

# A KRAS-mutációs státusz prediktív szerepe biszfoszfonáttal kezelt, csontáttétet képző tüdő-adenokarcinómában

RADECZKY PÉTER<sup>1,2\*</sup>, MEGYESFALVI ZSOLT<sup>1,2,4,5\*</sup>, FILLINGER JÁNOS<sup>2,4</sup>, LÁSZLÓ VIKTÓRIA<sup>2,4</sup>, RÁSÓ ERZSÉBET<sup>3</sup>, MOLDAVAY JUDIT<sup>4</sup>, SCHLEGL ERZSÉBET<sup>4</sup>, BARBAI TAMÁS<sup>3</sup>, BOGOS KRISZTINA<sup>4</sup>, TÍMÁR JÓZSEF<sup>3</sup>, RÉNYI-VÁMOS FERENC<sup>1,2,4</sup>, HEGEDŰS BALÁZS<sup>6#</sup>, DÖME BALÁZS<sup>1,2,4,5#</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály; Semmelweis Egyetem, <sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet bázisán működő Mellkassebészeti Klinika, K129065, KNN121510, KH130356, K116151, NVKP16-1-2016-0004, NVKP-16-1-2016-0020 kódszámú pályázatai támogatták. LV a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának kedvezményezettje. LV és MZs az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-19-4, illetve UNKP-20-3) támogatottjai.

\*megosztott első szerzők, #megosztott utolsó szerzők

Finanszírozás: A közleményhez kapcsolódó munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NAP2-2017-1.2.1-NKP-0002, K129065, KNN121510, KH130356, K116151, NVKP16-1-2016-0004, NVKP-16-1-2016-0020 kódszámú pályázatai támogatták. LV a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának kedvezményezettje. LV és MZs az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-19-4, illetve UNKP-20-3) támogatottjai.

## Levelezési cím:

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

## Közlésre érkezett:

2021. április 29.  
**Elfogadva:**  
2021. május 8.

A KRAS-mutációs státusz klinikai és terápiás relevanciája jelenleg nem ismert csontáttétet adó tüdő-adenokarcinómában (LADC). Ennélfogva célunk volt a KRAS-mutáció túlélésre kifejtett hatásának vizsgálata e betegpopulációban az alkalmazott biszfoszfonáttérápia (BTx) és sugárterápia (RTx) függvényében. Tanulmányunk során összesen 134, csontáttétet adó LADC-vel diagnosztizált beteg adatait elemeztük. A betegeket a KRAS-mutációs státuszuk, valamint az alkalmazott kezelési stratégia alapján csoportosítottuk. Az egy- (p=0,008) és többváltozós (p=0,004) túlélési analízisek alapján megállapítottuk, hogy a KRAS-mutáció megléte független negatív prognosztikai tényező a vizsgált betegkohorszban. Mind a BTx, mind az RTx jelentősen növelte a betegek túlélését, ugyanakkor kedvező hatásuk kifejezettebb volt KRAS vad típusú daganatok esetén. Végezetül kiemelendő, hogy a BTx és RTx együttes alkalmazása a KRAS-mutációs státustól függetlenül jobb túléléssel társult (a monoterápiával szemben). Összességében tanulmányunk hozzájárulhat új, a KRAS-mutációs státusz függvényében kialakított terápiás stratégiák kidolgozásához csontáttétet adó LADC-ben. *Magy Onkol* 65:103-111, 2021

**Kulcsszavak:** KRAS-mutációs státusz, tüdő-adenokarcinóma, csontáttét

*The therapeutic impact of KRAS mutations remains controversial in bone metastatic lung adenocarcinoma (LADC). Therefore, our aim was to investigate the effects of KRAS mutational status on overall survival (OS) in these patients according to bisphosphonate therapy (BTx) and radiation therapy (RTx). In total, 134 LADC patients diagnosed with simultaneous bone metastasis were included in this study. The results of the univariate (p=0.008) and multivariate (p=0.004) survival analyses indicated that KRAS mutation is a negative prognostic factor. Both BTx and RTx can increase the OS with a pronounced benefit for patients with KRAS wild-type tumors. Importantly, the concomitant use of BTx and RTx might increase the OS irrespective of KRAS status compared to BTx or RTx alone. In summary, our results might contribute to the development of new therapeutic approaches with regards to KRAS mutational status in bone metastatic LADC.*

*Radeczký P, Megyesfalvi Z, Fillinger J, László V, Rásó E, Moldavay J, Schlegl E, Barbai T, Bogos K, Tímár J, Rényi-Vámos F, Hegedűs B, Döme B. Predictive relevance of KRAS mutational status in bone metastatic lung adenocarcinoma treated with bisphosphonate therapy. *Magy Onkol* 65:103-111, 2021*

**Keywords:** KRAS mutational status, lung adenocarcinoma, bone metastasis

## BEVEZETÉS

A tüdőrák továbbra is a leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú megbetegedés világszerte (a daganatos esetek 11,6%-a tüődaganat), és egyben a vezető daganatos halálok (az összes daganatos haláleset mintegy 18,4%-a) [1]. A szövettani típus tekintetében a leggyakrabban diagnosztizált tüdőrák az adenokarcinóma (ADC), mely az összes tüődaganatos eset megközelítőleg 49%-áért felel Magyarországon [2–5]. Tekintettel kezdetbeli tünetszegény mivoltára, a tüdő-ADC (LADC) a betegek többségénél késői, előrehaladott stádiumban kerül diagnosztizálásra, mikor a betegek már távoli szervi áttéttel rendelkeznek [6].

