

INVITED REVIEW ARTICLE

KRAS 変異陽性肺がんの薬物療法は開発されるか?

堀尾芳嗣<sup>1,2</sup>

Blocking KRAS Signaling for the Treatment of Lung Cancer: Mission Possible?

Yoshitsugu Horio<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Outpatient Services, <sup>2</sup>Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — The three RAS oncogenes with high homology, considered to be undruggable, are the most frequently (approximately 25%) mutated gene family in human cancer. Missense mutations of the KRAS gene occur predominantly at codons 12, 13 or 61 and are observed in 30% of patients with lung adenocarcinoma in North American populations and 10% of those in Japanese populations. Although comprehensive efforts to develop therapeutic strategies to block the mutant RAS function, which is involved in the growth and development of cancer, have been made, clinically effective anti-RAS therapies have remained elusive for more than 30 years since the discovery of the RAS oncogenes in the 1980s. Therefore, in 2013, the National Cancer Institute (NCI) launched an RAS initiative to develop drugs that target the cell signaling pathway controlled by the RAS oncogenes. With research in progress, there is hope that mutant RAS can finally be conquered in the near future. In the present manuscript, I will describe the history of and recent advances in these research efforts.

(JLCC. 2018;58:953-958)

**KEY WORDS** — Lung cancer, KRAS, Molecular targeted therapy, MAPK pathway

Corresponding author: Yoshitsugu Horio.

**要旨** — 創薬不能と言われてきたRASがん遺伝子は、ヒトがんにおける最も高頻度(約25%)に変異している相同性の高い3つの遺伝子からなる遺伝子ファミリーである。肺がんでは、KRAS遺伝子の主にコドン12, 13,あるいは61でミスセンス(点)突然変異が生じ、欧米の腺がんの約30%、日本の腺がんの約10%程度で変異が見つかっている。がんの成長と発達を促進する活性化変異RASに対する研究と治療開発が行われてきたが、1980年代のRASがん遺伝子発見から臨床的に有効な治療薬

が30年以上見つかっていない。米国の国立がん研究所(National Cancer Institute)がRASがん遺伝子の細胞シグナル伝達経路を標的とした薬剤開発を目指して2013年にRASイニシアティブを立ち上げたことで、さらに研究が進んでおり、近い将来治療法も確立すると思われる。ここでは、抗RAS薬の過去と現状を述べる。

**索引用語** — 肺がん, KRAS, 分子標的治療, MAPK経路

はじめに

非小細胞肺がんにおいて、分子標的薬の対象となっているEGFR, ALK, ROS1, BRAF, HER2, MET, RET遺伝子以外で高頻度に異常が見つかる最難関の遺伝子はRAS遺伝子で、細胞内でがん遺伝子(oncogene)として働く。<sup>1,2</sup> がん遺伝子は、元々細胞の成長、増殖に関わって

いる遺伝子(がん原遺伝子: proto-oncogene)が変異などにより活性化しがんを促進する。

報告されているがん遺伝子の中で最も初期に発見されているがん遺伝子の1つが、RASと総称される一群の遺伝子である。RASはrat sarcoma virusと呼ばれるラットの肉腫の原因ウイルスに名前が由来する分子量21,000の単量体GTP結合蛋白質で、HRAS, KRAS, NRAS

