

JĘDRAK, Maciej, NIEKURZAK, Karolina, KANIA, Joanna, JÓZEFIAK, Maciej, SOBKIEWICZ, Piotr and KANIA, Krzysztof. The KRASG12C inhibitors in lung cancer therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;17(1):165-177. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.17.01.015>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45677>
<https://zenodo.org/record/8330272>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 12.08.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 06.09.2023. Published: 12.09.2023.

KRASG12C inhibitors in lung cancer therapy

Inhibitory KRASG12C w terapii raka płuc

Maciej Jędrak

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-4557-0099>

mjedrak2014@gmail.com

Karolina Niekurzak

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0009-5205-2236>

karolina.niekurzak71@gmail.com

Joanna Kania

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0005-6156-6192>

ljoanna.kania1@gmail.com

Maciej Józefiak

Wroclaw Medical University, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-3585-5031>

jozefiakmaciej19@gmail.com

Piotr Sobkiewicz

Wroclaw Medical University, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-6610-440X>

piotr1999.sob@gmail.com

Krzysztof Kania

Medical University of Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-0708-7661>

krzysztof.kania.m@gmail.com

Abstract

Introduction:

Lung cancer is characterized by the highest mortality among cancers and is the second most frequently diagnosed type of cancer in the world.

Targeted therapies are a promising therapeutic option for patients with this disease, however, one of the most common and most malignant mutations (KRAS) remains a challenge.

Purpose:

The aim of this study is to bring closer the problem of the KRAS mutation, in particular KRASG12C, and to present the most important information about the compounds created for therapies targeted at it.

For a better understanding of the issue, the study contains information about the mechanisms of both mutation and drugs, as well as the most important statistical data and research results.

Materials and methods:

The review was based on articles available in the PubMed database.

Conclusions:

Two drugs targeting KRASG12C (sotorasib and adagrasib) have proven their clinical effectiveness and represent a milestone in the development of targeted therapies for lung cancer with this mutation.

However, they are not without side effects, and the emerging resistance and presence of commutations that reduce drug potency continue to challenge the scientific community.

Research is underway to refine therapies using existing inhibitors as well as to develop further compounds targeting KRASG12C

Key words: Lung cancer, targeted therapies, KRAS mutation

Abstrakt

Wprowadzenie:

Rak płuc charakteryzuje się najwyższą śmiertelnością wśród nowotworów i jest drugim najczęściej diagnozowanym typem nowotworu na świecie.

Terapie celowane stanowią obiecującą opcję terapeutyczną dla pacjentów z tą chorobą jednak jedna z najczęściej występujących i warunkujących największą złośliwość mutacji (KRAS) wciąż pozostaje wyzwaniem.

Cel pracy:

Celem pracy jest przybliżenie problemu jakim jest mutacja KRAS, a w szczególności KRASG12C oraz przedstawienie najistotniejszych informacji na temat związków powstałych z myślą o terapiach na nią ukierunkowanych. Dla lepszego zrozumienia zagadnienia, w pracy zawarte zostały informacje o mechanizmach działania zarówno mutacji jak i leków, a także przedstawione zostały najważniejsze dane statystyczne oraz wyniki badań.

Materiały i metody:

Przegląd powstał na podstawie artykułów dostępnych w bazie danych PubMed.

Wyniki i wnioski:

Dwa leki ukierunkowane na KRASG12C (sotorasib i adagrasib) potwierdziły swoją skuteczność kliniczną i stanowią kamień milowy w rozwoju terapii celowanych na raka płuc z tą mutacją.

Jednak, nie są one pozbawione działań niepożądanych, a rozwijająca się oporność i obecność komutacji, które zmniejszają siłę działania leków nadal stanowią wyzwanie dla środowiska naukowego.

Trwają badania nad dopracowaniem terapii z wykorzystaniem istniejących inhibitorów, a także nad opracowaniem kolejnych związków ukierunkowanych na KRASG12C.