IV. stádiumú LADC esetén a betegek 25–40%-ánál diagnosztizálható csontáttét a betegség lefolyása alatt [7–9]. A csontmetasztázisok kialakulása jelentős onkológiai probléma, hiszen megjelenésük nagymértékben befolyásolja nemcsak a betegek kezelési algoritmusát, de az életminőséget is. Ugyanakkor a csontáttétek okozta fájdalom, a csontremodelláció, a gerincvelői kompresszió és a patológias törések (valamint az ebből adódó funkcióvesztés) jelentősen lerövidíti a betegek teljes túlélését is (overall survival, OS), mely az esetek többségében kevesebb mint egy év az áttétek diagnosztizálását követően [7–9]. Az OS növelése és a funkcióvesztés csökkentése érdekében a megfelelő kezelési stratégia kiválasztása kulcsfontosságú lehet csontáttétek esetén. A kezelési irányelveket tekintve napjainkban a leggyakrabban alkalmazott terápiás szerek a különböző biszfoszfonátok, melyek alkalmazása a daganat mutációs státuszától függetlenül javallott [10]. E szintetikus pirofoszfátanalógok az oszteoklasztok működésének gátlása és az oszteoblasztok proliferációjának mérséklése révén csökkentik a csontfelszívódás mértékét, valamint serkentik a csontképződést [10]. Ugyanakkor, egy nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) sejtvonalon végzett tanulmány során kimutatták, hogy a biszfoszfonáttérápia (BTx) – a proliferáció gátlása, az apoptózis indukálása, valamint az immun-mikrokörnyezet szabályozása révén – önmagában alkalmazva is jelentős tumorelles hatással bír [11]. A fájdalmat okozó csontáttétek helyi kezelésének másik formája a sugárterápia (RTx), mely kezdetben elsősorban tüneti kezelés, de a későbbiek során frakcionált dózisok formájában is alkalmazható [12]. Gerincvelői kompresszió során (ha a gerincsebészeti megoldás nem kivitelezhető) szintén indokolt lehet az RTx [12]. A molekuláris patológia és a precíziós medicina fejlődésével, az elmúlt két évtizedben jelentős előrelépés történt az előrehaladott stádiumú NSCLC kezelésében és prognózisában [13]. LADC esetén a leggyakoribb funkcionyeréses mutáció a Kirsten patkány szarkóma virális onkogén homológ (KRAS) mutációja, mely a nyugati országok LADC-s betegeinek kb. 25–30%-ában, míg az ázsiai országok betegeinek kb. 10–15%-ában fordul elő [14–17]. A KRAS-mutációk szerepét jelenleg is intenzíven vizsgálják, mivel mind prognosztikai, mind prediktív szerepük ellentmondásos [13]. Kezdetben egyértelmű negatív prognosztikai faktorként jellemezték a KRAS vad típushoz

képest mind a betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS), mind az OS szempontjából [18–21]. Ugyanakkor ezekre a publikációkra jellemző volt, hogy a tumorstádium és a szövettani jellegzetességek tekintetében igen heterogén beteganyagot dolgoztak fel. A legerősebb bizonyíték amellett, hogy a KRAS-mutáció prognosztikai faktor, Mascaux és mtsai nevéhez köthető, akik egy 53 vizsgálatot összefoglaló metaanalízis során igazolták annak negatív prognosztikai mivoltát [22]. Ezzel ellentétben, egy másik – négy önálló klinikai vizsgálat eredményeit összefoglaló és csaknem 1500 NSCLC-s beteg klinikai adatait elemző – metaanalízis eredménye szerint a KRAS-mutáció önmagában nem rendelkezik prognosztikus értékkel [23]. Összességében elmondható, hogy a KRAS-mutáció általános prognosztikai szerepe meglehetősen ellentmondásos, ugyanakkor bizonyos áttétképzési mintázat esetén klinikai jelentőséggel bírhat [24].

Kutatócsoportunk egy korábbi tanulmány során igazolta, hogy csontáttéttel rendelkező LADC-s betegek esetében a KRAS-mutáció szignifikánsan rosszabb túléléssel társul (KRAS vad típussal szemben) [24]. Ugyanakkor a KRAS-státusz terápiás relevanciája jelenleg nem ismert e betegpopulációban. Továbbá, hazai kutatócsoportunk preklinikai NSCLC-modellekben igazolta, hogy a KRAS vad típusú adenokarcinóma-sejtvonalak érzékenyebbek a zoledronsav kiváltotta prenilációgátlásra és a következményes proliferációgátlásra *in vitro* és *in vivo*, míg a KRAS-mutációt hordozók rezisztensnek bizonyultak e gátló hatással szemben [25]. Ennélfogva célunk a KRAS-mutációs státusz jelentőségének vizsgálata volt BTx és RTx függvényében csontáttéttel diagnosztizált LADC-s betegeknél.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

### Etikai engedély

A humán vizsgálatok az Orvos-világszövetség alkotta Helsinki Deklaráció irányelveivel összhangban, az országos etikai bizottság jóváhagyásával történtek (engedélyszám: 52614-4/2013/EKU). Az egyéni tájékozott beleegyezés szükségességétől eltekintettünk, tekintettel vizsgálatunk retrospektív mivoltára.

### A vizsgált beteganyag

Tanulmányunk során csontáttétet adó LADC-vel diagnosztizált betegek adatait vizsgáltuk, akik 1998 januárja és 2013 november között szisztémás kezelésben részesültek az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben vagy az Országos Onkológiai Intézetben. Megjegyzendő, hogy a vizsgált betegcsoportban a diagnózis felállításakor a betegek csak csontáttéttel rendelkeztek és egyéb távoli szervi áttét nem igazolódott. A primer diagnózis felállításához szükséges szövettani mintákat endobronchiális vagy CT-vezérelt mintavétellel nyertük, míg a csontáttéteket CT-, PET/CT vagy MRI-vizsgálatokkal igazoltuk. A klinikopatológiai és a kórlefoyasra vonatkozó adatokat (beleértve a nemet, az életkort, az alkalmazott terápia típusát, valamint az OS-t), a betegek egészségügyi

dokumentációjából, valamint a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatbázisaiból nyertük retrospektív módon. Az OS-t a csontáttétek kezdeti diagnózisától az elhalálozás időpontjáig vagy az utolsó utánkövetésig (2015. január) eltelt idő alapján számoltuk hónapban kifejezve. A daganatok klinikai stádiumának meghatározása céljából a TNM-rendszer 7. kiadását (The Union for International Cancer Control) használtuk [26].

