- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

Recenti Prog Med 2025; 116: e81-e94

Sotorasib nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione *KRAS G12C*: dall'evidenza alla pratica clinica

LORENZO BELLUOMINI[1], SARA PILOTTO[1]

[1]Dipartimento di Ingegneria per la medicina di innovazione, Oncologia medica, Università di Verona.

Pervenuto il 15 ottobre 2025. Accettato il 29 ottobre 2025.

Riassunto. Lo scopo di questo lavoro è fornire un aggiornamento sull'impiego di sotorasib nel NSCLC avanzato con mutazione *KRAS G12C*, sintetizzando le evidenze cliniche e real-world a supporto del suo utilizzo nei pazienti pretrattati. L'analisi si concentra su efficacia, sicurezza e gestione delle principali tossicità, con particolare attenzione alla tossicità epatica. Particolare rilievo è stato dato anche al profilo di attività intracranica e all'impiego in sottogruppi speciali, inclusi pazienti fragili e con comorbilità, fornendo un quadro operativo utile alla pratica clinica quotidiana. L'obiettivo è offrire indicazioni operative basate su dati aggiornati, facilitando la personalizzazione del trattamento e il miglioramento degli esiti clinici in questa popolazione complessa.

Parole chiave. Carcinoma polmonare, mutazione *KRAS G12C*, sotorasib.

Sotorasib in non-small cell lung cancer KRAS G12C-mutated: from evidence to clinical practice.

Summary. The aim of this work is to provide an updated overview of the use of sotorasib in advanced NSCLC harboring *KRAS G12C* mutations, summarizing both clinical trial and real-world evidence supporting its use in pretreated patients. The analysis focuses on efficacy, safety, and management of key toxicities, with particular attention to hepatic adverse events. Specific emphasis is also placed on intracranial activity and the use of sotorasib in special subgroups, including frail patients and those with comorbidities, providing a practical framework for daily clinical practice. The objective is to offer evidence-based guidance to facilitate treatment personalization and improve clinical outcomes in this complex patient population.

Key words. *KRAS G12C* mutations, lung cancer, sotorasib.

Introduzione e scopo del lavoro

Questo lavoro si propone di offrire a un pubblico di specialisti oncologi un quadro aggiornato e applicativo sull'impiego di sotorasib nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer - NSCLC) con mutazione *KRAS G12C*, al fine di favorire una corretta integrazione e gestione del farmaco nel percorso terapeutico dei pazienti nella pratica clinica. Per garantire una visione quanto più completa e chiara possibile, abbiamo dapprima passato in rassegna le evidenze che descrivono l'epidemiologia e l'implicazione prognostica della mutazione *KRAS G12C* nel contesto del NSCLC. Ci siamo successivamente concentrati sul meccanismo d'azione di sotorasib e sugli studi clinici che ne hanno portato all'approvazione, includendo i relativi aggiornamenti e i successivi dati real-world, che ne supportano il posizionamento all'interno delle principali linee guida nazionali e internazionali. Nei paragrafi successivi abbiamo analizzato in modo critico le principali aree di interesse clinico legate all'impiego del farmaco. In primo luogo, abbiamo esaminato le evidenze di efficacia, confrontandole con quelle relative ad altre opzioni terapeutiche attualmente disponibili per i pazienti con mutazione *KRAS G12C*, al fine di definirne il reale impatto clinico nella pratica quotidiana. In tale contesto abbiamo inoltre affrontato i meccanismi di resistenza che limitano l'efficacia di sotorasib e analizzato le strategie emergenti volte al loro superamento. Abbiamo poi approfondito la gestibilità del trattamento, con particolare attenzione agli aspetti di aderenza, modalità di somministrazione e potenziali interazioni farmacologiche. Focus specifico è stato riservato alla gestione delle tossicità, con particolare riguardo alla tossicità epatica, in accordo con le raccomandazioni delle principali linee guida e con i dati real-world.

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule: overview

Epidemiologia e rilevanza clinica

Con oltre 2,4 milioni di nuovi casi e quasi 1,8 milioni di decessi registrati nel 2022, il carcinoma polmonare si conferma la principale causa di mortalità oncologica e una delle neoplasie più frequentemente diagnosticate[1]. In Italia, nello stesso anno, sono stati stimati 35.700 decessi per tumore del polmone, mentre nel 2023 si sono registrate 44.831 nuove diagnosi[2]. La sopravvivenza a cinque anni per carcinoma polmonare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

rimane inferiore al 20% nella maggior parte dei Paesi, con lievi variazioni in base al livello di sviluppo socio-economico[1]; in Italia, è pari al 16% negli uomini e al 23% nelle donne[2]. Il carcinoma polmonare è una malattia eterogenea, di cui circa l'85% dei casi è classificato come NSCLC. Tra i sottotipi di NSCLC, l'adenocarcinoma (ADC) rappresenta la forma più frequente, seguito dal carcinoma squamoso (SC)[3]. Negli ultimi due decenni, l'evoluzione delle strategie terapeutiche ha rivoluzionato il trattamento del NSCLC in tutti gli stadi di malattia[4]. L'immunoterapia è oggi parte integrante dello standard di cura nei pazienti privi di mutazioni driver targettabili, mentre l'identificazione di alterazioni oncogeniche ha reso possibile lo sviluppo di terapie a bersaglio molecolare, trasformando profondamente la classificazione e il trattamento del NSCLC[4]. Considerata la disponibilità di queste terapie e la loro superiorità dimostrata rispetto alla chemioterapia standard, le principali linee guida internazionali e nazionali raccomandano la classificazione del NSCLC in forme oncogene addicted e non oncogene addicted, in base alla presenza o meno di mutazioni targettabili, tra cui *KRAS G12C*[5-7].

Le mutazioni KRAS e il sottogruppo G12C

KRAS appartiene alla famiglia delle proteine GTPasi RAS, insieme ad altre due isoforme, HRAS e NRAS. Queste proteine sono proto-oncogeni che agiscono come "interruttori di segnalazione" cellulari fondamentali, capaci di integrare gli stimoli provenienti dai recettori dei fattori di crescita e di trasmetterli a diverse vie effettrici, regolando così la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza cellulare[8,9]. Mutazioni attivanti di RAS sono presenti in circa un tumore su cinque e, oltre quarant'anni fa, sono state identificate come uno dei principali driver dell'oncogenesi in numerosi tumori umani[8,9]. Tra le isoforme, KRAS è quella più frequentemente mutata nei tumori solidi (>80%)[8,9]. In condizioni fisiologiche, KRAS alterna uno stato inattivo, legato al guanosin difosfato (GDP), a uno stato attivo, in cui si lega al guanosin trifosfato (GTP) e attiva le vie di segnalazione a valle coinvolte nei processi di proliferazione e sopravvivenza cellulare[8,10]. In presenza di mutazioni attivanti, la proteina rimane bloccata nello stato attivo, con conseguente attivazione persistente e segnalazione continua a valle[11].

Le mutazioni di KRAS sono presenti in circa un terzo dei NSCLC – più frequentemente negli adenocarcinomi (circa 37%) rispetto ai carcinomi squamosi (circa 4%) – e rappresentano la più comune alterazione oncogenica nel NSCLC[11,12]. Tra queste, la mutazione *KRAS G12C*, presente in circa il 12-13% dei NSCLC, costituisce la variante più frequentemente rilevata, rappresentando circa il 40% di tutte le mutazioni di KRAS[11,12]. Pur condividendo con altre alterazioni driver, come le mutazioni comuni di EGFR o le traslocazioni di ALK, una maggiore prevalenza nell'adenocarcinoma, la mutazione *KRAS G12C* si distingue per diverse peculiarità epidemiologiche e cliniche[11]. Nel NSCLC, infatti, la mutazione *KRAS G12C* è riscontrata più frequentemente negli uomini (circa 60%), in pazienti anziani (età mediana 65-70 anni) e in fumatori attivi o pregressi, che rappresentano circa l'80% dei casi[10,13]. La prevalenza risulta inoltre più elevata nella popolazione caucasica rispetto a quella asiatica (12-13% vs 4-5% di tutte le mutazioni di KRAS nel NSCLC)[10]. Dal punto di vista prognostico, la presenza della mutazione *KRAS G12C* non sembra associarsi a differenze significative rispetto alla popolazione wild-type, ma è correlata a una sopravvivenza globale inferiore rispetto ai pazienti portatori di altre alterazioni oncogeniche driver[14].

I NSCLC caratterizzati da mutazioni di KRAS, essendo generalmente correlati all'abitudine tabagica, presentano un elevato carico mutazionale tumorale (tumor mutation burden - TMB), e un'elevata espressione di PD-L1[15-17]. Sono inoltre caratterizzati da un'elevata frequenza di co-mutazioni, con alterazioni genomiche *loss-of-function* nei geni oncosoppressori TP53, KEAP1 e STK11, rilevate rispettivamente nel 17-50%, 6-23% e 10-28% dei pazienti con NSCLC KRAS-mutato, che tuttavia possono mostrare prevalenze diverse a seconda delle specifiche mutazioni di KRAS[10]. La presenza di tali co-mutazioni può influenzare il pathway oncogenico e la composizione del microambiente tumorale influenzando la risposta ai trattamenti oncologici[12].

Infatti, sebbene svariate evidenze dimostrino che la presenza della mutazione di *KRAS G12C*, a differenza di altre mutazioni di KRAS, non impatta negativamente sulla risposta agli anti-PD-(L)1 in monoterapia o in combinazione con chemioterapia[12,18,19], la presenza di specifiche co-mutazioni sembra influenzare gli outcome in pazienti trattati con immunoterapia[12,18,19]. Co-mutazioni di STK11 e KEAP1 sembrano avere un impatto predittivo negativo sulla risposta all'immunoterapia con anti-PD-(L)1 nei pazienti KRAS mutati, sia in monoterapia sia in combinazione con chemioterapia[20,21]. Come riportato da Skoulidis et al., nei pazienti con mutazioni di STK11 e/o KEAP1 l'aggiunta di un inibitore di PD-L1 alla chemioterapia non migliora gli outcome clinici; al contrario, la doppia inibizione del checkpoint immunitario con l'associazione di un inibitore di CTLA-4 ha mostrato un beneficio clinico significativo[22]. Attualmente è in corso lo studio di fase III TRITON per valutarne l'efficacia nei pazienti con NSCLC metastatico non squamoso con mutazioni di KRAS e/o STK11 e/o KEAP1[23]. Co-mutazioni di TP53 invece sembrano avere un effetto predittivo negativo nei pazienti trattati con chemioterapia[24] mentre sembrano associate a un elevato TMB

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

e a un'elevata espressione di PD-L1, determinando un notevole beneficio clinico in risposta agli inibitori di PD-(L)1[25,26].