Słowa klucze: Lung cancer, targeted therapies, KRAS mutation

Wstęp

RAS to rodzina genów najczęściej mutowana w ludzkich nowotworach. [4]

Składa się ona z trzech genów: H-Ras, N-Ras i K-RAS. [12]

Najczęściej mutacji ulega KRAS, a zmiany w obrębie tego genu odpowiadają za około 85% mutacji RAS obserwowanych w ludzkich nowotworach. [1,2]

Trzy typy nowotworów z najwyższym odsetkiem mutacji KRAS to rak trzustki (88%), jelita grubego (45%-50%) i płuc (31%-35%) z czego w obrębie tego narządu mutacje częściej dotyczą gruczolakoraków płuc (20%-40%), a rzadziej raka płaskonabłonkowego (5%). [1,4,9] Zmiany w obrębie tego genu dotyczą częściej pacjentów rasy kaukaskiej lub Afroamerykanów i są znacznie rzadsze u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. [5]

Mutacje punktowe dotyczą zwykle kodonów 12, 13 oraz 61 z czego zwykle lokalizują się w kodonie 12, a najczęstszą z nich jest mutacja G12C 49.3% (zmiana sekwencji aminokwasów z glicyny na cysteinę). Kolejne pod względem częstości są mutacje G12V 21.7% oraz G12D 12.7%. [3,17]

Mutacje transwersyjne (G12C i G12V) częściej występują u byłych lub obecnych palaczy, natomiast mutacje przejściowe (G12D) są częstsze u osób nigdy nie palących. [5]

KRAS koduje związaną z błoną trifosfatazę guanozyny (GTPaza). Jest ona nieaktywna po związaniu z difosforanem guanozyny (GDP) i przechodzi w stan aktywny po związaniu z trifosforanem guanozyny (GTP).

Na skutek mutacji dochodzi do ustalenia stanu aktywnego. [1,2,3,4]

Wszystkie białka kodowane przez geny rodziny RAS stanowią przełączniki molekularne regulujące wiele istotnych mechanizmów komórkowych. Dla KRAS szlaki te obejmują w szczególności: PI3K/AKT (metabolizm/przeżywalność), a także RAF/MEK/ERK (prolifracja). [12]

Jak widać, ze względu na mnogość funkcji za które odpowiada KRAS jest on bardzo pożądanym celem terapeutycznym.

Odkrycie Ostrema, Shokata i współpracowników wykazało, że zmutowane białko KRAS-G12C ma stosunkowo gładką powierzchnię, z wyjątkiem sąsiadującej z resztą cysteiny kieszeni regulacyjnej (kieszni przełącznika II), która odpowiada za wiązanie GTP/GDP. Obecność tylko jednego miejsca wiązania znacząco utrudnia opracowanie specyficznych leków, które mogłyby bezpośrednio oddziaływać na wspomniane białko. [1,4]

Jednak dzięki temu odkryciu i wielu latom badań udało się opracować pierwsze inhibitory specyficzne dla alleli (G12C), które zajmując wspomnianą kieszeń wiążą się kowalencyjnie z cysteiną w kodonie 12 i blokują KRAS w jego nieaktywnej postaci związanej z GDP. [2, 17]

Inhibitory KRAS G12C

Shokat i współpracownicy opracowali pierwszą serię cząsteczek do wiązania KRAS-G12C. Najważniejszą z nich, która ustanowiła punkt wyjścia do utworzenia kolejnych był związek 12 (compound12/ Shokat inhibitor).

Modyfikacja hydrofobowej kieszeni wiążącej doprowadziła do opracowania związku o nazwie ARS-853. [4]

Jest to selektywny, kowalencyjny inhibitor, który poprzez wiązanie się w pobliżu kieszeni wiążącej nukleotydu powoduje uwięzienie KRAS -G12C w stanie związanym z GDP co znosi dalszą wymianę nukleotydów, a zarazem przerywa sygnalizację RAS. [2,5,11]

Dalsze ulepszenia polegające na wprowadzeniu szeregu opartego na chinazolinie oraz fluorofenolu, doprowadziły do powstania kolejnego związku, którym był ARS-1620. [4, 13] Związek ten o prawie 10krotnie większej mocy względem poprzednika był pierwszym swoistym inhibitorem G12C, który wykazał zadowalającą skuteczność *in vivo*. [16, 18]

Dodanie pierścieni aromatycznych w celu wzmocnienia interakcji białko-białko poskutkowało opracowaniem AMG 510. [4,13]

