

Možnosti léčby KRAS G12C mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

Marián Liberko

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. LF UK, Praha

Metastatický kolorektální karcinom je heterogenní onemocnění, kde je léčba individuálně volena dle znalosti molekulárních vlastností nádoru. S přibývajícimi poznatky o molekulární biologii onemocnění roste současně počet potenciálních cílů pro specifickou terapii. V posledních letech je novou možností pro pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem s prokázanou *KRAS G12C* mutací terapie *KRAS G12C* inhibitory. Cílem článku je poskytnout přehled současných možností léčby této jednotky.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, RAS mutace, sotorasib, anti-EGFR terapie.

Treatment options for KRAS G12C mutated metastatic colorectal cancer

Metastatic colorectal cancer is a heterogeneous disease where treatment is individually selected according to the knowledge of the molecular characteristics of the tumour. As the knowledge of the molecular biology of the disease increases, the number of potential targets for specific therapies increases. In recent years, *KRAS G12C* inhibitor therapy has become a new treatment option for patients with metastatic colorectal cancer with a proven *KRAS G12C* mutation. The aim of this article is to provide an overview of current treatment options for this entity.

Key words: metastatic colorectal cancer, RAS mutation, sotorasib, anti-EGFR therapy.

Úvod

Kolorektální karcinom je časté onemocnění globálně, kde je ročně diagnostikováno přibližně 1,9 milionu nemocných, ze kterých přibližně 900 000 na toto onemocnění umírá (1). Jedná se tak o 3. nejčastěji se vyskytující malignitu a současně je kolorektální karcinom na 2. příčce stran úmrtí na onkologické onemocnění (1).

I přes efektivní screening je přibližně 25 % nemocných zachyceno v primárně metastatickém stadiu (mCRC) a asi 50 % pacientů, kteří byli vstupně diagnostikováni v nemetastatickém stadiu, progreduje do metastatického stadia (2).

Léčba pacientů s metastatickým onemocněním je primárně systémová se selektivním využitím lokoregionálních modalit v indikova-

ných případech. V současnosti je dobře známá heterogenita mCRC, kde volba adekvátní terapie závisí od ne/přítomnosti specifických molekulárních alterací s cílem maximalizace efektivity léčby. V závislosti od typu přítomné alterace lze definovat různě velké podskupiny mCRC, pro které je dostupná specifická, cílená terapie. mCRC je tak dalším onemocněním, kde je odklon od one-size-fits-all principu k personalizované terapii (2).

RAS onkogen

RAS onkogen patří mezi nejčastěji mutované (20–25 % všech nádorů) v onkologii (3–5). Rodinu *RAS* tvoří tři izoformy s klesající frekvencí výskytu v nádorech: *KRAS* > *NRAS* > *HRAS* (3–6). Byl objeven před více než 40 lety (7–9). Frekvence výskytu muta-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(1):33–36
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.008>
Článek přijat redakcí: 19. 12. 2024
Článek přijat k tisku: 13. 1. 2025

MUDr. Marián Liberko
marian.liberko@fnkv.cz

ce *RAS* onkogenu se liší v závislosti od typu nádoru, kdy až 90 % nádorů pankreatu má přítomnou mutaci *RAS* onkogenu, zatímco v případě mCRC je to přibližně 45 %. Změna protoonkogenu v onkogen vede v konečném důsledku k nekontrolované proliferaci buněk a maligní transformaci. Současně v případě mCRC je přítomnost mutace *RAS* onkogenu (nejčastěji *KRAS*) spojena s rezistencí vůči terapii anti-EGFR preparáty (10).

Naprostá většina aktivačních mutací *KRAS* onkogenu se nachází v exonu 2 (kodony 12 a 12), exonu 3 (kodony 59 a 61) a exonu 4 (kodony 117, 131 a 146) (11). S ohledem na jednotlivé typy *KRAS* mutace v rámci mCRC jsou nejčastější *KRAS G12D* (přibližně 30 %), *KRAS G12V* (přibližně 20 %) a *KRAS G13D* (přibližně 15 %), což jsou mutace v exonu 2 a představují asi 70–80 % aktivačních *KRAS* mutací (12). Na druhou stranu jsou mutace *KRAS* v exonu 3 a 4 méně časté a jsou identifikovány pouze u přibližně 10 % pacientů s mCRC (13).

