

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

진행성 및 전이성 대장암에서의 전신 항암 치료

박재준

연세대학교 의과대학 세브란스병원 소화기내과

Systemic Therapy for Advanced and Metastatic Colon Cancer

Jae Jun Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Colon cancer is one of the three most common cancers in both men and women in Organization for Economic Cooperation and Development countries. Approximately one-quarter of colon cancer patients have a metastasis at the time of diagnosis, and systemic therapy is used in many of them as a first line therapy. In addition to existing cytotoxic drugs, target therapy has been introduced in colon cancer and immunotherapy has shown clinical benefits in the treatment of metastatic colon cancer. The purpose of this review was to briefly summarize the National Comprehensive Cancer Network guidelines for systemic therapy in colon cancer with special reference to targeted agents and novel agents. (*Korean J Gastroenterol* 2019;73:202-206)

Key Words: Colon cancer; Advanced cancer; Metastatic cancer; Systemic therapy

서론

대장암은 Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) 국가에서 남녀 모두 대표적으로 많이 발생하는 3대 암종 중 하나이다. 우리나라는 전 세계적으로 대장암 발생률이 가장 높은 나라 중 하나이며, 2014년에 10만 명당 남자는 42.6명, 여자는 23.0명이었다. 대장암 환자의 약 1/4은 진단 당시에 전이가 확인된다고 알려져 있으며 이 환자들의 상당수는 전신 항암 치료가 일차 치료법으로 고려된다. 전이성 대장암의 항암 치료에는 5-fluorouracil/leucovorin, capecitabine, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, ziv-aflibercept, ramucirumab, regorafenib, trifluridine-tipiracil, pembrolizumab 그리고 nivolumab과 같은 다양한 약제들이 사용된다. 이들 약제의 작용 기전은 DNA 복제 억제, 혈관 내피 성장 인자(vascular

endothelial growth factor, VEGF) 및 표피 성장 인자(epidermal growth factors, EGFR)의 활성 억제 등 다양하다. 항암 약제의 선택에는 치료 목표, 이전 치료의 유형 및 시기, 종양의 유전자 변이 양상 및 약제 독성 등이 고려된다.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, www.nccn.org)는 미국 내 27개 주요 암센터의 전문가들로 구성된 비영리 학술 연구 및 교육 단체로, 최신 연구 결과를 토대로 발표하는 항암 치료 가이드라인은 전 세계적으로 많은 의사들이 참고하고 활용하고 있다. 본고에서는 진행성 및 전이성 대장암 항암 치료에 대한 최신 NCCN 가이드라인¹을 표적 치료제 및 신약을 중심으로 알아보고자 한다.

Received February 18, 2019. Revised March 25, 2019. Accepted March 25, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박재준, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소화기내과

Correspondence to: Jae Jun Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-5221, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jaejpark@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9974-1658>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 표적 치료제

1) VEGF 억제제

Bevacizumab은 종양 혈관 신생에 중요한 역할을 하는 VEGF의 활성을 차단하는 humanized monoclonal antibody이다. 여러 무작위 임상 2상 연구들의 통합분석(pooled analysis)에 의하면 절제 불가능한 전이성 대장암 환자에서 5-fluorouracil/leucovorin에 bevacizumab을 추가할 경우 생존율이 증가하였다.² 또한, 3상 연구보고에 의하면 bevacizumab을 oxaliplatin 기반의 항암 요법에 추가한 경우 bevacizumab을 추가하지 않은 군(hazard ratio [HR] 0.83, 97.5% CI, 0.72-0.95)과 비교하여 1.4개월의 무병 생존율 증가가 있었고, 생존율은 증가 경향(1.49, 97.5% CI, 0.76-1.03, $p=0.077$)을 보였다.³ 한편, 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan (FOLFIRI) 항암 요법에 bevacizumab 추가 효과는 무작위 연구로 확인되지 못하였지만, 여러 전향 및 후향 연구들의 메타분석에서 bevacizumab 병합은 51.4% 반응률, 중앙 10.8개월의 무병 생존율(95% CI, 8.9-12.8) 그리고 중앙 23.7개월의 생존율(95% CI, 18.1-31.6)을 보였다.⁴

573명의 환자를 대상으로 bevacizumab의 병합 치료에 대하여 진행(progression) 소견을 보인 후의 bevacizumab 지속 투여에 대한 분석 연구에 의하면, bevacizumab을 지속 투여하는 것은 전체 생존율(HR 0.76, 95% CI, 0.61-0.95) 및 진행 후(post-progression) 생존율(HR 0.74, 95% CI, 0.60-0.93)의 증가와 관련이 있었다.⁵ 유사하게 Avastin Regimens: Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES)의 코호트 분석에서도 종양의 진행(progression) 후에도 bevacizumab을 유지하는 것은 생존율 증가(HR 0.84, 95% CI, 0.73-0.97)와 관련이 있었다.⁶ 이들 결과는 1차 항암 치료 이후 2차 항암 치료에도 bevacizumab을 병합하는 것이 어느 정도의 생존율 증가 효과를 가져옴을 보여준다.