愛知県がんセンター中央病院<sup>1</sup>外来部, <sup>2</sup>呼吸器内科部。

論文責任者: 堀尾芳嗣。

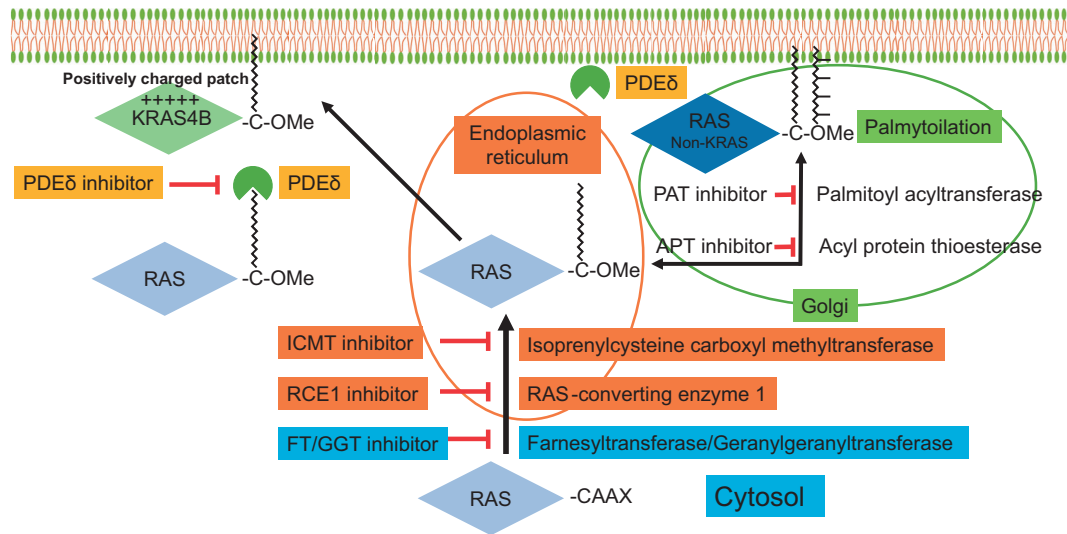


Figure 1. RAS trafficking pathway.

の3つから構成されるが、KRASはオルタナティブスプライシングによりKRAS4A、KRAS4Bの2つが生じる。<sup>2,3</sup> 4つとも相同性が高く、C末端部分の25アミノ酸程度の領域のみが各RAS蛋白質固有の配列である。

RASのがん原遺伝子としての発見以来、30年以上が治療薬の開発に費やされているが、未達である。包括的な解析が進んでいるRAS研究の歴史を知ることは今後のがん研究や治療開発にも有用であると思われる。ここでは、できるだけ簡潔に全体像を見渡していきたい。

## RASの病態生理学

RASは細胞質の不活性蛋白質として産生され、活性化するためにいくつかの連続した翻訳後修飾を必要とする (Figure 1)。<sup>4</sup> RASは、C末端超可変領域のCAAX (C, システイン; A, 脂肪族アミノ酸; X, 末端アミノ酸) テトラペプチドモチーフのシステイン残基をファルネシル化するファルネシルトランスフェラーゼあるいはゲラニル化するゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ、小胞体にてCAAXのうちのAAX特異的蛋白質を分解除去する内在性膜プロテアーゼのRAS変換酵素1 (RCE1) とC末端アミノ酸のメチルエステル化で負電荷を無効にするイソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼ (ICMT)、ゴルジ体でのHRAS、KRAS4AとNRASへのパルミテート脂肪酸付加を行うパルミトイルアシルトランスフェラーゼ (PAT)、KRAS4AおよびKRAS4Bへのポリリジン配列の付加によって細胞膜内面と結合する。

細胞膜内面で、RASはグアノシン二リン酸結合のスイッチオフ状態 (不活性型RAS-GDP) とグアノシン三リン酸結合のスイッチオン状態 (活性型RAS-GTP) で存在

するが、各RAS蛋白質は、スイッチ1領域 (S1領域: 32~38番目のアミノ酸) とスイッチ2領域 (S2領域: 59~67番目のアミノ酸) と呼ばれる2つの領域で大きく構造が異なり、活性型RAS-GTP蛋白質がRAF、PI3K、RALGDSなどの多様な下流エフェクター分子に結合することで、増殖能、細胞死、分化など細胞質シグナル伝達ネットワークの多様性を調節する分子スイッチとして機能している (Figure 2)。<sup>5,6</sup> RAS-GDP-RAS-GTPサイクルは、ヌクレオチド交換およびRAS-GTPの形成を促進するグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF、たとえばSOS1) と結合したGTPの加水分解を刺激し、不活性なRAS-GDPを形成するGTPアーゼ活性化蛋白質 (GAP、たとえばニューロフィブロミン) によって調節されている。