Meccanismo d'azione di sotorasib

Fino a pochi anni fa, l'algoritmo terapeutico del NSCLC con mutazione di KRAS era sovrapponibile a quello dei tumori non oncogene-addicted. Sebbene KRAS sia stato il primo oncogene a essere identificato, per lungo tempo tutti i tentativi di sviluppare strategie terapeutiche efficaci dirette contro tale mutazione si sono rivelati infruttuosi. Il targeting di KRAS come GTPasi risulta infatti complesso per diverse ragioni: la proteina presenta un'elevata affinità di legame per GTP e GDP (nell'ordine dei picomoli), mentre le loro concentrazioni intracellulari sono molto più elevate (micromolari). Inoltre, l'assenza di tasche di legame profonde limita la possibilità di individuare siti conformazionalmente regolabili per un'inibizione efficace[8,27]. Anche i tentativi di targeting indiretto si erano rivelati inefficaci, a causa di feedback compensatori, interazioni tra pathway e tossicità da inibizione del KRAS wild-type[8]. Nell'oncoproteina *KRAS G12C*, una mutazione puntiforme al codone 12 comporta la sostituzione della glicina con la cisteina[28], creando un ingombro sterico che impedisce il legame con le GTPase-activating proteins (GAP), le proteine che guidano l'idrolisi del GTP in GDP, e favorendo così l'attivazione costitutiva di KRAS[29]. A differenza di altre mutazioni di KRAS, la cisteina è altamente reattiva e adatta per legami covalenti. Inoltre, *KRAS G12C* mantiene l'attività intrinseca della GTPasi e presenta un tasso di idrolisi da GTP a GDP più elevato rispetto ad altre mutazioni[27].

Grazie a studi cristallografici condotti da Ostrem et al. nel 2013, è stata identificata una tasca allosterica situata dietro la regione switch II di KRAS, accessibile quando la proteina è nello stato inattivo legato a GDP (KRAS-OFF)[30]. Il legame irreversibile di piccole molecole alla cisteina mutante presente in questa tasca induce un cambiamento strutturale della proteina, alterandone la preferenza nucleotidica a favore del GDP rispetto al GTP e riducendo la segnalazione mediata da K-R[30-32]. Queste evidenze hanno aperto la strada allo sviluppo di inibitori specifici di *KRAS G12C*, introdotti successivamente nella pratica clinica. Sulla base dei risultati dello studio CodeBreaK 100[33], la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato a maggio 2021 sotorasib (AMG-510) per il trattamento di pazienti con NSCLC avanzato con mutazione *KRAS G12C*, in progressione dopo almeno una precedente linea di terapia sistemica[34]. Con la stessa indicazione, l'FDA ha approvato adagrasib a dicembre 2022[34]. Entrambi i farmaci sono stati approvati con indicazione analoga anche dall'Agenzia europea del farmaco (European Medicines Agency - EMA), rispettivamente a gennaio 2022 per sotorasib e a gennaio 2024 per adagrasib[35,36].

Sia sotorasib che adagrasib sono farmaci orali che bloccano *KRAS G12C* nella sua forma inattiva legata al GDP (inibitori OFF), inibendo irreversibilmente la proteina mediante legame covalente alla cisteina nella regione di switch II, presente quando *KRAS G12C* è legata al GDP[8]. Attualmente, entrambi gli inibitori sono utilizzabili in pratica clinica in Italia e rimborsati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC con mutazione di *KRAS G12* in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino al dosaggio di 960 mg al giorno[37]. Rispetto ai primi inibitori di *KRAS G12C* descritti in letteratura[30], l'efficacia e la selettività di sotorasib sono state migliorate grazie all'ottimizzazione di nuove interazioni con una tasca superficiale della proteina fino ad allora non sfruttata[38]. A livello preclinico, sotorasib ha mostrato un'inibizione selettiva di *KRAS G12C*, senza interessare le proteine wild-type, con minima attività off-target[38]. Nei modelli murini, il trattamento ha indotto regressione tumorale completa e duratura, prolungando la sopravvivenza e favorendo un microambiente tumorale infiammato[38]. Inoltre, sotorasib blocca quasi completamente la fosforilazione di ERK, un effettore chiave a valle di KRAS, contribuendo alla regressione dei tumori *KRAS G12C*[38].

Focus 1: efficacia

Trial clinici

Il trial di fase I/II CodeBreaK 100 ha valutato sotorasib in pazienti affetti da NSCLC e carcinoma del colon-retto con mutazione *KRAS G12C*[39]. La fase II dello studio, su cui si basa l'approvazione accelerata della FDA, ha arruolato 126 pazienti con NSCLC avanzato trattati con sotorasib 960 mg/die dopo progressione a immunoterapia e/o chemio a base di platino[33]. Sotorasib ha mostrato un beneficio clinico duraturo, con un tasso di risposte obiettive (ORR) del 37,1%, durata mediana della risposta (mDOR) di 11,1 mesi, controllo di malattia (DCR) dell'80,6%, sopravvivenza libera da progressione (mPFS) mediana di 6,8 mesi (IC 95%, 5,1-8,2) e sopravvivenza globale (mOS) mediana di 12,5 mesi (IC 95%, 10,0 - non valutabile)[33]. Eventi avversi correlati al trattamento (treatment-related adverse event - TRAE) di grado ≥3 si sono verificati nel 20,6% dei pazienti, prevalentemente aumento degli enzimi epatici e dalla diarrea[33]. Un follow-up a due anni ha confermato la persistenza dell'efficacia del trattamento nel tempo e la sua tollerabilità, includendo i 126 pazienti della fase II e i 48 arruolati nella fase I[40]. Inoltre, il 23% dei pazienti ha ottenuto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

un beneficio clinico a lungo termine, con una PFS ≥12 mesi[40]. Nel trial randomizzato multicentrico di fase III CodeBreaK 200, che ha confrontato sotorasib in monoterapia con il docetaxel, sono stati arruolati 345 pazienti con NSCLC *KRAS G12C* mutato in stadio avanzato dopo progressione a una chemioterapia combinata a base di platino e un inibitore del checkpoint immunitario (somministrati in combinazione o in sequenza, salvo controindicazioni)[41]. Centosettantuno pazienti sono stati randomizzati al braccio sperimentale con sotorasib a 960 mg/die (di cui 169 hanno ricevuto almeno una dose di trattamento), mentre 174 al trattamento standard con docetaxel alla dose di 75 mg/m^2 ogni 21 giorni (di cui 151 hanno ricevuto almeno una dose di trattamento)[41]. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, dimostrando un aumento statisticamente significativo in PFS con sotorasib rispetto a docetaxel (5,6 mesi [IC 95%, 4,3-7,8] vs 4,5 mesi [IC 95%, 3,0-5,7]; hazard ratio (HR) 0,66 [0,51-0,86]; p=0,0017)[41]. Sotorasib si è dimostrato superiore a docetaxel anche in termini di ORR (28,1% [IC 95%, 21,5-35,4] vs 13,2% [8,6-19,2]), DCR (82,5% [75,9-87,8] vs 60,3% [52,7-67,7]) e (DOR (8,6 mesi [7,1-18,0] vs 6,8 mesi [4,3-8,3])[41]. Il beneficio in termini di ORR e PFS è risultato inoltre costante in tutti i sottogruppi predefiniti, indipendentemente da caratteristiche demografiche, stato funzionale ECOG, linee terapeutiche precedenti, livelli di espressione di PD-L1 e coinvolgimento del sistema nervoso centrale al basale[41]. Non è stata invece riscontrata una superiorità del farmaco sperimentale in termini di OS, HR 1,01 (IC 95%: 0,77-1,33), mOS 10,6 mesi (IC 95%: 8,9-14,0) nel gruppo trattato con sotorasib e di 11,3 mesi (IC 95%: 9,0-14,9) nel gruppo trattato con docetaxel. Tuttavia non è possibile trarre conclusioni riguardo alla OS in base a tali risultati; lo studio, infatti, non era sufficientemente potenziato per rilevare una differenza significativa in termini di OS e permetteva il cross-over (con un 34% di pazienti nel braccio del docetaxel che ha ricevuto un successivo trattamento con inibitori di *KRAS G12C*, sia all'interno che all'esterno dello studio). Inoltre, il 13% di pazienti randomizzati al trattamento con docetaxel ma non l'hanno successivamente ricevuto[41]. Sotorasib si è dimostrato inoltre superiore al docetaxel sia in termini di profilo di sicurezza sia nella valutazione della qualità di vita e del burden sintomatologico[41].

Esperienze real-world

Esperienze in ambito real-world hanno confermato l'efficacia di sotorasib in pazienti affetti da NSCLC con mutazione *KRAS G12C*, inclusi soggetti meno selezionati rispetto a quelli arruolati negli studi clinici registrativi. In 105 pazienti trattati in tre centri statunitensi, la real-world progression-free survival (rwPFS) mediana è risultata di 5,3 mesi (IC 95%: 3,6-6,6) e la mOS di 12,6 mesi (IC 95%: 8,3 - non valutabile [NA]); la real-world response rate (rwRR) e la real-world disease control rate (rwDCR) sono state rispettivamente del 28% e del 74%[42]. In Germania, nel Compassionate Use Program (CUP), che ha incluso 163 pazienti, la ORR è risultata del 38,7% con una durata mediana della risposta (mDOR) di 7,9 mesi (IC 95%: 4,9-10,8), una mOS di 9,8 mesi (IC 95%: 6,5 - non raggiunta) e una rwPFS mediana di 4,8 mesi (IC 95%: 3,9-5,9)[43]. In Italia, 196 pazienti trattati nell'ambito del programma di Expanded Access/Compassionate Use (EAP/CUP) hanno mostrato una ORR del 26% e una DCR del 56,6%. La mDOR, la mPFS e la mOS sono risultate rispettivamente di 5,7 mesi (IC 95%: 4,4-7,0), 5,8 mesi (IC 95%: 5,0-6,5) e 8,2 mesi (IC 95%: 6,3-9,9)[44]. Un'analisi retrospettiva condotta su 128 pazienti trattati attraverso il sistema sanitario dei Veterans Health Administration ha riportato una ORR del 34%, una mDOR di 4 mesi e una DCR del 71%. La mPFS e la mOS sono risultate rispettivamente di 6 mesi (IC 95%: 4,3-8,1) e 12 mesi (IC 95%: 10,2-16,5)[45]. Infine, in uno studio multicentrico francese, condotto su 458 pazienti trattati con sotorasib nell'ambito di un programma di accesso precoce, la rwPFS e la rwOS mediane sono risultate rispettivamente di 3,5 mesi (IC 95%: 3,1-4,2) e 8,3 mesi (IC 95%: 7,5-9,3). La rwORR e la rwDCR sono state rispettivamente del 35,5% (IC 95%: 31,1-39,9) e del 63,7% (IC 95%: 59,2-68,1)[46]. In tutte queste esperienze, sotorasib ha inoltre confermato un favorevole profilo di tollerabilità[42-44,46].