### A KRAS-mutáció meghatározása

A KRAS-mutációs státusz meghatározását a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézetében és az Országos Onkológiai Intézetben végeztük. Röviden összefoglalva, a tumorsejtekből gazdag területeket H&E festéssel azonosítjuk a paraffinba ágyazott metszeteken, majd a daganatos terület makrodisszekcióval történő dúsítása után a metszetekből DNS-t izolálunk a Master PureTM Purification Izoláló Kit felhasználásával. Ezt követően a 12-es és 13-as kodon vizsgálatához szükséges DNS-szakaszokat PCR-rel amplifikáljuk. A PCR AmpliTaq Gold PCR Master Mix (Applied Biosystems, Branchburg, NJ) és olyan primerek alkalmazásával történik, melyek új restrikciószenzim-hasítóhelyet eredményeznek a vad típusú allél amplifikációja során. A vad típusú és mutáns allél arányának kvantitatív meghatározását mikrokapilláris-elektroforézissel végezzük, míg a mutáns mintákban

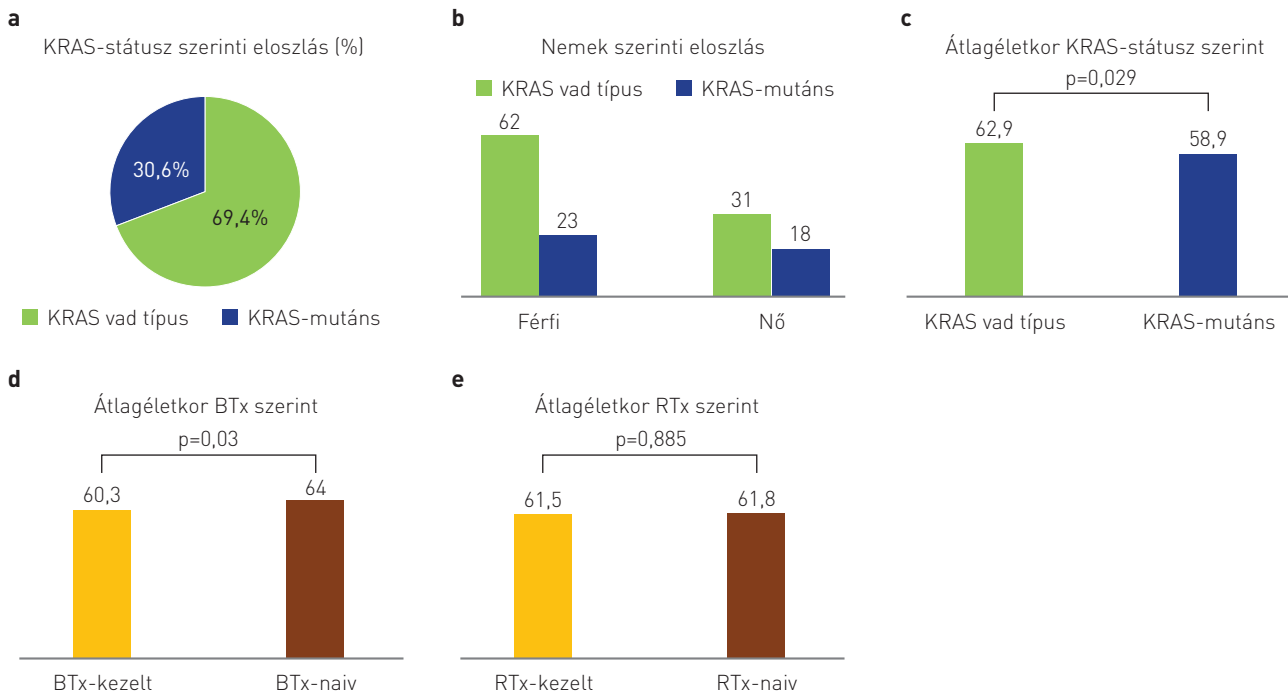
a báziscsere pontos meghatározása Sanger-szekvenálással történik. A mutációs státusz meghatározásának fontosabb lépéseit előző közleményünkben részleteztük [27].

### Terápia

Az érvényes NCCN-irányelveknek megfelelően [28], kemoterápiát és sugárkezelést csak jó általános állapotú, ECOG 0-1 teljesítménystátusszal rendelkező betegek esetén alkalmaztak. A gyógyszeres kezelések felállítása az NCCN-irányelvek alapján, a magyar finanszírozási jogszabályok figyelembevételével történt. A kemoterápiás ágensek tekintetében a betegek leggyakrabban platinaalapú, kombinált kemoterápiás kezelésben részesültek: 1) paklitaxel – karboplatin; 2) gemcitabin – ciszplatin; 3) etopozid – ciszplatin. A sugárkezelés a legtöbb esetben palliatív jellegű RTx-et jelentett. BTx során első generációs klodronát- vagy második generációs pamidronát- vagy zoledronsavkezeléseket alkalmaztak 4 hetes ciklusokban intravénás készítmények formájában.

### Statisztikai elemzés

A betegeket a KRAS-mutációs státuszuk (KRAS vad típus és KRAS-mutáns), valamint az alkalmazott kezelési stratégia alapján csoportosítottuk. A klinikopatológiai adatokat a KRAS-státusz és a terápiás megközelítések függvényében



**1. ÁBRA.** Klinikai adatok a KRAS-mutációs státusz és az alkalmazott terápiás megközelítés függvényében. a) A KRAS-mutáció megléte a bevont betegek 30,6%-ánál volt észlelhető. b) 23 férfi- és 18 nőbeteg rendelkezett KRAS-mutáns daganattal. c) A KRAS-mutáns daganattal rendelkező betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint KRAS vad típus esetén. d) A BTx-ben részesült betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint BTx-naiv esetekben. e) Az átlagéletkor nem különbözött jelentősen RTx tekintetében. BTx: biszfoszfonátterápia, RTx: sugárterápia

khí-négyzet próbával és Fisher-egzakt teszttel elemeztük. A teljes túlélést Kaplan–Meier-görbével ábrázoltuk. Az egyváltozós túlélési elemzésekhez a Mantel–Cox és Gehan–Breslow–Wilcoxon tesztekkel használtunk, míg a többváltozós analízisek során Cox regressziós modellel alkalmaztunk. Folytonos változók esetén a normál eloszlású adatokat átlag, a normáltól eltérő eloszlású adatokat medián (interkvartilis tartomány) formájában tüntetjük fel. Az eredményeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai elemzéseket Graph Pad Prism 5.0 (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA) és PASW Statistics 24.0 (Predictive Analytics Software, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) szoftvercsomagokkal végeztük.