KRAS onkogen je s membránou asociovaný protein, kterého aktivita je podmíněná cyklickým přepínáním mezi GTP (aktivním) a GDP (inaktivním) stavem (14). Aktivace *KRAS* je způsobena primárně vazbou ligandu na extracelulární doménu receptoru (například EGFR, PDGFR, FGFR), která vede následně k dimerizaci, fosforylaci a k přenosu signálů do nitra buňky prostřednictvím kaskády auto/fosforylací. Aktivace *KRAS* je na intracelulární straně membrány způsobená záměnou GDP za GTP vlivem tzv. guanine exchange proteinů, včetně tzv. son of sevenless (SOS). Na druhou stranu GTP-ázu aktivující proteiny jsou odpovědné za hydrolyzu GTP na GDP a přepnutí *KRAS* do klidového stavu (15). Navíc *KRAS* má za fyziologických podmínek schopnost „spontánní“ hydrolyzy GTP na GDP, a tím určitou formou sebekontroly. V případě mutace *KRAS* dochází buď k narušení mechanismu GTP-ázové a „spontánní“ hydrolyzy GTP na GDP, nebo méně často dochází ke zvýšení aktivity konverze GDP na GTP vlivem tzv. guanine exchange proteinů (15). V důsledku této dysregulace je aktivovaná kaskáda přenosu signálu, například RAF – MEK – ERK, nebo PI3K – AKT – mTOR, která vede ke zvýšení metabolické aktivity, proliferaci, motilitě buněk a rezistenci vůči apoptotickým signálům.

I přes skutečnost, že funkce *RAS* onkogenu/proteinu byla popsána prvně před více než 40 lety, byly četné snahy o cílení této molekuly neúspěšné a *RAS* byl považován dlouho za tzv. „undruggable“ molekulu. Problémem byla skutečnost, že *KRAS* váže GTP a jeho afinita ke GTP je v řádech pikomolů, zatímco v buňce je GTP v milimolárních koncentracích, a proto snahy o blokování GTP aktivního stavu byly neúspěšné (14). Teprve v roce 2013 byla identifikována možnost cílení *KRAS* v inaktivním GDP stavu, konkrétně izoformy *KRAS G12C* pomocí specifického inhibitoru, který udržoval *KRAS* v neaktivním GDP stavu (16). Nicméně jeho aktivita nebyla vysoká. Další výzkum v této oblasti vedl k identifikaci více potentních sloučenin s vyšší protinádorovou aktivitou jak v modelech in vitro, tak in vivo (17). Další zvýšení aktivity proti *KRAS G12C* mutovaným mCRC přinesly molekuly sotorasib (18) a adagrasib (19).

Možnost cílené terapie pro *KRAS G12C* mutovaný mCRC tak představuje další krok k personalizaci terapie pro pacienty s touto alterací. Nicméně je potřeba konstatovat, že frekvence výskytu mutace *KRAS G12C* v populaci pacientů s mCRC není vysoká a je přibližně 3 % (20). Význam cílené terapie specifickými inhibitory *KRAS G12C* dokladuje celkově nižší efekt konvenční chemoterapie a cílené terapie v této populaci pacientů. Konkrétně v roce 2021 byly publikovány výsledky souboru 4632 pacientů (2,9 % mělo přítomnou *KRAS G12C* mutaci), kde byl prokázán kratší mPFS a mOS u pacientů s mutací (21). Obdobné výsledky byly pozorovány v rámci souboru 6477 pacientů s mCRC, kde mutace *KRAS G12C* byla identifikována u 238 (3,7 %) pacientů, zatímco 2947 (45,5 %) pacientů mělo přítomnou *KRAS non-G12C* mutaci. Pacienti s *KRAS G12C* mutací měli horší mOS v rámci 1. linie léčby ve srovnání s *KRAS non-G12C* mutací (16,1 měsíce vs. 18,3 měsíce) (22).

Monoterapie *KRAS G12C* inhibitory

Sotorasib

Iniciálně byla terapie *G12C* inhibitory v populaci pacientů s *KRAS G12C* mutací podávána jako monoterapie. Sotorasib (AMG 510) byl testován v rámci studie fáze I/II CodeBreak 100,

kde bylo zařazeno 129 pacientů s předléčenými nádory, které měly přítomnou *KRAS G12C* mutaci (23). Z celkové populace bylo 42 pacientů s diagnózou mCRC, ze kterých 25 obdrželo později doporučenou dávku 960 mg 1× denně. Nebyla identifikována dávka limitující toxicita nebo úmrtí v souvislosti s terapií. S ohledem na toxicitu byly nejčastěji přítomné průjemy (30 %), únava (23 %), nauzea (21 %) a elevace jaterních transamináz (AST u 13 %, ALT u 12 %). Efekt monoterapie (parciální odpověď – PR) byl potvrzen u 3 (7,1 %) pacientů (všechny odpovědi byly pozorovány u pacientů s dávkou 960 mg). Míra kontroly onemocnění (DCR) byla pozorována u 73,8 % pacientů s mCRC v rámci celé kohorty a u 80 % pacientů v kohortě s dávkou 960 mg a mPFS byl 4,0 měsíce (23).

