

A KRAS-mutáns tüdő-adenokarcinóma kezelési lehetőségei

RADECZKY PÉTER^{1,2*}, GHIMESSY ÁRON^{1,2*}, BERTA JUDIT³, LÁSZLÓ VIKTÓRIA^{3,4}, HEGEDŰS BALÁZS⁵, RÉNYI-VÁMOS FERENC^{1,2,3}, FILLINGER JÁNOS^{2,3}, MEGYESFALVI ZSOLT^{1,2,3,4#}, DÖME BALÁZS^{1,2,3,4#}

¹Országos Onkológiai Intézet, Mellkasebészeti Osztály, ²Semmelweis Egyetem, Országos Onkológiai Intézet bázisán működő Mellkasebészeti Klinika, ³Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest; ⁴Bécsi Orvostudományi Egyetem, Mellkasebészeti Tanszék, Ausztria; ⁵Ruhrlandklinik, Esseni Egyetem, Mellkasebészeti Klinika, Essen, Németország

*megosztott első szerzők; #megosztott utolsó szerzők

Finanszírozás: A közleményhez kapcsolódó munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal KNN121510, KH130356, PD111656, NAP2-2017-1.2.1- NKP-0002 és K129065 kódszámú pályázatai támogatták. LV és BJ a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának kedvezményezettjei. LV az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-19-4) támogatottja.

Levelezési cím:

Dr. Megyesfalvi Zsolt: Semmelweis Egyetem, Országos Onkológiai Intézet bázisán működő Mellkasebészeti Klinika, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
e-mail: megyesfalvi.zsolt@semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2020. július 5.

Elfogadva:

2020. augusztus 6.

Tüdő-adenokarcinómában (LADC) a nyugati országokban leírt leggyakoribb funkcionyeréses módosulások a KRAS mutációi. Bár már évtizedekkel ezelőtt azonosították a KRAS gén mutációit, a KRAS fehérjét közvetlenül célzó gyógyszerek fejlesztését szerkezeti (megfelelő „kötőzsebek” hiánya kis molekulák számára) és funkcionális (magas sejtes GTP iránti affinitás) jellemzők is nehezítik. Mostanáig ugyancsak sikertelennek bizonyultak a KRAS indirekt gátlására törekvő stratégiák (farnesil-transzferáz-gátló szerek, prenilációgátlás, szintetikus letalitáson alapuló gátlás, KRAS-jelátviteli utak gátlása). Az utóbbi időben azonban több vegyületet is fejlesztettek, melyek a KRAS-mutációk különböző típusait célozzák meg. Legígéretesebbek ezek közül az új, kovalens KRAS G12C-specifikus inhibitorok. Alábbiakban összefoglaljuk a LADC KRAS-mutációi prediktív és prognosztikus szerepét, valamint gátlásának lehetőségeit. *Magy Onkol 64:231–244, 2020*

Kulcsszavak: KRAS-mutáció, tüdőrák, célzott terápia, prediktív faktor, prognosztikai faktor

KRAS mutations are the most common gain-of-function alterations in lung adenocarcinoma (LADC) in the western countries. Although the different mutations of the KRAS gene have been identified decades ago, the development of drugs targeting the KRAS protein directly have not been successful due to the lack of small molecule binding sites and the extremely high affinity to cellular GTP. Indirect strategies to inhibit KRAS (e.g. inhibitors of farnesyltransferase, prenylation, synthetic lethal partners and KRAS downstream signaling) have so far also failed. In recent times, however several compounds have been developed that target subtype-specific KRAS mutations. Covalent KRAS G12C-specific inhibitors showed the most promising preclinical results. Below, we summarize the predictive and prognostic value of KRAS mutations in LADC as well as the current targeting strategies.

*Radeczky P, Ghimessy Á, Berta J, László V, Hegedűs B, Rényi-Vámos F, Fillinger J, Megyesfalvi Z, Döme B. Therapeutic possibilities in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Magy Onkol 64:231–244, 2020**

Keywords: KRAS mutation, lung cancer, targeted therapy, predictive factor, prognostic factor

BEVEZETÉS

A molekuláris patológia és a precíziós medicina fejlődésével, valamint az új immunellenőrzőpont-gátlók megjelenésével az elmúlt 20 évben jelentős fejlődés történt az előrehaladott stádiumú, nem kissejtes tüdődaganatok (NSCLC) kezelésében és prognózisában (1). Ezen erőfeszítések értékes információval szolgáltattak az NSCLC mutációs státuszával kapcsolatban is, ideértve a Kirsten patkány szarkóma virális onkogén homológ (KRAS) mutációt is, amely a leggyakoribb funkcionyeréses mutáció: a nyugati országok tüdő-adenokarcinómás (LADC) betegeinek kb. 30%-ában, míg az ázsiai országok betegeinek kb. 10%-ában fordul elő (2, 3).

A KRAS protein, melyet a KRAS protoonkogén kódol, egy kis guanin-trifoszfátáz (GTPáz), amely bináris kapcsolóként szolgál a legtöbb receptor-tirozinkináz – ideértve az EGFR, MET vagy ALK – jelátvitelében, és így kulcsszerepet játszik a daganatprogresszióban (4, 5). A KRAS gén onkogén mutációi elsősorban a 2-es exon 12-es kodonjában, ritkábban a 13-as kodonban (3–5%) és nagyon ritkán a 3-as exonban a 61-es kodonban (kevesebb mint 1%) fordulnak elő (5). Ezek a változások missense mutációk, amelyek következtében romlik a KRAS GTP hidrolízisére vonatkozó képessége, amely az effektor útvonalak konstitutív aktiválásához és ezáltal malignus transzformációhoz és progresszióhoz vezet (6). A LADC gyakorisága miatt több preklinikai és klinikai vizsgálatot végeztek a KRAS-mutációt célzó hatékony terápiás lehetőségek felfedezése céljából. Ennek ellenére a mai napig nem alkalmaznak hatékony RAS-gátlókat a rutin klinikai gyakorlatban LADC esetén. Összefoglaló közleményünk célja a KRAS-mutáns NSCLC klinikai szempontból történő elemzése a klinikopatológiai relevancia, a terápiás megközelítések és az új kezelési lehetőségek vonatkozásában.

A KRAS-MUTÁCIÓK KLINIKAI RELEVÁNCIÁJA NSCLC-BEN

A LADC-s betegek specifikus demográfiai és klinikopatológiai jellemzői összefüggést mutatnak a KRAS-mutációk jelenlétével és incidenciájával. A legfrissebb nemzetközi felmérések szerint a KRAS-mutációk leginkább európai vagy afroamerikai betegekben fordulnak elő, míg az ázsiai populációban sokkal alacsonyabb incidenciával jellemezhetők (2, 3, 5). Reszekált NSCLC daganatok átfogó elemzése alapján megállapítható, hogy a KRAS-mutációk lényegesen gyakoribbak a nők és a fiatalabb betegek körében (bár a többváltozós elemzések során csak az utóbbi maradt szignifikáns [$p=0,044$]) (7, 8). A fenti vizsgálatban azonban a KRAS-mutációk prevalenciája tekintetében nem történt hisztológiai vagy fajspecifikus elemzés. Érdekes, hogy a dohányzás molekuláris ujjlenyomatot hagy a KRAS esetében, mivel a tranzíciók (G12D) gyakoribbak a soha nem dohányzóknál, míg a transzverziók (G12C és G12V) a korábban vagy jelenleg is dohányzók körében fordulnak elő gyakrabban (9, 10). Ezenkívül a dohányosokban általában genetikailag összetettebb KRAS-mutáns daganatok alakul-

nak ki, amelyet nagyobb mutációs terhelés és a TP53-ban vagy STK11-ben jelen lévő fő mutációk nagyobb gyakorisága jellemez (9, 11, 12).

A közelmúltban több publikáció is foglalkozott a KRAS-mutáns tüdőrák speciális szövettanával és a KRAS-sal együtt előforduló egyéb mutációkkal. Bár a kezdeti vizsgálatok (13, 14) arról számoltak be, hogy alacsony gyakorisággal, de a KRAS-mutációk nemcsak LADC-ben lehetnek jelen, hanem laphámsejtes tüdőrákban is, a legfrissebb, korszerű differenciáldiagnosztikai kritériumokat alkalmazó elemzések arra engednek következtetni, hogy a tiszta pulmonális laphámsejtes tüdőkarcinómákban nem fordul elő KRAS-mutáció (amennyiben mégis, akkor az a laphámrák LADC-komponensére korlátozódik) (15). További fontos kérdés a specifikus KRAS-mutációk klinikai relevanciája és más mutációkkal való együttes megjelenése. A KRAS-mutáció altípusai különféle biológiai és klinikai viselkedéssel párosulnak (16, 17). A KRAS G12C mutációval rendelkező daganatok például fokozott ERK1/2 foszforilációt mutatnak (szemben a KRAS G12D tumorokkal [3, 18]). Egy nemrégiben KRAS-mutáns egérmodellen végzett tanulmány kimutatta, hogy a MEK-gátló szelumetinib nagyobb hatékonysággal bír KRAS G12C, mint a KRAS G12D mutáns tumorokban (18). Ennek megfelelően a különféle KRAS-mutációk a jelátviteli kaszkádok differenciált indukcióját okozhatják, és így specifikus gyógyszerérzékenységi profilokhoz vezethetnek (19). Az együtt előforduló mutációkat illetően, kettős mutánsok (KRAS és EGFR/ALK/BRAF) ritkák LADC-ben, és a KRAS-mutációk jellemzően önmagukban álló mutációként vannak jelen (20–22). A KRAS-mutációk azonban gyakran előfordulnak tumorszuppresszor gének mutációival együtt (pl. TP53, STK11 és a KEAP1/NFE2L2), és egyre több adat szól amellett, hogy ezek az együttesen előforduló mutációk egyedi tumorjellemezőkkel és biológiai viselkedéssel társulnak (23). Összefoglalva, a KRAS onkogén különböző aminosav-szubsztitúciói és az egymás mellett lévő mutációk felhívják a figyelmet a genotípus-specifikus elemzés szükségességére a betegek klinikailag releváns alcsoportjainak azonosításához (3).