## EREDMÉNYEK

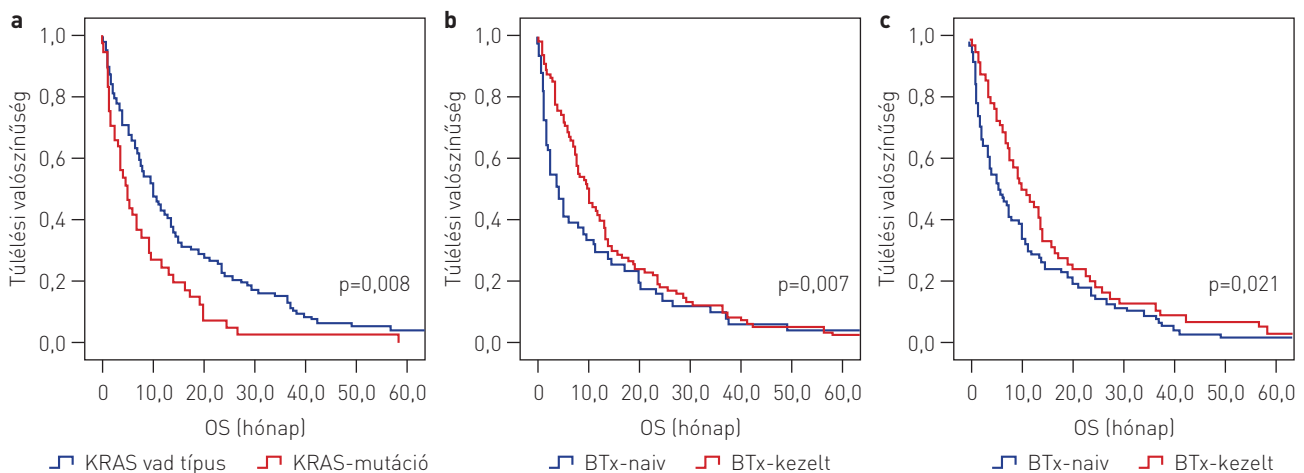
### Klinikopatológiai adatok

Tanulmányunkban 134, csontáttétet adó LADC-vel diagnosztizált beteg adatait elemeztük. A teljes betegkohorsz 69,4%-a (93 beteg) rendelkezett KRAS vad típusú daganattal, míg a KRAS-mutáció megléte a bevont betegek 30,6%-ánál (41 beteg) volt észlelhető (1.a ábra). A KRAS-mutáns daganattal rendelkező betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint KRAS vad típus esetén (58,9 vs. 62,9 év;  $p=0,029$ ) (1.c ábra). 83 beteg (62%) részesült biszfoszfonátterápiában, és az átlagéletkor szignifikánsan alacsonyabb volt a BTx-kezelt betegek körében (vs. BTx-naiv betegek;  $60,3 \pm 9,2$  vs.  $64,0 \pm 10,3$  év;  $p=0,03$ ) (1.d ábra). A terápiás ágenseket tekintve, 37 beteg részesült klodronát-, 9 beteg pamidronát-, és 28 beteg zoledronsavkezelésben (9 beteg esetében nem állt rendelkezésre adat a BTx pontos típusát illetően). A nemek szerinti eloszlás alapján 85 férfi és 49 női beteg adatait elemeztük, és

nem találtunk szignifikáns különbséget a nemek tekintetében a mutációs státuszra vagy az alkalmazott terápiás megközelítésekre vonatkozóan (1.b ábra). A betegek KRAS-mutációs státusz szerinti eloszlása nem különbözött jelentősen sem az ECOG-státusz, sem az RTx, illetve BTx tekintetében. Ugyanakkor a BTx-ben részesülő betegek jelentős hányada ECOG 0 teljesítménystátusszal rendelkezett és RTx-ben is részesült.

### A KRAS-mutáció általános prognosztikai jelentősége

Betegkohorszunk – mutációs státusztól független – medián túlélése 7,8 hónap volt. KRAS vad típusú daganatok esetén szignifikánsan hosszabb volt a medián OS, mint KRAS-mutáció meglétekor (10,2 hónap vs. 5,1 hónap;  $p=0,008$ ) (2.a ábra). A kemoterápiás kombinációk tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget a túlélés vonatkozásában ( $p=0,297$ ), ugyanakkor a medián OS jelentősen hosszabb volt azon betegek körében, akik BTx-ben részesültek (vs. BTx-naiv betegek; 10,1 hónap vs. 4,3 hónap;  $p=0,007$ ) (2.b ábra). Kiemelendő továbbá, hogy második generációs biszfoszfonátok (pamidronát és zoledronsav) alkalmazásakor szignifikánsan hosszabb volt a medián OS, mint az első generációs klodronát esetén (13,2 hónap vs. 7,1 hónap;  $p=0,041$ ). Az RTx-ben részesülő betegek teljes túlélése jelentősen hosszabb volt a sugárkezelésben nem részesülő társaikhoz képest (11 hónap vs. 5,9 hónap;  $p=0,021$ ) (2.c ábra). Fontos hangsúlyozni, hogy a terápiás megközelítések szerint észlelt túlélésbeli különbségek főként a korai szakaszokban voltak egyértelműek, ezért ezen esetekben eredményeink csak a Gehan–Breslow–Wilcoxon-teszt szerint voltak szignifikánsak. Ezzel szemben, a betegek KRAS-státusz szerinti túlélése mind a Mantel–Cox-, mind a Gehan–Breslow–Wilcoxon-teszt szerint szignifikánsan



**2. ÁBRA.** A KRAS-mutációs státusz és a terápiás megközelítések túlélésre kifejtett hatása csontáttétet adó tüdő-adenokarcinómában. a) KRAS vad típusú daganat esetén szignifikánsan hosszabb a medián OS, mint KRAS-mutáció meglétekor. b) A medián OS jelentősen hosszabb BTx-kezelt betegek körében. c) Az RTx-ben részesülő betegek jelentősen hosszabb teljes túléléssel rendelkeztek RTx-naiv társaikhoz képest. OS: teljes túlélés (overall survival), BTx: biszfoszfonátterápia, RTx: sugárterápia

különbözik. Az egyváltozós túlélési analíziseket követően, a BTx, RTx, valamint KRAS-státusz független prognosztikai értékét multivariáns Cox-regresszióval elemeztük (1. táblázat). A multivariáns Cox-analízis alapján megállapítható, hogy a KRAS-mutáció megléte független negatív prognosztikai tényező a vizsgált betegkohorszban ( $p=0,004$ ).