Esperienze casi clinici

L'evidenza dell'efficacia di sotorasib nella real life è esplicitata anche in una serie di casi clinici riguardanti pazienti con NSCLC e mutazione di *KRAS G12C* in stadio avanzato, trattati con sotorasib in linee successive alla prima[47]. Due casi in particolare evidenziano la possibilità di ottenere lunghi intervalli liberi da progressione grazie al trattamento con sotorasib. In una paziente di 76 anni con ADC avanzato e PD-L1 80%, sotorasib è stato avviato in seconda linea dopo progressione a pembrolizumab sospeso per artrite G3. A 4 mesi si è ottenuta una RP; una successiva RT stereotassica per un'oligo-progressione polmonare ha consentito di proseguire il trattamento, in assenza di progressione sistemica per oltre 3 anni, nonostante il dosaggio fosse stato ridotto a 480 mg/die dopo 4 cicli di trattamento per un rialzo di AST e ALT G3. Una lunga PFS, superiore a 2 anni, è stata registrata anche in una paziente di 55 anni con ADC metastatico con espressione di PD-L1 del 70% e lesioni linfonodali, sottocutanee ed encefaliche precedentemente sottoposta a RT panencefalica e in cui la migliore risposta

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

all'immunoterapia in prima linea era stata la PD. Il caso di un uomo di 50 anni con carcinoma polmonare pleomorfo di alto grado con PD-L1 del 100% e importante carico metastatico extracranico, in cui era stata evidenziata marcata progressione alla prima linea con chemioterapia dopo soli due mesi, evidenzia la rapidità di risposta che permette di ottenere sotorasib in alcuni casi. Infatti il paziente ha sperimentato una risposta parziale pressoché su tutte le sedi di malattia dopo appena 10 giorni di trattamento. Nonostante ciò, purtroppo, 15 giorni dopo il paziente è deceduto per un'emorragia acuta dovuta a rottura dell'arteria polmonare sinistra, verosimilmente correlata alla rapida retrazione del tessuto tumorale. In un paziente di 80 anni con ADC, PD-L1 <1% e metastasi encefaliche e ossee precedentemente radiotrattate, l'avvio di sotorasib dopo progressione a chemio-immunoterapia, in presenza di riattivazione di psoriasi di grado 3, ha determinato una marcata RP con recupero del PS secondo ECOG da 2 a 0 già alla prima rivalutazione e una PFS di almeno sette mesi. Nonostante la tossicità immuno-correlata in corso al momento dell'avvio, il trattamento è stato ben tollerato. Il trattamento con sotorasib si è rivelato promettente anche in una paziente di 63 anni con ADC localmente avanzato, che dopo chemio-radioterapia concomitante con risposta parziale e mantenimento con durvalumab, aveva mostrato progressione di malattia dopo 3 mesi di immunoterapia. A seguito di RT stereotassica sulle lesioni encefaliche sintomatiche, l'avvio di sotorasib ha consentito di raggiungere una PFS superiore a 8 mesi.

Posizionamento nelle linee guida

Attualmente, l'approccio terapeutico di prima linea per il NSCLC con mutazione *KRAS G12C* segue l'algoritmo standard previsto per i tumori non oncogene-addicted. A partire dalla seconda linea di trattamento, l'impiego di inibitori specifici di *KRAS G12C*, quali sotorasib o adagrasib[5-7], è raccomandato dalle principali linee guida internazionali (NCCN ed ESMO). Mentre nelle linee guida nazionali più recenti (linee guida AIOM - 9 ottobre 2024) adagrasib non è citato in quanto all'epoca della stesura non aveva ancora ottenuto la rimborsabilità da parte di AIFA, e quindi sotorasib risultava essere l'opzione terapeutica di riferimento. Al proposito, le linee guida AIOM in conformità con i criteri di rimborsabilità nazionali, ne raccomandano l'impiego nei pazienti precedentemente trattati con una chemioterapia a base di platino e/o immunoterapia, in accordo con la popolazione arruolata negli studi clinici registrativi[7]. La prescrivibilità del farmaco è subordinata alla documentata presenza della mutazione *KRAS G12C*, identificata mediante test molecolari validati, eseguibili su campione operatorio, bioptico o citologico del tumore primitivo e/o delle metastasi o, in alternativa in caso di impossibilità di eseguire una biopsia tissutale oppure allorquando l'esiguità del tessuto tumorale prelevato non consenta di finalizzare una profilazione molecolare completa e adeguata, su DNA tumore circolante (biopsia liquida). Per quanto riguarda la tipologia di test, viene raccomandato in modo preferenziale l'uso del sequenziamento di nuova generazione (next generation sequencing - NGS), ormai indicato da tutte le linee guida alla diagnosi nei pazienti con NSCLC avanzato a istologia non squamosa. Considerata tuttavia la frequenza non trascurabile della mutazione *KRAS G12C* anche nei pazienti con CS e storia di fumo, le linee guida specificano che la valutazione mirata della mutazione *KRAS G12C* – insieme alla ricerca dello skipping dell'esone 14 di MET – può essere presa in considerazione anche nei pazienti con CS di età >50 anni e/o fumatori[7]. In sintesi, la valutazione, preferenzialmente mediante NGS, delle alterazioni molecolari a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di EGFR, dei riarrangiamenti di ALK, ROS1, RET e NTRK, dello skipping dell'esone 14 di MET, delle mutazioni puntiformi V600 a carico dell'esone 15 del gene *BRAF*, della mutazione G12 a carico di KRAS e la valutazione immunoistochimica (IHC) dell'espressione di PD-L1 sono necessarie per la definizione della strategia terapeutica di prima linea in tutti i pazienti con NSCLC avanzato e isotipo ADC, ma anche nei pazienti con CS di età media <50 anni e/o non fumatori. Nei pazienti con CS di età >50 anni e/o fumatori può essere presa in considerazione la valutazione mirata di specifici biomarcatori quali la mutazione *KRASp. G12C* o lo skipping dell'esone 14 di MET, unitamente all'espressione IHC di PDL1.

Impatto sull'outcome nei diversi sottogruppi

Nonostante il trattamento con sotorasib determini ORR e sopravvivenza libera da PFS superiori rispetto a docetaxel, una quota di pazienti, pur in presenza della mutazione *KRAS G12C* non risponde al trattamento o, manifesta una progressione di malattia come migliore risposta. Tale percentuale si attesta intorno al 17,5% nello studio di fase II CodeBreaK 100 e al 16% nello studio CodeBreaK 200[33,41]. Nell'analisi a due anni del trial CodeBreak 100, il 36% dei pazienti ha evidenziato resistenza primaria o progressione precoce di malattia (PFS <3 mesi)[40]. La risposta al trattamento appare inoltre correlare con la sopravvivenza. In 196 pazienti trattati nell'ambito del programma EAP/CUP in Italia, la PFS mediana è risultata pari a 15,2, 6,4 e 2,2 mesi nei pazienti che hanno ottenuto rispettivamente una risposta parziale (partial response - PR), malattia stabile (stable disease - SD) o progressione di malattia (progressive disease - PD) come migliore risposta al trattamento con sotorasib

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

(p<0,0001). Analogamente, la OS mediana non è stata raggiunta (NR) nei pazienti con PR, mentre è risultata di 8,3 mesi e 3,7 mesi nei pazienti con SD e PD, rispettivamente (p<0,0001)[44]. Risulta pertanto fondamentale identificare biomarcatori predittivi che consentano una migliore stratificazione dei pazienti, al fine di ottimizzare le strategie terapeutiche e selezionare con maggiore accuratezza i soggetti più suscettibili a beneficiare del trattamento.

Un potenziale biomarcatore predittivo di risposta a sotorasib potrebbe essere rappresentato dal DNA tumorale circolante (ctDNA). Nel trial CodeBreaK 100, infatti, livelli basali di ctDNA relativamente bassi sembrano correlare con un beneficio a lungo termine, definito come PFS ≥12 mesi[40]. In un successivo studio prospettico condotto su 66 pazienti, la presenza di ctDNA rilevabile al basale era associata a una PFS significativamente inferiore (4,6 vs 10,1 mesi; HR 2,13 [95% CI: 1,06-4,30], p=0,031) e a una OS ridotta (7,8 vs 18,9 mesi; HR 2,61 [95% CI: 1,16-5,91], p=0,017). Inoltre, la clearance precoce del ctDNA, valutata a 28 giorni dall'inizio del trattamento, risultava correlata a un miglioramento della PFS, della OS e della DCR[48].

L'espressione di PD-L1 e il TMB non sembrerebbero influenzare l'efficacia del farmaco, nella fase II dello studio CodeBreaK 100 un'analisi esplorativa mostrava che, l'espressione di PD-L1 e TMB non sembravano influenzare la risposta al sotorasib. Con un follow-up di due anni, né il TMB né l'espressione di PD-L1 sembravano incidere sulla durata del beneficio clinico; tuttavia, si osservava una tendenza non significativa verso una maggiore durata del beneficio nei pazienti con PD-L1 tumor proportion score (TPS) <1% rispetto a quelli con TPS ≥1%[33,40]. Nel CodeBreaK 200, il beneficio in termini di PFS a favore di sotorasib rispetto a docetaxel era coerente indipendentemente dai livelli di PD-L1[41]. Anche le evidenze real-world non hanno mostrato differenze significative in sopravvivenza o tassi di risposta in base a PD-L1 o TMB[42]; anzi, nella coorte di Stratmann et al. su 162 pazienti, i soggetti con PD-L1 negativa hanno mostrato tassi di risposta migliori e un minore rischio di morte a 1 anno rispetto a quelli con PD-L1 elevata[43].