がん遺伝子としてのRASは、主にコドン12、13、または61でミスセンス (点) 突然変異による単一アミノ酸置換を生じている。<sup>4</sup> 変異により内在性およびGAP刺激性GTP加水分解速度の低下と、RAS-GTPへの内因性交換速度が増加し、下流シグナルの活性化が生じる。RAS変異がんの85%にKRAS変異が見られ、NRAS変異がん (12%) とHRAS変異がん (3%) が続く。また、KRAS変異は膀胱がん (90%)、結腸直腸がん (50%) および肺腺がん (10~30%) と主要ながんでの頻度が高い。NRASは皮膚黒色腫および急性骨髄性白血病、HRASは膀胱がんおよび頭頸部がんにおいて頻度が高い。RASの組織特異性や点突然変異の特異性に関しては不明な点が多く、点突然変異の種類やアリル (対立遺伝子) 増幅などのアリルバランスの異常や4つのRAS蛋白やシグナル伝達経路の上流/下流の分子との相互作用にてがん遺伝子としての機能に差が生じると考えられており、さらなる解

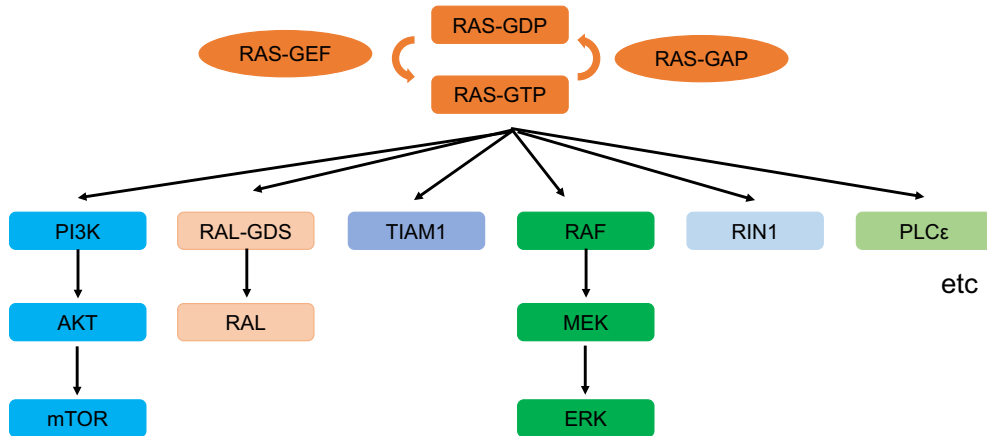


Figure 2. RAS signaling pathway.

析が進行中である。<sup>5,7,8</sup>

RASの下流シグナル伝達経路は少なくとも10以上ある。<sup>4,9</sup> BRAFおよびPIK3CAの突然変異がヒトがんの発症進展を促進することより、RAF-MEK-ERK MAPK経路とPI3K-AKT-mTOR経路の2つが注目されている。RAS-GTPの最も重要なエフェクターはRAFセリン-スレオニンキナーゼ(ARAF, BRAF, および CRAF/RAF1)である。活性化RAFはMEK1およびMEK2キナーゼを活性化し、下流のERK1およびERK2セリン-スレオニンキナーゼの活性化につながる。ERK1およびERK2は200を超える細胞質および核に存在する基質をリン酸化する。がん蛋白質MYCやETV, SPRY2, DUSP, Cyclin D, PHLDA1などがERK依存性がん増殖の重要なメディエーターである。

## RAS阻害剤

RAS阻害剤の開発は、GTP結合部位の小分子化合物に集中していたが、マイクロモルレベルのGTP高親和性とGTPのミリモル細胞濃度、RAS蛋白質構造上の明らかな疎水性ポケットの欠如も相まって直接阻害剤の開発は困難とされ、間接阻害が先行した。<sup>4,6</sup>

### (A) 間接阻害

#### (1) RAS蛋白質の細胞膜相互作用阻害

(イ) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (farnesyltransferase inhibitor: FTI)

FTIは、RASの翻訳後修飾の最初のCAAXシグナル修飾を阻害し、その後の修飾もすべて阻害すると考えられ、1990年代より開発された(Figure 1, Table 1)。<sup>4,6,10-12</sup> ペプチド模倣体のsalirasib(ファルネシルチオサリチル酸、ファルネシルシトシン模倣体)が第II相臨床試験で検討され、非ペプチド性CAAX類似FTIのtipifarnibやlonafarnibは肺がんでは第II相あるいは第III相臨床