Sotorasib (AMG 510, Lumakras w USA, Lumykras w UE) podobnie jak wymienione wcześniej związki jest selektywnym i kowalencyjnym inhibitorem KRAS^{G12C}, który wiąże się z kieszenią przełącznika II w zmutowanym KRAS, blokując go w stanie nieaktywnym [1, 6]

Działanie przedkliniczne sotorasibu opisali szczegółowo Canon i in. W testach żywotności komórek sotorasib hamował wzrost prawie wszystkich linii KRAS G12C (z wyjątkiem jednej), przy wartościach IC₅₀ od 0,004 μ m do 0,032 μ m. U myszy z prawidłową odpornością sotorasib skutecznie powodował zależną od dawki regresję guza co finalnie doprowadziło do trwałego wyleczenia u 8/10 myszy. Układ odpornościowy odgrywa ważną rolę w mechanizmach działania AMG ponieważ związek ten nie był w stanie wyleczyć myszy z niedoborem komórek T. Dowiedziono też, że szczególnie korzystne jest leczenie skojarzone z inhibitorami PD1

ponieważ dało ono trwałą odpowiedź u większości myszy. Po ponownej prowokacji komórkami KRAS G12C nie rozwinęły się guzy, co sugeruje wykształcenie odporności nabytej. [18,20]

Jak wykazały badania z użyciem AMG510 znakowanego radioizotopem, wykazywał słabą dystrybucję w mózgu co niestety nie pozwalało na efektywne leczenie przerzutów do OUN. [20]

AMG 510 był pierwszą cząsteczką, która weszła do badań klinicznych. [4]

Monoterapię sotorasibem oceniano w badaniu I/II fazy CodeBreaK 100 (NCT03600883).

[1,4]

W badaniu wzięło udział 427 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z mutacją KRAS G12C, w tym 250 pacjentów z NSCLC. [7]

Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat oraz posiadali postępującego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NSCLC z mutacją KRAS G12C, a także przebyli już immunoterapię anti-PD-1/PD-L1 i/ lub chemioterapię.

Zakwalifikowanych pacjentów leczono doustnie sotorasibem w dawce 960 mg raz dziennie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. [1,6]

Analizy farmakokinetyczne wykazały, że okres półtrwania sotorasibu wynosi około 5,5 godziny natomiast analiza 124 pacjentów włączonych do fazy II wykazała, że:

- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wyniósł 37,1%
- mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11,1 miesiąca
- mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 6,8 miesiąca
- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,5 miesiąca

[1,6, 7,19]

W analizie oceniającej związek między odpowiedzią na sotorasib, a współwystępującymi mutacjami (STK11, KEAP1, TP53) wykazano, że sotorasib wykazał skuteczność we wszystkich podgrupach.

Niższy odsetek odpowiedzi zaobserwowano jedynie u pacjentów z mutacją KEAAP1, chociaż nie było to istotne statystycznie. [13]

Najczęstszymi (>10%) zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka (42%), ból mięśniowo-szkieletowy (35%), hepatotoksyczność (25%), nudności (26%) i zmęczenie (26%).

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc zaklasyfikowano jako istotne problemy dotyczące bezpieczeństwa aczkolwiek stany te wystąpiły jedynie u trzech pacjentów w pierwotnej populacji bezpieczeństwa (1,5%).

W przypadku hepatotoksyczności, która była z kolei jednym z najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, tylko 12% zdarzeń oceniono na stopień 3 lub 4. [7]

Działania niepożądane związane z leczeniem sotorasibem były możliwe do opanowania poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie leczenia. [6]

Na podstawie powyższych wyników 28 maja 2021 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała w trybie przyspieszonym zgodę na stosowanie sotorasibu w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym NSCLC z mutacją KRAS G12C, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię ogólnoustrojową. [6,7]

Obecnie trwa badanie badaniu III fazy CodeBreak 200 (NCT04303780) w którym porównuje się skuteczność sotorasibu do docetakselu. [1,7,13]

Kolejnym lekiem stworzonym do walki z mutacją KRAS G12 C jest Adagrasib (MRTX849, Krazati). [4,13]

Tak jak sotorasib jest on selektywnym kowalencyjnym inhibitorem, który ustala KRAS^{G12C} w nieaktywnym stanie związanym z GDP. [1]