A KRAS-MUTÁCIÓK PREDIKTÍV ÉRTÉKE

Standard kemoterápia

A nem kissejtes tüdőrák kezelésében továbbra is a platina-alapú kemoterápia a leggyakrabban választott szisztémás terápia. A legtöbb kutatás a kemoterápia szempontjából nem tartja prediktív faktornak a KRAS-mutációt. A KRAS szerepét vizsgálták definitív kemoterápiában részesülő, előrehaladott, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél (24), valamint olyan betegek esetében, akik a műtétet követően adjuváns kemoterápiában és sugárterápiában részesültek (25). Kiemelendő a fázis III-as TRIBUTE vizsgálat, ahol elsővonalbeli karboplatin/paklitaxel mellé erlotinibet vagy placebo-t adtak (26). Azonban egyik említett vizsgálatban sem bizonyult prediktív tényezőnek a KRAS-mutáció a terápiás

válasz, a progressziómentes túlélés (PFS) vagy teljes túlélés (OS) tekintetében.

A fentiekkel ellentétben nemrég közölték a JBR10 trial eredményeit, amely a posztoperatív vinorelbin vagy ciszplatin hatását vizsgálta reszekált IB vagy II-es stádiumú NSCLC-ben. A kemoterápia előnye itt ugyan kizárólag KRAS vad típusú betegekben látszott, a különbség azonban nem volt szignifikáns ($p=0,29$) [27].

Megemlítendő még a fázis III-as IFCT-0002 vizsgálat, ahol noadjuváns karboplatin/paklitaxel és ciszplatin/gemcitabin kombinációk összehasonlítását végezték. Kimutatták, hogy a KRAS-mutáns daganatok rosszabbul reagáltak a kemoterápiás kezelésre univariációs vizsgálattal, azonban a multivariációs analízis ezt később nem erősítette meg [28]. Egy további retrospektív vizsgálat szintén a rosszabb kimenetel prediktív faktorának találta a KRAS-mutációt előrehaladott tüdőrákos betegeknek citotoxikus kemoterápia esetén [29]. Érdekes eredménye volt e vizsgálatnak, hogy kimutatták, hogy a TP53 és a KRAS együttes mutációja tovább rontotta a kimenetelt [30]. Kiemelendő, hogy több vizsgálat a 13-as kodon mutációjának potenciális negatív hatását mutatta ki [8, 19], amely arra utal, hogy a KRAS-mutáció negatív prediktív faktor lehet a kemoterápia tekintetében, azonban feltehetően nem minden KRAS-mutációs szubtypus esetén.

Célzott terápiák

A célzott terápiák esetén sem egyértelmű a KRAS-mutációk prediktív értéke. A legtöbb vizsgálat EGFR-tirozinkináz-inhibitorokkal (TKI) történt. A publikált kutatások többsége, beleértve egy 22 publikációt összefoglaló metaanalízist is, azt mutatja, hogy a KRAS-mutáció szignifikáns negatív prediktív faktor [26, 31–33]. Ennek megfelelően az EGFR-tirozinkináz-inhibitorral kezelt KRAS-mutáns betegek esetében rosszabb volt az objektív terápiás válaszarány (ORR), a PFS és OS, összehasonlítva a KRAS-mutációval nem rendelkező betegekkel [26, 32, 33]. Ugyanakkor a meggyőző eredmények ellenére továbbra is fennállnak az ellentmondások, és nem minden tanulmány jut hasonló következtetésre [34, 35]. Ennek egyik lehetséges magyarázata lehet, hogy az EGFR-tirozinkináz-gátlókra adott választ nemcsak a KRAS-mutációk jelenléte vagy hiánya, hanem a KRAS-kodonok és az aminosav-szubsztitúciók típusa is befolyásolhatja [5, 36]. Ezt támasztja alá egy előrehaladott tüdőrák EGFR-TKI-kezelésével kapcsolatos nemrég publikált kutatás, ahol a G12C és G12V szubtypusok esetén számoltak be rosszabb terápiás hatékonyságról, míg a G12D és G12S esetén biztatóbb eredményeket jelentettek [37]. Mindent egybevetve a KRAS-mutáns betegek általában rosszabb túlélést mutatnak EGFR-TKI-terápia esetén, bár a KRAS-mutációk heterogenitása ezt befolyásolhatja.

Antivaszkuláris terápiák

Habár tudjuk, hogy a RAS-útvonal hatással van a VEGF molekula expressziójára [38], nagyon kevés vizsgálat elemezte eddig a KRAS-mutáció hatását az angiogenezis-gátló

terápiák hatékonyságára. Mindösszesen két munkacsoport publikálta eredményeit, melyek szerint a G12V, G12A [39] és a G12D [40] mutációk rosszabb túléléssel párosultak bevacizumabkezelésben részesülő kolorektális daganatos betegekben. NSCLC-ben szintén nagyon kevés klinikai eredmény áll rendelkezésünkre. Egy fázis II-es vizsgálat neoadjuváns kombinációban vizsgálta a bevacizumabot és azt találta, hogy a KRAS-mutációt hordozó 10 betegből senki sem mutatott patológiai választ, míg a KRAS vad típusú betegek 35%-ánál szignifikáns tumorregressziót lehetett megfigyelni [41]. Előrehaladott NSCLC-ben saját munkacsoportunk a közelmúltban publikálta egy retrospektív vizsgálatának eredményeit: kimutattuk, hogy a KRAS-mutációk (és kifejezetten a G12D mutáció) negatív hatással vannak a PFS-re és OS-re bevacizumabbal kombinált platin alapú kemoterápia esetén. Multivariációs vizsgálattal a G12D KRAS-mutációt pedig önálló negatív prognosztikai faktornak találtuk [42].

Immunterápia

Mivel egyre több adat szól amellett, hogy a programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) expressziója szoros kapcsolatban áll a KRAS-mutációval ($p=0,006$) [43], a közelmúltban felmerült, hogy a KRAS-mutációs státusz meghatározása az immunterápiák hatékonyságát is előre jelezhetné. Ezt támasztja alá, hogy KRAS-mutáns betegekben egyértelmű túlélési előnyt értek el immunellenőrzőpont-gátlókkal [44]. Egy másik tanulmányban Gettinger és munkatársai nivolumab-monoterápia mellett jó válaszreakciót és hosszabb túlélést láttak, de ezt nem befolyásolták az EGFR vagy KRAS driver mutációi [45]. A kérdés eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok szükségesek.

A KRAS-mutáció prediktív értékét elemző legfontosabb eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A KRAS-MUTÁCIÓ PROGNOSZTIKAI SZEREPE NSCLC-BEN

A KRAS-mutáció prognosztikai jelentősége továbbra is vitatott NSCLC-ben. A 80-as évek óta folyamatosan jelentek meg publikációk, amelyek többek között NSCLC-ben is negatív prognosztikai faktornak találták a KRAS-mutációt [46, 47]. Ezekre a publikációkra jellemző volt, hogy igen heterogén beteganyagot dolgoztak fel, mind a tumorstádium, mind a metodika tekintetében [48–52]. A leglényegesebbnek tekinthető korai publikációk sebészileg reszekált LADC-esetekben vizsgálták a prognózist, míg a későbbi vizsgálatok inkább IIIB-IV-es stádiumú NSCLC-s betegek anyagát dolgozták fel [47–49, 52–54]. A legerősebb bizonyíték amellett, hogy a KRAS negatív prognosztikai faktor NSCLC-ben, Mascaux és munkatársainak 53 vizsgálatot összefoglaló metaanalízise, mely szerint a KRAS-mutáció szignifikánsan rosszabb prognózissal párosult (hazard ratio [HR]: 1,40, $p=0,01$; HR: 1,5 LADC-ben, $p=0,02$) [55]. Ezzel ellentétben, egy másik multivariáns vizsgálatban Villaruz és munkatársai 998 olyan LADC-s beteg adatait elemezték, akik közül 318 hordozott KRAS-mutációt,

1. TÁBLÁZAT. A KRAS-mutációk prediktív szerepe tüdőrákban

Vizsgálat	Betegek száma (stádium)	KRAS-státusz		Kezelés	Végpont	KRAS-státusz	
		Mutáns	Vad típus			Mutáns	Vad típus
Rodenhuis és mtsai (24) [#]	62 (III-IV)	16	46	karboplatin + ifoszfamid + etopozid	ORR %	19	26
					PFS*	4	5
					OS*	8	9
Schiller és mtsai (25)	184 (II-IIIa)	44	140	ciszplatin + etopozid	OS	24,7	42
Eberhard és mtsai (26)	133 (előrehaladott)	25	108	karboplatin + paklitaxel + erlotinib	ORR %	23	26
					PFS	6	5,4
					OS	13,5	11,3
Khambata-Ford és mtsai (111)	202 (IIIB, IV)	35	167	taxán + karboplatin + cetuximab	ORR %	30,80	32,90
					PFS	5,60	5,10
					OS	16,8	9,7
Ludovini és mtsai (112)	166 (III, IV)	11	151	EGFR-TKI	ORR %	0	35,7
					PFS	2,7	5,6
					OS	19,3	28,6
Fiala és mtsai (110)	448 (IIIB, IV)	69 (G12C: 38)	379	EGFR-TKI	PFS (hetek)	4,3 (G12C) vs. 9,0 (non-G12C)	
					OS (hetek)	12,1 (G12C) vs. 9,3 (non-G12C)	
Zer és mtsai (37)	785 (IIIB-IV)	155	630	EGFR-TKI	OS	4,5	6
Hames és mtsai (29)	150 (IV)	80	70	standard kemoterápia	PFS	4,7	5,7
					OS	8,8	13,5
Dong és mtsai (44)	34 (nem részletezett)	8	26	pembrolizumab	ORR %	25	6,6
	20 (nem részletezett)	5	15	pembrolizumab vagy nivolumab	PFS	14,7	3,5
Gettinger és mtsai (45)	129 (előrehaladott)	8	13	nivolumab	5 éves túlélés	18%	25%
Ghimessy és mtsai (42) [#]	247 (IIIB-IV)	95	152	standard kemoterápia + bevacizumab	PFS	7,03	8,63
					OS	14,23	21,57