V rámci fáze II studie CodeBreak 100 bylo zařazeno 62 pacientů s mCRC, kteří byli léčeni v průměru třemi řadami systémové terapie. Míra objektivních odpovědí (ORR) byla 9,7 % a DCR 82,3 % pacientů a mPFS byl 4,0 měsíce. Profil toxicity odpovídal výsledkům studie fáze I CodeBreak 100 (24).

Adagrasib

Obdobně jako v případě sotorasibu byly iniciální studie s *KRAS G12C* inhibitorem adagrasibem (MRTX 849) prováděny ve formě monoterapie. V rámci studie fáze I/II KRYSTAL-1 bylo zařazeno celkem 25 pacientů s nádory s *KRAS G12C* mutací, ze kterých byli 4 pacienti s mCRC (25). Doporučená denní dávka pro další studie s adagrasibem byla stanovena na 600 mg 2× denně. Profil toxicity adagrasibu byl obdobný sotorasibu ze studií fáze I a II. Na rozdíl od sotorasibu ale adagrasib vykazuje vyšší intrakraniální aktivitu. V rámci fáze I/II studie KRYSTAL-1 byl efekt monoterapie adagrasibem hodnocen v populaci 44 pacientů s mCRC, kde bylo pozorováno 19 % PR a 67 % stabilizací onemocnění (SD) a DCR 86 %, mPFS byl 5,6 měsíce, mOS byl 19,8 měsíce (26).

Divarasib

Dalším inhibitorem *KRAS G12C* mutovaných nádorů je divarasib, který má ve srovnání se sotorasibem a adagrasibem vyšší aktivitu, selektivitu (27). Efektivita divarasibu byla testována v rámci studie fáze I, kde bylo zařazeno celkem 137 pacientů, ze kterých bylo 55 s *KRAS*

G12C mCRC. Preklinicky identifikovaná vyšší aktivita divarasibu ve srovnání s předchozími KRAS G12C inhibitory se promítla i do numericky lepších výsledků. V populaci pacientů s mCRC byl ORR 29,1 % včetně jednoho pacienta, který dosáhl CR, DCR byla 96 %, mPFS byl 5,6 měsíce (28).

Kombinace KRAS G12C inhibitorů a anti-EGFR preparátů

Všechny zmíněné KRAS G12C inhibitory (sotorasib, adagrasib a divarasib) byly v rámci studií fáze I testovány i v populaci pacientů s NSCLC KRAS G12C mutovaných nádorů, kde se tato mutace vyskytuje významně častěji než v rámci mCRC. Z nepřímého srovnání účinnosti KRAS G12C inhibitorů u NSCLC vs. mCRC byla patrná výrazně vyšší odpověď na monoterapii u nemocných s NSCLC. Bylo prokázáno, že pacienti s mCRC léčení KRAS G12C inhibitory nadále odpovídají na signalizaci cestou EGFR receptorem mediované kaskády RAS – RAF – MEK – ERK a současně blokování KRAS G12C vede ke zpětnovazebné reaktivaci osy RAS – RAF – MEK – ERK (29). Je tedy zřejmé, že k maximalizaci efektu je potřeba současná blokáda receptorových tyrosinkináz anti-EGFR preparáty analogicky BRAF mutovanému mCRC. Další výzkum těchto inhibitorů z tohoto důvodu probíhal v kombinaci s anti-EGFR preparáty (panitumumab, cetuximab).

Sotorasib a panitumumab

Kombinace sotorasibu a panitumumabu byla testována ve studii fáze Ib CodeBreak 101 (30). V rámci dose expansion kohorty bylo zařazeno 40 KRAS G12C mutovaných, nepředléčených pacientů k sotorasibu 960 mg 1x denně a panitumumabu 6 mg/kg i.v. à 2 týdny. V této populaci byl ORR 30 %, DCR 92 %, mPFS 5,7 měsíce a mOS 15,2 měsíce (30).