한편, 최근의 무작위 대조 연구에 대한 메타분석 보고에 의하면 bevacizumab을 추가할 경우, 비록 출혈과 천공의 절대 빈도는 낮지만 고혈압, 위장관 출혈 및 천공의 위험이 유의하게 증가함을 보고하였다.⁷ 따라서 bevacizumab 투여 환자에서 이들 합병증에 대한 주의가 필요하다. 또한, bevacizumab은 창상 치유(wound healing)를 저해할 수 있다고 알려져 있으며 주요 수술을 계획하는 경우 적어도 6주 전에는 bevacizumab을 중단하는 것이 권장된다. 2015년 Food and Drug Administration (FDA)에서는 bevacizumab 사용 후 괴사성 근막염, 치명적인 창상 치유 합병증, 위장관 천공, 누공이 발생할 수 있다는 경고 라벨(safety label warning)을

승인하였다.

Ziv-aflibercept는 humanized recombinant fusion protein으로 VEGF-A, VEGF-B, placental growth factor에 결합하여 혈관 생성 과정을 방해한다. VELOUR 3상 임상은 oxaliplatin이 포함된 항암 요법 후 진행(progression) 소견을 보인 전이성 대장암 환자에서 2차 약제로서의 ziv-aflibercept의 효과를 평가하였는데 FOLFIRI에 ziv-aflibercept를 추가한 군에서 위약 추가군에 비하여 생존율이 증가하였다(13.5개월 vs. 12.1개월; HR 0.82; 95% CI, 0.71-0.94).⁸

Ramucirumab은 또 다른 antiangiogenic 약제로 VEGF 수용체 2의 세포 외 도메인을 표적으로 하여 VEGF 신호전달을 차단하는 human monoclonal antibody이다. 일차 항암제 fluoropyrimidine/oxaliplatin/bevacizumab 병합 치료에 대하여 진행(progression) 소견을 보인 전이성 대장암 환자에서 FOLFIRI에 ramucirumab 또는 위약 병합군을 무작위 배정하여 평가하였을 때에 ramucirumab군이 13.3개월 vs. 11.7개월(HR 0.84; 95% CI, 0.73-0.98)로 생존율이 증가하였다.⁹

Regorafenib은 종양 성장과 혈관 신생을 포함한 다양한 과정에 관여하는 multiple kinase (VEGF 수용체, fibroblast growth factor 수용체, platelet derived growth factor 수용체, BRAF, KIT 및 RET)에 대한 small molecule inhibitor이다. CORRECT 3상 시험에서 표준 치료 후 진행(progression) 소견을 보인 환자들을 최선의 지지 요법(best supportive care)에 위약 또는 regorafenib을 추가하였을 때에 regorafenib군에서 생존 기간의 증가가 관찰되었다(6.4개월 vs. 5.0개월; HR 0.77; 95% CI, 0.64-0.94).¹⁰ Regorafenib 사용 중 발생할 수 있는 grade 3 이상의 부작용으로는 수족중후군(17%), 피로(10%), 고혈압(7%), 설사(7%) 및 발진/표피 탈락(6%) 등이 있다.¹⁰

2) EGFR 억제제

Cetuximab과 panitumumab은 EGFR에 대한 단클론 항체이며 EGFR의 하위 신호전달을 억제한다. Panitumumab은 fully human monoclonal antibody인 반면 cetuximab은 chimeric monoclonal antibody이다. Cetuximab과 panitumumab은 전이성 대장암의 일차 치료 약제로 FOLFIRI 또는 FOLFOX와의 병합 요법이 평가되었다. 최근의 무작위 대조 연구에 대한 메타분석에서 EGFR 억제제가 RAS wild type 전이성 대장암 환자의 치료에 명백한 효과가 있음을 보고하였다.^{11,12}