Le co-mutazioni nei NSCLC *KRAS G12C* mutati influenzano il pathway oncogenico e il microambiente tumorale, e alcune di esse hanno dimostrato un forte impatto sulla risposta all'immunoterapia[12]. Nell'analisi esplorativa del trial CodeBreaK 100, la presenza di co-mutazioni in TP53 o STK11 non sembrava influenzare negativamente la risposta al farmaco[33], osservazione confermata anche da studi real-world, in cui tali mutazioni non hanno avuto impatto su rwPFS e OS[42,43]. I pazienti con co-mutazione di KEAP1, pur rispondendo a sotorasib, mostravano invece tassi di risposta inferiori rispetto ai pazienti wild-type (20% vs 44%), mentre i soggetti con mutazioni di STK11 e KEAP1 wild-type presentavano i migliori tassi di risposta (50%)[33]. Nei dati aggiornati a due anni di follow-up, la presenza di mutazioni in KEAP1 risultava associata a una maggiore probabilità di progressione precoce[40]. In coorti osservazionali KEAP1 è stata associata a inferiore rwPFS e OS e maggiore probabilità di progressione a 1 anno, mentre la sua associazione con i tassi di risposta è meno chiara[42,43]. In una coorte di 424 pazienti trattati con sotorasib o adagrasib, le co-mutazioni in KEAP1, SMARCA4 e CDKN2A sono risultate associate a PFS e OS significativamente più brevi. Complessivamente, queste co-mutazioni hanno identificato sottogruppi prognostici distinti, includendo circa il 50% dei pazienti con progressione precoce (PFS ≤3 mesi) sotto trattamento con inibitori di *KRAS G12C*[49].

Focus 2: maneggevolezza del farmaco

Profilo di sicurezza generale

I trial registrativi e i dati real-world confermano il buon profilo di sicurezza del sotorasib. Nel trial CodeBreaK fase I, che aveva come endpoint primario la sicurezza, non sono state osservate tossicità dose-limitante. TRAE si sono verificati in 73 pazienti (56,6%), di cui 15 (11,6%) hanno riportato TRAE di grado ≥3, mentre 2 pazienti hanno presentato eventi avversi gravi (serious adverse event - SAE); non sono stati osservati TRAE fatali. I TRAE di grado ≥3 più comuni includevano aumento dei livelli di ALT (4,7%), diarrea (3,9%), anemia (3,1%), aumento dei livelli di AST (2,3%), aumento della ALP (1,6%), epatite (0,8%), linfocitopenia (0,8%), aumento della GGT (0,8%) e iponatremia (0,8)[39]. L'analisi con follow-up di 2 anni dello studio CodeBreaK 100 non ha evidenziato tossicità cumulative, comparsa tardiva di eventi gravi né tossicità croniche di grado lieve o moderato[40]. Tra i 45 pazienti che hanno continuato il trattamento oltre 1 anno, 11 (24%) hanno manifestato TRAE di nuova insorgenza, nessuno di grado 4 o 5; si è verificato un solo TRAE di grado 3 di nuova insorgenza (2%; anemia emolitica), risolto in 5 giorni[40]. Un'analisi pooled pubblicata da Skoulidis et al. ha confermato il profilo di sicurezza del farmaco[50]. Sono stati inclusi 549 pazienti con NSCLC trattati con sotorasib 960 mg in monoterapia, utilizzando dati provenienti dagli studi di fase I-III. TRAE di qualsiasi grado si sono verificati in 388 (70,7%) pazienti. I più frequenti sono stati: diarrea (7,3%), nausea (14,6%), aumento dei livelli di ALT (12,4%), aumento dei livelli di AST (12,2%). TRAE di grado ≥3 si sono verificati in 147 pazienti (26,8%). I più frequenti sono stati: diarrea (grado 3, 7,3%; nessun caso di grado 4), aumento dei livelli di ALT (grado 3, 6,6%; grado 4, 0,4%) e aumento dei livelli di AST (grado 3, 4,6%;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

grado 4, 0,4%)[50]. I TRAE sono risultati per lo più facilmente gestibili. La diarrea, inclusi i casi di grado 3, è stata controllata in oltre il 90% degli episodi mediante interruzione o riduzione della dose, con o senza farmaci antidiarroici; analogamente, più del 90% degli aumenti di ALT/AST, compresi quelli di grado ≥3, è stato efficacemente gestito con interruzione o riduzione della dose, con o senza corticosteroidi[50]. Nel trial CodeBreaK 200, il profilo di sicurezza del sotorasib è risultato migliore rispetto a quello del docetaxel. Con sotorasib TRAE di grado ≥3 si sono verificati nel 33% dei pazienti, con i più comuni rappresentati da diarrea (12%), aumento di ALT (8%) e AST (5%), tutti risolti dopo riduzione o interruzione della dose. Un TRAE fatale è stato riportato in un paziente (<1%; malattia polmonare interstiziale)[41]. Con docetaxel, i TRAE di grado ≥3 si sono verificati nel 40% dei pazienti, con eventi tipici della chemioterapia, come neutropenia (12%), fatigue (6%) e neutropenia febbrile (5%). Due pazienti (1%) hanno avuto eventi fatali (ileo e insufficienza multiorgano). Le sospensioni temporanee della dose con sotorasib sono state registrate nel 36% dei casi, le riduzioni nel 15% e le interruzioni definitive nel 10%, rispetto a 15%, 27% e 11% con docetaxel[41]. Anche i dati real-life confermano il buon profilo di sicurezza del farmaco. In questi studi, sebbene vi siano alcune eccezioni[45], nonostante siano inclusi pazienti con PS secondo ECOG peggiore e vi sia una maggiore quota di pazienti anziani, spesso i TRAE G3 sono risultati meno frequenti rispetto a quelli osservati negli studi registrativi[42-44], probabilmente anche perché la raccolta degli eventi avversi negli studi real-world, per lo più retrospettivi, è meno accurata.

Tossicità rilevanti e loro gestione

Epatotossicità

L'epatotossicità costituisce invece un capitolo a parte, mostrando in alcune casistiche un'incidenza più elevata, probabilmente per il breve intervallo tra l'ultima somministrazione di immunoterapia e l'avvio del sotorasib[44,51,52]. Il meccanismo alla base di tale tossicità non è ancora completamente chiarito: il farmaco viene metabolizzato nel fegato dal citocromo P450 e i suoi metaboliti potrebbero contribuire alla tossicità epatica[52]. È stato ipotizzato che l'accumulo di tali metaboliti, in combinazione con sotorasib, possa favorire un'epatotossicità correlata al trattamento con anti-PD-(L)1[52,53]. Studi preclinici indicano inoltre che sotorasib può creare un microambiente tumorale pro-infiammatorio, con maggiore infiltrazione di linfociti T CD8+, potenzialmente implicata nello sviluppo di tossicità immuno-mediate[38]. Biopsie epatiche di pazienti con epatotossicità severa, trattati in sequenza o in combinazione con anti-PD-(L)1, hanno evidenziato infiltrati immunitari, supportando la natura immuno-mediata della tossicità[54,55].

I trial CodeBreaK 100/101 hanno riportato alti tassi di eventi avversi di grado 3-4, inclusa epatotossicità, quando sotorasib è stato somministrato insieme a pembrolizumab o atezolizumab[56]. Sia i trial clinici sia le evidenze real-world concordano nel considerare un breve intervallo tra l'ultima somministrazione di anti-PD-(L)1 e l'inizio del trattamento con sotorasib un fattore di rischio per epatotossicità grave[41,44-46,50,51]. Un'analisi *post hoc* del CodeBreaK 200 e dati pooled di Skoulidis et al. mostrano una maggiore incidenza di TRAE di grado ≥3 e di epatotossicità nei pazienti trattati con immunoterapia entro 2,6-3 mesi dall'inizio di sotorasib rispetto a chi l'aveva interrotta da più tempo[41,50]. Desai et al., in 28 pazienti precedentemente trattati con anti-PD(L)1, riportano un'incidenza di epatotossicità di grado ≥3 pari al 75% (3/4) nei pazienti trattati entro 30 giorni, al 64% (7/11) tra 31 e 90 giorni e allo 0% (0/13) nei pazienti con intervallo >90 giorni[51]. In molti casi, tuttavia, data l'aggressività della malattia, periodi di washout prolungati – soprattutto oltre i 30 giorni – risultano impraticabili. Poiché gli effetti avversi sono generalmente gestibili, risulta quindi fondamentale avviare la terapia entro i 90 giorni dall'interruzione dell'immunoterapia[57]. In uno studio prospettico real-life su 91 pazienti pubblicato da Ernst et al., la maggior parte con precedente trattamento anti-PD-(L)1, l'epatotossicità severa si è verificata nell'83% dei pazienti che hanno iniziato sotorasib entro 6 settimane dall'immunoterapia, con sospensione definitiva nel 39% dei casi; l'incidenza è stata inferiore nei pazienti con intervalli di 6-12 settimane (33%) e >12 settimane (13%)[48]. La tossicità epatica non sembrava correlare né alla dose né alla concentrazione plasmatica di sotorasib. Al contrario, nei pazienti con concentrazione minima di pembrolizumab ≥11,4 μg/mL, l'epatotossicità severa era circa 8 volte più frequente rispetto a chi aveva concentrazioni inferiori[48]. Chour et al. hanno riportato 21 pazienti trattati con sotorasib con TRAE ≥2, fornendo una guida pratica per la gestione dell'epatotossicità tramite riduzione della dose e monitoraggio[52]. In tutti i pazienti, gli autori raccomandano, al basale, la valutazione della funzionalità epatica, lo screening per infezioni da virus epatotropi e l'eliminazione di possibili cause esotossiche di danno epatico. Nei pazienti precedentemente trattati con immunoterapia, è consigliato un washout di almeno 30 giorni, estendibile fino a 6 settimane secondo i dati di Ernst et al.[48]. In questi soggetti a maggiore rischio di epatotossicità, il monitoraggio dovrebbe essere più stretto: mentre la RCP prevede controlli della funzionalità epatica trisettimanali nei primi tre mesi e mensili successivamente, può essere preferibile un controllo settimanale con esami clinici e laboratoristici nei primi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

tre mesi[52,58]. Lo sviluppo di tossicità epatica è infatti più frequente nei primi mesi di somministrazione del farmaco, con un tempo mediano che varia a seconda delle diverse casistiche ma che si aggira attorno alle 6-7 settimane[48,50,58]. Sebbene vi siano pochi dati a riguardo, l'utilizzo preventivo di steroidi non sembra ridurre il rischio di epatotossicità, su 5 pazienti che effettuavano una dose di prednisone ≥30 mg/die analizzati da Ernst et al., 3 hanno sviluppato epatotossicità severa[48]. Particolarmente cauti nell'indicazione al trattamento con sotorasib si dovrebbe inoltre essere con i pazienti con pregressa epatotossicità immuno-relata. Come evidenziato anche da Ernst et al., sebbene nel loro studio fossero inclusi solo 8 pazienti con tale caratteristica, questi presentavano un rischio significativamente maggiore di tossicità epatica severa con sotorasib rispetto a chi non aveva avuto eventi immuno-mediati (75% vs 31%, OR 6,8; IC95% 1,3-36,5, p=0,019)[48]. Nell'analisi pooled di Skoulidis et al., la maggior parte degli eventi di aumento di ALT e AST correlati a sotorasib, inclusi quelli di grado ≥3, è stata efficacemente gestita tramite interruzione temporanea o riduzione della dose, con meno del 6% dei pazienti che ha richiesto la sospensione definitiva del trattamento[50]. L'interruzione definitiva del farmaco è raccomandata, previa l'esclusione di altre cause, in caso di aumenti di AST o ALT di grado ≥3 associati a livelli di bilirubina >2 volte il limite superiore della norma (ULN) o a un INR >1,5 ULN[48,50,58]. Per rialzi di AST o ALT >3 volte il limite superiore di norma sintomatici o >5 volte il limite superiore di norma anche se asintomatici, la RCP del prodotto raccomanda la sospensione del farmaco fino a regressione a G1 e la sua reintroduzione a un livello di dose ridotto. Viene inoltre indicato di prendere in considerazione l'utilizzo di corticosterodi[58]. Nei dati riportati da Skoulidis et al., l'uso di corticosteroidi non ha evidenziato un effetto significativo sulla risoluzione delle alterazioni epatiche; tuttavia, l'analisi non era sufficientemente potente per individuare eventuali differenze legate al loro impiego[50]. Nei pazienti studiati da Ernst et al., i corticosteroidi non sembravano ridurre il rischio di recidive. La maggior parte dei pazienti nei quali i corticosteroidi sono stati mantenuti durante la reintroduzione di sotorasib ha infatti manifestato una ricaduta di epatotossicità: 3 su 4 con dosaggi <30 mg e 9 su 10 con dosaggi ≥30 mg[48]. Nello studio retrospettivo di Thummalapalli et al. su 5 pazienti con tossicità grave trattati con steroidi, 4 hanno avuto una regressione della epatotossicità a G1 o inferiore entro 12 settimane dall'inizio della terapia[42]. Considerata la sua associazione con l'epatotossicità immuno-mediata, l'impiego di corticosteroidi può essere ragionevole nei casi di epatotossicità grave. Chour et al. raccomandano, nei pazienti con epatotossicità ≥ grado 3, di escludere altre cause tramite imaging e indagini bioumorali (per virus epatotropi e autoanticorpi) e di discutere con il team epatologico l'esecuzione di una biopsia epatica, la quale può orientare la scelta del trattamento più appropriato[52].

Diarrea

La diarrea, assieme all'epatotossicità, costituisce uno dei TRAE, di qualsiasi grado e di grado ≥3, maggiormente osservati con sotorasib. Il tempo mediano dall'avvio del sotorasib e l'insorgenza della diarrea è di circa 6 settimane e la precedente immunoterapia non sembra impattare sull'incidenza degli eventi di diarrea correlati al trattamento[50]. Sospensioni del farmaco e successive riprese con un livello di riduzione di dose sono raccomandate nel caso di eventi di grado ≥3[58]. Nell'analisi pooled di Skoulidis et al. non sono stati evidenziati casi di diarrea di grado 4 o fatale, e oltre il 90% degli eventi, inclusi i casi di grado 3, sono stati gestiti efficacemente con interruzione temporanea o riduzione della dose[50]. L'uso di antidiarroici non ha impattato sul tempo della risoluzione della diarrea (per i casi di grado ≥3, mediana di 12 e 10 giorni con sospensione temporanea e riduzione della dose, rispettivamente), ma l'analisi non era disegnata per valutare l'impatto di tali farmaci[50]. L'utilizzo di antidiarroici va comunque considerato normale pratica clinica per il supporto dei pazienti che presentano tale tossicità.

ILD

La malattia polmonare interstiziale (interstitial lung disease - ILD) indotta da sotorasib, costituisce un TRAE raro. Si è verificata circa nell'1,6% dei pazienti se si considerano tutti i gradi e nello 0,9% se si considerano i gradi ≥3[50]. Tuttavia, merita una menzione a parte in quanto tale tossicità può essere potenzialmente fatale. Nel CodeBreaK 200 è infatti, a causa del decesso è stata attribuita alla progressione del NSCLC sottostante, un paziente è deceduto durante una polmonite interstiziale con il trattamento in corso[41,50]. È quindi raccomandato un attento monitoraggio di sintomi indicativi di ILD/polmonite (per es., dispnea, tosse, febbre) di nuova insorgenza o di peggioramento degli stessi. In tale evenienza il farmaco deve essere immediatamente sospeso, indipendentemente dal grado dell'evento, e interrotto definitivamente se vengono escluse altre cause[58]. Il tempo mediano al primo episodio di pneumonite/ILD è stato di 74 giorni, mentre il tempo mediano dalla comparsa alla risoluzione è stato di 42 giorni[50]. Sebbene la RCP del sotorasib indichi una precedente immunoterapia e/o radioterapia come fattore di rischio per l'insorgenza di tale TRAE, vista la rarità dell'evento, i dati in letteratura sono meno chiari rispetto a quelli sull'epatotossicità[58].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

Esperienze casi clinici

Alcuni casi clinici, riguardanti pazienti con adenocarcinoma polmonare metastatico *KRAS G12C*-mutato dopo chemio-immunoterapia in successione o in combinazione, dimostrano come le tossicità relate a sotorasib siano facilmente gestibili con terapia di supporto o con la sospensione temporanea del farmaco e successiva ripresa a dosaggio ridotto[47]. In un uomo di 65 anni trattato con sotorasib da agosto 2024 dopo progressione a chemio-immunoterapia, si è ottenuta una buona risposta e il trattamento era ancora in corso a marzo 2025. Anche la tolleranza è stata buona, senza necessità di sospensioni o modifiche della dose. Si sono presentate diarrea G2 gestita con loperamide e fermenti lattici e un'eruzione cutanea di tossicità G1-2 risoltasi con cortisonici topici e antistaminico. In un paziente di 61 anni, precedentemente trattato con immunoterapia e cisplatino-pemetrexed in sequenza, quest'ultima interrotta durante il mantenimento per tossicità renale di grado 2 e difficoltà logistiche. A progressione di malattia è stato iniziato sotorasib. La diarrea G3, insorta dopo 2 mesi, è stata ben gestita con sospensione della terapia per 7 giorni, fino a risoluzione dei sintomi e ripreso a 480 mg/die con successiva buona tollerabilità per ulteriori 4 mesi, quando la terapia era ancora in corso. Un caso di aumento delle transaminasi G3 in una paziente di 57 anni, trattata con sotorasib da ottobre 2022 dopo progressione a chemio-immunoterapia in combinazione, è stato gestito con sospensione temporanea del trattamento e successiva ripresa a 480 mg/die, e, a febbraio 2025 sotorasib è ancora in corso senza ulteriori eventi avversi. La sospensione del trattamento seguita da riduzione del dosaggio si è dimostrata efficace anche in un caso di tossicità ematologica. In una paziente di 76 anni in trattamento con sotorasib in seconda linea dopo chemio-immunoterapia, a 1 mese dall'avvio si era presentata anemia G3, gestita con trasfusione, sospensione e ripresa a 480 mg/die. Dopo quasi ulteriori 3 mesi di buona tollerabilità, un ictus ischemico e una nuova anemia G3 hanno portato a sospendere nuovamente il trattamento, pur in stabilità di malattia. Alla ripresa della paziente dall'episodio ischemico, persistendo l'anemia e comparendo ipocalcemia, ipercreatininemia e piastrinopenia G2, sotorasib rimane sospeso fino a recupero delle stesse, per circa 2 settimane e reintrodotto a 240 mg/die con successiva buona tollerabilità fino a 7 mesi totali di trattamento, quando la terapia viene interrotta per un secondo ictus con peggioramento del performance status.

Dose modification, timing, interazioni

Sotorasib è stato approvato al dosaggio di 960 mg/die. Uno studio randomizzato di fase II di confronto delle dosi, richiesto dalla FDA nell'ambito dell'approvazione accelerata, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di sotorasib somministrato una volta al giorno a 960 mg rispetto a 240 mg, evidenziando un migliore rapporto rischio/beneficio con il dosaggio più elevato. Nei 209 pazienti inclusi (105 trattati con 960 mg e 104 con 240 mg), la dose da 960 mg ha mostrato tassi numericamente superiori di ORR (32,7% vs 24,8%) e DCR (86,5% vs 81,9%), oltre a una mDOR più lunga (13,8 vs 12,5 mesi) e a una mOS maggiore (13,0 vs 11,7 mesi)[59]. Non sono emerse differenze rilevanti nella mPFS, pari a 5,4 mesi con 960 mg e 5,6 mesi con 240 mg. Sebbene alcuni eventi avversi fossero numericamente più frequenti con la dose da 960 mg, questi sono risultati generalmente gestibili mediante sospensioni temporanee e riduzioni di dose, come previsto dal foglio illustrativo[59]. Il farmaco può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo e, per la gestione dei TRAE, sono previste fino a due riduzioni di dose, rispettivamente a 480 mg/die e 240 mg/die[58]. Dati real-world indicano inoltre che la riduzione del dosaggio non sembrerebbe compromettere l'efficacia del trattamento. Nello studio retrospettivo di Stratmann et al., nei pazienti che avevano richiesto una riduzione di dose per eventi avversi non si osservava un peggioramento della sopravvivenza, che appariva anzi migliore[43]. Similmente, nello studio retrospettivo di Zhou et al., la riduzione di dose risultava associata a una mPFS (8,7 vs 4,3 mesi) e una mOS (15,8 vs 8,8 mesi) più prolungate[45]. Sebbene tali risultati, per la natura retrospettiva degli studi e la limitata numerosità dei pazienti, non consentano conclusioni definitive, suggeriscono – in linea con la buona gestibilità delle tossicità osservata nei trial e negli studi real-life – che le riduzioni di dose, in caso di TRAE, non compromettano in modo sostanziale l'efficacia del trattamento.

