

REVIEW ARTICLE

## 절제 불가능한 전이성 대장암의 표적 치료

김재현, 박선자

고신대학교 의과대학 내과학교실

### Target Therapy in Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer

Jae Hyun Kim and Seun Ja Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed cancer in Korea. Despite recent developments in the treatment of CRC, the median overall survival time in patients with metastatic CRC is less than 30 months. The biologic agents that target the epidermal growth factor receptor (EGFR) or vascular endothelial growth factor (VEGF) have proven clinical benefits in the treatment of patient with metastatic CRC. Anti-EGFR agents, including cetuximab and panitumumab, as well as anti-VEGF agents, including bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, and regorafenib have been shown to extend survival in combination with cytotoxic chemotherapy. In particular, the addition of anti-EGFR agents has demonstrated significant efficacy in patients with the RAS wild-type metastatic CRC. In the future, building a personalized treatment strategy, according to the clinical characteristics and biologic features of patients with unresectable or metastatic CRC, will be necessary. In this review, we summarized the mechanisms of target therapy, the results of main clinical trials, and the guideline of clinical practice in patients with unresectable or metastatic CRC. (*Korean J Gastroenterol* 2016;68:303-311)

**Key Words:** Colorectal neoplasms; Neoplasm metastasis; Molecular targeted therapy

## 서론

2013년에 발표된 국가암정보센터의 자료에 의하면 국내에서 대장암의 발생률이 증가 추세에 있으며(1999년: 21.2명/10만명, 2013년: 35.2명/10만명), 전체 암 중 갑상선암, 위암에 이어 세 번째로 많이 발생한다.<sup>1</sup> 대장암으로 진단된 환자 중 대략 25%에서 진단 당시에 전이가 동반되며, 40-50%에서는 결국 전이성 병변이 나타나는 것으로 알려져 있는데,<sup>2,3</sup> 대장암 치료의 발전에도 불구하고 절제가 불가능한 전이성 대장암의 평균 생존 기간은 아직까지 30개월을 넘지 못하고 있다.<sup>4</sup>

절제가 불가능한 전이성 대장암의 치료에는 항암화학요법이 주로 사용되고 있다. 1962년에 수술이 불가능한 대장암 환자에게 thymidylate synthase 억제제인 5-fluorouracil (5-FU)

을 포함한 치료가 처음으로 시도되었고,<sup>5</sup> 1984년에는 진행성 대장암 환자의 치료에 5-FU와 leucovorin (LV)의 병합 요법이 도입되었다.<sup>6</sup> LV은 암세포 내에서 5-FU와 thymidylate synthase의 결합을 안정시켜 5-FU의 암세포 억제 효과를 강화하는데,<sup>7</sup> 5-FU와 LV의 병합 요법은 현재까지도 많이 사용되고 있다. 1990년대에는 oxaliplatin과 irinotecan이 도입되어 기존의 5-FU/LV와의 병합 요법이 시도되었고,<sup>8-11</sup> 이후 FOLFOX (oxaliplatin+5-FU/LV)와 FOLFIRI (irinotecan+5-FU/LV) 요법은 전이성 대장암 환자의 반응률(response rate)과 생존율(survival rate)을 향상시키는 데 기여하고 있다.<sup>12-14</sup> 2000년대 중반에는 표적치료제(target therapy)가 새로이 개발되어 전이성 대장암 환자의 치료에 도입되었고, 전이성 대장암 환자의 생존율을 10개월 이상 향상시키는 결과를 보였다.<sup>15-17</sup> 표

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박선자, 49267, 부산시 서구 감천로 272, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Seun Ja Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 272 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-5061, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: parksj6406@daum.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

적치료제는 vascular endothelial growth factor (VEGF) 또는 epidermal growth factor receptor (EGFR)을 표적으로 하는데, 현재까지 개발된 표적치료제에는 VEGF를 표적으로 하는 bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, regorafenib와 EGFR을 표적으로 하는 cetuximab, panitumumab이 있다.

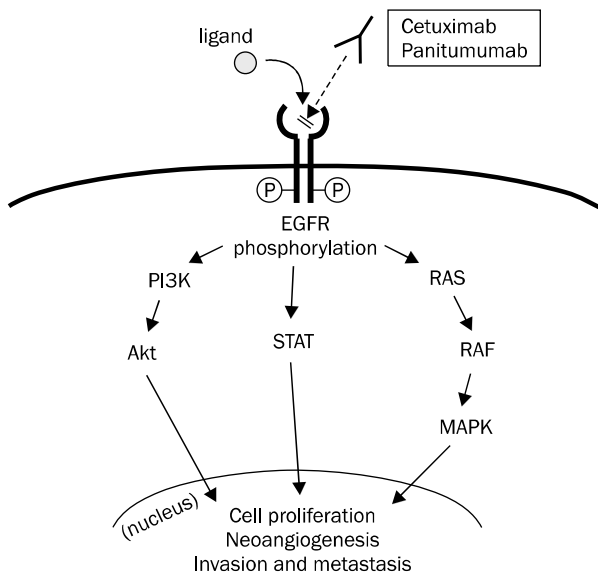
본고에서는 절제가 불가능한 전이성 대장암 환자의 치료에 사용되고 있는 표적치료제의 작용 기전과 관련된 임상 연구 및 실제 임상에서 적용하고 있는 치료 지침을 정리하고자 한다.