Aktywność przedkliniczna została opisana przez Hallin i in. Wykazano, że adagrasib hamuje wzrost komórek w większości linii komórkowych, z wartościami IC50 w zakresie od 0,01 μm do 0,973 μm . Badanie wykazało, że dołączenie do terapii inhibitorów HER, SHP2, mTOR i CDK4/CDK6 zwiększyło wskaźnik odpowiedzi, a obecność komutacji STK11 wiązała się ze słabszą odpowiedzią na terapię. [18]

Adagrasib został następnie zbadany w badaniu KRYSTAL-1 (NCT03785249). [4,14]

Do badania włączono 116 chorych na NSCLC z obecnością mutacji G12C w genie KRAS [15]

Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem nieoperacyjnego lub przerzutowego litego guza z mutacją KRAS G12C i otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat chemioterapii zawierający platynę i terapię inhibitorem punktu kontrolnego. [8, 15]

Zalecaną dawką fazy II adagrasibu było 600 mg podawane dwa razy dziennie doustnie. Lek podawano aż do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub odmowy pacjenta. [9]

Analizy wykazały że:

- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wyniósł 42,9%
- mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 8,5 miesiąca
- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,5 miesiąca
- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,6 miesiąca [15]

Analiza farmakokinetyczna wykazała, że adagrasib ma długi okres półtrwania wynoszący 24 h i jest w stanie przenikać do ośrodkowego układu nerwowego. Zdolność przenikania bariery krew-mózg jest najistotniejszą różnicą względem sotorasibu.

[1, 14]

Wykazano, że wśród 33 pacjentów z wcześniej leczonymi przerzutami do OUN po zastosowaniu adagrasibu odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł 33,3%. [15]

Ponadto, w swoim raporcie Sabari i współpracownicy przedstawili dwa przypadki pacjentów ze zmianami przerzutowym KRAS G12C NSCLC do mózgu w fazie Ib, którzy otrzymali adagrasib.

Pierwszy przypadek to 67-letnia kobieta, u której doszło do progresji choroby z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie. Drugi przypadek to 66-letni mężczyzna, u którego zdiagnozowano de novo NSCLC z przerzutami do mózgu.

Po dwóch cyklach adagrasibu w obu przypadkach doszło do zmniejszenia wielkości trzech przerzutów do mózgu. [19]

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były nudności (76,0%), biegunka (72,0%), wymioty (48,0%) i zmęczenie (40,0%) z czego to działanie było najczęstszym, które osiągało nasilenie stopnia 3 lub 4 (15%). [8]

Na podstawie wyników powyższego badania w grudniu 2022 roku adagrasib został zatwierdzony przez FDA do leczenia osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacją KRAS G12C, którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 terapię ogólnoustrojową. [10]

Obecnie trwa badanie III fazy KRYSTAL-12 (NCT04685135), w którym porównuje się adagrasib z docetakselem u leczonych wcześniej pacjentów z NSCLC z mutacją KRASG12C. [21]

Po opracowaniu sotorasibu i adagrasibu prowadzono dalsze badania nad inhibitorami KRAS G12C

Próby z użyciem inhibitorów LY3499446 oraz JNJ-74699157 zostały przedwcześnie przerwane z powodu nieoczekiwanych toksyczności.

Obecnie trwają badania fazy I nad dwoma kolejnymi inhibitorami:

GDC-6036 – badanie NCT04449874 oraz D-1553 – badanie NCT04585035.

[18]

Podsumowanie

Najczęściej zmutowanym onkogenem w ludzkim raku jest RAS, przy czym KRAS jest najczęściej zmutowaną jego izoformą.

Mutacje genów z rodziny RAS odpowiadają za najważniejsze szlaki biologiczne komórki, a ich występowanie wiąże się ze znaczną złośliwością nowotworów. Od czasu odkrycia przez Ostrema, Shokata i współpracowników kieszeni przełącznika II nastąpił rozwój terapii ukierunkowanych na KRAS jednak rezultaty okazały się niewielkie. Dopiero w ostatnich latach opracowane zostały leki takie jak sotorasib i adagrasib, które wykazują zadowalającą aktywność kliniczną zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z chemioterapią.