試験も行われたが、有用性を示せなかった。ベンゾジアゼピンをベースにしたBMS-214662も臨床効果を示せなかった。KRASとNRASではゲラニルゲラニルトランスフェラーゼによりプレニル化の代替が生じるため、有効性を示せない。

(ロ) その他の翻訳後蛋白修飾に関わる酵素阻害剤

ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害剤(GGTI)として、ペプチド模倣体のGGTI-2418とFTIとGGTIの二重阻害剤のL-778123も臨床的有用性が示せなかった。<sup>6</sup> ファルネシル化やゲラニル化を受ける蛋白はRASを含め数多く、一部有効性を示す血液腫瘍において標的分子が何かは不明である。NSC1011などのRAS変換酵素阻害剤(RCEI)はマウスで心筋障害が見られ、ノックアウトマウスでKRAS誘導の骨髄増殖性疾患が見られている。ICMT阻害剤(ICMTI)として、S-adenosyl-L-homocysteineなどの基質類似体、spermatinamineなどの自然物質、cysmethynilやβ-alaninamideなどの合成物質も期待されているが、溶解性や*in vitro*での効果が十分ではない。

(ハ) ホスホジエステラーゼδ(PDEδ)阻害剤

RAS蛋白質をゴルジ体またはリサイクルエンドソームへの輸送を促進する可溶化因子として作用するプレニル結合蛋白質ホスホジエステラーゼδ(PDEδ)も標的の1つである。<sup>6,13</sup> Deltarasinおよびdeltazinoneは、PDEδのファルネシル結合ポケットを阻害するが、ファルネシル化蛋白質の特異性が問題となっている。

(ニ) その他

イソプレノイド前駆体であるゲラニルピロリン酸(GPP)、およびファルネシルピロリン酸(FPP)を提供するメバロン酸経路のファルネシルピロリン酸シンターゼ(FPPS)の活性部位も、標的である。<sup>6</sup> ゴレドロン酸は膜透過性の問題があり、アロステリックな非ビスホスホ

**Table 1.** Selected Agents Targeting RAS Signaling Pathways

GEF binding site inhibitor	4-AM, HBS3, SAH-SOS1
RAS inhibitor	ARS-1620 (G12C), ARS-853 (G12C), SML-8731 (G12C), 3144 (G12D), 2C07, KRpep-2d, NS1
RAS-effector interaction inhibitor	Cyclorasin 9A5, Kobe-0065, Kobe-2602
RAS antibody	RT11
RAS mRNA inhibitor	AZD-4785
FTI	Lonafarnib, Tipifarnib, Salirasib, BMS-214662, FTI-277, L-778123
GGTI	GGTI-298, GGTI-2147, GGTI-2418
DPTI (FTI/GGTI)	AZD3409
ICMTI	Cysmethynil
PDE6 $\delta$ I	Deltarasin, Deltazinone
RAF inhibitor	BGB-283, HM95573, LY3009120, RG7304, TAK580, LXH254, Sorafenib
MEK inhibitor	Binimetinib, Cobimetinib, Selumetinib, Trametinib, Pimasertinib, Refametinib, PD0325901, RG7304
ERK inhibitor	Ravoxertib, Ulixertinib, LY3214996, LTT462, MK8353, CC90003
PI3K inhibitor	Pictilisib, Buparlisib, Alpelisib
AKT inhibitor	MK-2206, Afuresertib, Ipatasertib, Perifostine
mTOR inhibitor	Ridaforolimus, Sapanisertib, Vistusertib, Rapamycin, Temsirolimus, Torin-2
PI3K/mTOR inhibitor	Dactolisib, Omipalisib, Voxtalisib, NVP-BEZ235, PKI-402
Synthetic lethal interactors	Navitoclax (BCL-XL), Abemaciclib (CDK4/6), Palbociclib (CDK4/6), Ribociclib (CDK4/6), Selinexor (XPO1)

FTI: farnesyltransferase inhibitor, GGTI: geranylgeranyltransferase inhibitor, DPTI: dual prenyltransferase inhibitor, ICMTI: isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase inhibitor, PDE6 $\delta$ I: phosphodiesterase-6 $\delta$  inhibitor.