## 본 론

### 1. 표적치료제의 작용 기전

#### 1) EGFR 억제제

EGFR (ErbB1/HER1)은 ErbB family (EGFR, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4)에 속하는 세포막단백질 수용체로, EGFR의 세포 외 영역에 신호전달물질이 결합하게 되면 세포 내 tyrosine kinase 영역이 인산화(phosphorylation)된다.<sup>18</sup> 이로 인해 RAS/RAF/MAPK, STAT, PI3K/AKT와 같은 신호전달체계가 활성화되고, 이러한 신호전달체계의 활성화는 암세포의 증식과 새로운 혈관의 생성, 전이 과정에 중요한 역할을 하게 된다(Fig. 1).<sup>19,20</sup> EGFR은 대장암의 49-82%에서 발현이 증가된 상태로 관찰된다.<sup>21,22</sup> Cetuximab은 EGFR의 세포 외 영역을 표적으로 하는 키메라 단클론항체(chimeric



**Fig. 1.** EGFR is a transmembrane glycoprotein receptor belonging to the ErbB family of tyrosine kinase proteins. If a ligand binds to the extracellular domain of epidermal growth factor receptor (EGFR), intracellular tyrosine kinase domain is activated by phosphorylation. Subsequently, several pathways, including PI3K/Akt, STAT, and RAS/RAF/MAPK are activated, and then cell signaling for proliferation, neoangiogenesis, and invasion and metastasis is initiated.

monoclonal antibody)이며, cetuximab이 EGFR에 결합하게 되면 세포 내 신호전달체계가 중단되고 암세포의 증식이 억제된다.<sup>23</sup> Panitumumab은 완전 인체형 단클론항체(fully humanized monoclonal antibody)이며 작용 기전은 cetuximab과 유사하다.<sup>24</sup>

#### 2) VEGF 억제제

악성 종양에서 혈관 생성(angiogenesis)은 암세포의 증식과 주위 장기로의 침범 및 전이에 중요한 역할을 하는데, VEGF는 이러한 과정을 조절하는 중요한 인자이다.<sup>25</sup> VEGF family에는 5종류(VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, 그리고 placental growth factor)가 있으며,<sup>26</sup> 세포 표면에 발현되는 VEGF receptor (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3)에 결합하게 되면 혈관 생성 과정이 시작되게 된다(Fig. 2A).<sup>27</sup> 이 중에서 VEGFR-2가 혈관 생성 과정에 주로 작용하는 것으로 알려져 있다.<sup>28</sup> Bevacizumab은 재조합 인체형 단클론항체(recombinant humanized monoclonal antibody)로 VEGF-A에 선택적으로 작용하여, VEGF-A가 VEGFR-2에 결합하는 것을 억제한다(Fig. 2B).<sup>28</sup> Aflibercept는 인체형 재조합 융합 단백질(humanized recombinant fusion protein)으로 VEGF-A, VEGF-B, placental growth factor에 결합하여 혈관 생성 과정을 방해한다.<sup>29</sup> Ramucirumab은 인체 단클론항체(human monoclonal antibody)로 VEGFR-2의 세포외 영역을 표적으로 하는 치료제이다.<sup>30</sup> Regorafenib은 경구로 복용하는 복합 카이네이즈 억제제(oral multi-kinase blocker)로 VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 이외에도, KIT, RET, RAF1, BRAF, PDGFR 등과 관련된 여러 단백질의 카이네이즈를 억제한다.<sup>31</sup>