In relazione alle possibili interazioni, l'uso di sotorasib con farmaci che riducono l'acidità gastrica (IPP o antagonisti H2) può diminuirne l'esposizione e andrebbe evitato; se necessario, va assunto 4 ore prima o 10 ore dopo un antiacido. I forti induttori del CYP3A4 possono ridurre le concentrazioni di sotorasib, mentre sotorasib, essendo un induttore moderato del CYP3A4, può ridurre i livelli dei farmaci metabolizzati da questo enzima, che potrebbero richiedere un aumento di dose. Infine, sotorasib inibisce la P-gp e può aumentare le concentrazioni di substrati come la digossina[28].

Patient-reported outcomes e qualità di vita

La modalità di somministrazione di sotorasib, per via orale e con dose giornaliera, costituisce un vantaggio non indifferente rispetto alle terapie infusive per quanto concerne frequenza e durata degli accessi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

in ospedale nonché necessità di posizionamento di accessi venosi centrali nel caso lo si confronti con la chemioterapia.

Inoltre, nel trial CodeBreaK 200, la valutazione della qualità di vita e del burden sintomatologico, misurata tramite i questionari EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13, ha mostrato che sotorasib rispetto a docetaxel ritarda significativamente il deterioramento dello stato di salute globale, della funzione fisica e dei sintomi correlati al tumore (dispnea e tosse) mentre non sono emerse differenze rilevanti per il dolore toracico tra i due gruppi di trattamento[41]. Tali risultati trovano ulteriore conferma in un'analisi dettagliata dei patient-reported outcomes del medesimo studio[56]. I pazienti trattati con sotorasib hanno riferito un minore impatto degli effetti collaterali rispetto a docetaxel, risultando significativamente meno disturbati dal trattamento (odds ratio [OR] 5,7)[56]. Anche la severità dei sintomi è risultata inferiore nel braccio sotorasib, con riduzioni significative per dolore (OR 2,9), mialgie (OR 4,4), artralgie (OR 4,2) e mucositi orali/faringee (OR 4,3). Analogamente, tali sintomi interferivano meno con le attività quotidiane (dolore: OR 3,2; mialgie: OR 3,9; artralgie: OR 10,7)[56]. Un ulteriore elemento di rilievo riguarda la qualità di vita generale, valutata tramite EQ-5D VAS: mentre i pazienti trattati con docetaxel mostravano un rapido deterioramento (-8,4 punti al ciclo 1 giorno 5 e -5,8 punti alla settimana 12), i pazienti in trattamento con sotorasib mantenevano una sostanziale stabilità (+1,5 punti e +2,2 punti, rispettivamente)[56]. Nel complesso, oltre ai benefici in termini di efficacia clinica, sotorasib presenta un profilo di tollerabilità più favorevole e consente un migliore mantenimento della qualità di vita nei pazienti con NSCLC avanzato *KRAS G12C*-mutato già pretrattati.

Focus 3: pazienti speciali

Metastasi cerebrali

Nei pazienti con NSCLC mutato *KRAS G12C*, circa il 40% sviluppa metastasi cerebrale[60]. Le evidenze sull'attività intracranica di sotorasib sono però limitate. I dati dei trial CodeBreaK 100 e 200 e delle analisi *post hoc* suggeriscono una certa attività, ma sono limitati dal basso numero di pazienti e dall'esclusione di quelli con metastasi cerebrali attive e non trattate; inoltre, i trattamenti precedenti delle lesioni cerebrali potrebbero aver influenzato la valutazione della risposta[33,41,61,62]. Nell'analisi *post hoc* del CodeBreaK 100, 14 pazienti su 16 (87,5%) con metastasi cerebrali valutabili secondo i criteri RANO-BM hanno riportato controllo della malattia intracranica[61]. Nel CodeBreaK 200, in cui la presenza di metastasi cerebrali era un fattore di stratificazione e il 34,2% dei pazienti aveva una storia di malattia intracranica stabile e trattata, sotorasib ha migliorato ORR (OR 3,33 [1,20-9,28]) e PFS (HR 0,53 [0,34-0,82]) rispetto al docetaxel, anche nei pazienti con metastasi cerebrali[41]. Nell'analisi esplorativa pre-pianificata, nei pazienti con storia di malattia encefalica, il tempo mediano alla recidiva intracranica è stato più lungo con sotorasib rispetto a docetaxel (15,8 vs 10,5 mesi; HR 0,52 [IC 95% 0,26-1,0])[41]. Un'analisi *post hoc* del CodeBreaK 200 su pazienti con metastasi cerebrali al basale (40 trattati con sotorasib, 29 con docetaxel) valutate secondo criteri RANO-BM modificati ha mostrato che sotorasib ha determinato PFS intracranica mediana più lunga (9,6 vs 4,5 mesi; HR 0,43) e tempo mediano alla progressione intracranica maggiore (11,6 vs 6,0 mesi; HR 0,63)[62]. Nei pazienti con lesioni encefaliche ≥10 mm (18 con sotorasib, 13 con docetaxel), la riduzione tumorale intracranica ≥30% è stata doppia rispetto a docetaxel (33,3% vs 15,4%)[62].

Nello studio retrospettivo di Passiglia et al. su pazienti con NSCLC *KRAS G12C* trattati con sotorasib, 64 pazienti avevano metastasi cerebrali; per 53 di essi erano disponibili i dati di attività intracranica. In questi 53 pazienti, la risposta intracranica è stata del 23% (2 pazienti con risposta completa, RC e 10 con risposta parziale, RP come migliore risposta). La DCR intracranica è stata del 48%, il tempo mediano alla risposta di 2,9 mesi (IQR: 1,8-4,5), la mDOR intracranica di 14,2 mesi (95% CI: 6,9-19) e la mPFS intracranica di 8,6 mesi (95% CI: 6,0-11,2)[44]. Nello studio retrospettivo di Stratmann et al., che includeva 64 pazienti con metastasi cerebrali (38%), la presenza di metastasi cerebrali non ha influenzato risposta e sopravvivenza[43]. L'analisi esplorativa su 47 pazienti con imaging cerebrale disponibile al basale ha mostrato una risposta intracranica del 25,5% a 3 mesi. Il tasso di non progressione intracranica era del 74,5% a 3 mesi, ma scendeva al 17,4% a 6 mesi (n=23 pazienti con dati disponibili).

Un altro studio retrospettivo, che ha incluso 458 pazienti di cui 174 (38,0%) con metastasi cerebrali al basale, la rwORR cerebrale è stata del 20,1% e la rwDCR del 66,9%[46].

Esperienze casi clinici

Sebbene sotorasib possa avere una certa attività intracranica, resta necessario un approccio multidisciplinare al trattamento delle metastasi cerebrali, per esempio della strategia di integrazione dei trattamenti locali al trattamento con sotorasib. Riportiamo tre casi clinici riguardanti pazienti con adenocarcinoma metastatico *KRAS G12C*-mutato[47]. In una paziente di 46 anni con metastasi cerebrali, epatiche, ossee e linfonodali, dopo 4 mesi di trattamento di prima linea con chemio-immunoterapia si era osservata progressione in tutti i distretti, soprattutto a livello encefalico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

Dopo radioterapia panencefalica veniva avviata una seconda linea con sotorasib 960 mg/die: alla prima rivalutazione si documentava una riduzione delle lesioni cerebrali e stabilità della malattia extracranica. Un paziente di 67 anni, in progressione cerebrale (per comparsa di nuova lesione non attiva) e polmonare durante la prima linea con pembrolizumab, iniziava sotorasib in seconda linea, ottenendo RP extracranica e SD intracranica a 3 mesi. A 6 mesi la risposta extracranica risultava mantenuta, mentre la progressione della lesione cerebellare nota richiedeva RT stereotassica, consentendo una PFS complessivo di 9 mesi. In una paziente di 55 anni con metastasi encefaliche, già trattata con quattro linee di chemio-immunoterapia, RT stereotassica cerebrale con RC e RT radicale sul primitivo, sotorasib veniva avviato in quinta linea (dicembre 2021). L'associazione con RT stereotassica per un'oligo-progressione encefalica ha permesso di ottenere una PFS superiore a 36 mesi.

Pazienti fragili

Nel trial CodeBreaK 200, sotorasib ha mostrato un beneficio rispetto a docetaxel in termini di ORR e PFS in tutti i sottogruppi predefiniti, indipendentemente dal performance status secondo ECOG e dall'età (< o ≥65 anni)[41]. Tuttavia, lo studio includeva solo pazienti con buon performance status (ECOG 0-1) e un'età mediana di 64 anni (range 32-88 per sotorasib; 35-87 per docetaxel)[41]. Diverse casistiche real-world, che hanno arruolato pazienti più anziani e circa il 20% con ECOG ≥2, hanno riportato un'efficacia comparabile a quella del trial in termini di ORR, PFS e OS, suggerendo un profilo di efficacia favorevole anche nei pazienti con performance status compromesso o età avanzata[42,43,45].

Nella coorte di Stratmann et al., il 23,2% dei pazienti presentava ECOG 2 o 3; il performance status non ha influenzato significativamente l'ORR (OR 0,53, IC 95% 0,21-1,34), mentre un basso PS è risultato associato a un rischio più elevato di mortalità a 1 anno (HR 1,93, IC 95% 1,12-3,31, p=0,017) e di progressione a 1 anno (HR 1,77, IC 95% 1,12-2,78, p=0,014) in analisi univariata[44]. Nello studio di Passiglia et al., in cui il 7,7% dei pazienti aveva ECOG 2 e l'età mediana era di 69 anni (62-75), le analisi di sottogruppo non hanno evidenziato differenze di mPFS o mOS in relazione al PS (0 vs 1-2) o all'età (<70 vs ≥70 anni)[44].