Na uwagę zasługuje też fakt, że terapie z użyciem wspomnianych leków są stosunkowo bezpieczne i mogą być stosowane u większości pacjentów. Niestety w miarę upływu czasu od rozpoczęcia leczenia obserwuje się wzrost oporności, a obecność niektórych komutacji zmniejsza siłę działania leków. Obecnie trwają badania mające na celu opracowanie nowych inhibitorów KRAS, a perspektywa pokonania mutacji, która przez wiele lat wydawała się nieuleczalna w końcu wydaje się osiągalne.

Wkład autora

-Konceptualizacja – Maciej Jędrak, Krzysztof Kania

-Nadzór – Maciej Jędrak, Karolina Niekurzak

-Metodologia – Piotr Sobkiewicz, Maciej Józefiak

-Analiza formalna – Krzysztof Kania, Karolina Niekurzak

-Wizualizacja – Maciej Józefiak, Joanna Kania

-Oprogramowanie – Piotr Sobkiewicz, Joanna Kania

-Przechowywanie danych – Maciej Jędrak

Wszyscy autorzy zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu

Oświadczenie o finansowaniu

Badania nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Bibliografia/References

1.Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32(9):1101-1110. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.001. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34089836.

2.Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer.* 2018 Oct;124:53-64. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.013. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30268480.

3.Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okołów M, Dzięgiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 20;13(18):4705. doi: 10.3390/cancers13184705. PMID: 34572931; PMCID: PMC8470525.

4.Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Aug;19(8):533-552. doi: 10.1038/s41573-020-0068-6. Epub 2020 Jun 11. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Dec;19(12):902. PMID: 32528145; PMCID: PMC7809886.

5.Ghimessy A, Radeckzy P, Laszlo V, Hegedus B, Renyi-Vamos F, Fillinger J, Klepetko W, Lang C, Dome B, Megyesfalvi Z. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020 Dec;39(4):1159-1177. doi: 10.1007/s10555-020-09903-9. PMID: 32548736; PMCID: PMC7680319.

6.Lee A. Sotorasib: A Review in KRAS G12C Mutation-Positive Non-small Cell Lung Cancer. *Target Oncol.* 2022 Nov;17(6):727-733. doi: 10.1007/s11523-022-00922-w. Epub 2022 Oct 31. Erratum in: *Target Oncol.* 2022 Dec 2;: PMID: 36315377; PMCID: PMC9715446.

7.Nakajima EC, Drezner N, Li X, Mishra-Kalyani PS, Liu Y, Zhao H, Bi Y, Liu J, Rahman A, Wearne E, Ojofeitimi I, Hotaki LT, Spillman D, Pazdur R, Beaver JA, Singh H. FDA Approval Summary: Sotorasib for KRAS G12C-Mutated Metastatic NSCLC. *Clin Cancer Res.* 2022 Apr 14;28(8):1482-1486. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3074. PMID: 34903582; PMCID: PMC9012672.

8.Ou SI, Jänne PA, Leal TA, Rybkin II, Sabari JK, Barve MA, Bazhenova L, Johnson ML, Velastegui KL, Cilliers C, Christensen JG, Yan X, Chao RC, Papadopoulos KP. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRAS^{G12C} Solid Tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol.* 2022 Aug 10;40(23):2530-2538. doi: 10.1200/JCO.21.02752. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35167329; PMCID: PMC9362872.

9.Sabari JK, Velcheti V, Shimizu K, Strickland MR, Heist RS, Singh M, Nayyar N, Giobbie-Hurder A, Digumarthy SR, Gainor JF, Rajan AP, Nieblas-Bedolla E, Burns AC, Hallin J, Olson P, Christensen JG, Kurz SC, Brastianos PK, Wakimoto H. Activity of Adagrasib (MRTX849) in Brain Metastases: Preclinical Models and Clinical Data from Patients with KRASG12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2022 Aug 2;28(15):3318-3328. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0383. PMID: 35404402; PMCID: PMC9662862.

10.Dhillon S. Adagrasib: First Approval. *Drugs.* 2023 Feb;83(3):275-285. doi: 10.1007/s40265-023-01839-y. PMID: 36763320.