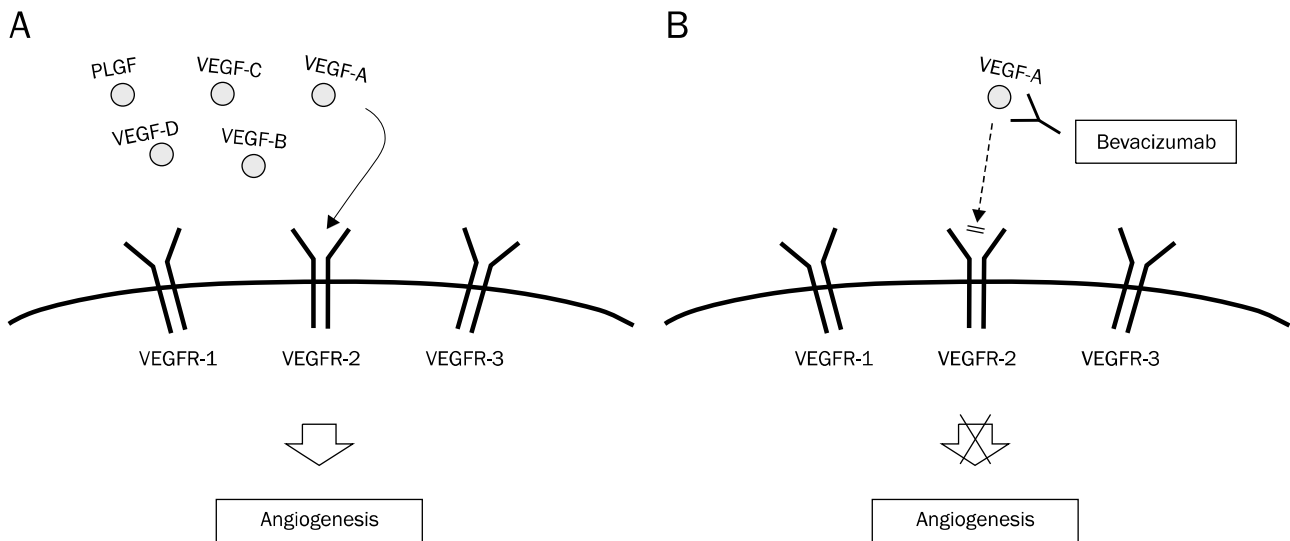
### 2. 표적치료제 관련 임상 연구

#### 1) EGFR 억제제

##### (1) Cetuximab and panitumumab

##### A. 1차 치료(first-line treatment): RAS wild type

호주와 캐나다에서 공동으로 진행된 연구에서는 기존의 치료에 반응이 없는 전이성 대장암 환자를 K-RAS 돌연변이(mutation)가 있는 군과 K-RAS 정상(wild type)인 군으로 나누어 cetuximab의 치료 효과를 비교하였고(CO. 17 study), K-RAS 돌연변이 군에서는 cetuximab의 추가가 보존 치료만 한 경우에 비해 효과가 없었으나(전체 생존율: hazard ratio [HR] 0.98, p=0.89, 무병 생존율: HR 0.99, p=0.96), K-RAS 정상인 군에서는 cetuximab의 추가가 보존 치료만 한 경우에 비해 유의하게 전체 생존율(9.5 vs. 4.8개월, HR 0.55, p<0.001) 및 무병 생존율(3.7 vs. 1.9개월, HR 0.4, p<0.001)을 향상시켰다.<sup>32</sup> 전이성 대장암 환자의 초치료로 cetuximab과 FOLFIRI의 병합 치료와 FOLFIRI 단독 치료를 비교한 연구는(CRYSTAL study) 유럽과 아시아, 남아프리카의 환자들



**Fig. 2.** (A) VEGFR1 and VEGFR2 are expressed on the surface of blood endothelial cell, whereas VEGFR3 is mainly restricted to lymphatic endothelial cells. VEGF-A binds to both VEGFR1 and VEGFR2; VEGF-B and PLGF bind to VEGFR1; and VEGF-C and VEGF-D bind to VEGFR3. VEGFR2 is known to be a main mediator in the process of angiogenesis. (B) Bevacizumab binds to VEGF-A and inhibits the interaction with VEGFR-2 and subsequent angiogenesis.

VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; PLGF, placental growth factor.

을 대상으로 진행되었고 각 군당 599명의 환자들을 비교하였다. 이 연구에서는 cetuximab와 FOLFIRI의 병합 치료를 한 군이 FOLFIRI 단독 치료를 한 군에 비해 무병 생존율이 향상되었고(8.9 vs. 8.0개월, HR 0.85,  $p=0.048$ ), 이러한 결과는 K-RAS 정상인 환자들에 더욱 두드러지게 나타났다(9.9 vs. 8.7개월, HR 0.68,  $p=0.02$ ).<sup>33</sup> 비슷한 연구가 유럽에서 진행되었는데(OPUS study), 이 연구에서는 전이성 대장암 환자에서 초치료로 cetuximab와 FOLFOX4의 병합 치료를 한 군(170명)과 FOLFOX-4 단독 치료를 한 군(168명)을 비교하였고, K-RAS 정상인 환자에서 cetuximab와 FOLFOX4 병합 치료를 한 군이 반응률(61% vs. 37%,  $p=0.011$ )과 무병 생존율(7.7 vs. 7.2개월, HR 0.57,  $p=0.016$ )이 향상되었다.<sup>34</sup> 반면에 유럽에서 진행된 또 다른 연구에서는(MRC COIN trial), 전이성 대장암 환자의 초치료로 cetuximab와 CapeOx (capecitabine + oxaliplatin) 또는 FOLFOX의 병합 치료를 한 군과 CapeOx 또는 FOLFOX 단독 치료를 한 군을 비교하였고, K-RAS 정상인 환자에서도 양 군 간의 전체 생존율과 무병 생존율에 유의한 차이가 없었다.<sup>35</sup> 또한 노르웨이를 중심으로 북유럽에서 진행된 연구에서는(NORDIC-VII study) 571명의 전이성 대장암 환자가 포함되었고, 초치료로 FLOX (oxaliplatin + 5-FU + folinic acid) 단독 치료를 한 군과 cetuximab와 FLOX의 병합 치료를 한 군을 비교하였는데, K-RAS 정상인 환자에서도 cetuximab의 추가가 전체 생존율 및 무병 생존율의 향상에 도움이 되지 못하였다.<sup>36</sup> 최근에 CRYSTAL 연구에 참여하였던 환자들의 DNA 샘플을 추가로 분석한 연구 결과가 발표되었는데, 이 연구에서는 K-RAS

exon 2 정상인 전이성 대장암 환자의 샘플(430명) 중에서 K-RAS 3 돌연변이(exon 3과 4) 또는 N-RAS 돌연변이(exon 2, 3과 4)가 있는 63명의 샘플(14.7%)을 분석하였고, cetuximab와 FOLFIRI의 병합 치료가 또 다른 RAS 돌연변이가 있는 환자들의 무병 생존율을 향상시키는 데 도움이 되지 못하는 결과를 보여 주었다.<sup>37</sup> PRIME 연구에서는 RAS 돌연변이(K-RAS 또는 N-RAS)가 없는 전이성 대장암 환자 512명을 분석하였고, panitumumab와 FOLFOX4의 병합 치료와 FOLFOX4 단독 치료보다 전체 생존율(26.0 vs. 20.2개월, HR 0.78,  $p=0.04$ )과 무병 생존율(10.0 vs. 7.9개월, HR 0.72,  $p=0.004$ )을 유의하게 향상시키는 결과를 보였다. 이 연구에서는 K-RAS exon 2 정상이면서 또 다른 RAS 돌연변이가 있는 환자 108명을 추가로 분석하였고, panitumumab와 FOLFOX4의 병합 치료가 또 다른 RAS 돌연변이가 있는 환자들의 전체 생존율(17.1 vs. 17.8개월,  $p=0.12$ )과 무병 생존율(7.3 vs. 8.0개월,  $p=0.33$ )을 향상시키지 못하는 결과를 보였다.<sup>38</sup>

이상의 결과를 정리하면, cetuximab 또는 panitumumab와 FOLFIRI 또는 FOLFOX의 병합 요법은 RAS 정상(K-RAS, N-RAS 모두 정상)인 전이성 대장암 환자의 1차 치료로 효과적인 치료 방법이라고 할 수 있겠다.

