

# Aktuality z odborného tisku

## Single-agent divarasisib (GDC-6036) in solid tumors with a *KRAS* G12C mutation

Sacher A, LoRusso P, Patel MR et al.

*New Engl J Med* 2023; 389(8): 710–721. doi: 10.1056/NEJMoa2303810.



*KRAS* je jeden z nejčastěji mutovaných onkogenů u solidních nádorů. Mutaci *KRAS* nacházíme často u duktálního adenokarcinomu pankreatu, dále u endometriálního karcinomu, nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) a u celé řady dalších nádorů. mutace *KRAS* se dlouhá desetiletí jevila jako netargetovatelná. V posledních letech již ale několik studií prokázalo efektivitu sotorasibu a adagrasibu u nádorů s mutací *KRAS* G12C. Další z řady potenciálních inhibitorů *KRAS* G12C je divarasisib (GDC-6036). Divarasisib je perorální kovalentní inhibitor *KRAS* G12C, který byl navržen tak, aby měl vysokou účinnost a selektivitu. V NEJM byly publikované první výsledky studie fáze I. Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilými nebo metastatickými solidními nádory s mutací *KRAS* G12C. Primárním cílem studie bylo posouzení bezpečnosti, dále byla hodnocena farmakokinetika, protinádorová aktivita a biomarkery odpovědi a rezistence. Celkem bylo zařazeno 137 pacientů (60 pacientů s NSCLC, 55 s CRC a 22 s jinými solidními tumory). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky charakteru dose-limiting toxicity (DLT) nebo úmrtí související s léčbou. Nežádoucí účinky související s léčbou se vyskytly u 127 pacientů (93 %), účinky 3. stupně se vyskytly u 15 pacientů (11 %) a 4. stupně u 1 pacienta (1 %). Nežádoucí účinky související s léčbou vedly ke snížení dávky u 19 pacientů (14 %) a k přerušení léčby u 4 pacientů (3 %). Mezi pacienty s NSCLC byla odpověď pozorována u 53,4 % pacientů (95% CI 39,9–66,7) a medián přežití bez progresu byl 13,1 měsíce (95% CI 8,8 až nelze odhadnout). Mezi pacienty s CRC byla potvrzená odpověď pozorována u 29,1 % pacientů (95% CI 17,6–42,9) a medián přežití bez progresu byl 5,6 měsíce (95% CI 4,1–8,2). Odpovědi byly také pozorovány u pacientů s jinými solidními nádory (36 %). Sériové hodnocení cirkulující nádorové DNA ukázalo pokles frekvence variant alely *KRAS* G12C spojený s odpovědí a byly identifikované genomové změny, které by mohly být spojeny rezistencí vůči divarasisibu. Autoři hodnotí studii jako pozitivní a iniciální výsledky bezpečnosti a účinnosti divarasisibu naznačují, že tento nový *KRAS* G12C inhibitor by se mohl stát další léčebnou možností pro pacienty se solidními nádory s mutací *KRAS* G12C. Bezpečnostní profil umožňuje potenciální kombinaci s jinými léky a již probíhají studie atezolizumabem, pembrolizumabem, cetuximabem, bevacizumabem, erlotinibem a inavosilibem.

## Neoadjuvant immune checkpoint inhibitor therapy for localized deficient mismatch repair colorectal cancer. A review

Emiloju OE, Sinicrope FA

*JAMA Oncol* 2023; [in print]. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3323.