Registrační studií sotorasibu v kombinaci s panitumumabem byla studie fáze III CodeBreak 300 (31), kde bylo 160 pacientů s chemorefrakterním onemocněním ran-

domizováno v poměru 1 : 1 : 1 k sotorasibu 960 mg a panitumumabu vs. sotorasibu 240 mg a panitumumabu vs. standardní terapii (trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib). Primárním cílem studie byl PFS, sekundární cíl byl OS a ORR. Při mediánu sledování 7,8 měsíce byl mPFS 5,6 měsíce, HR 0,49 (sotorasib 960 mg + panitumumab), 3,9 měsíce, HR 0,58 (sotorasib 240 mg + panitumumab) a 2,2 měsíce v rameni se standardní terapií. Analogicky byl ORR 26,4 %, 5,7 % a 0 % v rameni sotorasib 960 mg a panitumumab, sotorasib 240 mg a panitumumab, standardní terapie respektive. S ohledem na toxicitu režimu dominovala toxicita panitumumabu (kožní toxicita a hypomagnezemie). Profil toxicity sotorasibu odpovídal poznatkům ze studií fáze I, II (31). V rámci kongresu ASCO 2024 byly prezentovány výsledky OS, kde mOS pro sotorasib a panitumumab nebyl dosažen (HR 0,70), mOS 11,9 měsíce (HR 0,83) byl pro sotorasib 240 a panitumumab a 10,3 měsíce pro rameno se standardní terapií. Studie CodeBreak 300 nebyla designovaná k průkazu statisticky signifikantního rozdílu v parametru mOS, nicméně výsledky mPFS, ORR, DCR ve srovnání se standardní terapií dokladují efektivitu této kombinace (32).

Adagrasib a cetuximab

Kombinace adagrasibu a cetuximabu byla hodnocena ve studii fáze I/II, kde bylo zařazeno 32 pacientů s předléčeným KRAS G12C mutovaným mCRC (26). Kombinace vedla k výrazně vyššímu ORR 46 %, mPFS byl 6,9 měsíce a mOS byl 13,4 měsíce. I zde byla kombinace uspokojivě tolerována a dominovala kožní toxicita cetuximabu (26).

Divarasib a cetuximab

Další testovanou kombinací KRAS G12C inhibitoru a anti-EGFR preparátu je divarasib a cetuximab v rámci studie fáze Ib u pacientů s KRAS G12C mutovaným mCRC předléčeným alespoň 2 liniemi systémové léčby (33). Celkem bylo zařazeno 29 pacientů a navíc 5 pacientů

bylo v minulosti léčeno KRAS G12C inhibitory. Předpoklady vyšší účinnosti divarasibu ve srovnání se sotorasibem nebo adagrasibem ze studií in vitro se potvrdily v klinické praxi. V rámci populace KRAS G12C naivních pacientů byl pozorován ORR 62,5 % a mPFS 8,1 měsíce (33).

Závěr

Léčba cílená na KRAS G12C mutovaný mCRC představuje další možnost specifické terapie pro poměrně malou podskupinu (3 %) pacientů s mCRC. V případě mCRC jsou významně častější KRAS G12D mutace (přibližně 30 %), KRAS G12V mutace (přibližně 20 %) a KRAS G13D mutace (přibližně 15 %) (12). Existují v zásadě 3 možnosti dalšího vývoje v oblasti inhibice KRAS mutovaných nádorů: syntéza specifických KRAS inhibitorů vůči konkrétní izoformě (např. KRAS G12C, KRAS G12D) (34), syntéza pan-KRAS inhibitorů, které inhibují všechny KRAS mutace, ale jsou bez vlivu na fyziologické procesy mediované NRAS a HRAS (35), nebo syntéza pan-RAS inhibitorů, které blokují všechny KRAS mutace, včetně divokého typu KRAS, a blokují rovněž NRAS, HRAS mutace (36). S rostoucí selektivitou potenciálního RAS inhibitoru se snižuje velikost potenciální populace při přijatelném profilu toxicity, zatímco u neselektivních pan-RAS inhibitorů je cílová populace široká při současně předpokládané horší toleranci vzhledem k neselektivní inhibici i nemutovaných forem RAS. Dle současných poznatků se zdá, že terapie pan-RAS inhibitory je ale do jisté míry selektivní vůči mutovaným formám, kde vede k dlouhotrvající blokádě, zatímco v případě nemutovaných RAS forem zdravých tkání je tato blokáda vlivem pan-RAS inhibitoru pouze přechodná (37). V současnosti probíhá řada studií s RAS inhibitory napříč malignitami a objevují se i první studie, ve kterých je terapie RAS inhibitory kombinovaná s chemoterapií a současně se posouvá do časnějších linií léčby mCRC.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal

- cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:10-32.
3. Hofmann MH, Gerlach D, Misale S, et al. Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging All KRAS Mutants. Cancer Discov. 2022;12:924-937.