11.Patricelli MP, Janes MR, Li LS, Hansen R, Peters U, Kessler LV, Chen Y, Kucharski JM, Feng J, Ely T, Chen JH, Firdaus SJ, Babbar A, Ren P, Liu Y. Selective Inhibition of Oncogenic KRAS Output with Small Molecules Targeting the Inactive State. *Cancer Discov.* 2016 Mar;6(3):316-29. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1105. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26739882.

12.Sutton MN, Gammon ST, Muzzioli R, Pisaneschi F, Radaram B, Yang P, Piwnica-Worms D. RAS-Driven Macropinocytosis of Albumin or Dextran Reveals Mutation-Specific Target Engagement of RAS p.G12C Inhibitor ARS-1620 by NIR-Fluorescence Imaging. *Mol Imaging Biol.* 2022 Jun;24(3):498-509. doi: 10.1007/s11307-021-01689-8. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905147; PMCID: PMC9090937.

13.Blaquier JB, Cardona AF, Recondo G. Resistance to KRAS^{G12C} Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021 Dec 24;11:787585. doi: 10.3389/fonc.2021.787585. PMID: 35004309; PMCID: PMC8739760.

14.Zhang J, Johnson M, Barve M, Bazhenova L, McCarthy M, Schwartz R, Horvath-Walsh E, Velastegui K, Qian C, Spira A. Practical Guidance for the Management of Adverse Events in Patients with KRASG12C-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Adagrasib. *Oncologist.* 2023 Apr 6;28(4):287-296. doi: 10.1093/oncolo/oyad051. PMID: 36892150; PMCID: PMC10078892.

15.Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, Johnson ML, Sabari JK, Leventakos K, Yau E, Bazhenova L, Negrao MV, Pennell NA, Zhang J, Anderes K, Der-Torossian H, Kheoh T, Velastegui K, Yan X, Christensen JG, Chao RC, Spira AI. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med.* 2022 Jul 14;387(2):120-131. doi: 10.1056/NEJMoa2204619. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35658005.

TRAE - zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia związane z leczeniem

16.Janes MR, Zhang J, Li LS, Hansen R, Peters U, Guo X, Chen Y, Babbar A, Firdaus SJ, Darjania L, Feng J, Chen JH, Li S, Li S, Long YO, Thach C, Liu Y, Zariw A, Ely T, Kucharski JM, Kessler LV, Wu T, Yu K, Wang Y, Yao Y, Deng X, Zarrinkar PP, Brehmer D, Dhanak D, Lorenzi MV, Hu-Lowe D, Patricelli MP, Ren P, Liu Y. Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor. *Cell.* 2018 Jan 25;172(3):578-589.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.006. PMID: 29373830.

17.Koga T, Suda K, Fujino T, Ohara S, Hamada A, Nishino M, Chiba M, Shimoji M, Takemoto T, Arita T, Gmachl M, Hofmann MH, Soh J, Mitsudomi T. KRAS Secondary Mutations That Confer Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitors, Sotorasib and

Adagrasib, and Overcoming Strategies: Insights From In Vitro Experiments. *J Thorac Oncol*. 2021 Aug;16(8):1321-1332. doi: 10.1016/j.jtho.2021.04.015. Epub 2021 May 7. PMID: 33971321.

18. Dunnett-Kane V, Nicola P, Blackhall F, Lindsay C. Mechanisms of Resistance to KRAS^{G12C} Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 5;13(1):151. doi: 10.3390/cancers13010151. PMID: 33466360; PMCID: PMC7795113.

19. Kotecha R, La Rosa A, Kutuk T, Ahluwalia MS, Mehta MP. Evaluating the intracranial activity of adagrasib. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Apr 28;12(4):669-675. doi: 10.21037/tlcr-23-74. Epub 2023 Apr 4. PMID: 37197630; PMCID: PMC10183405.

20. Zhang SS, Nagasaka M. Spotlight on Sotorasib (AMG 510) for KRAS^{G12C} Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer (Auckl)*. 2021 Oct 7;12:115-122. doi: 10.2147/LCTT.S334623. PMID: 34675734; PMCID: PMC8504654.

21. Corral de la Fuente E, Olmedo Garcia ME, Gomez Rueda A, Lage Y, Garrido P. Targeting KRAS in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2022 Jan 10;11:792635. doi: 10.3389/fonc.2021.792635. PMID: 35083149; PMCID: PMC8784727.