Kolorektální karcinomy (CRC) s poruchou opravy chybného párování DNA (mismatch repair – MMR) tvoří přibližně 15 % všech CRC. MMR deficienci častěji nacházíme u časných nádorů než u metastatických. Deficience MMR je významný prediktivní biomarker spojený s odpovědí na léčbu checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitors – ICI) u solidních nádorů, vč. CRC. Výrazná účinnost ICI u metastatického CRC vedla ke snaze o zhodnocení efektu ICI i v neoadjuvantní a adjuvantní léčbě lokalizovaného onemocnění. Tento efekt již prokázalo několik menších studií fáze II jak u nádorů rekta tak i kolon. Tyto výsledky se snaží shrnout přehledový článek v *JAMA Oncology*. Byly analyzovány výsledky 7 prospektivních studií s celkovým počtem 222 pacientů a dále retrospektivní studie s 125 pacienty. Autoři uvádí že, prospektivní studie fáze 2 u omezeného počtu pacientů s lokalizovaným dMMR CRC prokázaly vysokou míru kompletní klinické a patologické odpovědi (60–100 %) na neoadjuvantní ICI. Ve všech studiích byla zjištěna nízká míra nežádoucích účinků 3. nebo vyššího stupně souvisejících s ICI. Vzhledem k relativně nízkému mediánu sledování 12–25 měsíců v těchto studiích je ale zapotřebí delšího sledování, aby se zhodnotila dlouhodobost odpovědi a aby se zjistilo, zda u pacientů podstupujících neoperační léčbu (orgán záchovný přístup) nebudou dosažené horší výsledky onkologické léčby než u pacientů, kteří podstoupili resekční výkon. Neoadjuvantní terapie ICI je zvláště atraktivní pro pacienty s karcinomem rekta vzhledem k významné morbiditě, která doprovází ozáření pánve a totální mezorektální excizi. Probíhající a plánované prospektivní studie fáze II poskytnou další data v důležitých otázkách, vč. optimální doby trvání neoadjuvantní

léčby, zda volit monoterapii nebo kombinovanou imunoterapii a zda je zapotřebí následná adjuvantní léčba. Neoadjuvantní terapie ICI u lokalizovaného dMMR CRC může představovat potenciální změnu léčebného paradigmatu s možností neoperačního přístupu.

### CDK4/6 inhibitors versus weekly paclitaxel for treatment of ER+/HER2–advanced breast cancer with impending or established visceral crisis

Behrouzi R, Armstrong AC, Howell SJ

*Breast Cancer Res Treat* 2023; 202(1): 83–95. doi: 10.1007/s10549-023-07035-6.



U pacientek s metastatickým hormonálně senzitivním (HR+) HER2 negativním (HER2–) karcinomem prsu se doporučuje zahájení 1. linie léčby pomocí hormonoterapie v kombinaci s inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK). Jedinou výjimkou je viscerální krize (VK) nebo hrozící viscerální krize (HVK), což je stav, který je definovaný jako závažná orgánová dysfunkce spojená se symptomy a laboratorními hodnotami s rapidní progresí onemocnění. Postihuje přibližně 10–15 % pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených 1. linií a má velice špatnou prognózu. Doporučené léčebné postupy uvádí jako vhodný postup zahájení léčby chemoterapií i v případě HR+ onemocnění. Nicméně bylo provedeno jen velice málo studií, které se zaměřily na tuto závažnou klinickou situaci, a proto toto doporučení není tak jednoznačné. Právě na to se zaměřili britští autoři v této retrospektivní klinické studii, ve které srovnávali výsledky léčby u pacientek s HR+ HER2– karcinomem prsu léčených CDK4/6 inhibitory nebo týdenním paklitaxelem. Retrospektivně z nemocničních záznamů byly identifikovány pacientky, které byly léčeny 1. linií v letech 2017–2021. Celkem 27 z 396 (6,8 %) pacientek léčených inhibitory CDK 4/6 a 32 z 86 (37,2 %) léčených paklitaxelem mělo VK nebo HVK. Medián doby do selhání léčby (time to treatment failure – TTF), přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) byly významně delší ve skupině inhibitory CDK 4/6 ve srovnání s paklitaxelem: TTF 17,3 vs. 3,5 měsíce (HR 0,33; 95% CI 0,17–0,61; p = 0,0002), PFS 17,8 vs. 4,5 měsíce (HR 0,38; 95% CI 0,21–0,67; p = 0,002), OS 24,6 vs. 6,7 měsíce (HR 0,37; 95% CI 0,20–0,68; p = 0,002). Medián doby do prvního zlepšení VK/HVK byl podobný u pacientek užívajících inhibitory CDK 4/6 ve srovnání s paklitaxelem (3,9 vs. 3,6 týdne; p = 0,773). Kontrola onemocnění po 4 měsících se významně nelišila (77,8 vs. 59,4 %; p = 0,168). V multivariální analýze byla léčba inhibitory CDK 4/6 nezávisle spojena s delším PFS ve srovnání s paklitaxelem (HR 0,31; 95% CI 0,12–0,78; p = 0,015). Je potřeba uvést, že zastoupení pacientek v jednotlivých kohortách se částečně lišilo, v rameni s paklitaxelem bylo více pacientek s VK než HVK (75 vs. 25 %) než v rameni s CDK4/6 inhibitory (41 vs. 59 %), dále v rameni s paklitaxelem byly pacientky s vyšší hodnotou výkonnostního stavu, hladinou AST/ALT, LDH a nižším albuminem. Autoři studie závěrem konstatují, že léčba inhibitory CDK 4/6 ve srovnání s paklitaxelem u pacientek s VK/HVK signifikantně prodloužila PFS a OS. I když na výsledky samotné měl zjevně vliv i výběr pacientek, tato studie potvrzuje efektivitu terapie inhibitory CDK 4/6 v této prognosticky špatné klinické situaci. Bude potřeba ideálně prospektivních studií s větším počtem pacientek, aby byl tento postup jednoznačně upřednostňován oproti chemoterapii.

### Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial

VanderWalde A, Bellasea SL, Kendra KL et al.

*Nat Med* 2023; 29(9): 2278–2285. doi: 10.1038/s41591-023-02498-y.



U pacientů s pokročilým maligním melanomem je zásadní otázka, jak pokračovat v léčbě, pokud dojde k selhání 1. linie léčby pomocí anti PD-1 protilátky. Proto VanderWalde et al. uskutečnili randomizovanou akademickou studii fáze II S1616, do které zařadili 92 pacientů s nádory, které byly primárně rezistentní na anti-PD-1 terapii (to znamená, že nedosáhli parciální nebo kompletní odpovědi na léčbu 1. linie nebo během adjuvantní léčby došlo k relapsu). Pacienti byli v poměru 3 : 1 rozdělení do ramene s kombinací nivolumabu (anti PD-1) a ipilimumabu (anti CTLA-4 protilátka) nebo do ramene s ipilimumabem samotným. Dávka v kombinovaném režimu byla ipilimumab 3 mg/kg a nivolumab 1 mg/kg každé 3 týdny, ipilimumab v monoterapii byl podáván v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny. Primárním cílem bylo přežití bez progresse onemocnění. Sekundárními cíli bylo zhodnocení rozdílu v infiltraci CD8 T buněk u pacientů s odpovědí a bez odpovědi na léčbu, dále celková míra odpovědi, celkové přežití a toxicita terapie. Kombinace nivolumabu a ipilimumabu vedla ke statisticky významnému zlepšení přežití bez progresse oproti ipilimumabu (poměr rizika (HR) 0,63; 90% CI 0,41–0,97; jednostranné p = 0,04). Míra objektivní odpovědi byla také ve

prospěch kombinace 28 % (90% CI 19–38 %) oproti 9 % (90% CI 2–25 %) (jednostranná hodnota  $p = 0,05$ ). Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně související s léčbou se vyskytly u 57 a 35 % pacientů, což je v souladu se známým profilem toxicity těchto režimů. Změna intratumorální infiltrace CD8 T buněk pozorovaná v této analýze nedosáhla statistické významnosti, aby podpořila formální hypotézu testovanou jako sekundární cíl. Závěrem lze říci, že primární rezistenci na terapii blokádou PD-1 lze u některých pacientů zvrátit pomocí kombinace CTLA-4 a blokády PD-1 a tato kombinace je preferovanou léčbou oproti ipilimumabu samotnému.

*Články vybral a komentoval MUDr. Peter Grell, Ph.D.  
Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno*