

Статус гена KRAS как предикторный фактор эффективности иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого

Зафирова Марина Ахилесовна

Руководитель химиотерапевтической службы ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», врач-онколог, Екатеринбург

В настоящее время стандартом первой линии терапии больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при отсутствии драйверных мутаций являются режимы химиотерапии на основе препаратов платины в сочетании с иммунотерапией, которые позволили достичь улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с ранее существующими стандартами лечения. При этом данные показатели достигаются не во всех группах пациентов. В настоящее время к предикторам ответа на терапию ингибиторами PD-L1 относятся: высокий уровень экспрессии PD-L1, высокая мутационная нагрузка, длительный стаж курения, выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли с преобладанием CD-8 Т-лимфоцитов. Также активно обсуждается еще один маркер – мутации в гене KRAS [1].

Молекулярно-генетическое обоснование уровня ответа на терапию ингибиторами контрольных точек (ICB)

Пациенты с НМРЛ, имеющие таргетные изменения онкогенов, обычно получают ограниченную пользу от ICB, что объясняется низкой мутационной нагрузкой опухоли (ТМБ) и/или уровнем экспрессии PD-L1.

Был проведен ряд исследований, направленных на оценку связи онкогенных изменений с экспрессией PD-L1 и ТМБ. По результатам одного из них было продемонстрировано, что высокий уровень экспрессии PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$) составил 19-20% в опухолях с мутациями в генах EGFR (классическими и в 20 экзоне) и HER2 и 34-55% в опухолях с транслокациями ALK, ROS1, RET и мутациями BRAF V600E или MET. По сравнению с опухолями с мутацией KRAS, группа BRAF non-V600E имела более высокую ТМБ (9,6 против 7,8 мутаций KRAS/Мб; $p=0,003$), тогда как все другие группы онкогенов более низкую ТМБ ($p<0,001$).

Корреляция между драйверными онкогенами и ТМБ, выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и клиническими результатами терапии ICB представлены на рисунке 1. Размеры точек пропорциональны размеру выборки [2].

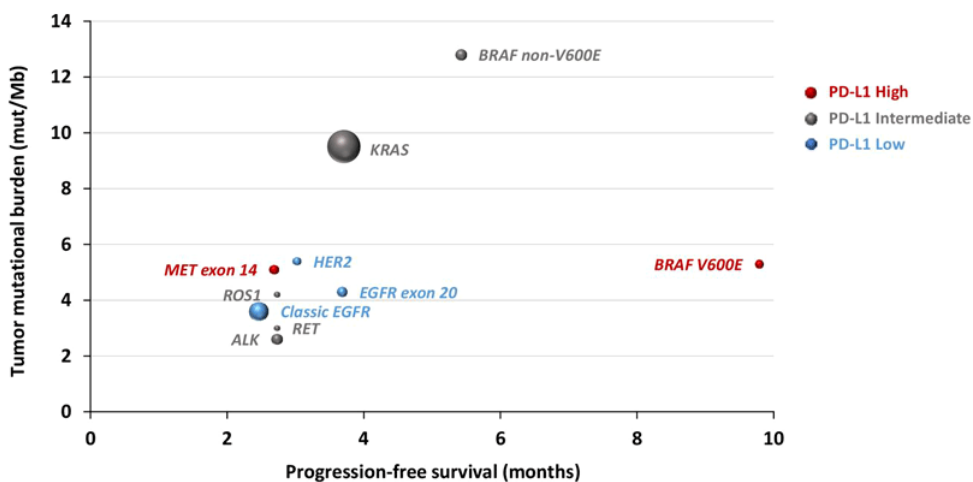


Рисунок 1

В клетках с мутацией KRAS было отмечено снижение экспрессии главного класса гистосовместимости I, повышение экспрессии PD-L1 и стимуляция популяции иммуносупрессивных иммунных клеток в микроокружении опухоли (TME) посредством увеличения количества супрессорных клеток миелоидного происхождения [3,4].

Значение ко-мутаций

Растущие данные свидетельствуют о том, что НМРЛ с мутациями KRAS часто может иметь генетическую гетерогенность [10]. Ко-мутации встречаются в генах TP53 (39-42%), STK11 (20-29%), KEAP1 (13-27%), ATM (13%), MET (15,4%) и ERBB2 (13,8%), обнаруженные исключительно в опухолях с мутацией KRAS G12C [5,6].

По данным Arede JV et al., мутации KRAS G12D были достоверно связаны с низким уровнем показателя общей выживаемости (ОВ), как и сопутствующие мутации STK11, которые коррелируют с повышенным количеством нейтрофилов, сниженной экспрессией PD-L1 и подавлением инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) в доклинических моделях.

Ко-мутации KRAS и TP53 коррелируют с повышенной экспрессией мРНК и белка PD-L1. И наоборот, опухоли, содержащие одновременные мутации KRAS и STK11, связаны с иммуносупрессивным микроокружением. Результаты подтверждают связь ко-мутаций TP53 не только с положительной экспрессией, но и с высокими уровнями экспрессии PD-L1, которые являются клинически значимыми. Кроме того, мутация KRAS G12C связана с гиперэкспрессией PD-L1, хотя и с невысокими уровнями (<0%), а значит опухоли, несущие мутации TP53 и KRAS G12C, предиктивно более чувствительны к иммунотерапии [6].

Оценка эффективности иммунотерапии в зависимости от статуса KRAS

Как показывают данные клинических исследований, молекулярно-генетический профиль опухоли имеет важное значение как предиктивный маркер эффективности иммунотерапии. Так, при наличии драйверных мутаций (EGFR (в т.ч. в 20 экзоне), HER2, ALK/ROS1/RET/NTRK), даже в случае высокого уровня экспрессии PD-L1, иммунотерапия не демонстрирует достаточной эффективности [7,8].

Мутация KRAS G12C ассоциирована с курением и высокой мутационной нагрузкой, что делает опухоли курильщиков более иммуногенными и потенциально более чувствительными к иммунотерапии, то есть пациенты с мутацией KRAS G12C могут стать кандидатами на ее успешное применение [7,8].

Одним из первых исследований с подгрупповым анализом эффективности иммунотерапии в зависимости от мутаций KRAS стало исследование III фазы IMpower150. Было проведено сравнение режимов иммунохимиотерапии с добавлением бевацизумаба или без него (атезолизумаб ± бевацизумаб/карбоплатин/паклитаксел – ABCP и ACP) против режима бевацизумаб/карбоплатин/паклитаксел (BCP) у пациентов с НМРЛ.

По данным исследования IMpower150, большая эффективность в группах с атезолизумабом по сравнению с группой BCP наблюдалась у пациентов с мутациями в гене KRAS (mKRAS). Медиана ОВ составила 19,8 мес. в группе ABCP, 11,7 мес. в группе ACP и 9,9 мес. в группе BCP, а медиана ВБП – 8,1, 4,8 и 5,8 мес. соответственно (рис.2) [9].

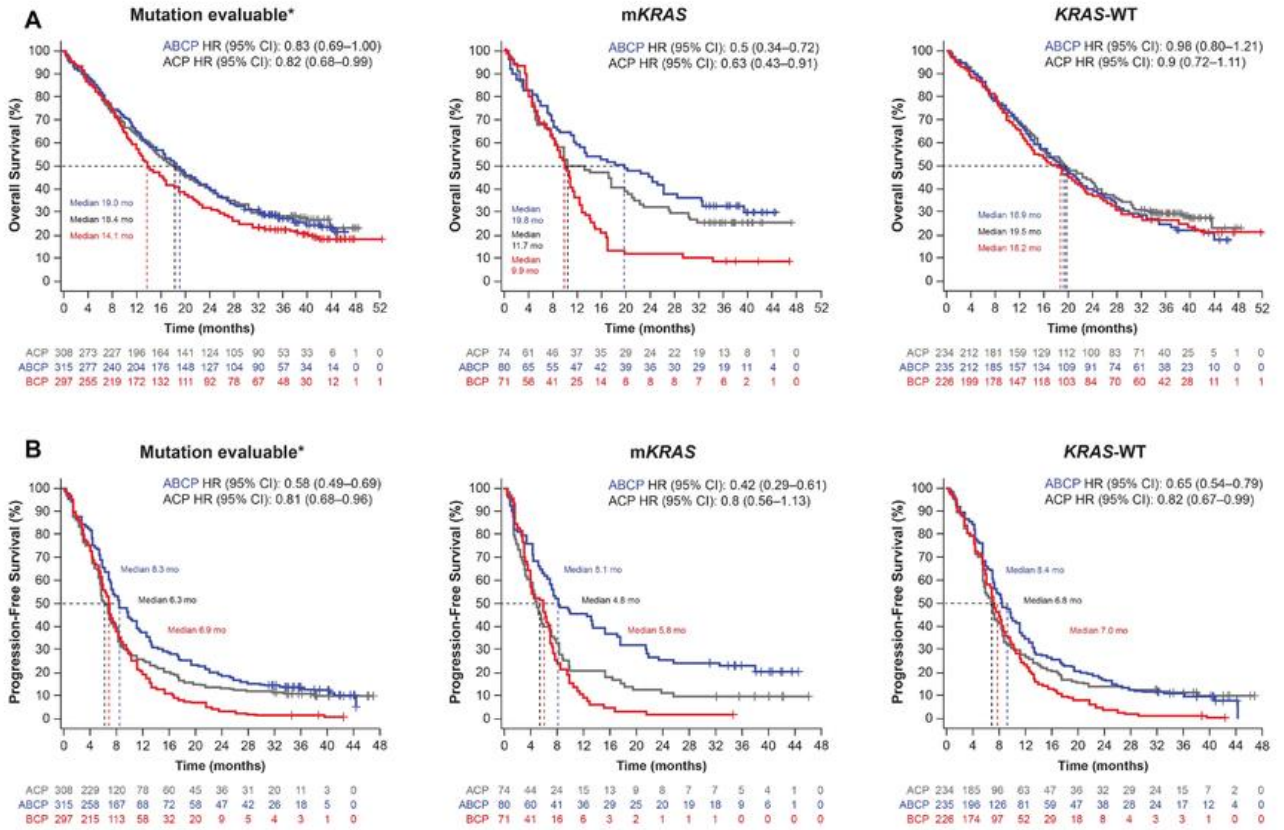


Рисунок 2

У пациентов с отсутствием мутаций в гене KRAS (wtKRAS) медиана ОВ составила 18,9 мес. в группе ABCP, 19,5 мес. в группе ACP и 18,2 мес. в группе BCP. Пациенты с wtKRAS не продемонстрировали явного улучшения показателей ОВ при добавлении атезолизумаба. В популяции wtKRAS медиана ВБП была выше в группе ABCP и составила 8,4 мес. (HR 0,65; 95% ДИ 0,54-0,79), по сравнению с 6,8 мес. в группе ACP (HR 0,82; 95% ДИ 0,67-0,99) и 7,0 мес. в группе BCP [9].

В анализе IMpower150 было показано, что STK11 является основным фактором первичной резистентности к блокаде контрольных точек PD-1/PD-L1 у пациентов с mKRAS. Медиана ОВ у пациентов с мутациями KRAS, STK11 и/или KEAP1, в группах ABCP и ACP составила 11,1 мес. по сравнению с 8,67 мес. в группе BCP (HR для смерти 0,50); ВБП в двух группах составила 6 и 3,35 мес. соответственно (рис.3) [9].

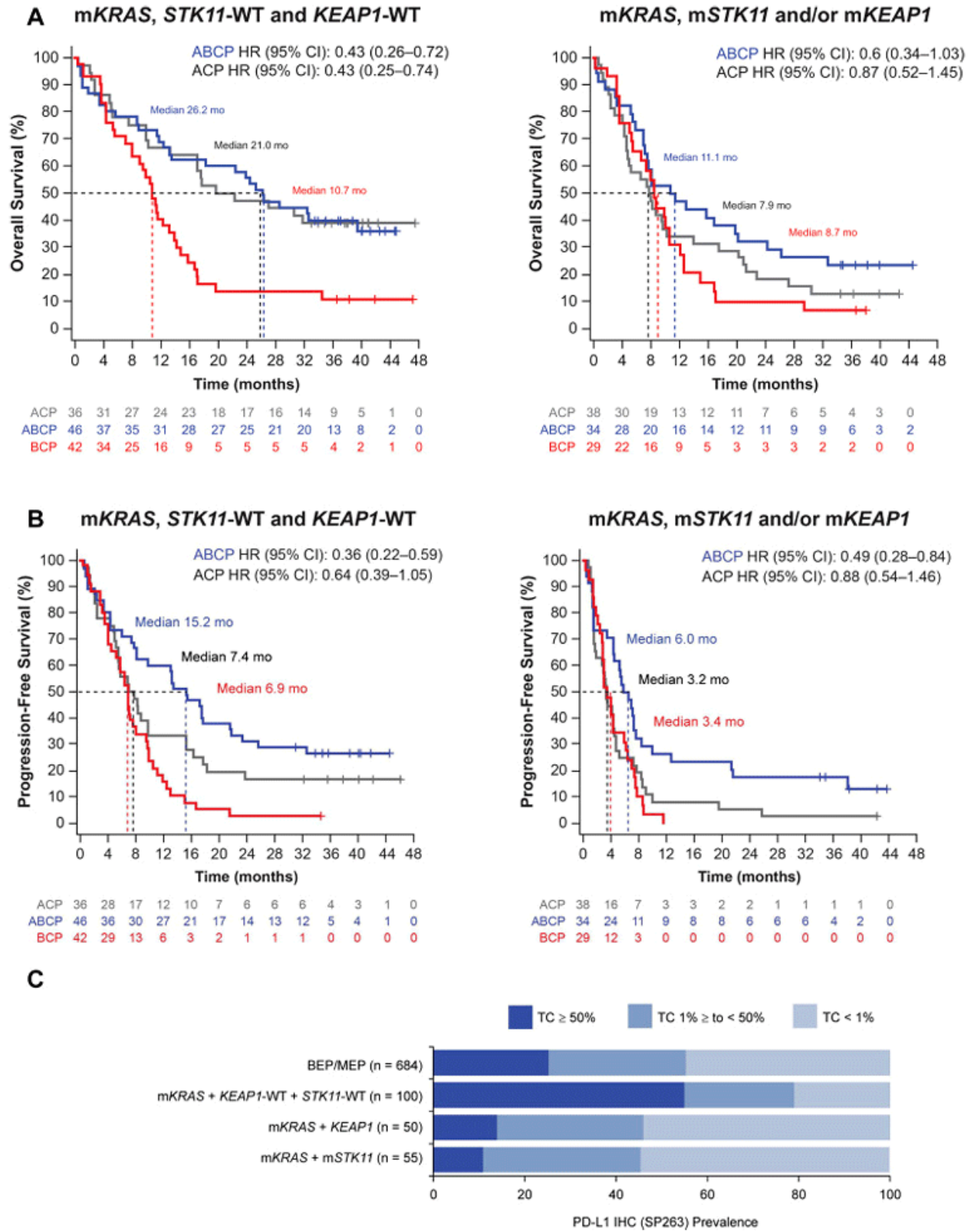


Рисунок 3

У пациентов с опухолями с мутацией TP53 улучшение медианы ОВ наблюдалось в группах атезолизумаба: как в группе ABCP – 18,9 мес. (HR 0,72; 95% CI 0,54-0,95), так и в группе ACP –

14,3 мес. (HR 0,91; 95% CI 0,69-1,20), по сравнению с ВСП – 11,2 мес. Аналогичная тенденция в ВБП наблюдалась во всех подгруппах mKRAS, при этом группа ABCP продемонстрировала самую длительную ВБП (рис.4) [9].

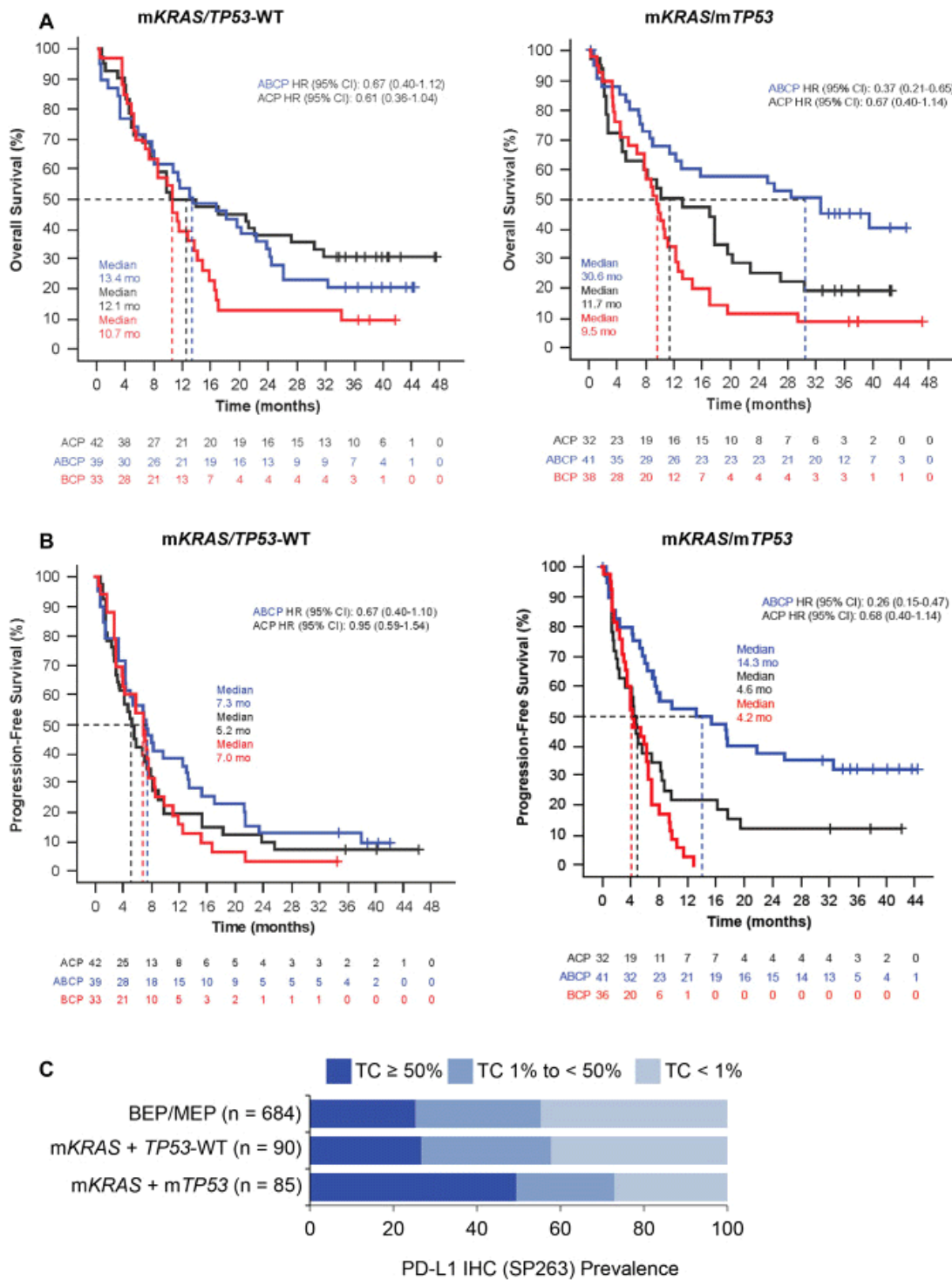


Рисунок 4

В подгрупповом анализе исследования CheckMate-057 (ниволумаб vs доцетаксел у предлеченных пациентов с аденокарциномой) было показано преимущество от применения ниволумаба в группе mKRAS пациентов [10].