Nella maggior parte degli studi real-world, nonostante l'inclusione di pazienti generalmente più fragili, gli eventi avversi di grado ≥3 sono risultati spesso meno frequenti rispetto agli studi registrativi[42-44]. Tale osservazione potrebbe riflettere una minore accuratezza nel riportare la tossicità negli studi retrospettivi, ma indica comunque che il farmaco mantiene un profilo di tollerabilità generalmente favorevole anche nei pazienti meno fit.

Studi con sotorasib radiomarcato hanno evidenziato che il farmaco viene eliminato principalmente per via fecale (74% della dose, di cui 53% immodificato) e in misura minore per via urinaria (6%, di cui 1% immodificato)[28]. Dopo somministrazione di 960 mg di sotorasib, nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B) l'esposizione sistemica totale (AUCinf) risultava ridotta del 25%, mentre l'AUCinf della frazione libera e farmacologicamente attiva aumentava di circa 1,8 volte. Nei pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C), l'esposizione totale era sostanzialmente invariata (+3,6%), ma la frazione libera aumentava fino a 6 volte rispetto a soggetti con funzione epatica normale. La compromissione epatica può determinare un incremento della quota di farmaco libero, con potenziale impatto sulla tossicità e sull'efficacia del trattamento, motivo per cui mentre non serve alcun aggiustamento di dose per pazienti con insufficienza epatica lieve, l'utilizzo di sotorasib non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C)[58]. Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio di sotorasib (clearance della creatinina, CrCL ≥60 mL/min). Tuttavia, poiché la farmacocinetica del farmaco non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale moderata o grave (CrCL <60 mL/min), si raccomanda cautela nell'uso in questi soggetti, inclusi quelli con insufficienza renale in fase terminale[58].

Discussione e conclusioni

La mutazione *KRAS G12C*, presente in circa il 12-13% dei NSCLC, rappresenta una delle alterazioni oncogeniche più comuni, ma storicamente difficili da colpire farmacologicamente a causa delle peculiarità strutturali e del ciclo di attivazione della proteina KRAS[8,11,12,27]. Sotorasib, il primo inibitore *KRAS G12C* con attività clinicamente significativa, rappresenta un significativo avanzamento terapeutico per i pazienti con NSCLC *KRAS G12C*-mutato pretrattati, dimostrando efficacia sia nei trial clinici registrativi sia in contesti real-world[33,41-46].

Attualmente, gli inibitori specifici di *KRAS G12C*, tra cui sotorasib, rappresentano il trattamento di scelta nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazione *KRAS G12C* a partire dalla seconda linea. In particolare, sotorasib può essere somministrato dopo un precedente trattamento con chemioterapia a base di platino e/o immunoterapia[5-7]. Nel trial CodeBreaK 100, il farmaco ha raggiunto ORR del 37,1%, e DCR dell'80,6% con mDOR 11,1 mesi[33] e, nel CodeBreaK 200 si è dimostrato superiore al docetaxel in termini di mPFS (5,6 mesi vs 4,5 mesi; HR 0,66; p=0,0017) in pazienti sottoposti a precedente chemio-immunoterapia, con un beneficio aggiuntivo in termini di qualità di vita rispetto alla

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

chemioterapia[41,56]. La praticità della somministrazione orale giornaliera contribuisce inoltre a migliorare l'aderenza terapeutica e a una riduzione degli accessi ospedalieri. Il profilo di sicurezza di sotorasib è favorevole. Gli eventi avversi più comuni sono diarrea ed epatotossicità, generalmente gestibili con sospensione temporanea o riduzione di dose[42-45,48,50]. Secondo dati real-world, inoltre, la riduzione di dose in caso di TRAE non sembrerebbe compromettere in maniera sostanziale l'efficacia del farmaco[43,45]. Nei trial, in cui era richiesto un washout minimo di 28 giorni, la tossicità epatica è risultata la causa più frequente di interruzione definitiva, sebbene con incidenze complessive limitate (circa 2% per ALT e 1,5% per AST)[50]. Importante sottolineare che la maggior parte degli eventi non è evoluto verso complicanze cliniche severe[50]. Le convergenti evidenze provenienti da trial clinici e studi real-word indicano che un intervallo breve tra immunoterapia anti-PD-(L)1 e sotorasib, in particolare inferiore a 30 giorni/6 settimane, rappresenta il principale fattore di rischio per epatotossicità severa, con incidenze che possono risultare molto elevate nei casi di sequenza ravvicinata[41,44-46,48,50-52]. La maggior parte degli eventi epatici risponde a sospensione temporanea e riduzione di dose; la sospensione permanente rimane necessaria solo in una minoranza dei casi[48,52]. Alla luce di queste osservazioni, appare fondamentale una gestione proattiva: adeguato washout dall'immunoterapia, valutazione clinico-laboratoristica accurata al basale e monitoraggio ravvicinato nelle prime settimane, periodo in cui la tossicità tende a manifestarsi più frequentemente[48,50,52]. L'uso preventivo di corticosteroidi non ha mostrato un chiaro beneficio nel prevenire la tossicità o le recidive, pur restando un'opzione nei quadri severi a sospetta natura immuno-mediata[48,52]. Nei pazienti con NSCLC *KRAS G12C*, circa il 40% sviluppa metastasi cerebrali, ma i dati sull'attività intracranica di sotorasib sono limitati[60]. Nei trial CodeBreaK 100 e 200, sotorasib ha mostrato controllo della malattia intracranica e migliore PFS rispetto al docetaxel nei pazienti con metastasi stabili o trattate, sebbene i numeri fossero ridotti e i pazienti con metastasi cerebrali attive fossero esclusi[33,41,61,62]. La gestione delle metastasi cerebrali richiede quindi un approccio multidisciplinare, combinando terapia target e trattamenti locali per massimizzare il beneficio clinico.

Nonostante sotorasib migliori ORR e PFS rispetto a docetaxel, circa il 16-17,5% mostra una PD come migliore risposta e nell'analisi a 2 anni del trial CodeBreak 100, il 36% dei pazienti ha evidenziato resistenza primaria o progressione precoce di malattia (PFS <3 mesi)[33,40,41]. Dati real-world inoltre mostrano una correlazione tra PFS e OS e la risposta al trattamento, a sottolineare l'importanza di identificare biomarcatori predittivi per ottimizzare la strategia terapeutica in questi pazienti[44]. Tra i potenziali biomarcatori predittivi di risposta a sotorasib, le co-mutazioni in KEAP1, SMARCA4 e CDKN2A sono associate a PFS e OS significativamente più brevi, mentre i livelli basali di ctDNA e la sua clearance precoce sembrano correlare con migliori PFS e OS[40,48,49]. Sebbene al momento queste informazioni non abbiano impatto clinico diretto, la stratificazione molecolare e l'uso della biopsia liquida potrebbero giocare un ruolo cruciale in futuro nell'ottimizzazione dell'approccio terapeutico in questi pazienti.

Oltre alla resistenza primaria, la gestione di questi pazienti può essere complicata dall'insorgenza di resistenza secondaria, ovvero sviluppo di resistenza dopo un iniziale controllo di malattia[63,64]. La resistenza secondaria può essere on-target, derivante da mutazioni acquisite o amplificazioni di KRAS; off-target, legata all'attivazione di vie alternative di segnalazione; o adattativa, mediata da meccanismi di feedback o modulazioni post-traduzionali, includendo anche EMT o trans-differenziazione verso fenotipo squamoso[63-66]. Spesso coesistono più meccanismi in sottopopolazioni sub-clonali, complicando la gestione clinica[8]. Per superare le resistenze sono in studio nuovi approcci, tra cui terapie di combinazione e nuovi inibitori di KRAS.

La mutazione *KRAS G12C*, presente in circa il 12-13% dei NSCLC, rappresenta una delle alterazioni oncogeniche più comuni ma difficili da trattare. Sotorasib, primo inibitore specifico di *KRAS G12C*, ha dimostrato efficacia significativa sia nei trial clinici sia in contesti real-world. È indicato a partire dalla seconda linea, dopo chemioterapia a base di platino e/o immunoterapia, migliorando ORR, PFS e qualità di vita rispetto alla chemioterapia tradizionale. La somministrazione orale giornaliera facilita l'aderenza terapeutica e riduce gli accessi ospedalieri. Il profilo di sicurezza è favorevole, con eventi avversi più comuni gestibili tramite sospensione o riduzione di dose. La tossicità epatica rimane l'evento più rilevante, soprattutto dopo immunoterapia ravvicinata, richiedendo monitoraggio attento. L'attività intracranica è documentata ma limitata: la gestione multidisciplinare rimane quindi la prima scelta per il controllo delle metastasi cerebrali.