EGFR: epidermális növekedési faktor receptor, KRAS: Kirsten patkány szarkóma virális onkogén homológ, LADC: tüdő-adenokarcinóma, TKI: tirozinkináz-inhibitor, PFS: progression-free survival (progressziómentes túlélés), OS: overall survival (teljes túlélés), ORR: objective response rate (objektív terápiás válaszarány), *hónapban kifejezve, [#]csak LADC-s betegek

és azt találták, hogy a KRAS-mutáció nem önálló prognosztikai faktor [56]. Hasonló eredményre jutott egy négy önálló klinikai vizsgálat eredményeit összefoglaló metaanalízis is. Az összesen 1500 NSCLC-s beteg közül 300 hordozott KRAS-mutációt, és adjuváns kemoterápia esetén nem volt prognosztikai jelentősége a KRAS-mutációnak (8). Egy további említésre méltó vizsgálat, amely a keringő tumor-DNS vonatkozásában vizsgálta a KRAS-mutáció szerepét, szintén rosszabb PFS-t és OS-t mutatott a KRAS-mutáns genotípusok esetén [57].

Egy későbbi, 41 klinikai vizsgálat eredményeit elemző metaanalízis szintén negatív prognosztikai faktornak találta a KRAS-mutációt NSCLC-ben. Összesen 6939 beteg adatait elemezték és az egyik legfontosabb megfigyelésük az volt, hogy a KRAS-mutációnak csak LADC-ben volt prognosztikai jelentősége (HR: 1,39, 95% CI: 1,24–1,55). A szerzők többek között összehasonlították az egyes etnikai csoportok eredményét is, és azt találták, hogy a HR szignifikánsan magasabb volt ázsiai betegekben, utalva arra, hogy esetükben rosszabb

prognózist jelent a KRAS-mutáció [58]. Ezt nemrég egy újabb metaanalízis is alátámasztotta, amelybe több mint 9000 beteget vontak be [59].

Számos vizsgálat jutott arra a következtetésre, hogy a KRAS-mutációk heterogenitásának köszönhetően a specifikus mutációs szubtypusok eltérő hatást gyakorolhatnak a túlélésre és terápiás válaszra. 505, kemoterápiával kezelt III-IV-es stádiumú LADC-ben szenvedő beteg mutációs szubtypus-specifikus vizsgálatában nem volt lényegi különbség sem a PFS-ben, sem az OS-ben, azonban a G12V mutáns

betegek jobb terápiás választ és mérsékelten hosszabb PFS-t mutáltak [53]. Ezzel ellentétben két retrospektív vizsgálat is azt találta, hogy G12C mutáció esetén rövidebb az OS [60]. Garassino és munkatársai munkájuk során további fontos információkat fedtek fel a KRAS-mutációs szubtypusok szerepével kapcsolatban. Az eltérő szubtypusú KRAS-mutációkat hordozó daganatsejtek kemoterápiára mutatott érzékenységet vizsgálták *in vitro*. Eredményeik szerint a G12D mutáció megnövekedett rezisztenciához vezetett paklitaxellel szemben, míg szorafenibre érzékenyítette a sejteket. Ezzel

2. TÁBLÁZAT. A KRAS-mutáció prognosztikai értéke tüdőrákban

Vizsgálat	Eredmény (KRAS mint prognosztikai faktor)	Betegek	Kezelés	Vizsgálati metodika
Slebos és mtsai [47]	negatív prognosztikai faktor RFS $p=0,038$ tumorasszociált halálozás $p<0,001$	St. I-III LADC; $n=69$	műtét	egycentrumos, esetriportok
Mascaux és mtsai [55]	negatív prognosztikai faktor OS (HR 1,5 LADC-re vonatkozóan)	NSCLC; $n=5216$	változó	metaanalízis (53 vizsgálat)
Ihle és mtsai [54]	nem szignifikáns G12V + G12C ($p=0,046$) negatív prognosztikai faktorok	St. IV NSCLC; $n=215$	kemoterápia + EGFR-TKI	fázis II-es vizsgálat: BATTLE trial
Shepherd és mtsai [8]	nem szignifikáns HR 1,04 G12x HR 1,01 G13x	St. I-III NSCLC; $n=1543$	műtét/adjuváns kemoterápia	metaanalízis (4 vizsgálat)
Guan és mtsai [48]	negatív prognosztikai faktor OS tekintetében OS (HR 2,69, $p<0,001$), PFS ($p=0,27$)	NSCLC; $n=273$	műtét/kemoterápia/ kemo-radioterápia/ EGFR-TKI	egycentrumos, retrospektív
Villaruz és mtsai [56]	nem szignifikáns OS ($p=0,612$) PFS ($p=0,89$)	St. I-III NSCLC; $n=988$	változó	egycentrumos, retrospektív
Meng és mtsai [58]	negatív prognosztikai faktor HR 1,45 [95% CI 1,29–1,62] kifejezetten korai stádiumban és ázsiai populációban	NSCLC; $n=6939$	változó	metaanalízis (41 vizsgálat)
Cserepes és mtsai [53]	nem szignifikáns OS ($p=0,917$); PFS ($p=0,534$)	St. IIIB/IV LADC; $n=505$	kemoterápia	egycentrumos, retrospektív
Izar és mtsai [49]	negatív prognosztikai faktor OS ($p=0,0001$); DFS ($p<0,0001$)	St. I LADC; $n=312$	műtét	egycentrumos, retrospektív
Ohtaki és mtsai [52]	negatív prognosztikai faktor 2 éves túlélés (18% KRAS vs. 81% EGFR vs. 47% vad típus)	St. I-IV LADC; $n=58$	műtét	egycentrumos, esetriportok
Renaud és mtsai [16]	nem szignifikáns csak G12V (OS: 26 vs. 60 hónap; PFS: 15 vs. 24 hónap)	I-III. NSCLC; $n=841$	műtét/adjuváns kemoterápia	egycentrumos, retrospektív
Fan és mtsai [57]	negatív prognosztikai faktor PFS (HR 1,83, 95% CI 1,40–2,40, $p<0,0001$) és OS (HR 2,07, 95% CI 1,54–2,78, $p<0,00001$)	NSCLC; $n=2293$	EGFR-TKI	metaanalízis (13 vizsgálat); keringő tumor-DNS

LADC: tüdő-adenokarcinóma, EGFR: epidermális növekedési faktor receptor, HR: hazard ratio (kockázatarány), KRAS: Kirsten patkány szarkóma virális onkogén homológ, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, OS: overall survival (teljes túlélés), PFS: progression-free survival (progressziómentes túlélés), RFS: recurrence-free survival (relapszusmentes túlélés), TKI: tirozinkináz-inhibitor

szemben a G12C a ciszplatin hatását csökkentette, míg a paklitaxelre és pemetrexedre érzékenyítette a sejteket. A G12V fokozta a sejtek érzékenységét a ciszplatinnal szemben [19]. Korábban már említettük Villaruz és munkatársai vizsgálatát, amelynek egy részeredménye szintén azt mutatta, hogy a G12C mérsékelten növelte az OS-t a többi szubtypushoz képest [56]. A fent említett legfontosabb eredményeket a 2. táblázatban tüntettük fel.

CÉLOZHATÓ-E A KRAS-MUTÁCIÓ?

A KRAS-mutáció elleni célzott terápiák fejlesztésének nehézségei

Bár a KRAS gén magas mutációs frekvenciája miatt vonzó terápiás célpont lehetne, a megfelelő célzott terápiák fejlesztése régóta akadályokba ütközik [61–63]. Az elmúlt évtizedekben a KRAS-t a kivételesen magas GTP/GDP affinitása, az ismert allosztérikus kötődési pontok hiánya és a kiterjedt poszttranszkripció módosítások miatt gyakorlatilag célozhatatlannak tartották [3, 7, 64]. A KRAS fehérje nagyfokú rezisztenciát mutat kismolekulás módosításokkal szemben, mivel viszonylag sima felszínnel rendelkező, kisméretű molekula, szabad kötőzsebek nélkül (a GDP/GTP kötőhelyen kívül) [65]. Fiziológias körülmények között a GTP nagyon magas affinitással majdnem teljesen elfoglalja az összes lehetséges kötőhelyet a KRAS fehérjén. Így egy olyan gátlószer előállítása, amely kellő koncentrációt tud a vérben elérni ahhoz, hogy a GTP helyére kössön, szinte lehetetlen [65, 66]. A kis molekulájú gátlószereknek a KRAS fehérje felszínén található, potenciálisan célozható zsebekhez történő kötődését tovább nehezítik a KRAS fehérje interakciói más fehérjékkel [65]. A KRAS-mutációk biológiai heterogenitása és komplexitása miatt NSCLC-ben a KRAS-jelátviteli útvonalban szereplő egyéb molekulák indirekt célzása is szinte lehetetlennek bizonyult [65, 67]. Összefoglalva, a befektetett óriási energia és pénz ellenére ez idáig gyakorlatilag minden kísérlet meghiúsult célzott KRAS-ellenes terápiák megalkotására. Ugyanakkor az új gyógyszerfejlesztési technikák és a folyamatosan bővülő ismeretek új ágensek fejlesztését teszik lehetővé, amelyek közül néhány már biztató preklinikai eredményeket mutat (1. ábra).

