRAS G12C není vázáno na pohlaví, ale je méně časté mezi nekuřáky (kde z KRAS mutací dominuje bodová mutace KRAS G12D) (2).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(1):29-32
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.007>

Článek přijat redakcí: 8. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 14. 11. 2024

doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.
svatonm@fnplzen.cz

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 inhibítorem, 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 porovnáвана s docetaxelem (75 mg/m² à 3 týdny) u pacientů s pokročilými NSCLC s mutací KRAS G12C po předléčení platिनovým 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 inhibítorem, 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 (hraje 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 isoforem (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)

(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 drtivě 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

nadějně 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 (nsclc) 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 nsclc: Phase 1 study results. *J Thorac Oncol*. 2023;18:940-951.
9. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, et al. Single-agent divarasisib

- (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

non-small cell lung cancer: A british thoracic oncology group review. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1061-S1062.

14. Novello S, Maimon N, Stevenson JP, et al. 7mo sotorasib in *kras* g12c-mutated advanced non-small cell lung cancer (anscl): Overall survival (os) data from the global expanded access program (eap study-436). *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18:S40-S41.

15. Passiglia F, Reale ML, Lo Russo G, et al. Sotorasib in *kras* G12c mutated advanced nscl: Real-world data from the italian expanded access program. *Lung Cancer*. 2024;187:107444.

16. Chen QA, Lin WH, Zhou XX, et al. Outcomes following *kras*(g12c) inhibitor treatment in patients with *kras*(g12c)-mutated solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2024;200:107060.

17. Di Federico A, Ricciotti I, Favorito V, et al. Resistance to *kras* g12c inhibition in non-small cell lung cancer. *Curr Oncol Rep*. 2023;25:1017-1029.

18. Batrash F, Kutmah M, Zhang J. The current landscape of using direct inhibitors to target *kras*(g12c)-mutated nscl. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12:93.

19. Santarpia M, Ciappina G, Spagnolo CC, et al. Targeted therapies for *kras*-mutant non-small cell lung cancer: From preclinical studies to clinical development-a narrative review.

Transl Lung Cancer Res. 2023;12:346-368.

20. Zhang L, Chen W, Wei H, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with *kras* mutations: A network meta-analysis. *Clin Respir J*. 2024;18:e13745.

21. Chen W, Li L, Cheng S, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors vs. Chemotherapy for *kras*-mutant or *egfr*-mutant non-small-cell lung cancers: A meta-analysis based on randomized controlled trials. *Dis Markers*. 2022;2022:2631852.

22. Landre T, Justeau G, Assié JB, et al. Anti-pd-(l)1 for *kras*-mutant advanced non-small-cell lung cancers: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71:719-726.

23. Mellema WW, Dingemans AM, Thunnissen E, et al. *Kras* mutations in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy have no predictive value. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1190-1195.

24. Brady AK, McNeill JD, Judy B, et al. Survival outcome according to *kras* mutation status in newly diagnosed patients with stage iv non-small cell lung cancer treated with platinum doublet chemotherapy. *Oncotarget*. 2015;6:30287-30294.

25. Hames ML, Chen H, Iams W, et al. Correlation between *kras* mutation status and response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;92:29-34.

26. Levy B, Seetharamu N, Richardson S, et al. *Kras* mutations and outcomes for patients with stage iv nscl treated with frontline platinum/pemetrexed based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:e18139-e18139.

27. Wang MM, Zhang Y, Wu S, et al. Clinical outcomes of *kras*-mutant non-small cell lung cancer under untargeted therapeutic regimes in the real world: A retrospective observational study. *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12:2030-2039.

28. Lewis J, Woodhouse L, Adderley H, et al. 78 – outcomes for platinum doublet chemotherapy before and after first-line immune checkpoint inhibition in advanced non-small cell lung cancer (nscl). *Lung Cancer*. 2023;178:S34.

29. Cortellini A, Cannita K, Tiseo M, et al. Post-progression outcomes of nscl patients with pd-l1 expression \geq 50% receiving first-line single-agent pembrolizumab in a large multicentre real-world study. *Eur J Cancer*. 2021;148:24-35.

30. Torres-Jiménez J, Espinar JB, de Cabo HB, et al. Targeting *kras*(g12c) in non-small-cell lung cancer: Current standards and developments. *Drugs*. 2024;84:527-548.