Исследование KEYNOTE-042 показало, что медиана ОБ в когорте с мутацией KRAS составила 28 мес. при применении пембролизумаба против 11 мес. при использовании химиотерапии. В когорте без мутаций KRAS медианная ОБ составляла 15 мес. против 12 мес. при использовании пембролизумаба и химиотерапии соответственно [11].

Данные проведенного Thierry Landre метаанализа, включающего 3 исследования первой линии (IMpower-150, Keynote-189 и Keynote-042) и 3 исследования второй линии (Oak, Poplar и CheckMate-057), 1313 пациентов с НМРЛ (386 опухолей с mKRAS и 927 опухолей с wKRAS), свидетельствуют о том, что для НМРЛ с mKRAS применение анти-PD-(L)1 терапии в комбинации с химиотерапией или без нее привело к значительному улучшению показателей ОБ (HR [95% доверительный интервал] 0,59 [0,49-0,72]; $p < 0,00001$) и ВБП (0,58 [0,43-0,78]; $p = 0,0003$) по сравнению с одной только химиотерапией. ОБ улучшилась как в исследованиях первой, так и второй линии. Общая выживаемость у пациентов с НМРЛ с mKRAS была значительно выше, чем у пациентов с опухолями с wKRAS ($p = 0,001$) [12].

В метаанализе, включившим в себя данные 5326 пациентов из 23 исследований, проведена оценка корреляции между экспрессией PD-L1 и статусом KRAS в резецированных образцах НМРЛ. Результаты исследования говорят о том, что мутации в гене KRAS чаще ассоциируются с наличием экспрессии PDL1 по сравнению с диким типом KRAS в опухоли (OR=1,87; 95% CI 1,34-2,61; $p = 0,0002$). Мутации KRAS коррелируют с воспалительным микроокружением и иммуногенностью опухоли, что приводит к лучшему ответу на ингибиторы PD-1/PD-L1, что было подтверждено клиническими данными. Дополнительным выводом стало то, что монотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 у пациентов с mKRAS может быть оптимальной схемой лечения, сочетание с доцетакселом не увеличивало противоопухолевый эффект [13].

В 2024 году представлены данные исследования, оценивающие эффективность иммуно- и химиоиммунотерапии в зависимости от линии терапии и типа KRAS мутаций. Химиоиммунотерапия 1 линии продемонстрировала лучшую ОБ у пациентов с KRAS G12C, которая составила 48,8 мес., по сравнению с пациентами с KRAS non-G12C – 24 мес. и wtKRAS – 22,5 мес. ОБ 2 линии с иммунотерапией была выше в подгруппе KRAS G12C – 12,6 мес. (95% ДИ 8,1-18,6) по сравнению с 9,4 мес. (95% ДИ 8,0-11,4) для пациентов с KRAS non-G12C и 9,6 мес. (95% ДИ 8,4-11,0) для пациентов с wtKRAS [14].

Таким образом, данные большинства исследований при НМРЛ говорят о связи mKRAS с повышенной экспрессией PD-L1 и улучшенным клиническим ответом на терапию анти-PD-1/PD-L1, то есть данная группа пациентов действительно может получить большую эффективность от лечения ингибиторами иммунных контрольных точек.

Определение мутаций в гене KRAS имеет важное клиническое значение, а именно, позволяет выявить группу пациентов с ожидаемой большей эффективностью иммунотерапии и пациентов, являющихся кандидатами на применение таргетной терапии ингибиторами KRAS G12C.