A fő jelátviteli utak célzása

A KRAS-mutáns NSCLC kezelésének egy másik megvalósítható módja lehet a fő jelátviteli útvonalak megcélzása, amelyeket a konstitutívan aktív mutáns KRAS irányít, ideértve a RAF-MEK-ERK vagy a PI3K/AKT/mTOR útvonalakat. E jelátviteli útvonalak inhibitorait különböző, RAS által vezérelt daganattípusokban már tesztelték, és közülük néhány – preklinikai modellekben – ígéretes aktivitást mutatott [11]. A KRAS-mutáns NSCLC-vel végzett kísérletek eredményeit a downstream jelátviteli út gátlásával kapcsolatban a 3. táblázat foglalja össze. Figyelemre méltó, hogy az egyik legígéretesebb terápiás szer a szorafenib, amely egy multikináz-inhibitor. A szorafenib preklinikai

körülmények között és II. fázisú klinikai vizsgálatokban ígéretes eredményeket mutatott, ugyanakkor III. fázisú vizsgálatokban csak szerény klinikai eredményekhez vezetett: az objektív terápiás válaszarányt általában kevesebb mint 10%-nak, a medián PFS-t pedig kb. 3 hónapnak találták [11, 68–70]. Az önmagában adott allosztérikus MEK-gátlók klinikai eredményei is szerények, a szelumetinib és a trametinib esetében sem figyeltek meg klinikai aktivitást [71, 72]. A többi downstream inhibitor közül az mTOR-gátló ridaforolimusz a PFS mérsékelt növekedését eredményezte, klinikai előnyei azonban megkérdőjelezhetőek számos mellékhatása miatt [73]. Összességében a KRAS-downstream inhibitorok monoterápiás hatékonyságát vizsgáló klinikai vizsgálatok a legtöbb esetben korlátozott klinikai előnyökkel és jelentős toxicitással jellemezhetőek [11, 62]. Ennek ellenére a betegektől származó xenograft daganatokkal kapcsolatos legfrissebb preklinikai vizsgálatok rámutattak a kombinált terápia szükségességére a KRAS-jelátviteli út teljes blokkolása érdekében [74]. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az epiteliális, KRAS-mutáns NSCLC-t ERBB- és MEK-inhibitorokkal, a mezenhimális eredetű KRAS-mutáns NSCLC-t pedig kombinációban adott FGFR- és MEK-inhibitorokkal kezeljük [3, 74]. E megfontolások egyike sem került még tesztlésre a klinikai gyakorlatban.

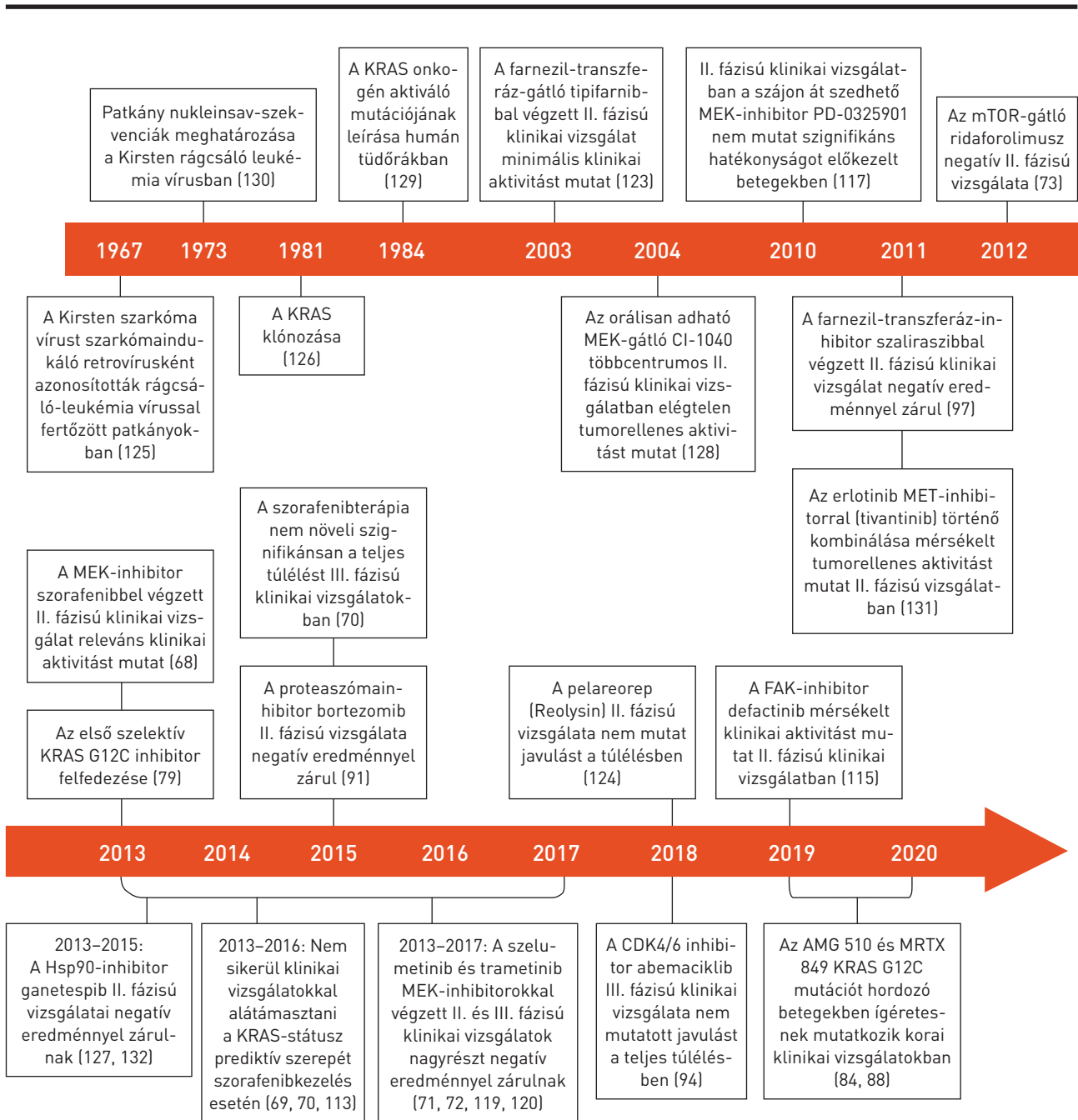
A KRAS-mutáció, mint közvetlen terápiás célpont

Bár a KRAS-t történelmileg gyógyszerrel nem támadható célpontnak tartjuk, KRAS G12C mutáns NSCLC-ben ez a dogma a közeljövőben megváltozhat.

A GDP-RAS új, a KRAS G12C ciszteinreziduumával szomszédos allosztérikus szabályozó zsebeinek felfedezését követően a guanin-nukleotid-kötő zsebet (SML-8-73-1) célzó, illetve más irreverzibilisen ható, allélspecifikus inhibitorokat (ARS-853) is leírtak [75–77]. Az SML-8-73 kovalens reakcióba képes lépni a KRAS G12C-vel, így versenyezve az aktív kötőhelyekért a GDP-vel és GTP-vel, még az utóbbi nagyon magas koncentrációja mellett is [78]. Ennek megfelelően a „KRAS-GDP” állapot fenntartásával ezek az inhibitorok blokkolhatják a KRAS-mutáns sejtek proliferációs aktivitását [76, 77]. Preklinikai hatékonyságuk ellenére az utánkövetési vizsgálatok kimutatták, hogy ezeknek az inhibitoroknak a specificitása alacsony, és így a klinikumban történő alkalmazásuk esetén számos „off-target” hatásuk lenne [76–78]. Az ARS-853 viszont nem versenyez a GTP-vel a KRAS-hoz való kötődésért, mivel a nukleotidkötő zseb közelében lévő zsebhez kötődik [79]. Azzal, hogy a KRAS így előnyben részesíti a GDP-kötődést a GTP helyett, az ARS-853 több mint 90%-kal csökkenti a KRAS-GTP-szintet, növeli az *in vitro* hidrolitikus reakciót, így a KRAS-t GDP-kötött állapotban tartja [76, 77, 79]. Ennek megfelelően az ARS-853 egy csapdamechanizmussal inaktíválja a RAS-jelátvitelt, melynek eredményeképpen a KRAS G12C a KRAS-GDP állapotban reked [76, 77]. Fontos szempont, hogy az SML-8-73-1-vel és az SML-10-70-1-vel

szemben az ARS-853 csak a KRAS G12C-hez kötődik, és nincs hatással a vad típusú KRAS-ra és a mutáns KRAS más típusaira, például a KRAS G12S-re [65]. Ezeket az eredményeket nemrégiben egérmodellekben is igazolták,

ahol az ARS-1620 (egy, az ARS-853-hoz hasonló, a KRAS G12C-re szelektív kovalens vegyület) tartós tumorregressziót eredményezett különböző PDX (patient-derived xenograft) modellekben [80]. Megemlítendő még, hogy



1. ÁBRA. A KRAS-mutáció története tüdőrákban: a legfontosabb biológiai felfedezések és klinikai vizsgálatok. Bár a RAS-gének és a tüdőrák közötti kapcsolatot már 1984-ben leírták, az első indirekt KRAS-inhibitorok klinikai hatékonyságát csak a 2000-es évek elején kezdték tanulmányozni. Azóta számos direkt és indirekt KRAS-inhibitor fejlesztettek és teszteltek. A RAS-család fehérjéinek célzására tett erőfeszítések azonban a közelmúltig nem voltak hatásosak. Ugyanakkor az elmúlt években új, direkt kovalens KRAS G12C gátlókat is felfedeztek, amelyek közül néhányat klinikai vizsgálatokban is teszteltek. E tanulmányok biztató eredményei megváltoztathatják a KRAS-mutáns tüdőrák kezelési stratégiáját, és újragondolásra készíthetnek bennünket a KRAS-célzott terápiákkal szembeni rezisztenciájával kapcsolatban