ネート阻害剤が有用な可能性がある。

## (2) RAS シグナル伝達阻害

BRAF および PIK3CA の突然変異がヒトがんの発症進展を促進することより、RAF-MEK-ERK MAPK 経路と PI3K-AKT-mTOR 経路の2つが注目されているが、RAF-MEK-ERK MAPK 経路が重要視されている。<sup>8,11,14-18</sup>

### (イ) RAF 阻害剤

KRAS 変異大腸がん細胞と肺がん細胞への BRAF 阻害剤投与で BRAF-CRAF ヘテロダイマー形成が生じ、下流の ERK の不活性化よりむしろ逆説的な活性化が生じる。<sup>15</sup> そのため、BRAF V600E 変異陽性メラノーマの治療薬として承認されている第1世代の RAF 阻害剤の vemurafenib や dabrafenib は、KRAS 変異肺がんに対する臨床データがない。<sup>17</sup> EGFR 阻害活性ももつ lifirafenib (BGB-283)、第2世代 pan-RAF 阻害剤の LY3009120 と PLX8394 の臨床試験結果や、強力な CRAF 特異的阻害剤の開発が望まれている。<sup>19</sup> 一方、RAF 阻害剤には区分されないが、BRAF と CRAF 阻害活性ももつマルチキナーゼ阻害剤の sorafenib は、第II相臨床試験での RR (response rate: 奏効率) は9%であったが、第III相 MISSION 臨床試験における KRAS サブグループで PFS (progression free survival: 無増悪生存期間) 延長は認められたが OS (overall survival: 全生存期間) に差を認め

ていない。<sup>20</sup>

### (ロ) MEK 阻害剤

MEK 阻害剤 CI-1040 と PD-0325901 および MEK/RAF 阻害剤の RO5126766 の奏効率は低く、補助シグナル活性化のためと考えられている。<sup>15</sup>

非小細胞肺がん細胞株での感受性試験の結果で KRAS 変異陽性細胞株での感受性が高かった MEK1/2 アロステリック阻害剤の selumetinib は、遺伝子情報不明の既治療非小細胞肺がん患者で pemetrexed と比較する第II相試験で、RR や PFS で臨床的有用性を示さなかった。前臨床試験で有効性が認められた KRAS 変異陽性既治療非小細胞肺がん患者での selumetinib の docetaxel への上乗せ効果を調べる比較第II相試験で PFS および RR で臨床的利益を示したが OS では差がなく、第III相試験で有効性が否定されている。<sup>21</sup> KRAS 変異陽性非小細胞肺がん患者で erlotinib への selumetinib 上乗せ効果を検討する比較第II相試験で PFS または RR の有意な改善を示せなかった。また、MEK1/2 阻害剤の trametinib も既治療 KRAS 変異陽性非小細胞肺がん患者で docetaxel との比較第II相試験で、両群において PFS および RR の差はなかった。<sup>15</sup>

MEK 阻害剤が有効性を示せない理由の1つとして、RAF-MEK-ERK 経路以外の PI3K, Ral-GEF や TIAM1 のような別経路の RAS の下流シグナルの多様性があげ



られている。<sup>22,23</sup> 標準化療への binimetinib の上乘せ比較試験と、erlotinib への MEK162 の上乘せ効果を検証する試験が実施されているが、MEK 阻害剤の有効性を KRAS 変異肺がんで高めるには ERK のフィードバック制御の理解が不可欠である。<sup>15</sup>

#### (ハ) ERK 阻害剤

MEK 阻害剤の臨床開発の遅れから、多様な基質をもつ ERK の阻害剤 (LY3214996, DEL-22379, LTT462, MK8353 など) の開発臨床試験に力が入っている。<sup>11,24</sup>

#### (ニ) PI3K-AKT-mTOR 経路の阻害剤

KRAS 変異と PIK3CA の変異などの PI3K-AKT-mTOR 経路の異常が肺がんで共存することから、RAF-MEK-ERK 経路について治療標的として重要な経路と考えられている。mTOR 阻害剤の ridaforolimus は RR 1% であったが、PFS と OS をプラセボより有意に延長した。<sup>14</sup> MEK 阻害剤の selumetinib と AKT 阻害剤の MK-2206 併用の用量設定の第 I 相臨床試験での RR は、参考ながら 23% であった。<sup>14</sup>