**1. TÁBLÁZAT.** Többváltozós túlélési analízis a KRAS-mutációs státusz és az alkalmazott terápiás megközelítések függvényében (Cox-féle regressziós analízis)

| KRAS vad típus vs. KRAS-mutáns |              |
|--------------------------------|--------------|
| Kockázati arány                | <b>1,764</b> |
| 95% CI                         | 1,195–2,606  |
| p                              | <b>0,004</b> |
| BTx-naiv vs. BTx-kezelt        |              |
| Kockázati arány                | 0,954        |
| 95% CI                         | 0,647–1,408  |
| p                              | 0,81         |
| RTx-naiv vs. RTx-kezelt        |              |
| Kockázati arány                | 0,739        |
| 95% CI                         | 0,506–1,079  |
| p                              | 0,115        |

CI: konfidenciaintervallum, BTx: biszfoszfonátterápia, RTx: sugárterápia

### A KRAS-mutáció prediktív jelentősége

#### BTx és RTx terápiás modalitások szerint

Tekintettel arra, hogy a KRAS-státusz jelentősen befolyásolta a betegek túlélését, a továbbiakban a túlélési mutatókat az alkalmazott terápia szerint vizsgáltuk. BTx-ben részesülő betegek esetén lényegesen magasabb a medián OS a KRAS vad típusú daganattal rendelkező személyeknél (vs. KRAS-mutáns daganat; 11 vs. 5,8 hónap;  $p=0,023$ ). Hasonlóképpen, a KRAS-mutáció negatív prediktív tényezőnek bizonyult a sugárkezelt betegek körében is (medián OS, KRAS vad típus vs. KRAS-mutáció; 13,5 vs. 7 hónap;  $p=0,016$ ).

A KRAS vad típusú daganattal rendelkező betegeket vizsgálva megállapítható, hogy a BTx-ben részesülők túlélése szignifikánsan magasabb volt, mint azon betegeké, akik nem részesültek BTx-ben (11 hónap vs. 5,2 hónap;  $p=0,032$ , Gehan–Breslow–Wilcoxon-teszt) (3.a ábra). Ugyanakkor, KRAS-mutáns daganatok esetén nem találtunk lényeges túlélésbeli különbséget a BTx-kezelt vs. BTx-naiv betegek vonatkozásában ( $p=0,352$ , 3.c ábra). Hasonlóképpen, az RTx hatékonyságát is vizsgáltuk a KRAS-alcsoportok szerint (3.b, d ábra). A KRAS vad típusú alcsoportban a medián túlélés szignifikánsan magasabb volt a sugárkezelt betegeknél, mint az RTx-naiv személyeknél (13,6 hónap vs. 7,4 hónap;

$p=0,031$ ). Ezzel szemben, KRAS-mutáns daganatok esetében nem volt szignifikáns különbség a medián túlélést illetően az RTx-alcsoportok között ( $p=0,123$ ).

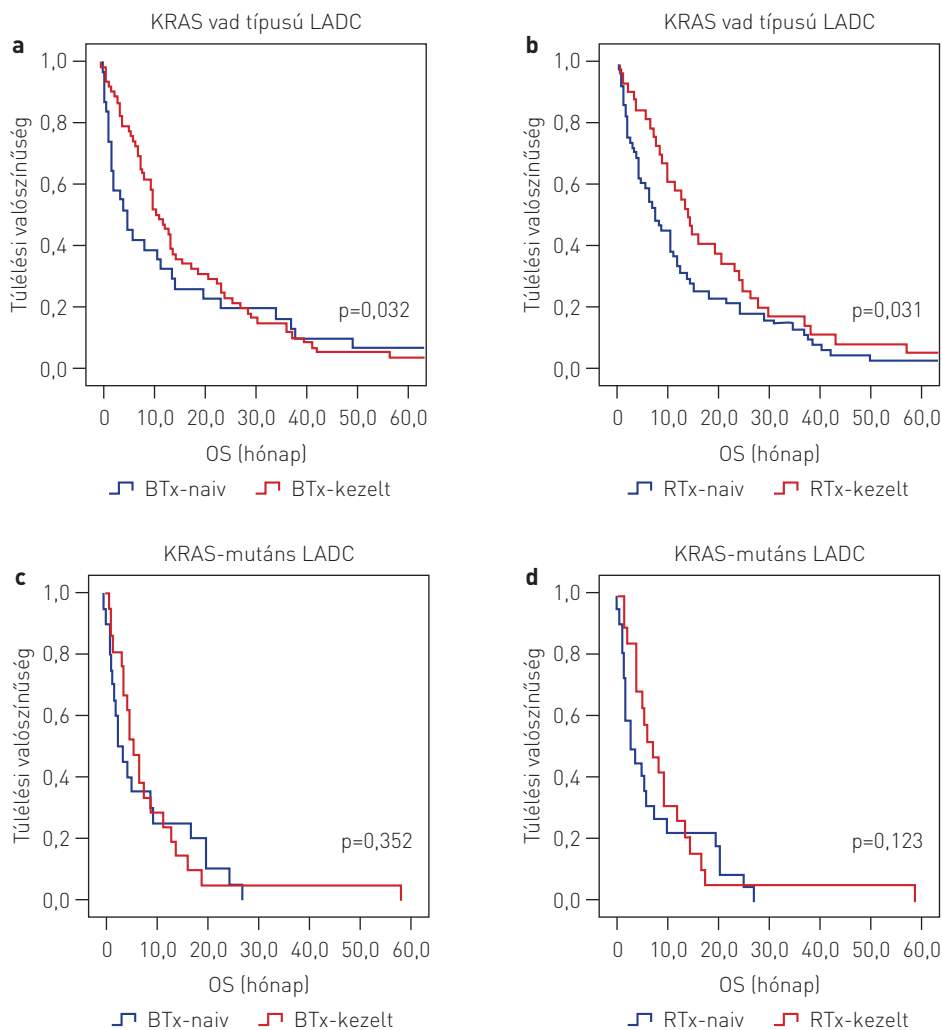
#### BTx és RTx kölcsönhatásának terápiás jelentősége

Végezetül megvizsgáltuk a BTx és RTx közötti kölcsönhatás – KRAS-státusztól független – túlélésre gyakorolt hatását (4. ábra). Számításaink alapján megállapítható, hogy a medián túlélés szignifikánsan magasabb volt azon betegek körében, akik biszfoszfonát- és sugárterápiában is részesültek, mint a csak RTx-, BTx-kezelt vagy RTx-/BTx-naiv személyek esetén ( $p=0,031$ ).