3. TÁBLÁZAT. A KRAS-út vonal downstream effektorait célzó terápiás szerek hatékonyságát tanulmányozó klinikai vizsgálatok tüdőrákban

Terápiás szer	Év	Vizsgálat típusa	Célpont	Betegek*	KRAS-státusz
PD-0325901, Haura és mtsai [117]	2010	II. fázis, OL, MC	MEK	34	NA
Szorafenib, Smit és mtsai [122]	2010	I. fázis, OL, SC	RAS/RAF	10	mut
Szelumetinib, Hainsworth és mtsai [116]	2010	II. fázis, R, OL, MC	MEK	84	NA
Ridaforolimusz, Riely és mtsai [73]	2012	II. fázis, R, OL, MC	mTOR	79	mut
R05126766, Martinez-Garcia és mtsai [121]	2012	I. fázis, OL, MC	MEK/RAF	3	NA
Szorafenib, Dingemans és mtsai [68]	2012	II. fázis, OL, MC	RAS/RAF	59	mut
R05126766, Honda és mtsai [118]	2013	I. fázis, OL, SC	MEK/RAF	3	NA
Szorafenib, Blumenschein és mtsai [113]	2013	II. fázis, OL, MC	RAS/RAF	105	mut, NA
Szelumetinib, Jänne és mtsai [119]	2013	II. fázis, R, MC	MEK	87	mut
Szorafenib, Paz-Ares és mtsai [70]	2015	III. fázis, R, DB, MC	RAS/RAF	703	mut, wt
Trametinib, Blumenschein és mtsai [71]	2015	II. fázis, R, OL, MC	MEK	129	mut
Szorafenib, Papadimitrakopoulou és mtsai [69]	2016	II. fázis, R, OL, MC	RAS/RAF	200	mut, wt
Szelumetinib, Carter és mtsai [72]	2016	II. fázis, R, OL, MC	MEK	89	mut, wt
R05126766, Chenard-Poirier és mtsai [114]	2017	I. fázis, OL, SC	MEK/RAF	10	mut
Szelumetinib, Jänne és mtsai [120]	2017	III. fázis, R, DB, MC	MEK	510	mut
Defactinib, Gerber és mtsai [115]	2019	II. fázis, OL, SC	FAK	55	mut

DB: double-blind (kettős vak), DCR: disease control rate (betegségkontroll-arány), DPE: disease progression event count (betegségprogresszió eseményszám), FAK: fokális adhéziós kináz, KRAS: Kirsten patkány szarkóma virális onkogén homológ, MC: multicenter (többcentrumos), MEK: MAPK/ERK kináz, mTOR: emlős rapamicin célpont, mut: mutáns, NA: nem közölt, NS: nem szignifikáns, OL: open-label (nyílt jelölésű), OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, R: randomizált, RAF: "rapidly accelerated fibrosarcoma", RAS: patkány szarkóma vírus, SC: single center (egycentrumos), wt: vad típus, *betegek nem kissejtes tüdőrákkal, #hónapok (hacsak más nincs megjelölve)

a legújabb tanulmányok potenciális szinergista aktivitást sugallnak, amennyiben az ARS-853-at TKI-ekkel, például EGFR-gátlókkal kombinálják [76, 77, 81, 82]. Jelenleg még nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az ARS-853-mal vagy az ARS-1620-szal KRAS-mutáns NSCLC-ben.

Új, közvetlen, kovalensen kötő KRAS-G12C inhibitorok: ígéretes preklinikai eredmények és klinikai vizsgálatok

A fent említett, kovalensen kötő KRAS G12C-specifikus inhibitorok közelmúltbeli felfedezései vezettek az első komoly vitákhoz, hogy a RAS valóban terápiás célpont vagy sem. Az AMG 510 egy új kismolekula, amely kovalensen kötődik a KRAS G12C mutáns fehérjék cisztein aminosavához, így rögzíti a KRAS-t inaktív, GDP-hez kötött állapotában [83, 84]. Preklinikai vizsgálatokban az AMG 510 kezelés a KRAS G12C daganatok regressziójához vezetett és javította mind a konvencionális kemoterápia, mind a célzott szerek haté-

konyosságát [85]. Ezenkívül az AMG 510 terápia gyulladáscsökkentő hatású, és tartós válaszhoz vezetett önmagában vagy immunellenőrzőpont-gátlókkal kombinációban adva [85, 86]. A közvetlen klinikai vonatkozásokat illetően, egy nemrégiben végzett I/II-es fázisú klinikai vizsgálatban kezelt NSCLC-s betegek (NCT03600883) 54%-ában részleges választ, 46%-ában pedig stabil betegséget értek el, 100%-os betegségkontroll-arány mellett [63, 84]. Fontos szempont, hogy a betegek a kezelést jól tolerálták, nem volt dózist korlátozó toxicitás, és csak néhány gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatás fordult elő [63, 84]. A fenti multicentrikus II. fázisú klinikai vizsgálat jelenleg is folyamatban van [63]. Az MRTX 849 a KRAS G12C legújabb, hatékony, mutációsselektív és szájon át szedhető kismolekulás gátlója [87]. Az MRTX 894 a KRAS-t inaktív, GDP-kötött állapotban zárja, és blokkolja a KRAS-függő jelátvitelt, ezáltal pedig csök-

Elsődleges végpont	Medián PFS (hónapok)#	Medián OS (hónapok)#
terápiás válasz	1,8	7,8
terápiás válasz	3	NA
DPE	67 vs. 90 nap; p=0,79	NA
PFS	4 vs. 2; p=0,013	18 vs. 5; NS
biztonságosság	NA	NA
DCR 6 hétnél	2,3	5,3
biztonságosság	NA	NA
OS	2,83	8,48
OS	5,3 vs. 2,1; p=0,014	9,4 vs. 5,2; NS
OS	KRAS-mut betegek: 2,6 vs. 1,7; p=0,007	KRAS-mut betegek: 6,4 vs. 5,1; NS
PFS	12 hét vs. 11 hét; NS	8 hét vs. nem elérhető; NS
DCR 8 hétnél	NS KRAS-mut és KRAS-wt betegek között	NS KRAS-mut és KRAS-wt betegek között
PFS, terápiás válasz	KRAS-mut betegek: 4 vs. 2,3; NS	KRAS-mut betegek: 10,5 vs. 21,8; NS
terápiás válasz	NA	NA
PFS	3,9 vs. 2,8; NS	8,7 vs. 7,9; NS
PFS 12 hétnél	45 nap	NA

kenti a tumorsejtek életképességét (3, 65). Preklinikai *in vivo* modellekben az MRTX 894 kezelés erős tumorelles aktivitást mutatott különféle KRAS G12C mutáns daganatos modellekben, 65%-os általános válaszarányt produkálva (87, 88). Az MRTX 894-gyel zajló NCT03785249 számú I/II. fázisú vizsgálat alapján a gyógyszer hatékony (különösen NSCLC-s betegek esetén) és biztonságos (65, 89). Egy másik lehetséges közvetlen KRAS G12C inhibitor lehet a vizsgálat alatt álló, szájon át szedhető JNJ-74699157 (vagy ARS-3248), amely a KRAS G12C inhibitor, az ARS-1620 új generációja. A JNJ-74699157-et értékelő, multicentrikus I. fázisú klinikai vizsgálat (NCT04006301) 2019 júliusában indult, és jelenleg is tart (63, 65). A fejlesztés alatt álló további potenciális KRAS G12C-gátlók közé tartozik az LY3499446 (NCT04165031, Eli Lilly), a Pfizer tetrahidrokinazolin gyógyszerzarmazék (US 2019/0248767A1) és az AstraZeneca tetraciklusos gyógyszervegyületei (WO 2019/110751 A1) (65).

Szintetikus letalitás, mint terápiás megközelítés KRAS-mutáns NSCLC-ben

A KRAS-mutációt hordozó gének közvetlen célzásának egy alternatív megközelítése olyan egymástól függő sebezhető pontok vagy szintetikus letális partnerek megcélzása, amelyek a KRAS-mediált onkogenezis során alapvető fontosságúak (89). E másodlagos célpontok terápiás ablációja elméletben a KRAS-mutáns daganatsejtek szelektív halálához vezetne, a KRAS-vad típusú tumorsejtekre azonban nem lenne hatással (11, 90). A szintetikus letalitást kiváltó terápiás megközelítések egyike a proteaszómagátló bortezomib alkalmazása (7). KRAS G12D mutációval jellemezhető NSCLC-ben szenvedő 16 beteg II. fázisú klinikai vizsgálatában a bortezomib csak mérsékelt, 40%-os betegségkontroll-arányt (DCR) mutatott, csak 1 objektív választ (ORR 6%) és 1 hónapos PFS-t (91). A ciklinfüggő kináz (CDK) farmakológiai gátlása szintén nagy klinikai érdeklődést keltett az elmúlt években, és a szelektív CDK4/6 gátló abemaciclib valóban ígéretes eredményeket mutatott I. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban egyaránt. Ennek megfelelően előrehaladott stádiumú KRAS-mutáns NSCLC-s betegekben az abemaciclib szignifikánsan magasabb ORR-t és PFS-t mutatott előkezelte betegekben az erlotinibhez képest, de az OS-ben nem mutatkozott szignifikáns eltérés (92, 93). Más CDK4/6 gátlók, köztük a palbociclib MEK-inhibitorokkal való kombinációjának hatékonyságát jelenleg vizsgálják (NCT02022982 és NCT03170206). Végül, a preklinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a discoidin domain receptor 1 (DDR1) és Notch-útvonala kettős gátlása szintén gátolja az egér és az emberi KRAS-mutáns LADC növekedését, azonban ezeket az eredményeket a klinikai vizsgálatokban még nem erősítették meg (94).