4. Lee JK, Sivakumar S, Schrock AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of KRAS altered cancers and real-world outcomes in solid tumors. Precision Oncology. 2022;6(1):1-14.
5. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of ras mutations in cancer. Cancer Res. 2020;80:2669-2974.

6. Robinson DA, Tanaka N, Fece de la Cruz F. Sotorasib Is a Pan-RASG12C Inhibitor Capable of Driving Clinical Response in NRASG12C Cancers. *Cancer Discov.* 2024;14:727-736.
7. Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell.* 1982;29:161-169.
8. Goldfarb M, Shimizu K, Percho M, et al. Isolation and preliminary characterization of a human transforming gene from T24 bladder carcinoma cells. *Nature.* 1982;296(5856):404-409.
9. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, et al. Oncogenes in human tumor cell lines: molecular cloning of a transforming gene from human bladder carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79:2845-2849.
10. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2009;66:3992-3995.
11. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012;486:532-536.
12. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, et al. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract.* 2009;205:858-862.
13. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Oncology.* 2015;26:13-21.
14. Lu S, Jang H, Nussinov R, et al. The Structural Basis of Oncogenic Mutations G12, G13 and Q61 in Small GTPase K-Ras4B. *Scientific Reports.* 2016;6(1):1-15.
15. Huang L, Guo Z, Wang F, et al. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021;6(1):1-20.
16. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013;503:548.
17. Janes MR, Zhang J, Li LS, Hansen R, et al. Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor. *Cell.* 2018;172:578-589.e17.
18. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature.* 2019;575:217-223.
19. 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.* 2020;10:54-71.
20. Strickler JH, Yoshino T, Stevinson K, et al. Prevalence of KRAS G12C Mutation and Co-mutations and Associated Clinical Outcomes in Patients With Colorectal Cancer: A Systematic Literature Review. *Oncologist.* 2023;28:E981-E994.
21. Henry JT, Coker O, Chowdhury S, et al. Comprehensive Clinical and Molecular Characterization of KRAS G12C-Mutant Colorectal Cancer. *JCO Precis Onco.* 2021;5:613-621.
22. Fakih M, Tu H, Hsu H, et al. Real-World Study of Characteristics and Treatment Outcomes Among Patients with KRAS p. G12C-Mutated or Other KRAS Mutated Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2022;27:663-674.
23. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.
24. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (Code-Break100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:115-124.
25. Ou SI, Jänne PA, Leal TA, et al. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol.* 2022;40:2530-2538.
26. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023;388:44-54.
27. Purkey H. Abstract ND11: Discovery of GDC-6036, a clinical stage treatment for KRAS G12C-positive cancers. *Cancer Res.* 2022;82:ND11-ND11.
28. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, et al. Single-Agent Divar-sib (GDC-6036) in Solid Tumors with a KRAS G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2023;389:222.
29. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRASG12C Inhibition in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2020;10:1129-1139.
30. Kuboki Y, Fakih M, Strickler J, et al. Sotorasib with panitumumab in chemotherapy-refractory KRASG12C-mutated colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med.* 2024; 30:265-270.
31. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023;389:2125-2139.
32. Fakih M, Salvatore L, Esaki T, et al. Overall survival (OS) of phase 3 CodeBreak 300 study of sotorasib plus panitumumab (soto+pani) versus investigator's choice of therapy for KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42:LBA3510-LBA3510.
33. Desai J, Alonso G, Kim SH, et al. Divar-sib plus cetuximab in KRAS G12C-positive colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nature Medicine.* 2023;30(1):271-278.
34. Wei D, Wang L, Zuo X, et al. A small molecule with big impact: MRTX1133 targets the KRASG12D mutation in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2024;30:655.
35. Kim D, Herdeis L, Rudolph D, et al. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth. *Nature.* 2023;619:160-166.
36. Arbour KC, Puneekar S, Garrido-Laguna I, et al. 652O Preliminary clinical activity of RMC-6236, a first-in-class, RAS-selective, tri-complex RAS-MULTI(ON) inhibitor in patients with KRAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology.* 2023;34:S458.
37. Wasko UN, Jiang J, Dalton TC, et al. Tumour-selective activity of RAS-GTP inhibition in pancreatic cancer. *Nature.* 2024;629:927-936.