### MEGBESZÉLÉS

A csontáttétellel rendelkező LADC-s betegek prognózisa az új kezelési stratégiák ellenére is kifejezetten rossz (az áttétek diagnózisától számított átlagos medián túlélés kevesebb mint egy év) (7, 29, 30). Legfőbb jellemzői közé sorolandó a – patológiás törésekből, gerincvelői kompressziókból és egyéb szkeletális eseményekből adódó – fájdalom és mozgáskészség-csökkenés, valamint a – metabolikus szindrómákból és hiperkalcémiából adódó – idegrendszeri és gyomor-bél rendszeri tünetek (9, 31). Bár e tünetegyüttesek jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét (9, 31), kevés adat áll rendelkezésünkre a megfelelő kezelési algoritmusokra vonatkozóan az onkogén driver mutációk tekintetében. LADC esetén a nyugati országokban leírt leggyakoribb funkcionyeréses módosulások a KRAS mutációi (16, 17). Ugyanakkor a KRAS-mutáció klinikai és terápiás relevanciája a csontáttétellel diagnosztizált LADC-s betegekben javarészt ismeretlen. A jelen tanulmány célja a KRAS-mutáció túlélésre kifejtett hatásának vizsgálata csontáttételt adó LADC esetén BTx és RTx függvényében.

Vizsgálataink során 134 – csontáttétellel rendelkező – magyar beteg adatait elemeztük retrospektív módon. A KRAS-mutációk előfordulási aránya 30,6% volt, ami megegyezik a hasonló betegpopuláción végzett tanulmányok eredményeivel (24, 32, 33), és összhangban van a KRAS-mutációk általános előfordulási gyakoriságával (14). A KRAS-mutációs státusz és a csontáttétek megjelenése közötti összefüggés továbbra is nyitott kérdés. Zhao és mtsai (34) megállapították, hogy KRAS-mutáns daganatokban a csontáttétek előfordulása lényegesen magasabb, mint vad típus esetén, ugyanakkor más munkacsoportok nem találtak szignifikáns összefüggést ezt illetően (35, 36). Ezen ellentmondásos eredmények egyik lehetséges magyarázata, hogy a mutáció megléte vagy hiánya mellett a KRAS-mutáció altípusa is szerepet játszik a csontáttétek megjelenésében. Kuijpers és mtsai ugyanis kimutatták, hogy a csontáttétek gyakorisága csak KRAS G12A mutáció esetén magasabb, míg a többi altípus nem befolyásolja jelentősen az előfordulási gyakoriságot (37). A KRAS-mutációs státusz túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva azt találtuk, hogy KRAS vad típusú daganattal rendelkező betegek körében a medián

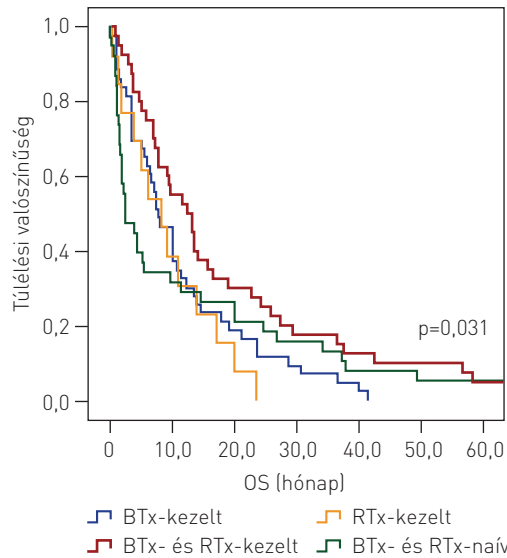


**3. ÁBRA.** A terápiás megközelítés és a teljes túlélés kapcsolata KRAS-mutációs státusz függvényében. a, b) KRAS vad típusú LADC esetén mind a BTx-kezelt, mind az RTx-kezelt betegek jelentősen hosszabb túlélési mutatókkal rendelkeztek a BTx-, illetve RTx-naiv társaikhoz képest. c, d) A KRAS-mutáns daganatokkal rendelkező betegek elemzésekor nem találtunk lényeges túlélésbeli különbséget a BTx-kezelt vs. BTx-naiv és az RTx-kezelt vs. RTx-naiv betegek vonatkozásában. BTx: biszfoszfonátterápia, RTx: sugárterápia

túlélés szignifikánsan magasabb, mint a mutáció megléte esetén. E megállapítás összhangban van korábbi vizsgálataink eredményével (24). Hangsúlyozandó ugyanakkor, hogy a KRAS onkogén mutációinak prognosztikai relevanciája és klinikai jelentősége továbbra is ellentmondásos, és az etnikai hovatartozás, a daganatok stádiuma, valamint az alkalmazott terápiás algoritmusok mind befolyásolhatják az eredményeket (13, 27, 38). A jelen tanulmány során egy viszonylag homogén betegcsoportot használva igazoltuk a KRAS-mutáció független negatív prognosztikai mivoltát csontáttétet adó LADC-ben. Fontos megjegyezni, hogy a KRAS-mutáció prognosztikai jelentőségét a különböző terápiás megközelítések sem befolyásolták, és a KRAS vad

típusú daganatok jobb túléléssel társultak mind a BTx-ben, mind az RTx-ben részesült betegek körében. Tudomásunk szerint a jelen tanulmány az első, mely a KRAS-mutáció prognosztikai relevanciáját vizsgálta csontáttétet adó LADC esetén a BTx és RTx függvényében.