#### B. 2차 치료(second-line treatment): RAS wild type

유럽에서 irinotecan 치료에 반응이 없는 전이성 대장암 환자 329명을 대상으로, cetuximab와 irinotecan을 병합한 그룹(218명)과 cetuximab 단독으로 투여한 그룹(111명)으로 나누어 연구가 진행되었고(BOND-1 trial), 병합 치료를 한 그룹이 반응률(22.9% vs. 10.8%,  $p=0.007$ )과 무병 생존율(4.1 vs.

1.5개월,  $p < 0.001$ )에서 우월한 결과를 보여주었다.<sup>39</sup> 유럽과 미국에서 1차 치료로 fluoropyrimidine와 oxaliplatin의 병합 치료 후 반응이 없었던 1,298명의 전이성 대장암 환자(EGFR 양성)를 대상으로 진행된 연구에서는(EPIC trial), cetuximab와 irinotecan의 병합 치료를 한 군과 irinotecan 단독 치료를 한 군으로 나누어 분석하였고, cetuximab와 irinotecan의 병합 치료가 반응률(16.4% vs. 4.2%,  $p < 0.001$ )과 무병 생존율(4.0 vs. 2.6개월,  $p < 0.001$ )을 향상시키는 것으로 나타났다.<sup>40</sup> 또한 병합 치료를 한 군에서 피로도( $p = 0.005$ ), 구역감 및 구토( $p < 0.001$ ), 불면증( $p = 0.04$ ), 통증( $p < 0.001$ ) 등이 향상되어 삶의 질을 높이는 결과를 보였다. 20050181 연구에서는 K-RAS가 정상인 전이성 대장암 환자 1,186명을 분석하였고, panitumumab와 FOLFIRI의 병합 치료가 FOLFIRI 단독 치료에 비해 반응률(36% vs. 10%,  $p < 0.001$ )과 무병 생존율(6.7 vs. 4.9개월, HR 0.82,  $p = 0.023$ )을 향상시키는 결과를 확인하였다.<sup>41</sup> 반면에 PICCOLO 연구에서는 영국의 60개 기관에서 fluoropyrimidine 기반의 약물 치료에 반응이 없었던 K-RAS 정상인 전이성 대장암 환자 1,198명을 분석하였는데, irinotecan과 panitumumab의 병합 치료가 irinotecan 단독 치료에 비해 전체 생존율을 향상시키지 못하는 결과를 보였다.<sup>42</sup>

이상의 결과를 정리하면, cetuximab 또는 panitumumab와 FOLFIRI의 병합 요법은 K-RAS 정상인 전이성 대장암 환자의 2차 치료로 선택할 수 있는 치료 방법이 될 수 있겠다.

### C. 부작용

Cetuximab와 panitumumab의 흔한 부작용은 여드름과 유사한 피부 발진으로 60-80%의 환자에서 발생할 수 있으며, 10-20%에서는 중등도 이상의 피부 발진이 나타날 수 있다. 건조제, 국소 항균제, 국소 스테로이드 등을 사용하는 보존적 치료가 권장된다. 만일 중등도 이상의 피부 발진이 나타나는 경우 치료를 연기하거나 감량하는 것이 필요하며, 호전이 없는 경우 투여를 중지하는 것도 고려해야 한다.<sup>43-46</sup> 저마그네슘혈증은 약 27%의 환자에서 발생할 수 있으며, 약제 투여를 중지하고 4주 후에는 호전되는데, 중등도 이상의 저마그네슘혈증의 경우 주 3회의 정맥 주사 치료가 필요하다.<sup>47,48</sup> 심각한 주입 반응(hypersensitivity reaction)은 cetuximab 치료를 받는 환자의 3%에서 발생할 수 있으며, panitumumab 치료를 받는 환자에서는 나타나지 않는다.<sup>44,45</sup>

## 2) VEGF 억제제

### (1) Bevacizumab

#### A. 1차 치료(first-line treatment)

미국과 호주, 뉴질랜드에 거주하는 총 813명의 전이성 대장암 환자를 대상으로 진행된 연구에서는(AVF2107 study), bevacizumab와 IFL (irinotecan+bolus fluorouracil+LV)의 병합 치료를 한 군과 IFL 단독 치료를 한 군을 비교하였고,