(1) 암종의 위치에 따른 영향

여러 연구 보고에 의하면 전이성 대장암의 암종 부위는 EGFR 억제제 치료를 받는 환자의 예후와 치료 반응과 관련

이 있다고 보고된다.^{13,14} 3상 CALGB/SWOG 80405 임상시험 연구에 의하면 1차 항암 치료에서 RAS wild type 우측 대장암(맹장부터 간막곡 부위)은 bevacizumab이 투여된 경우가 cetuximab이 투여된 경우에 비하여 생존율이 더 높았다(HR 1.36; 95% CI, 0.93-1.99; $p=0.100$). 반면, 좌측 대장암(비만곡부터 직장)은 cetuximab이 투여된 경우가 bevacizumab이 투여된 경우보다 생존율이 의미 있게 더 높았다(HR 0.77; 95% CI, 0.59-0.99; $p=0.04$).¹⁵ 또한 cetuximab군이 bevacizumab군에 비하여 좌측 대장암에서 생존율이 연장(39.3개월 vs. 32.6개월)되었으나 우측 대장암에서는 단축되었다(13.6개월 vs. 29.2개월). 이 연구를 포함한 여러 연구들은 cetuximab과 panitumumab이 원발 종양이 우측에 위치한 전이성 대장암에서 효과가 제한적임을 제시하였으며,¹³⁻¹⁶ cetuximab 또는 panitumumab은 원발 종양이 좌측(비만곡부터 직장) 대장에 위치한 경우 전이성 질환의 1차 약제로 고려된다. 한편, 2차 이후의 치료에서도 종양의 위치가 EGFR 억제제에 대한 반응과 관련이 있다는 일부 보고들이 있지만,^{13,16} 아직까지 근거는 충분하지 않다.

(2) RAS mutation

여러 연구들은 KRAS 유전자 exon 2의 codon 12 또는 13에 mutation이 있는 종양은 cetuximab 또는 panitumumab 치료에 반응하지 않음을 보고하였다.¹⁷⁻²² 한편, 최근 연구에 의하면 KRAS에서 exon 2 이외의 mutation 그리고 NRAS의 mutation도 cetuximab과 panitumumab의 치료 효과와 관련이 있다고 보고된다.^{12,23} AGITG MAX 연구에서 KRAS exon 2 wild-type 환자의 10%는 KRAS exon 3 또는 4, 또는 NRAS exon 2, 3, 4의 mutation이 확인되었다.²⁴ 또한, PRIME 임상시험에서 KRAS exon 2 mutation이 없는 641명의 환자 중 17%에서 KRAS exon 3, 4 또는 NRAS exon 2, 3, 4 mutation이 있음이 보고되었다.²³ 이 PRIME 연구의 하위 그룹 후향적 분석에서 FOLFOX 단독 투여군에 비하여 panitumumab과 FOLFOX를 투여한 KRAS 또는 NRAS에 하나라도 mutation이 있는 환자에서 무병 생존율(HR 1.31, 95% CI, 1.07-1.60) 및 생존율(HR 1.21, 95% CI, 1.01-1.45)이 감소하였다.²³ FIRE-3 임상시험의 후속 분석 연구에서 모든 RAS (KRAS 및 NRAS) mutation이 고려되었을 때, RAS mutant type 환자에서 FOLFIRI+bevacizumab을 투여받은 환자에 비하여 FOLFIRI+cetuximab을 투여받은 환자가 무병 생존 기간이 유의하게 더 짧았다(6.1개월 vs. 12.2개월, $p=0.004$). 한편, KRAS/NRAS wild-type 환자에서는 이들 약제 조합 간 무병 생존 기간의 차이가 없었다(10.4개월 vs. 10.2개월, $p=0.54$). 이들 결과는 cetuximab이 KRAS 또는 NRAS mutation 환자에서 효과가 저하됨을 시사한다.

(3) BRAF V600E mutation

KRAS/NRAS mutation은 EGFR 억제제에 대한 반응 저하를 예측하지만, KRAS/NRAS wild type 종양의 상당수도 이 치료에 반응하지 않는다. 따라서, KRAS/NRAS의 하위(downstream) 신호 단계에서 cetuximab 또는 panitumumab의 추가적인 치료 반응 표지자를 찾기 위한 연구들이 수행되었다. 대장암의 약 5-9%에서 BRAF 유전자(V600E)의 특정 부위에 mutation이 있음이 보고된다.^{25,26} Non-mutant BRAF 유전자의 단백질 생성물의 활성화는 EGFR 경로에서 활성화된 KRAS 단백질의 하위(downstream) 단계에서 나타난다. Mutant BRAF 단백질 생성물은 구조적으로 활성화되어 있는 것으로 여겨지며 이러한 분자생물학적 상황은 EGFR 억제제 치료에 저항을 나타낼 것으로 추정된다.^{27,28} 항암 화학 요법을 받은 전이성 대장암 환자들의 후향적 분석 연구에 의하면, BRAF V600E mutation은 치료 종류에 상관없이 불량한 예후와 관련이 있었지만 cetuximab이 일차 치료에 추가된 경우 일정 부분의 효과는 확인되었다.²⁶ 한편, 전이성 대장암에서 2차 이후의 약제에서 BRAF mutation은 EGFR 억제제 치료 저항성과 관련이 있었다.^{29,30} 대체적으로 전문가들은 BRAF V600E mutation이 동반된 환자에서 panitumumab 또는 cetuximab을 단일 약제 또는 세포 독성 화학 요법과 병용으로 투여 시 치료 반응이 낮을 것으로 생각하고 있으며 전이성 대장암 환자 진단 시에 종양 조직을 통하여 BRAF genotyping을 시행할 것을 권고하고 있다.