KRAS membránhoz való kihorgonyzásának gátlása

A RAS fehérjéknek membránkölsönhatásokra van szükségük ahhoz, hogy biológiailag aktívá váljanak (11, 65, 95). A KRAS membránhoz való kihorgonyzása függ a CAAX motívum farnezil-transzferázok által történő poszttranszlációs módosításától. A farnezil-transzferáz-gátlókkal (FTI-k) végzett előzetes preklinikai vizsgálatok mérsékelt sikert mutattak a tumorsejtek gátlásában *in vitro* és *in vivo* is, azonban FTI-k jelenlétében a KRAS-t alternatív módon képes prenilálni a geranilgeranil-transzferáz-I, így módon kiküszöbölve a farnezil-transzferáz gátlásának hatását (6, 11, 96). A várakozásoknak megfelelően ezek az eredmények sajnos előrevetítették az FTI-ekkel végzett klinikai vizsgálatok sikertelenségét, ugyanis azok nem hoztak javulást a KRAS-mutáns LADC-s betegek medián PFS és OS adataiban sem (11, 97). Ennek ellenére néhány új FTI, más inhibitorokkal, például geranilgeranil-transzferáz-gátlókkal kombinálva, erős tumorelles aktivitást mutatott a KRAS által vezérelt hasnyálmirigy-daganatokban, bár e kettős funkciójú terápiás szerek hatásait még nem vizsgálták LADC-ben (98, 99). Hasonlóképpen, a RAS posztprenilációs folyamatában részt vevő enzimek

(például a RAS-konvertáló CAAX endopeptidáz 1 [Rce1] és az izoprenilcisztein-karboxil-metil-transzferáz [ICMT]) célzásával szintén gátolhatjuk a RAS által vezérelt tumorigenezist (100). Az elmúlt években számos Rce1- és ICMT-gátlót terveztek és vizsgáltak különböző RAS által vezérelt tumorentitáson. Az biztató *in vitro* eredmények ellenére az Rce1- és ICMT-gátlók használata más fehérjék normális működésére is befolyással lehet *in vivo*, szöveti toxicitással kapcsolatos mellékhatásokat előrevetítve (101). A preinlációgátlás hatékony eszközeként tartják számon az amino-biszfoszfónátokat is. Leggyakrabban alkalmazott képviselőjük, a zoledronsav esetében korábbi preklinikai vizsgálatainkban arra az eredményre jutottunk, hogy *in vitro* proliferációs tesztekben a KRAS vad típusú NSCLC-sejtvonalak érzékenyebbnak mutatkoztak a zoledronsav-kezelésre, míg a KRAS-mutációt hordozók rezisztensnek bizonyultak (102, 103). Egy nemrégiben megjelent metaanalízis szerint azonban az N-biszfoszfónátok csoportjába tartozó egyéb terápiás szerek (alendronát, pamidronát, ibandronát, neridronát) hatékonyságát vizsgálva *in vitro* a KRAS-mutáns LADC-sejtvonalak mutatkoztak érzékenyebbnak a vad típusúakkal szemben (104). Klinikai szempontból, egy 134, csontmetasztázissal diagnosztizált LADC-s beteget tartalmazó vizsgálatunkban a biszfoszfónát-terápia a KRAS vad típusú daganatokkal rendelkező betegek esetén bizonyult hatékonyabbnak (nem publikált adat).

Egyéb terápiás megközelítések a KRAS-mutáns NSCLC kezelésére vonatkozóan

Az AZD4785 egy KRAS antiszensz oligonukleotid, amely a KRAS gént célozza függetlenül annak mutációs státuszától, ezáltal pedig gátolja a downstream effektor útvonalakat (106). Annak ellenére, hogy a biztató preklinikai eredmények szignifikáns tumorelles aktivitást és kedvező biztonságosi profilt mutattak KRAS-mutáns tüdőtumort hordozó egerekben és majmokban, az első I. fázisú klinikai vizsgálat (NCT03101839) kudarcot vallott, valószínűleg azért, mert az AZD4785 mind a mutáns, mind a vad típusú KRAS fehérjét megcélozza (3, 105). Ennek megfelelően az AZD4785 fejlesztését később megszakították. Mivel a RAS fehérjék erősen immunogének, egy másik lehetséges terápiás megközelítés lehet a genetikailag módosított tumorantigén-specifikus T-sejtek adoptív transzfere KRAS-mutáns daganatot hordozó betegekbe (106). A farmakológiai vizsgálatok még nagyon korai szakaszban vannak, azonban az első eredmények a G12V-reaktív CD4⁺ T-sejtek hatékonyságát mutatják KRAS G12V mutáns NSCLC-sejtekkel szemben *in vitro* (63, 107).

Új, önmagában alkalmazott terápiás vegyületek fejlesztésének igénye mellett, a RAS jelátviteli útvonal összetettsége a kombinációs terápiák szükségességére is felhívja a figyelmet. Így például kombinációs terápiás tesztelést végeztek ARS-1620, AMG 510 és MRTX 849 alkalmazásával (65, 81). Az AMG 510 kombinációja több szerrel, így különböző MEK-inhibitorokkal vagy standard kemoterápiás szerrel (kar-

boplatin), a tumorsejtek szinergikus pusztításához vezetett *in vitro* (85). A direkt KRAS G12C gátló MRXT 849 kombinációja egyéb szerekkel, így a HER-család gátlójával, az afatinibbel, a CDK4/6 inhibitorral, a palbociklibbel, az SHP2-gátlóval, az RMC-4550-nel, és különböző mTOR-útvonal-gátlókkal együtt fokozott választ és jelentős tumorregressziót mutatott különböző sejt- és tumormodellekben egyaránt (88). Végül, mivel a preklinikai eredmények támogatják a hipotézist, hogy a KRAS-mutációk fogékonyra tehetnek az immunellenőrzőpont-gátlókra, indokolt lehet a direkt és indirekt KRAS-gátlók és immunellenőrzőpont-gátlók kombinációs terápiájára adott klinikai válasz értékelése is (108).

NYITOTT KÉRDÉSEK ÉS JÖVŐBELI KIHÍVÁSOK

Mivel a direkt KRAS G12C gátlók ígéretes eredményeket mutattak bizonyos szolid daganatokban, így LADC esetében is, a KRAS-mutáns tüdőrák kezelésére alkalmazott új lehetséges terápiás stratégiák fejlesztése folyamatban van, de sok kérdés továbbra is megválaszolatlan.

1. A közvetlen KRAS G12C gátlókkal elért ígéretes eredmények ellenére a G12C mutáns tüdőrákos betegek közel fele csak részleges választ mutat e terápiás szerekre (109). Bár nem teljesen ismerjük a mechanizmust, ahogy a tumorsejtek megkerülik a gátlást, egy lehetséges magyarázat szerint néhány nyugvó sejt új KRAS G12C-t termel válaszul a szuppresszált mitogénaktivált proteinkináz termelésre, amelynek következtében az új KRAS G12C aktív, gyógyszerre érzéketlen formában marad az EGFR- és Aurora kináz jelátvitel által (109). Mivel az inhibitorok csak a KRAS inaktív formájához kötődnek, az ilyen adaptív változásokkal rendelkező sejtek megkerülik a KRAS G12C inhibitorok hatásait, és újra proliferálnak (109).

2. Tüdőrákban gyakran fordulnak elő egyedi mikrokörnyezeti jellemzőkkel rendelkező távoli áttétek. E speciális mikrokörnyezetek némelyike, így az agyi áttétek esetén a vér-agy gát, potenciális kihívást jelentenek a célzott terápiás szerek számára, hogy azok megfelelő koncentrációban ériék el a tumorsejteket. Továbbra is nyitott kérdés, hogy a közvetlen kovalens KRAS-gátlók közül melyik képes penetrálni a vér-agy vagy más áttétspecifikus gátat.

3. Nyitott kérdés az is, hogy elegendő-e a KRAS monoterápiában történő közvetlen gátlása ezen új vegyületekkel. Ennek megállapítására a direkt kovalens KRAS-gátlók anti-EGFR terápiákkal, immunellenőrzőpont-gátlókkal vagy upstream és downstream RAS-jelátvitel-gátlókkal való kombinációs terápiájának klinikai hatékonyságát és tolerálhatóságát vizsgáló tanulmányok lesznek szükségesek.

4. Bár a KRAS G12C gátlók megjelenése újragondolásra készített bennünket a KRAS célzott terápiával történő támadhatatlanságáról, a KRAS-mutációt hordozó LADC-ben szenvedő betegeknek csak 35–40%-a hordozza ezt a variánst (12). Ezért szelektív inhibitorokra vagy szélesebb hatókörű szerekre van szükség az egyéb (nem G12C) KRAS-mutációval rendelkező betegek számára. Nem klinikai vizsgálatokban

az új SOS1-gátlók megnövekedett tumorellenes aktivitást mutattak, függetlenül a KRAS-mutáció típusától, ezeket az eredményeket azonban még nem ültették át a klinikai gyakorlatba.

KÖVETKEZTETÉSEK

Bár a KRAS-mutációk a tüdőrák egyik leggyakoribb onkogén mutációi, a KRAS történelmileg gyógyszerrel nem támadható célpontként van elkönyvelve. És valóban, a mai napig nem áll rendelkezésre hatékony RAS-gátló a klinikai gyakorlatban. Ennek ellenére az új, közvetlen kovalens KRAS G12C inhibitorokkal (AMG 510 és MRTX 849) kapcsolatos legfrissebb eredmények ígéretesnek tűnnek mind preklinikai, mind klini-

kai körülmények között. Más terápiás megközelítések, mint a kombinációs terápia célzott szerekkel, immunellenőrző-pont-gátlókkal, KRAS downstream inhibitorokkal vagy újonnan fejlesztett direkt kovalens inhibitorokkal, szintén biztatóak, de további klinikai vizsgálatokat igényelnek. Ugyanakkor az adaptív rezisztencia mechanizmusai, amelyek korlátozzák a konformációspecifikus KRAS G12C gátlás terápiás potenciálját, újabb legyőzendő kihívásokat jelenthetnek a tartós terápiás válasz elérése érdekében. Mindent egybevetve, az új ígéretes szerek megjelenése megváltoztathatja a KRAS-mutáns LADC-s betegek terápiáját. Sok kérdés áll még nyitva, azonban a KRAS-mutációk klinikai relevanciája indokolja a további vizsgálatokat.