병합 치료가 전체 생존율(20.3 vs. 15.6개월, HR 0.66,  $p < 0.001$ )과 무병 생존율(10.6 vs. 6.2개월, HR 0.54,  $p < 0.001$ ) 및 반응률(44.8% vs. 34.8%,  $p = 0.004$ )을 유의하게 향상시키는 결과를 보였다.<sup>49</sup> NO16966 연구에서는 전이성 대장암 환자의 초치료로 oxaliplatin 기반 약물(FOLFOX4 또는 XELOX)과 bevacizumab와의 병합 치료 효과를 분석하였고, 무병 생존율(9.4 vs. 8.0개월, HR 0.83,  $p = 0.0023$ )이 oxaliplatin 기반 약물 단독 치료보다 향상되는 결과를 보였다.<sup>50</sup> MAX 연구에서는 전이성 대장암 환자의 초치료로 capecitabine와 bevacizumab의 병합 치료 효과를 분석하였고, 병합 치료가 capecitabine 단독 치료에 비해 무병 생존율(8.5 vs. 5.7개월, HR 0.63,  $p < 0.001$ )을 향상시키는 결과를 보였다.<sup>51</sup> 일본에서 진행된 SOFT 연구에서는 전이성 대장암 환자의 초치료로 S1, oxaliplatin과 bevacizumab의 병합 치료를 한 군(256명)과 mFOLFOX6와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군(255명)의 효과를 비교하였고, 무병 생존율(11.7 vs. 11.5개월,  $p_{\text{non-inferiority}} = 0.014$ )에서 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>52</sup> AVEX 연구에서는 70세 이상의 고령인 전이성 대장암 환자의 초치료로 bevacizumab와 capecitabine의 병합 치료를 한 군(140명)과 capecitabine 단독 치료를 한 군(140명)의 효과를 비교하였고, 병합 치료가 capecitabine 단독 치료에 비해 무병 생존율(9.1 vs. 5.1개월, HR 0.53,  $p < 0.001$ )을 향상시키는 결과를 보였다.<sup>53</sup> 전이성 대장암 환자의 초치료로 FOLFOXIRI와 bevacizumab의 병합 치료의 효과를 분석한 TRIBE 연구에서는, FOLFOXIRI와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군(252명)과 FOLFIRI와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군(256명)을 비교하였고, FOLFOXIRI와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군에서 FOLFIRI와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군에 비해 반응률(65% vs. 53%,  $p = 0.006$ )과 무병 생존율(12.1 vs. 9.7개월, HR 0.75,  $p = 0.003$ )이 향상되는 결과를 보였으나 3등급 이상의 신경학적 독성, 구내염, 설사, 호중구 감소증이 유의하게 높게 나타났다.<sup>4</sup> 한편 기존의 약물 치료와 bevacizumab 병합 치료가 효과를 나타내지 못한 연구도 있었는데, ITACa 연구에서는 전이성 대장암 환자의 초치료로 FOLFIRI 또는 FOLFOX4와 bevacizumab의 병합 치료 효과를 분석하였고, 병합 치료를 한 군(176명)과 FOLFIRI 또는 FOLFOX4 단독 치료를 한 군(194명)에서 무병 생존율, 전체 생존율 및 반응률에 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>54</sup> Bevacizumab와의 병합 요법으로 FOLFIRI와 FOLFOX의 효과를 비교하는 연구가 일본에서 진행되었는데(WJOG4407G study), 이 연구에서는 전이성 대장암 환자의 초치료로 FOLFIRI와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군(197명)과 mFOLFOX6와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군(198명)을 비교하였고, 양 군에서 무병 생존율과 전체 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았다. 3등급 이상의 호중구 감소

증은 FOLFIRI와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군에서 더 많이 발생하였고, 3등급 이상의 감각 신경 이상은 mFOLFOX6와 bevacizumab의 병합 치료를 한 군에서만 발생하였다.<sup>55</sup>

이상의 결과를 정리하면, bevacizumab와 FOLFIRI, FOLFOX, 또는 capecitabine-기반 약물의 병합 요법은 전이성 대장암 환자의 1차 치료로 효과적인 치료 방법이라고 할 수 있겠다.

## B. 2차 치료(second-line treatment)

E3200 연구에서는 초치료로 fluoropyrimidine와 irinotecan을 받았던 829명의 전이성 대장암 환자를 대상으로 bevacizumab와 FOLFOX4의 병합 치료 효과를 분석하였고, 병합 치료가 FOLFOX4 단독 치료에 비해 전체 생존율(12.9 vs. 10.8개월, HR 0.75,  $p=0.0011$ )과 무병 생존율(7.3 vs. 4.7개월, HR 0.61,  $p<0.001$ )을 향상시키는 결과를 보였다.<sup>56</sup> 전이성 대장암 환자의 초치료로 bevacizumab을 포함한 병합 치료 후 악화되었던 환자들을 대상으로, bevacizumab을 지속하면서 병합 요법을 변경하여(FOLFOX ↔ FOLFIRI) 분석하였던 연구에서는(ML18147 trial), 병합 치료가 FOLFOX 또는 FOLFIRI 단독 치료에 비해 전체 생존율(11.1 vs. 9.8개월, HR 0.81,  $p=0.0062$ )과 무병 생존율(5.7 vs. 4.1개월, HR 0.68,  $p<0.001$ )을 향상시키는 결과를 보였다.<sup>57</sup>

이상의 결과를 정리하면, bevacizumab와 FOLFIRI 또는 FOLFOX의 병합 요법은 1차 치료에 실패한 전이성 대장암 환자에게 시도해 볼 수 있는 치료 방법이 되겠다.

## C. 부작용

Bevacizumab 치료 후 발생할 수 있는 부작용으로는 고혈압, 혈전증, 출혈, 위장관 천공, 누공 형성 및 복강내 농양, 상처 회복 지연, 단백뇨 등이 있으며,<sup>58,59</sup> 드물지만 가역성 후백질뇌병증 증후군(reversible posterior leukoencephalopathy)이 발생할 수 있다.<sup>60</sup> 대부분의 부작용은 적절한 처치로 조절 가능하며, bevacizumab을 중단하면 호전될 수 있다.

## (2) Afibercept

VELOUR 연구에서는 oxaliplatin 기반의 약물 치료에 반응이 없었던 전이성 대장암 환자들을 대상으로 aflibercept와 FOLFIRI의 병합 치료를 한 군(612명)과 FOLFIRI 단독 치료를 한 군(614명)으로 나누어 분석하였고, 병합 치료가 전체 생존율(13.5 vs. 12.1개월, HR 0.817,  $p=0.0032$ )과 무병 생존율(6.9 vs. 4.7개월, HR 0.758,  $p<0.001$ ) 및 반응률(19.8% vs. 11.1%,  $p=0.0001$ )을 향상시키는 결과를 보였다.<sup>29</sup> 전이성 대장암 환자의 초치료로 aflibercept의 효과를 분석한 AFFIRM 연구에서는, aflibercept와 mFOLFOX6의 병합 치료가 mFOLFOX6 단독 치료에 비해 무병 생존율을 향상시키지 못하는 결과를 보였고, 병합 치료를 한 군에서 고혈압, 단백뇨, 정맥 혈전증의 발생 빈도가 높았다.<sup>61</sup>