A továbbiakban a KRAS-mutációs státusz klinikai relevanciáját vizsgáltuk a BTx és az RTx hatásossága szempontjából (az OS tekintetében). A biszfoszfonátok a csontanyagcserét szabályozó pirofoszfátok szintetikus analógjai, melyek gátolják az oszteoklaszt-mediált csontfelszívódást, csökkentik az oszteoblaszt-proliferációt és serkentik a csontképződést és -differenciálódást (9, 39). Ezenkívül *in vitro* és *in vivo* tanulmányok igazolták, hogy a BTx számos daganattípusban



**4. ÁBRA.** A terápiás megközelítések túlélésre kifejtett hatása. A medián túlélés szignifikánsan magasabb azon betegek körében, akik biszfoszfonát- és sugárterápiában is részesültek, mint a csak RTx-, BTx-kezelt vagy RTx/BTx-naív személyek esetén. BTx: biszfoszfonátterápia; RTx: sugárterápia

(beleértve az emlő-, hasnyálmirigy- és prosztatadaganatokat, valamint az NSCLC-t is) direkt antitumorális hatással is rendelkezik a proliferáció gátlása, az apoptózis indukálása és az immun-mikrokörnyezet megváltoztatása révén [11, 40–43]. Az RTx elsősorban a fájdalom enyhítésére, a patológiás törések és a gerincvelői kompresszió megelőzésére és a betegek életminőségének javítására szolgál [44, 45]. Összességében mindkét terápiás modalitás jelentős szerepet játszik a csontáttétetes LADC-s betegek kezelésében [45, 46]. A vizsgált betegkohorszban KRAS vad típusú daganattal rendelkező betegek esetén az OS szignifikánsan nagyobb volt mind a BTx-, mind az RTx-kezelt esetekben, azokhoz képest, akik egyik terápiában sem részesültek. Ezzel szemben, KRAS-mutáció megléte esetén sem a BTx, sem az RTx nem javította jelentősen a túlélést [a BTx- és RTx-naív betegekhez képest]. Kollaboráns munkatársaink preklinikai proliferációs tesztekben igazolták, hogy a KRAS vad típusú NSCLC-sejtvonalak érzékenyebbek a zoledronsav kiváltotta prenilációgátlásra, míg a KRAS-mutációt hordozók rezisztensnek bizonyultak [25]. Következésképpen, a biszfoszfonátok csökkentik a KRAS vad típusú sejtek proliferációját [25]. Tudomásunk szerint tanulmányunk az első, mely a BTx és RTx hatékonyságát vizsgálta klinikai körülmények között a KRAS-mutációs státusz függvényében. Eredményeink alapján megállapítható, hogy – csontáttétellel diagnosztizált LADC esetén – a KRAS-mutációs státusz prediktív marker lehet, ezért figyelembevétele szükséges a megfelelő kezelési stratégia kiválasztásakor.

Önmagában alkalmazva mindkét terápiás eljárás növeli a betegek túlélését, ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy a legjobb túlélési mutatókat azon betegeknél észleltük, akik mind biszfoszfonát-, mind sugárterápiában részesültek. Ez összhangban van korábbi preklinikai vizsgálatok eredményeivel [47–49]. A szisztémás BTx és RTx additív és szuperadditív hatását először Hoskin [39] és Steel [50] részletezték, ugyanakkor e hatások pontos patomechanizmusa jelenleg javarészt ismeretlen [51]. Egyik lehetséges magyarázat, hogy mind a BTx, mind az RTx főként az oszteoklasztaktivitásra fejt ki gátló hatását, mely ezáltal kumulálódik és összegződik [35]. Továbbá, oszteoszarkóma-sejtvonalakon végzett kutatások kimutatták, hogy a BTx és RTx direkt citotoxikus hatása is kumulálódik együttes alkalmazás esetén [51].

Tanulmányunk retrospektív jellegéből adódóan bizonyos hiányosságokkal rendelkezik. Elsősorban hangsúlyozandó, hogy nem minden esetben álltak rendelkezésünkre adatok a biszfoszfonátok dózisára és pontos típusára, valamint az alkalmazott sugárdózisra vonatkozóan. A viszonylag hosszú vizsgálati periódus alatt a diagnosztikai metodikák és a terápiás irányelvek változtak, melyek befolyásolják a prognózist. Kevés adat állt rendelkezésünkre továbbá a részletes klinikopatológiai adatokra, a kórtörténetre, a társbetegségekre és tumorok jellemzőire vonatkozóan is. Bár a dohányzási szokások jelentős összefüggést mutatnak a KRAS-mutáció-altípusokkal, a betegek részletes dohányzási anamnézise sok esetben hiányosnak bizonyult. Egyváltozós túlélési analíziseink eredményeit befolyásolhatta, hogy a BTx-ben részesülő betegeink közül szignifikánsan többen rendelkeztek ECOG 0 teljesítményszusszal, mint ECOG 1 státusszal. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az irodalmi adatok alapján az ECOG 0 és ECOG 1 betegek közel azonos túlélési mutatókkal rendelkeznek [52]. Vizsgálataink további hátránya, hogy bár az EGFR-mutációval is rendelkező eseteket kizártuk, az esetleges további genetikai eltéréseket (pl. ALK-transzlokáció, BRAF-mutáció) nem vizsgáltuk. Mindazonáltal, a kettős mutánsok (KRAS és EGFR/ALK/BRAF) ritkák LADC-ben, és a KRAS-mutációk jellemzően önmagukban álló mutációként fordulnak elő [16]. A végső betegszám a szigorú beválasztási kritériumok miatt viszonylag alacsony maradt. E szigorú beválogatási kritériumok viszont lehetővé tették, hogy a KRAS-mutáció terápiás relevanciáját egy viszonylag homogén és – a szakirodalomban – egyedülálló betegcsoporton vizsgáljunk. Végezetül kiemelendő, hogy a jelen tanulmány nem terjedt ki a pontos KRAS-mutáció-altípusok meghatározására, ezért nem volt lehetőségünk altípus-specifikus elemzésekre. Tekintettel az előbbieken részletezett hiányosságokra, eredményeink érvényesítése érdekében további független vizsgálatok szükségesek nagy létszámú betegcsoporton.

Összefoglalva, eredményeink a KRAS-mutáció független negatív prognosztikai mivoltát hangsúlyozzák csontáttétellel

diagnosztizált LADC-s betegeknel. Továbbá, tanulmányunk az első, mely a BTx és RTx hatását a KRAS-mutációs státusz függvényében vizsgálta az OS szerint. Mind a BTx, mind az RTx jelentősen növeli a betegek túlélését, ugyanakkor kedvező hatásuk lényegesen kifejezettebb KRAS vad típusú daganatok esetén. A BTx és RTx együttes alkalmazása a KRAS-mutációs státusztól függetlenül jobb túlélési mutatókkal társul azon esetekkel szemben, ahol a betegek csak az egyik terápiás megközelítésben részesültek vagy egyáltalán nem kaptak csonttátét-specifikus kezelést. Összességében tanulmányunk

hozzájárulhat új terápiás stratégiák kialakításához csonttátéttel rendelkező LADC-s betegek esetén a KRAS-mutációs státusz függvényében.