Мутации KRAS классически определяются как негативный прогностический фактор у пациентов с НМРЛ, ассоциирующийся с неблагоприятными показателями ОБ и ВБП по сравнению с

опухолями wKRAS [15]. Отсутствие таргетной терапии делает лечение пациентов с мутациями в гене KRAS областью неудовлетворенных медицинских потребностей.

На сегодняшний день в России зарегистрирован Лумикрас® – первый таргетный препарат, вызывающий специфическое необратимое ингибирование экспрессии гена KRAS с мутацией G12C, одобренный для лечения взрослых пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C при прогрессировании после как минимум одной предшествующей линии системной терапии [16]. Препарат введен в гражданский оборот и доступен для пациентов.

По данным клинических исследований, иммунотерапия продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с доцетакселом во 2 линии терапии после двухкомпонентных платиносодержащих схем, однако ее использование во 2 линии сокращается, поскольку иммунотерапия вошла в клинические рекомендации как предпочтительный вариант в первой линии для пациентов без драйверных мутаций. Соответственно идеальной тактикой ведения пациентов с НМРЛ и мутацией KRAS G12C будет назначение иммуно/химиоиммунотерапии в первой линии и таргетной терапии препаратом Лумикрас во второй линии терапии, что улучшит исходы лечения пациентов с таким тяжелым заболеванием, как НМРЛ.

Список литературы:

1. Liu C, Zheng S, et al. The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity. *Cancer Lett.* 2020; 470: 95-105. doi:10.1016/j.canlet.2019.10.027.
2. Negrao MV, Skoulidis F, Montesion M, et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2021; 9: e002891. doi: 10.1136/jitc-2021-002891.
3. Carvalho PD, Machado AL, Martins F. Targeting the tumor microenvironment: an unexplored strategy for mutant KRAS tumors. *Cancers.* 2019, 11(12): 2010. doi: 10.3390/cancers11122010.
4. Liao W, Overman MJ, Boutin AT. KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer. *Cancer Cell.* 2019; 35: 559-572.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2019.02.008.
5. Arbour KC, Jordan E, Kim HR. Effects of co-occurring genomic alterations on outcomes in patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2018; 24: 334-340.
6. Aredo JV, Padda SK, Kunder CA. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer.* 2019; 133: 144-150.
7. Sciortino C, et al. Response to immunotherapy in KRAS G12C mutated NSCLC: A single-centre retrospective observational study. *Oncotarget.* 2022; Vol. 13, P.686.
8. Jeanson A, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in KRAS-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology.* 2019; Vol. 14, №6, P.1095-1101.
9. West HJ, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. *J Immunother Cancer.* 2022 Feb; 10(2): e003027. doi: 10.1136/jitc-2021-003027.

10. Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of KRAS mutation in advanced nonsmall-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis and review. *Oncotarget*. 2017; 8(29): 48248-52. doi: 10.18632/oncotarget.17594.
11. Ternyila D. Pembrolizumab Boosts Survival in Metastatic Nonsquamous NSCLC Regardless of KRAS Mutations. *Target oncology*. 2019.
12. Landre T, Justeau G, Assié JB, Chouahnia K, Davoine C, Taleb C, Chouaïd C, Duchemann B. Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer Immunol Immunother*. 2022 Mar; 71(3): 719-726. doi: 10.1007/s00262-021-03031-1.
13. Liu C, Zheng S, Jin R, Wang X, Wang F, Zang R, Xu H, Lu Z, Huang J, Lei Y, Mao S, Wang Y, Feng X, Sun N, Wang Y, He J. The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity. *Cancer Lett*. 2020; 470: 95-105. doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.027.
14. Thomas QD, et al. Clinical characteristic and survival outcomes of patients with advanced NSCLC according to KRAS mutational status in the French real-life ESME cohort. *ESMO Open*. 2024 Jun; 9(6): 103473. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103473.
15. Spira AI, et al. *Lung Cancer*. 2021; 159: 1-9.
16. Лумикрас, общая характеристика лекарственного препарата, РУ ЛП-№(002763)-(ПГ-РУ).

На правах рекламы

При поддержке компании Амджен