## (3) Ramucirumab

RAISE 연구에서는 bevacizumab, oxaliplatin, 및 fluoropyrimidine의 병합 치료에 반응이 없었던 전이성 대장암 환자들을 대상으로 ramucirumab과 FOLFIRI의 병합 치료를 한 군(536명)과 FOLFIRI 단독 치료를 한 군(536명)으로 나누어 분석하였고, ramucirumab과 FOLFIRI의 병합 치료가 전체 생존율(13.3 vs. 11.7개월, HR 0.844,  $p=0.0219$ )과 무병 생존율(5.7 vs. 4.5개월, HR 0.793,  $p=0.0005$ )을 향상시키는 결과를 보였다.<sup>30</sup> Ramucirumab 치료 후 발생하였던 부작용에는 호중구 감소증, 고혈압, 설사, 피로 등이 있었다.

## (4) Regorafenib

CORRECT 연구에서는 기존의 약물 치료에 반응이 없었던 전이성 대장암 환자들을 대상으로 regorafenib의 효과를 분석하였고, regorafenib을 투여한 군(500명)에서 placebo를 투여한 군(253명)에 비해 전체 생존율(6.4 vs. 5.0개월, HR 0.77,  $p=0.0052$ )과 무병 생존율(1.9 vs. 1.7개월, HR 0.49,  $p<0.0001$ )이 향상된 결과를 보였다.<sup>62</sup> CONCUR 연구에서는 아시아 환자들을 대상으로 비슷한 연구가 진행되었고, regorafenib을 투여한 군(136명)에서 placebo를 투여한 군(68명)에 비해 전체 생존율(8.8 vs. 6.3개월, HR 0.55,  $p=0.00016$ )과 무병 생존율(3.2 vs. 1.7개월, HR 0.31,  $p<0.0001$ )이 향상된 결과를 보였다.<sup>63</sup> Regorafenib 치료 후 발생하였던 부작용에는 수족증후군(hand-foot skin reaction), 피로, 설사, 고혈압, 발진 및 피부 벗겨짐(desquamation) 등이 있었다.

## 3) EGFR 억제제와 VEGF 억제제의 비교

FIRE-3 연구에서는 K-RAS exon 2 정상인 전이성 대장암 환자의 초치료로 cetuximab과 FOLFIRI의 병합 치료를 한 군(297명)과 bevacizumab과 FOLFIRI의 병합 치료를 한 군(295명)의 효과를 비교하였고, 무병 생존율은 두 군에서 유의한 차이가 없었으나(10.0 vs. 10.3개월, HR 1.06,  $p=0.55$ ), 전체 생존율은 cetuximab과 FOLFIRI 군에서 bevacizumab과 FOLFIRI 군에 비해 향상된 결과(28.7 vs. 25.0개월, HR 0.77,  $p=0.017$ )를 보였다.<sup>15</sup> FIRE-3 연구에서 RAS 돌연변이가 없는 환자 군을 따로 분석한 연구가 이후 진행되었고, 무병 생존율은 마찬가지로 두 군에서 유의한 차이가 없었으나(10.3 vs. 10.2개월, HR 0.97,  $p=0.77$ ) 전체 생존율의 경우 현저히 향상된 결과(33.1 vs. 25.0개월, HR 0.70,  $p=0.0059$ )를 보였다.<sup>64</sup>

PEAK 연구에서는 K-RAS exon 2 정상인 전이성 대장암 환자의 초치료로 panitumumab과 mFOLFOX6의 병합 치료를 한 군(142명)과 bevacizumab과 mFOLFOX6의 병합 치료를 한 군(143명)의 효과를 비교하였고, 무병 생존율은 두 군에서 유의한 차이가 없었으나(10.9 vs. 10.1개월, HR 0.87,  $p=0.353$ ), 전체 생존율은 panitumumab과 mFOLFOX6 군에서 bevacizumab과 mFOLFOX6 군에 비해 향상된 결과

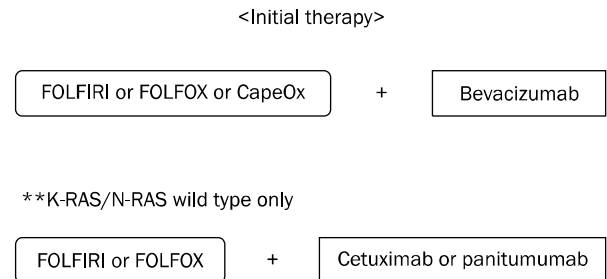
(34.2 vs. 24.3개월, HR 0.62,  $p=0.009$ )를 보였다.<sup>65</sup> PEAK 연구에서 RAS 돌연변이(exon 2,3, and 4 of K-RAS and N-RAS)가 없는 환자 군만 따로 분석한 결과에서는, 전체 생존율은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나(41.3 vs. 28.9개월, HR 0.63,  $p=0.058$ ), 무병 생존율은 panitumumab와 mFOLFOX6 군에서 bevacizumab과 mFOLFOX6 군에 비해 향상된 결과(13.0 vs. 9.5개월, HR 0.65,  $p=0.029$ )를 보였다.<sup>65</sup>

현재까지 절제가 불가능한 전이성 대장암 환자에서 EGFR 억제제와 VEGF 억제제 중 어느 치료제가 더 우월한 효과를 보이는지에 대해서는 입증된 바가 없다. 따라서 치료 약제의 효과와 부작용 등을 고려하여 적절하게 선택하는 것이 필요하겠다.