#### (B) RAS 直接阻害

1989 年に報告された HRAS の結晶構造上、小分子化合物の選択的相互作用部位として働く「ポケット」が明らかにならず、GTP 類似体などの直接的 RAS 結合阻害剤の探索は困難とされていた。2012 年化学ライブラリースクリーニングの利用で組換え KRAS4B の直接阻害剤が見つかり、探索が再開した。<sup>4</sup>

##### (1) ヌクレオチド交換阻害剤

コドン 12 の G12C 変異の三次元構造より SML-8731 がシステインを不可逆的に修飾する分子として見つかったが、細胞透過性を改善した薬剤開発が進んでいる。<sup>6</sup> GTP 結合領域に部分的に結合し、SII 領域によって区切られた隣接する疎水性ポケット内に伸びる新規の RAS 非ヌクレオチド阻害剤 EHT-229 や、G12D 変異に対し compound 3144 が pan-RAS 阻害剤として同定されている。<sup>6,17</sup>

##### (2) GEF 結合阻害剤

3つの代表的 RAS 特異的 GEF の中で、SOS と RAS との複合体の界面に向かうペプチド模倣体や小分子修飾物質として、RAS の SI および SII 領域に結合することができる細胞透過性化合物として同定された HBS3、サブミクロモル濃度で KRASG12C 依存性シグナル伝達およびがん細胞増殖を選択的に阻害する 4-AM が見つかった。<sup>6</sup>

##### (3) アロステリック阻害剤

2013 年に、KRASG12C の特異的に SII ポケットと名づけられたアロステリックなエフェクター結合部位に作用する阻害剤が見出された。<sup>18,25</sup> その後のスクリーニングで 2016 年に発見された GDP 結合型 KRASG12C のシ

ステインに共有結合する ARS-853 は、強力なアロステリック阻害剤である。<sup>6,24,26,27</sup> より強力な ARS-1620 にも期待がもたれている。<sup>18,28</sup> RAS-GDP および RAS-GTP の両方に結合するジスルフィド 2C07 は、触媒活性化を阻害する SII 領域近傍に結合するため、RAS-GTP の直接阻害剤である。<sup>6,18</sup> 19mer 環状ペプチド KRpep-2d はナノモルレベルでの強力な非共有結合性の KRASG12D 阻害活性をもつが、wild-type RAS も強く阻害する。<sup>6,18</sup>

#### (4) RAS-エフェクター相互作用阻害剤

RAS の下流エフェクターの中で RAF との相互作用阻害剤が重要で、cyclorasin 9A5 がリード化合物として考えられている。しかし、現時点では効力、選択性、膜透過性に欠ける。<sup>6,18</sup> Kobe-0065 と Kobe-2602 は in silico で発見された HRAS と RAF の結合阻害剤である。<sup>6,18</sup>

#### (5) 抗 RAS 細胞内抗体とアンチセンス薬と二量体形成阻害

KRAS に対する新世代のアンチセンス薬の AZD-4785 や細胞内抗体薬の RT11、RAS の二量体形成阻害の NS1 などの新規薬に期待が寄せられている。<sup>16,18,24</sup>

#### (C) 合成致死性スクリーニングから得られたアプローチ

KRAS 変異がん細胞株での RNAi を用いた合成致死性スクリーニングにより、BCL-XL, XPO1, CDK4, PLK1, TBK1 や FAS などの阻害剤が期待されている。<sup>17</sup> しかしながら、CDK4/CDK6 阻害剤の abemaciclib は第 III 相臨床試験で一次評価項目の OS で優位性を示せなかった。<sup>29</sup> RNAi よりオフターゲット活性がより少ない CRISPR-Cas9 を用いた合成致死性スクリーニングでも、RAS 機能を急激に強制的抑制する人工的な手法によるアプローチは容易ではなさそうである。