## MEGJEGYZÉS

E munka alapját az alábbi angol nyelvű közlemény képezi: Radeckzy P, Megyesfalvi Z, Laszlo V, et al. The effects of bisphosphonate and radiation therapy in bone-metastatic lung adenocarcinoma: the impact of KRAS mutation. *Transl Lung Cancer Res* 10:675–684, 2021

## IRODALOM

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424, 2018
2. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res* 5:288–300, 2016
3. Rinaldi S, Berardi R. Lung cancer prognosis: can histological patterns and morphological features have a role in the management of lung cancer patients? *Ann Transl Med* 5:353–353, 2017
4. Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, et al. Lung cancer in Hungary. *J Thorac Oncol* 15:692–699, 2020
5. Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, et al. Revising incidence and mortality of lung cancer in Central Europe: an epidemiology review from Hungary. *Front Oncol* 9:1051–1051, 2019
6. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med* 18:s41–s46, 2018
7. Zhou Y, Yu QF, Peng AF, et al. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep* 7:8970–8970, 2017
8. Klíkovits T, Lohinai Z, Fabian K, et al. New insights into the impact of primary lung adenocarcinoma location on metastatic sites and sequence: A multicenter cohort study. *Lung Cancer* 126:139–148, 2018
9. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 6:101–114, 2014
10. Al Husaini H, Wheatley-Price P, Clemons M, et al. Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 4:251–259, 2009
11. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 97:840–847, 2003
12. Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer: Evidence-based medicine? *World J Clin Oncol* 5:845–857, 2014
13. Tímár J. The clinical relevance of KRAS gene mutation in non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 26:138–144, 2014
14. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herberitz S, et al. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer* 124:53–64, 2018
15. Yang H, Liang SQ, Schmid RA, et al. New horizons in KRAS-mutant lung cancer: dawn after darkness. *Front Oncol* 9:953, 2019
16. Ghimessy A, Radeckzy P, Laszlo V, et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 39:1159–1177, 2020
17. Radeckzy P, Ghimessy Á, Berta J, et al. A KRAS-mutáns tüdő-adenocarcinóma kezelési lehetőségei. *Magy Onkol* 64:231–244, 2020
18. Kern JA, Stebos 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
19. 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
20. 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
21. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis* 20:1507–1510, 1999

22. 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* 92:131–1319, 2005
23. 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
24. Lohinai Z, Klíkovits 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
25. 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
26. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol* 4:128–134, 2012
27. 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
28. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 17:1464–1472, 2019
29. Kang EJ, Lee SY, Kim HJ, et al. Prognostic factors and skeletal-related events in patients with small cell lung cancer with bone metastases at the time of diagnosis. *Oncology* 90:103–111, 2016
30. Niu Y, Lin Y, Pang H, et al. Risk factors for bone metastasis in patients with primary lung cancer: A systematic review. *Medicine* 98:e14084–e14084, 2019
31. Cho YJ, Cho YM, Kim SH, et al. Clinical analysis of patients with skeletal metastasis of lung cancer. *BMC Cancer* 19:303, 2019
32. Confavreux CB, Girard N, Pialat JB, et al. Mutational profiling of bone metastases from lung adenocarcinoma: results of a prospective study (POUMOS-TEC). *Bonekey Rep* 3:580, 2014
33. Bittner N, Balikó Z, Sárosi V, et al. Bone metastases and the EGFR and KRAS mutation status in lung adenocarcinoma--the results of three year retrospective analysis. *Pathol Oncol Res* 21:1217–1221, 2015
34. Zhao J, Han Y, Li J, et al. Prognostic value of KRAS/TP53/PIK3CA in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 17:3233–3240, 2019
35. Dormieux A, Mezquita L, Cournede PH, et al. Association of metastatic pattern and molecular status in stage IV non-small cell lung cancer adenocarcinoma. 30:5021–5028, 2020
36. Bittner N, Balikó Z, Sárosi V, et al. The EGFR and KRAS mutation status and correlations with the prevalence of bone metastases – the results of three year retrospective analysis. *J Carcinog Mutagen* 5:5, 2014
37. Kuijpers C, Hendriks LEL, Derks JL, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 121:76–81, 2018
38. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 31:1112–1121, 2013
39. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 29:321–327, 2003
40. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 82:1459–1468, 2000



41. Tassone P, Tagliaferri P, Viscomi C, et al. Zoledronic acid induces anti-proliferative and apoptotic effects in human pancreatic cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 88:1971–1978, 2003
42. Lee MV, Fong EM, Singer FR, et al. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res* 61:2602–2608, 2001
43. Di Salvatore M, Orlandi A, Bagalà C, et al. Anti-tumour and anti-angiogenic effects of zoledronic acid on human non-small-cell lung cancer cell line. *Cell Prolif* 44:139–146, 2011
44. Kubota H, Soejima T, Sulaiman NS, et al. Predicting the survival of patients with bone metastases treated with radiation therapy: a validation study of the Katagiri scoring system. *Radiat Oncol* 14:13, 2019
45. De Felice F, Piccioli A, Musio D, et al. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget* 8:25691–25699, 2017
46. Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 20:2985–2998, 2012
47. Ural AU, Avcu F, Candir M, et al. In vitro synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 8:R52–R52, 2006
48. Algur E, Macklis RM, Hafeli UO. Synergistic cytotoxic effects of zoledronic acid and radiation in human prostate cancer and myeloma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:535–542, 2005
49. Ural AU, Avcu F. Radiosensitizing effect of zoledronic acid in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 50:271–272, 2005
50. Steel GG. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 11:31–53, 1988
51. Ryu K, Murata H, Koto K, et al. Combined effects of bisphosphonate and radiation on osteosarcoma cells. *Anticancer Res* 30:2713–2270, 2010
52. Lilienbaum RC, Cashy J, Hensing TA, et al. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol* 3:125–129, 2008