#### 4) EGFR 억제제와 VEGF 억제제 이외의 치료제

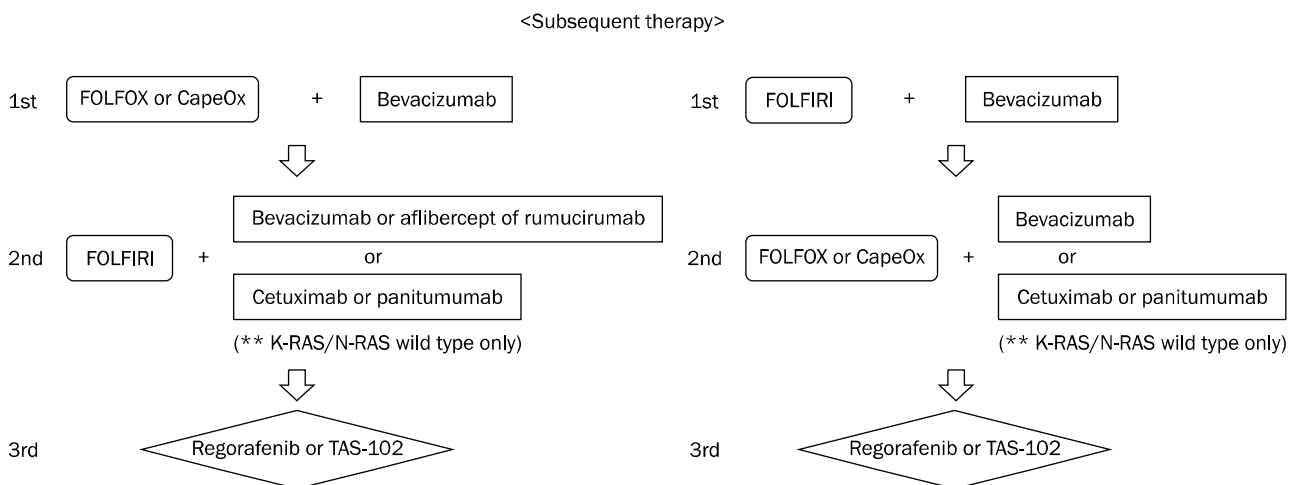
TAS-102는 thymidine 기반의 핵산 유사체인 trifluridine과 thymidine phosphorylase 억제제인 tipiracil의 복합 제제이며 경구로 복용하는 약제이다. RECURSE 연구에서는 기

존의 약물 치료에 반응이 없었던 전이성 대장암 환자들을 대상으로 TAS-102의 효과를 분석하였고, TAS-102를 투여한 군이 placebo를 투여한 군에 비해 전체 생존율(7.1 vs. 5.3개월, HR 0.68,  $p<0.001$ )과 무병 생존율(2.0 vs. 1.7개월, HR

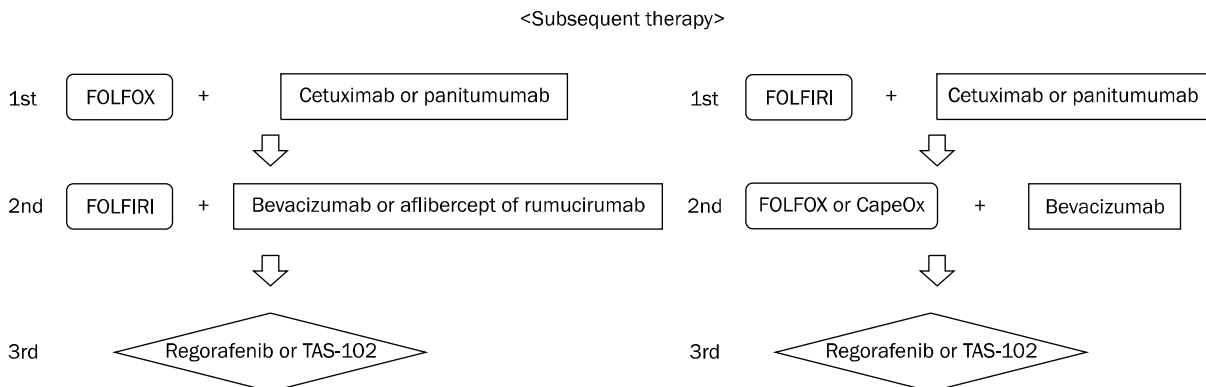


**Fig. 3.** National Comprehensive Cancer Network guideline-recommended regimens as initial therapy for patients with unresectable or metastatic colorectal cancer.

## A



## B



**Fig. 4.** (A) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline-recommended regimens as subsequent therapy for patients with unresectable or metastatic colorectal cancer (after first line therapy including bevacizumab). (B) NCCN guideline-recommended regimens as subsequent therapy for patients with unresectable or metastatic colorectal cancer (after first line therapy including cetuximab or panitumumab).

0.48,  $p < 0.001$ )이 향상된 결과를 보였다. TAS-102의 주된 부작용으로는 호중구 감소증과 백혈구 감소증이 있다.<sup>66</sup>

HERACLES 연구에서는 기존의 약물 치료에 반응이 없었던 KRAS exon 2 정상인 전이성 대장암 환자 중 HER2 양성인 환자(27명)를 대상으로 trastuzumab (anti-HER2 antibody)과 lapatinib (tyrosine kinase inhibitor)의 병합 치료를 시도하였는데, 27명 중 8명이 치료 후 관해에 도달하였고(1명: 완전 관해, 7명: 부분 관해), 12명은 더 이상 악화되지 않았다. Trastuzumab과 lapatinib 투여 후 발생하였던 부작용으로는 피로, 피부 발진, 빌리루빈 수치 상승 등이 있었다.<sup>67</sup>

### 3. 임상에서의 치료 지침

#### 1) 1차 치료

현재 National Comprehensive Cancer Network 가이드라인에서는 절제가 불가능한 전이성 대장암 환자의 1차 치료로 FOLFIRI, FOLFOX, 또는 CapeOx와 bevacizumab의 병합 치료를 권장하고 있고, K-RAS와 N-RAS 정상인 경우 FOLFIRI 또는 FOLFOX와 cetuximab 또는 panitumumab의 병합 치료를 권장하고 있다(Fig. 3).<sup>68</sup>

#### 2) 1차 치료 실패 후 치료 옵션

1차 치료로 FOLFOX 또는 CapeOx와 bevacizumab의 병합 치료를 한 경우에는 2차 치료로 FOLFIRI와 bevacizumab (aflibercept 또는 ramucirumab)의 병합 치료를 시도할 수 있고, 1차 치료로 FOLFIRI와 bevacizumab의 병합 치료를 한 경우에는 2차 치료로 FOLFOX 또는 CapeOx와 bevacizumab의 병합 치료를 시도할 수 있으며, K-RAS와 N-RAS 정상인 경우에는 cetuximab 또는 panitumumab과의 병합 치료를 시도할 수 있다(Fig. 4A).<sup>68</sup>

1차 치료로 FOLFOX와 cetuximab 또는 panitumumab의 병합 치료를 한 경우에는 2차 치료로 FOLFIRI와 bevacizumab (aflibercept 또는 ramucirumab)의 병합 치료를 시도할 수 있고, 1차 치료로 FOLFIRI와 cetuximab 또는 panitumumab의 병합 치료를 한 경우에는 2차 치료로 FOLFOX 또는 CapeOx와 bevacizumab의 병합 치료를 시도할 수 있다(Fig. 4B).<sup>68</sup>

2차 치료에도 실패한 경우에는, regorafenib이나 TAS-102 (trifluridine와 tipiracil) 치료를 고려할 수 있다.<sup>68</sup>

## 결 론

기존의 항암약물치료에 EGFR 억제제와 VEGF 억제제와 같은 표적 치료제가 추가되면서 절제가 불가능한 전이성 대장암 환자의 전체 생존율과 무병 생존율이 향상되었다. 하지만 표적 치료제도 결국에는 내성이라는 벽에 부딪히게 될 가능성이 높는데, 표적 치료제 사용 후 내성 획득에 대한 이슈가 최

근 몇 년 사이에 주목이 되고 있다. 표적 치료제에 반응이 좋았던 환자의 악성 종양에 이전에 없었던 새로운 돌연변이가 발생하면서 내성을 획득하는 것으로 생각되는데, 이러한 표적 치료제 사용 후 새로이 발생하는 내성 획득에 대한 추가적인 임상 연구가 필요하겠다. 최근 들어 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing)이 비약적으로 발전하면서 대장암의 분자생물학적 특징 및 표적 치료제의 효과적인 적용에 대한 다양한 연구들이 시도되고 있으며, 앞으로는 개별 환자의 임상적 특성과 분자생물학적 특성을 분석하여 그 결과에 맞게 치료하는 환자 맞춤형 개별 치료 전략(personalized treatment strategy)이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat* 2013;45:1-14.
2. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770.
3. Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:39-49.
4. Loupakakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-1618.
5. Sharp GS, Benefiel WW. 5-Fluorouracil in the treatment of inoperable carcinoma of the colon and rectum. *Cancer Chemother Rep* 1962;20:97-101.
6. Madajewicz S, Petrelli N, Rustum YM, et al. Phase I-II trial of high-dose calcium leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 1984;44:4667-4669.
7. DeLap RJ. The effect of leucovorin on the therapeutic index of fluorouracil in cancer patients. *Yale J Biol Med* 1988;61:23-34.
8. Sasaki Y, Ohtsu A, Shimada Y, Ono K, Saijo N. Simultaneous administration of CPT-11 and fluorouracil: alteration of the pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38 in patients with advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1096-1098.
9. Lévi FA, Zidani R, Vannetzel JM, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1608-1617.
10. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11:909-913.
11. Lévi F, Misset JL, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High anti-tumor effectiveness against metastatic colorectal cancer.

- Cancer 1992;69:893-900.
12. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012.
  13. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875.
  14. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
  15. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075.
  16. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019.
  17. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712.
  18. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-137.
  19. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33:369-385.
  20. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5:341-354.
  21. Porebska I, Harlozińska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol* 2000;21:105-115.
  22. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005;16:102-108.
  23. Recondo G Jr, Díaz-Cantón E, de la Vega M, Greco M, Recondo G Sr, Valsecchi ME. Advances and new perspectives in the treatment of metastatic colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:211-224.
  24. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;38:17-23.
  25. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6.
  26. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9-22.
  27. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-248.
  28. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
  29. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506.
  30. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
  31. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent pre-clinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129:245-255.
  32. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
  33. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
  34. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671.
  35. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114.
  36. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-1762.
  37. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:692-700.
  38. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034.
  39. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
  40. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319.
  41. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:107-116.
  42. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer



- (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:749-759.
43. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-670.
  44. Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol* 2015;11:617-627.
  45. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351-1357.
  46. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868.
  47. Fakih MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:152-156.
  48. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:387-394.
  49. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
  50. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
  51. Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191-3198.
  52. Yamada Y, Takahara D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1278-1286.
  53. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085.
  54. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACA randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015;26:1201-1207.
  55. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016;27:1539-1546.
  56. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544.
  57. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.
  58. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5072-5080.
  59. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review. *World J Gastroenterol* 2013;19:5051-5060.
  60. Wang W, Zhao LR, Lin XQ, Feng F. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by bevacizumab plus chemotherapy in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:6691-6697.
  61. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol* 2016;27:1273-1279.
  62. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312.
  63. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619-629.
  64. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1426-1434.
  65. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240-2247.
  66. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-1919.
  67. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-746.
  68. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2016 [updated 2015 Nov 24; cited 2016 Nov 22]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).