Conflitto di interessi: gli autori hanno percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

Bibliografia

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024; 74: 229-63.
2. AIOM. I numeri del cancro in Italia 2024. Brescia: Intermedia Editore, 2021.
3. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. Lancet 2021; 398: 535-54.
4. Meyer ML, Fitzgerald BG, Paz-Ares L, et al. New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lancet 2024; 404: 803-22.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

5. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34: 339-57.
7. AIOM. Linee guida neoplasie del polmone 2024. Disponibile su: https://short.do/a2z1Hs [ultimo accesso 26 novembre 2025].
8. Singhal A, Li BT, O'Reilly EM. Targeting KRAS in cancer. Nat Med 2024; 30: 969-83.
9. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. Cell 2017; 170: 17-33.
10. Liguori L, Salomone F, Viggiano A, et al. KRAS mutations in advanced non-small cell lung cancer: from biology to novel therapeutic strategies. Crit Rev Oncol Hematol 2025; 205: 104554.
11. Lim JU, Negrao MV, Hong DS. Optimizing KRAS therapeutics for non-small cell lung cancer. Annu Rev Med 2025 Sep 24. doi: 10.1146/annurev-med-043024-115849.
12. Otano I, Ucero AC, Zugazagoitia J, Paz-Ares L. At the crossroads of immunotherapy for oncogene-addicted subsets of NSCLC. Nat Rev Clin Oncol 2023; 20: 143-59.
13. Ghazali N, Garassino MC, Leighl NB, Bestvina CM. Immunotherapy in advanced, *KRAS* G12C-mutant non-small-cell lung cancer: current strategies and future directions. Ther Adv Med Oncol 2025; 17: 17588359251323985.
14. Ohta T. [Discussion on the mental health law--proposed amendment of the law to promote patients' independence. Networks for emergency care]. Kango 1986; 38: 42-6.
15. Sebastian M, Eberhardt WEE, Hoffknecht P, et al.; CRISP Registry Group. KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: a real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 154: 51-61.
16. 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. J Immunother Cancer 2021; 9: e002891.
17. Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 1726-35.
18. Zhao R, Shu Y, Xu W, et al. The efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer with KRAS mutation: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cell Int 2024; 24: 361.
19. Shahnam A, Davis A, Brown LJ, et al. Real-world outcomes of non-small cell lung cancer patients harbouring KRAS G12C and KRAS G12D mutations. Lung Cancer 2025; 201: 108421.
20. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, et al. Diminished efficacy of programmed death-(Ligand)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. J Thorac Oncol 2022; 17: 399-410.
21. Alessi JV, Elkrief A, Ricciuti B, et al. Clinicopathologic and genomic factors impacting efficacy of first-line chemoimmunotherapy in advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2023; 18: 731-43.
22. Skoulidis F, Araujo HA, Do MT, et al. CTLA4 blockade abrogates KEAP1/STK11-related resistance to PD-(L)1 inhibitors. Nature 2024; 635: 462-71.
23. Skoulidis F, Borghaei H, Garon EB, et al. Rationale and design for a phase IIIb trial of first-line tremelimumab plus durvalumab versus pembrolizumab, in combination with chemotherapy, in patients with non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer and mutations or co-mutations in *STK11, KEAP1*, or *KRAS*: the TRITON study. Ther Adv Med Oncol 2025; 17: 17588359251386611.
24. Shepherd FA, Lacas B, Le Teuff G, et al.; LACE-Bio Collaborative Group. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of TP53 comutation status combined with KRAS or EGFR mutation in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2017; 35: 2018-27.
25. Bischoff P, Reck M, Overbeck T, et al.; National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM) Collaborator Group. Outcome of first-line treatment with pembrolizumab according to KRAS/TP53 mutational status for nonsquamous programmed death-ligand 1-high (≥50%) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer. J Thorac Oncol 2024; 19: 803-17.
26. Dong ZY, Zhong WZ, Zhang XC, et al. Potential predictive value of *TP53* and *KRAS* mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2017; 23: 3012-24.
27. Attili I, Corvaja C, Trillo Aliaga P, et al. Dealing with KRAS G12C inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC) - biology, clinical results and future directions. Cancer Treat Rev 2025; 137: 102957.
28. Mausey N, Halford Z. Targeted therapies for previously "undruggable" KRAS-mutated non-small cell lung cancer: a review of sotorasib and adagrasib. Ann Pharmacother 2024; 58: 622-35.
29. 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: 527-48.
30. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. Nature 2013; 503: 548-51.
31. Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state. Cancer Discov 2016; 6: 316-29.
32. Lito P, Solomon M, Li LS, Hansen R, Rosen N. Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism. Science 2016; 351: 604-8.
33. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with *KRAS* p.G12C mutation. N Engl J Med 2021; 384: 2371-81.
34. FDA. FDA grants accelerated approval to sotorasib for KRAS G12C mutated NSCLC. Disponibile su: https://short.do/KzklR- [ultimo accesso 26 novembre 2025].
35. EMA. Lumykras. Sotorasib. Disponibile su: https://short.do/64a9XH [ultimo accesso 26 novembre 2025].
36. EMA. Krazati. Adagrasib. Disponibile su: https://short.do/Q_pQvo [ultimo accesso 26 novembre 2025].
37. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 17 maggio 2024. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lumykras», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 33/2024). (24A02603). GU Serie Generale n.121 del 25-05-2024.
38. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature 2019; 575: 217-23.
39. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. $KRAS^{G12C}$ inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med 2020; 383: 1207-17.
40. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, et al. Long-term outcomes and molecular correlates of sotorasib efficacy

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Fri, 16 Jan 2026, 10:28:19

in patients with pretreated *KRAS* G12C-mutated non-small-cell lung cancer: 2-year analysis of CodeBreaK 100. J Clin Oncol 2023; 41: 3311-7.
41. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al.; CodeBreaK 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023; 401: 733-46.
42. Thummalapalli R, Bernstein E, Herzberg B, et al. Clinical and genomic features of response and toxicity to sotorasib in a real-world cohort of patients with advanced *KRAS G12C*-mutant non-small cell lung cancer. JCO Precis Oncol 2023; 7: e2300030.
43. Stratmann JA, Althoff FC, Doebel 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.
44. Passiglia F, Lucia Reale M, Lo Russo G, et al. Sotorasib in KRASp.G12C mutated advanced NSCLC: real-world data from the Italian expanded access program. Lung Cancer 2024; 187: 107444.
45. Zhou KI, Lin C, Tseng CL, Ramnath N, Dowell JE, Kelley MJ. Brief report: real-world efficacy and safety of sotorasib in U.S. veterans with *KRAS* G12C-mutated NSCLC. JTO Clin Res Rep 2024; 5: 100670.
46. Wislez M, Mascaux C, Cadranel J, et al. Real-world effectiveness and tolerability of sotorasib in patients with KRAS G12C-mutated metastatic non-small cell lung cancer: the IFCT-2102 lung KG12Ci study. Eur J Cancer 2025; 219: 115301.
47. OncoInfo. Clinical Cases. Disponibile su: https://short.do/fUUx4X [ultimo accesso 26 novembre 2025].
48. Ernst SM, van Marion R, Atmodimedjo PN, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA in patients with advanced KRAS^{G12C}-mutated NSCLC treated with sotorasib. J Thorac Oncol 2024; 19: 995-1006.
49. Negrao MV, Araujo HA, Lamberti G, et al. Comutations and KRASG12C inhibitor efficacy in advanced NSCLC. Cancer Discov 2023; 13: 1556-71.
50. Skoulidis F, Li BT, Hochmair M, et al. Pooled safety analysis and management of sotorasib-related adverse events in KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer. Oncologist 2025; 30: oyae356.
51. Desai A, Rakshit S, Bansal R, et al. Time from immune checkpoint inhibitor to sotorasib use correlates with risk of hepatotoxicity in non-small cell lung cancer: a brief report. Cancer Treat Res Commun 2023; 36: 100743.
52. Chour A, Basse C, Lebossé F, Bonte PE, Girard N, Duruisseaux M. Management of sotorasib-related adverse events and hepatotoxicities following anti-PD-(L)1 therapy: experience with sotorasib in two French anti-cancer centers and practical guidance proposal. Lung Cancer 2024; 191: 107789.
53. Chour A, Denis J, Mascaux C, et al. Brief report: severe sotorasib-related hepatotoxicity and non-liver adverse events associated with sequential anti-programmed cell death (Ligand)1 and sotorasib therapy in KRAS^{G12C}-mutant lung cancer. J Thorac Oncol 2023; 18: 1408-15.
54. Begum P, Goldin RD, Possamai LA, Popat S. Severe immune checkpoint inhibitor hepatitis in *KRAS* G12C-mutant NSCLC potentially triggered by sotorasib: case report. JTO Clin Res Rep 2021; 2: 100213.
55. Fan C, Kim A, Li S, et al. Outcomes of immunotherapy-related hepatotoxicity from a multi-disciplinary toxicity team. J Cancer Res Clin Oncol 2023; 149: 877-83.
56. Waterhouse DM, Rothschild S, Dooms C, et al. Patient-reported outcomes in CodeBreaK 200: sotorasib versus docetaxel for previously treated advanced NSCLC with KRAS G12C mutation. Lung Cancer 2024; 196: 107921.
57. Zarogoulidis P, Matthaios D, Oikonomou P, Nikolaou C, Charalampidis C, Sardeli C. Sotorasib after immune checkpoint inhibitor administration induces hepatotoxicity. True, false or just another adverse effect of NSCLC treatment. Cancer Treat Res Commun 2023; 37: 100757.
58. RCP. Lumykras. Disponibile su: https://short.do/8P4Z_D [ultimo accesso 26 novembre 2025].
59. Hochmair MJ, Vermaelen K, Mountzios G, et al. Sotorasib (960 mg or 240 mg) once daily in patients with previously treated KRAS G12C-mutated advanced NSCLC. Eur J Cancer 2024; 208: 114204.
60. Lamberti G, Aizer A, Ricciuti B, et al. Incidence of brain metastases and preliminary evidence of intracranial activity with sotorasib in patients with *KRAS*^{G12C}-mutant non-small-cell lung cancer. JCO Precis Oncol 2023; 7: e2200621.
61. Ramalingam S, Skoulidis F, Govindan R, et al. P52.03 Efficacy of sotorasib in *KRAS* p.G12C-mutated NSCLC with stable brain metastases: a post-hoc analysis of CodeBreaK 100. Journal of Thoracic Oncology 2021; 16: S1123.
62. Dingemans AC, Syrigos K, Livi L, et al. Intracranial activity of sotorasib vs docetaxel in pretreated KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer from a global, phase 3, randomized controlled trial. Lung Cancer 2025; 207: 108683.
63. Bungaro M, Novello S, Passiglia F. Targeting KRASp.G12C mutation in advanced non-small cell lung cancer: a new era has begun. Curr Treat Options Oncol 2022; 23: 1699-720.
64. Axhausen G. LVI. Uber epiphysäre Nekrosen und blande Knocheninfarkte. Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir 1950; 264: 506-18.
65. Ryan MB, Coker O, Sorokin A, et al. KRAS^{G12C}-independent feedback activation of wild-type RAS constrains KRAS^{G12C} inhibitor efficacy. Cell Rep 2022; 39: 110993.
66. Adachi Y, Ito K, Hayashi Y, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a cause of both intrinsic and acquired resistance to KRAS G12C inhibitor in KRAS G12C-mutant non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2020; 26: 5962-73.

Indirizzo per la corrispondenza:
Lorenzo Belluomini
E-mail: lorenzo.belluomini@univr.it