## 結 語

本稿では RAS 依存性代謝や RAS シグナル伝達とがん免疫療法との間の関連については触れていないが、抗 RAS 治療の開発の歴史を概観した。RAS の翻訳後修飾阻害剤に始まり、下流シグナル伝達阻害剤の進化があり、G12C 変異特異的阻害剤、アロステリック阻害剤、細胞内透過性抗体や新たなアンチセンス薬などの RAS 直接阻害剤や合成致死を利用した薬など、複数のラインの抗 RAS 薬が開発中である。分子異常が明らかになり標的部位をしぼり、リード化合物を見つけ薬効と安全性を高めて最適化を繰り返し、治験を実施して臨床的な有効性が伴う場合のみ新薬となる。長いロードマップの途中であるが、近い将来 KRAS 陽性非小細胞肺がんの治療薬が開発されることと、今までの RAS 研究により肺がん治療全体がさらに進化することを期待している。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized therapy for lung cancer: Striking a moving target. *JCI Insight*. 2018;3:e120858.
- Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:459-465.
- Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:11-22.
- Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:828-851.
- Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*. 2017;170:17-33.
- Marín-Ramos NI, Ortega-Gutiérrez S, López-Rodríguez ML. Blocking Ras inhibition as an antitumor strategy. *Semin Cancer Biol*. 2018 [Epub ahead of print].
- Haigis KM. KRAS Alleles: The Devil Is in the Detail. *Trends Cancer*. 2017;3:686-697.
- Hobbs GA, Der CJ, Rossman KL. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. *J Cell Sci*. 2016;129:1287-1292.
- Vigil D, Cherfils J, Rossman KL, Der CJ. Ras superfamily GEFs and GAPs: validated and tractable targets for cancer therapy? *Nat Rev Cancer*. 2010;10:842-857.
- Cox AD, Der CJ, Philips MR. Targeting RAS Membrane Association: Back to the Future for Anti-RAS Drug Discovery? *Clin Cancer Res*. 2015;21:1819-1827.
- Papke B, Der CJ. Drugging RAS: Know the enemy. *Science*. 2017;355:1158-1163.
- Berndt N, Hamilton AD, Sebti SM. Targeting protein prenylation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:775-791.
- Zimmermann G, Papke B, Ismail S, Vartak N, Chandra A, Hoffmann M, et al. Small molecule inhibition of the KRAS-PDE $\delta$  interaction impairs oncogenic KRAS signalling. *Nature*. 2013;497:638-642.
- Matikas A, Mistrionis D, Georgoulas V, Kotsakis A. 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*. 2017;110:1-12.
- Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfó C, Vicent S, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer*. 2018;17:33.
- Lindsay CR, Jamal-Hanjani M, Forster M, Blackhall F. KRAS: Reasons for optimism in lung cancer. *Eur J Cancer*. 2018;99:20-27.
- 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;124:53-64.
- Spencer-Smith R, O'Bryan JP. Direct inhibition of RAS: Quest for the Holy Grail? *Semin Cancer Biol*. 2017 [Epub ahead of print].
- Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulikakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:676-691.
- Paz-Ares L, Hirsh V, Zhang L, de Marinis F, Yang JC, Wakelee HA, 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*. 2015;10:1745-1753.
- Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, 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*. 2017;317:1844-1853.
- Ryan MB, Der CJ, Wang-Gillam A, Cox AD. Targeting RAS-mutant cancers: is ERK the key? *Trends Cancer*. 2015;1:183-198.
- Caunt CJ, Sale MJ, Smith PD, Cook SJ. MEK1 and MEK2 inhibitors and cancer therapy: the long and winding road. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:577-592.
- Pant S, Hubbard J, Martinelli E, Bekaii-Saab T. Clinical update on K-Ras targeted therapy in gastrointestinal cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;130:78-91.
- Ostrem JM, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:771-785.
- Patricelli MP, Janes MR, Li LS, Hansen R, Peters U, Kessler LV, et al. Selective Inhibition of Oncogenic KRAS Output with Small Molecules Targeting the Inactive State. *Cancer Discov*. 2016;6:316-329.
- Lito P, Solomon M, Li LS, Hansen R, Rosen N. Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism. *Science*. 2016;351:604-608.
- Janes MR, Zhang J, Li LS, Hansen R, Peters U, Guo X, et al. Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor. *Cell*. 2018;172:578-589.e17.
- Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F, Koczywas M, Dragnev KH, Göksel T, 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*. 2018;36(Suppl):9025.