IRODALOM

- Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 553:446–454, 2018
- Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mut-Map). *Ann Oncol* 24:2371–2376, 2013
- Yang H, Liang SQ, Schmid RA, et al. New horizons in KRAS-mutant lung cancer: dawn after darkness. *Front Oncol* 9:953, 2019
- Fernandez-Medarde A, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer* 2:344–258, 2011
- Tímár J. The clinical relevance of KRAS gene mutation in non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 26:138–144, 2014
- O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors. *Pharmacol Res* 139:503–511, 2019
- Matikas A, Mistrisiotis D, Georgoulis V, et al. Targeting KRAS mutated non-small cell lung cancer: A history of failures and a future of hope for a diverse entity. *Crit Rev Oncol Hematol* 110:1–12, 2017
- Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 31:2173–2181, 2013
- Redig AJ, Chambers ES, Lydon CA, et al. Genomic complexity in KRAS mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) from never/light-smokers v smokers. *J Clin Oncol* 34(15_suppl):9087, 2016
- Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 14:5731–5734, 2008
- Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, et al. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer* 124:53–64, 2018
- Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res* 18:6169–6177, 2012
- Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 65:5076–5083, 2005
- Vachtenheim J, Horakova I, Novotna H, et al. Mutations of K-ras oncogene and absence of H-ras mutations in squamous cell carcinomas of the lung. *Clin Cancer Res* 1:359–365, 1995
- Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res* 18:1167–1176, 2012
- Renaud S, Seitzinger J, Falcoz P-E, et al. Specific KRAS amino acid substitutions and EGFR mutations predict site-specific recurrence and metastasis following non-small-cell lung cancer surgery. *Br J Cancer* 115:346–353, 2016
- Wiesweg M, Kasper S, Worm K, et al. Impact of RAS mutation subtype on clinical outcome – a cross-entity comparison of patients with advanced non-small cell lung cancer and colorectal cancer. *Oncogene* 38:2953–2966, 2019
- Li S, Liu S, Deng J, et al. Assessing therapeutic efficacy of MEK inhibition in a KRAS(G12C)-driven mouse model of lung cancer. *Clin Cancer Res* 24:4854–4864, 2018
- Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, et al. Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 22:235–237, 2011
- Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 150:1107–1120, 2012
- Lee B, Lee T, Lee SH, et al. Clinicopathologic characteristics of EGFR, KRAS, and ALK alterations in 6,595 lung cancers. *Oncotarget* 7:23874–23884, 2016
- Li S, Li L, Zhu Y, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. *Br J Cancer* 110:2812–2820, 2014
- Arbour KC, Jordan E, Kim HR, et al. Effects of co-occurring genomic alterations on outcomes in patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 24:334–340, 2018
- Rodenhuis S, Boerrigter L, Top B, et al. Mutational activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: a prospective study. *J Clin Oncol* 15:285–291, 1997
- Schiller JH, Adak S, Feins RH, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small-cell lung cancer on E4592: a Laboratory Ancillary Study on an Eastern Cooperative Oncology Group Prospective Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 19:448–457, 2001
- Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 23:5900–5909, 2005
- Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant resection in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25:5240–5247, 2007
- Zalcman G, Beau-Faller M, Creveuil C, et al. Use of Ras effector RASS-F1A promoter gene methylation and chromosome 9p loss of heterozygosity (LOH) to predict progression-free survival (PFS) in perioperative chemotherapy (CT) phase III trial IFCT-0002 in resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26(15_suppl):7500, 2008
- Hames ML, Chen H, Iams W, et al. Correlation between KRAS mutation status and response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 92:29–34, 2016
- Shepherd FA, Lacas B, Le Teuff G, et al. 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* 35:2018–2027, 2017
- Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 13:2890–2896, 2007
- Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-tar-

- geted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 9:962–972, 2008
33. Mao C, Qiu LX, Liao RY, et al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer* 69:272–278, 2010
34. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:981–988, 2013
35. Sun JM, Hwang DW, Ahn JS, et al. Prognostic and predictive value of KRAS mutations in advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 8:e64816, 2013
36. Metro G, Chiari R, Duranti S, et al. Impact of specific mutant KRAS on clinical outcome of EGFR-TKI-treated advanced non-small cell lung cancer patients with an EGFR wild type genotype. *Lung Cancer* 78:81–86, 2012
37. Zer A, Ding K, Lee SM, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive value of KRAS mutation status and mutation subtype in patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 11:312–323, 2016
38. Chin L, Tam A, Pomerantz J, et al. Essential role for oncogenic Ras in tumour maintenance. *Nature* 400:468–472, 1999
39. Fiala O, Buchler T, Mohelnikova-Duchonova B, et al. G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumour Biol* 37:6823–6830, 2016
40. Bruera G, Cannita K, Tessitore A, et al. The prevalent KRAS exon 2 c.35 G>A mutation in metastatic colorectal cancer patients: A biomarker of worse prognosis and potential benefit of bevacizumab-containing intensive regimens? *Crit Rev Oncol Hematol* 93:190–202, 2015
41. Chaff JE, Rusch V, Ginsberg MS, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 8:1084–1090, 2013
42. Ghimessy AK, Gellert A, Schlegl E, et al. KRAS mutations predict response and outcome in advanced lung adenocarcinoma patients receiving first-line bevacizumab and platinum-based chemotherapy. *Cancers (Basel)* 11:1514, 2019
43. D'Incecco A, Andreezzi M, Ludovini V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 112:95–102, 2015
44. 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* 23:3012–3024, 2017
45. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study. *J Clin Oncol* 36:1675–1684, 2018
46. Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, et al. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 317:929–935, 1987
47. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 323:561–565, 1990
48. Guan JL, Zhong WZ, An SJ, et al. KRAS mutation in patients with lung cancer: a predictor for poor prognosis but not for EGFR-TKIs or chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 20:1381–1388, 2013
49. Izar B, Zhou H, Heist RS, et al. The prognostic impact of KRAS, its codon and amino acid specific mutations, on survival in resected stage I lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 9:1363–1369, 2014
50. Kern JA, Slebos RJ, Top B, et al. C-erbB-2 expression and codon 12 K-ras mutations both predict shortened survival for patients with pulmonary adenocarcinomas. *J Clin Invest* 93:516–520, 1994
51. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 51:4999–5002, 1991
52. Ohtaki Y, Shimizu K, Kakegawa S, et al. Postrecurrence survival of surgically resected pulmonary adenocarcinoma patients according to EGFR and KRAS mutation status. *Mol Clin Oncol* 2:187–196, 2014
53. Cserepes M, Ostoros G, Lohinai Z, et al. Subtype-specific KRAS mutations in advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study of patients treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 50:1819–1828, 2014
54. Ihle NT, Byers LA, Kim ES, et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst* 104:228–239, 2012
55. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 92:131–139, 2005
56. Villaruz LC, Socinski MA, Cunningham DE, et al. The prognostic and predictive value of KRAS oncogene substitutions in lung adenocarcinoma. *Cancer* 119:2268–2274, 2013
57. Fan G, Zhang K, Ding J, et al. Prognostic value of EGFR and KRAS in circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8:33922–33932, 2017
58. Meng D, Yuan M, Li X, et al. Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer* 81:1–10, 2013
59. Zhang SM, Zhu QG, Ding XX, et al. Prognostic value of EGFR and KRAS in resected non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 10:3393–3404, 2018
60. Svaton M, Fiala O, Pesek M, et al. The Prognostic role of KRAS mutation in patients with advanced NSCLC treated with second- or third-line chemotherapy. *Anticancer Res* 36:1077–1082, 2016
61. Lindsay CR, Jamal-Hanjani M, Forster M, et al. KRAS: Reasons for optimism in lung cancer. *Eur J Cancer* 99:20–27, 2018
62. Roman M, Baraibar I, Lopez I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer* 17:33, 2018
63. Friedlaender A, Drilon A, Weiss GJ, et al. KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures. *Cancer Treat Rev* 85:101978, 2020
64. Gysin S, Salt M, Young A, et al. Therapeutic strategies for targeting ras proteins. *Genes Cancer* 2:359–372, 2011
65. Nagasaka M, Li Y, Sukari A, et al. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev* 84:101974, 2020
66. Dang CV, Reddy EP, Shokat KM, et al. Drugging the 'undruggable' cancer targets. *Nat Rev Cancer* 17:502–508, 2017
67. Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep* 7:39721, 2017
68. Dingemans AMC, Mellema WW, Groen HJM, et al. A phase II study of sorafenib in patients with platinum-pretreated, advanced [stage IIIb or IV] non-small cell lung cancer with a KRAS mutation. *Clin Cancer Res* 19:743–751, 2013
69. Papadimitrakopoulou V, Lee JJ, Wistuba II, et al. The BATTLE-2 study: a biomarker-integrated targeted therapy study in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34:3638–3647, 2016
70. Paz-Ares L, Hirsh V, Zhang L, et al. Monotherapy administration of sorafenib in patients with non-small cell lung cancer (MISSION) trial: a phase III, multicenter, placebo-controlled trial of sorafenib in patients with relapsed or refractory predominantly nonsquamous non-small-cell lung cancer after 2 or 3 previous treatment regimens. *J Thorac Oncol* 10:1745–1753, 2015
71. Blumenschein GR Jr, Smit EF, Planchard D, et al. A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 26:894–901, 2015
72. Carter CA, Rajan A, Keen C, et al. Selumetinib with and without erlotinib in KRAS mutant and KRAS wild-type advanced nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 27:693–699, 2016
73. Riely GJ, Brahmer JR, Planchard D, et al. A randomized discontinuation phase II trial of ridaforolimus in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with KRAS mutations. *J Clin Oncol* 30(15_suppl):7531, 2012
74. Machado E, Weissmueller S, Morris JPt, et al. A combinatorial strategy for treating KRAS-mutant lung cancer. *Nature* 534:647–651, 2016
75. Hunter JC, Gurbani D, Ficarro SB, et al. In situ selectivity profiling and crystal structure of SML-8-73-1, an active site inhibitor of oncogenic K-Ras G12C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:8895–8900, 2014
76. Lito P, Solomon M, Li LS, et al. Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism. *Science* 351:604–608, 2016
77. Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state. *Cancer Discov* 6:316–329, 2016
78. Lim SM, Westover KD, Ficarro SB, et al. Therapeutic targeting of oncogenic K-Ras by a covalent catalytic site inhibitor. *Angew Chem Int Ed Engl* 53:199–204, 2014

79. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature* 503:548–551, 2013
80. Janes MR, Zhang J, Li LS, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. *Cell* 172:578–589, 2018
81. Molina-Arcas M, Moore C, Rana S, et al. Development of combination therapies to maximize the impact of KRAS-G12C inhibitors in lung cancer. *Sci Transl Med* 11:eaaw7999, 2019
82. Spencer-Smith R, O'Bryan JP. Direct inhibition of RAS: Quest for the Holy Grail? *Semin Cancer Biol* 54:138–148, 2019
83. AMG 510 first to inhibit „undruggable” KRAS. *Cancer Discov* 9:988–989, 2019
84. Fakih M, O'Neil B, Price TJ, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 37(15_suppl):3003, 2019
85. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 575:217–223, 2019
86. Saiki AY, Gaida K, Rex K, et al. Discovery and in vitro characterization of AMG 510—a potent and selective covalent small-molecule inhibitor of KRASG12C. *Cancer Res* 79(13 Suppl):Abstr. 4484, 2019
87. Papadopoulos KP, Ou SHI, Johnson ML, et al. A phase I/II multiple expansion cohort trial of MRTX849 in patients with advanced solid tumors with KRAS G12C mutation. *J Clin Oncol* 37(15_suppl):TPS3161, 2019
88. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 10:54–71, 2020
89. Aguirre AJ, Hahn WC. Synthetic lethal vulnerabilities in KRAS-mutant cancers. *Cold Spring Harb Perspect Med* 8:a031518, 2018
90. Downward J. RAS synthetic lethal screens revisited: Still seeking the elusive prize? *Clin Cancer Res* 21:1802–1809, 2015
91. Litvak AM, Drilon AE, Rekhman N, et al. Phase II trial of bortezomib in KRAS G12D mutant lung cancers. *J Clin Oncol* 33(15_suppl):e19002, 2015
92. Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F, et al. A randomized phase 3 study of abemaciclib versus erlotinib in previously treated patients with stage IV NSCLC with KRAS mutation: JUNIPER. *J Clin Oncol* 36(15_suppl):9025, 2018
93. Goldman JW, Shi P, Reck M, et al. Treatment rationale and study design for the JUNIPER study: a randomized phase III study of abemaciclib with best supportive care versus erlotinib with best supportive care in patients with stage IV non-small-cell lung cancer with a detectable KRAS mutation whose disease has progressed after platinum-based chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 17:80–84, 2016
94. Ambrogio C, Nadal E, Villanueva A, et al. KRAS-driven lung adenocarcinoma: combined DDR1/Notch inhibition as an effective therapy. *ESMO Open* 1:e000076, 2016
95. Bagchi S, Rathee P, Jayaprakash V, et al. Farnesyl transferase inhibitors as potential anticancer agents. *Mini Rev Med Chem* 18:1611–1623, 2018
96. End DW, Smets G, Todd AV, et al. Characterization of the antitumor effects of the selective farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in vivo and in vitro. *Cancer Res* 61:131–137, 2001
97. Riely GJ, Johnson ML, Medina C, et al. A phase II trial of salirasib in patients with lung adenocarcinomas with KRAS mutations. *J Thorac Oncol* 6:1435–1437, 2011
98. Kazi A, Xiang S, Yang H, et al. Dual farnesyl and geranylgeranyl transferase inhibitor thwarts mutant KRAS-driven patient-derived pancreatic tumors. *Clin Cancer Res* 25:5984–5996, 2019
99. Tanaka A, Radwan MO, Hamasaki A, et al. A novel inhibitor of farnesyl-transferase with a zinc site recognition moiety and a farnesyl group. *Bioorg Med Chem Lett* 27:3862–3866, 2017
100. Cox AD, Der CJ, Philips MR. Targeting RAS membrane association: Back to the future for anti-RAS drug discovery? *Clin Cancer Res* 21:1819–1827, 2015
101. Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov* 13:828–851, 2014
102. Baranyi M, Molnár E, Rittler D, et al. Preinilációgátlás hatása RAS-mutáns daganatokra kísérleti rendszerekben. *Magy Onkol* 63:320–329, 2019
103. Kenessey I, Koi K, Horvath O, et al. KRAS-mutation status dependent effect of zoledronic acid in human non-small cell cancer preclinical models. *Oncotarget* 7:79503–79514, 2016
104. Baranyi M, Buday L, Hegedűs B. K-Ras prenylation as a potential anticancer target. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, doi: 10.1007/s10555-020-09902-w
105. Ross SJ, Revenko AS, Hanson LL, et al. Targeting KRAS-dependent tumors with AZD4785, a high-affinity therapeutic antisense oligonucleotide inhibitor of KRAS. *Sci Transl Med* 9:eaal5253, 2017
106. Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 114:535–546, 2009
107. Tran E, Ahmadzadeh M, Lu YC, et al. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science* 350:1387–1390, 2015
108. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine* 41:711–716, 2019
109. Xue JY, Zhao Y, Aronowitz J, et al. Rapid non-uniform adaptation to conformation-specific KRAS(G12C) inhibition. *Nature* 577:421–425, 2020
110. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. The dominant role of G12C over other KRAS mutation types in the negative prediction of efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet* 206:26–31, 2013
111. Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:918–927, 2010
112. Ludovini V, Bianconi F, Pistola L, et al. Phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha and KRAS mutations are important predictors of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 6:707–715, 2011
113. Blumenschein GR Jr, Saintigny P, Liu S, et al. Comprehensive biomarker analysis and final efficacy results of sorafenib in the BATTLE trial. *Clin Cancer Res* 19:6967–6975, 2013
114. Chenard-Poirier M, Kaiser M, Boyd K, et al. Results from the biomarker-driven basket trial of R05126766 (CH5127566), a potent RAF/MEK inhibitor, in RAS- or RAF-mutated malignancies including multiple myeloma. *J Clin Oncol* 35(15_suppl):2506, 2017
115. Gerber DE, Camidge DR, Morgensztern D, et al. Phase 2 study of the focal adhesion kinase inhibitor defactinib (VS-6063) in previously treated advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 139:60–67, 2020
116. Hainsworth JD, Cebotaru CL, Kanarev V, et al. A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. *J Thorac Oncol* 5:1630–1636, 2010
117. Haura EB, Ricart AD, Larson TG, et al. A phase II study of PD-0325901, an oral MEK inhibitor, in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 16:2450–2457, 2010
118. Honda K, Yamamoto N, Nokihara H, et al. Phase I and pharmacokinetic/pharmacodynamic study of R05126766, a first-in-class dual Raf/MEK inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 72:577–584, 2013
119. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 14:38–47, 2013
120. Janne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: the SELECT-1 randomized clinical trial. *JAMA* 317:1844–1853, 2017
121. Martinez-Garcia M, Banerji U, Albanell J, et al. First-in-human, phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of R05126766, a first-in-class dual MEK/RAF inhibitor in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 18:4806–4819, 2012
122. Smit EF, Dingemans AM, Thunnissen FB, et al. Sorafenib in patients with advanced non-small cell lung cancer that harbor K-ras mutations: a brief report. *J Thorac Oncol* 5:719–720, 2010
123. Adjei AA, Mauer A, Bruzek L, et al. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21:1760–1766, 2003
124. Bradbury PA, Morris DG, Nicholas G, et al. Canadian Cancer Trials Group (CCTG) IND211: A randomized trial of pelareorep (Reolysin) in patients with previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer receiving standard salvage therapy. *Lung Cancer* 120:142–148, 2018
125. Kirsten WH, Mayer LA. Morphologic responses to a murine erythroblastosis virus. *J Natl Cancer Inst* 39:311–335, 1967

126. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 3:459–465, 2003
127. Ramalingam S, Goss G, Rosell R, et al. A randomized phase II study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel in second-line therapy of advanced non-small cell lung cancer (GALAXY-1). *Ann Oncol* 26:1741–1748, 2015
128. Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, et al. Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22:4456–4462, 2004
129. Santos E, Martin-Zanca D, Reddy EP, et al. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science* 223:661–664, 1984
130. Scolnick EM, Rands E, Williams D, et al. Studies on the nucleic acid sequences of Kirsten sarcoma virus: a model for formation of a mammalian RNA-containing sarcoma virus. *J Virol* 12:458–463, 1973
131. Sequist LV, von Pawel J, Garmey EG, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 29:3307–3315, 2011
132. Socinski MA, Goldman J, El-Hariry I, et al. A multicenter phase II study of ganetespib monotherapy in patients with genotypically defined advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 19:3068–3077, 2013