Cetuximab이나 panitumumab 투여 후에 심한 주입 반응이 3%에서 발생한다고 보고되며, 약물 투여 후 발생하는 피부 발진의 유무 및 중증도는 치료 반응 및 생존율 증가와 관련이 있다.^{31,32} 또한, cetuximab과 panitumumab 사용은 정맥 혈전증 발생 증가와 관련이 있다고 알려져 있어 임상주의 주의가 필요하다.³³

2. 기타 신약 및 면역 항암제

1) Trifluridine/tipiracil (TAS-102)

Trifluridine/tipiracil은 cytotoxic thymidine 유사체인 trifluridine과 thymidine phosphorylase 억제제인 tipiracil의 경구 복합제이다. RECURSE 3상 임상시험에서 2차 약제에도 진행(progression) 소견을 보인 800명의 전이성 대장암 환자를 Trifluridine/tipiracil군과 위약군으로 무작위 배정하였을 때 Trifluridine/tipiracil군에서 생존 기간의 증가(7.1개월 vs. 5.3개월; HR 0.68; 95% CI, 0.58-0.81)가 확인되었다.³⁴ Trifluridine/tipiracil 사용과 관련된 가장 흔한 부작용은 호중구감소증(38%), 백혈구감소증(21%), 열성 호중구감소증(4%)이었으며 한 예에서 약물 관련 사망이 발생하였다.³⁴

2) Pembrolizumab과 nivolumab

여러 코호트 연구에 따르면 4기 대장암 환자 중에서 high microsatellite instability (MSI-H) mismatch repair-deficient (dMMR) 소견을 보이는 경우는 3.5-6.5%로 보고된다.³⁵⁻³⁷ MSI-H 종양에는 수천 개의 돌연변이가 포함되어 있으며 이들은 면역계에 인지되고 표적화될 수 있는 돌연변이 단백질을 생성한다. 그러나 종양 세포의 programmed cell death ligands 1 and 2 (PD-L1과 PD-L2)는 T세포의 programmed cell death protein 1 (PD-1) 수용체에 결합하여 면역 반응을 저하시킬 수 있다. MSI-H 종양들은 PD-L1이 과발현되어 있으며 이로 인하여 면역 반응을 회피할 수 있게 되지만, 한편으로는 PD-1 억제제에 좋은 반응을 보일 수 있다.

Pembrolizumab은 humanized, IgG4 monoclonal antibody로 PD-1에 높은 친화력으로 결합하여 PD-L1 및 PD-L2와의 상호작용을 방지하여 면역계에 의한 인지 및 반응을 유도한다. Pembrolizumab은 전이성 또는 절제 불가능한 흑색종, 전이성 비소세포 폐암에 FDA 승인을 받았다. 또 다른 약제인 Nivolumab은 humanized IgG4 PD-1 blocking antibody로 흑색종 및 비소세포 폐암에서 FDA 승인을 받았다.

최근 발표된 2상 연구는 MSI-H 대장암 환자 11명, MSS 대장암 환자 21명 그리고 MSI-H 비 대장암 환자 9명에서 pembrolizumab의 효과를 평가하였다.³⁸ 포함된 모든 환자들은 진행성 전이성 질환으로 대장암 환자의 경우 2-4차례의 선행 항암 치료력이 있었다. 연구의 일차 목표 변수는 면역 관련 객관적 반응률(immune related objective response rates)로 MSI-H 대장암군에서 40% (95% CI, 12-74%), MSS 대장암군에서 0% (95% CI, 0-20%), MSI-H 비대장암군에서 71% (95% CI, 29-96%)였다. 이는 MSI가 pembrolizumab의 효과를 예측하는 지표임을 시사한다. 또한, 중앙(median) 무병 생존 기간 및 생존 기간은 MSI-H 대장암에서는 재발 또는 사망 발생이 적어 중앙 기간이 산출되지 못하였으며, MSS 대장암에서는 각각 2.2개월과 5.0개월이었다(질병 진행 또는 사망에 대한 HR 0.10, $p < 0.001$). Pembrolizumab과 nivolumab은 NCCN 최신 지침에 MSI-H 대장암의 2차 이후의 치료제로 제시되어 있다.

결 론

2018년도 세계암연구기금(World Cancer Research Fund International)의 대장암 발생률 자료에 의하면, 우리나라는 세계에서 두 번째로 대장암이 많이 발생(10만 명당 45명)하는 국가이다. 근래에 내시경 등 대장암 검진이 활발히 시행되면서 대장 전암 병변의 발견이 증가하고 있지만, 1/4의 환자들은 진단 시 전이 병변이 발견되고 이 환자들의 상당수는 전신

항암 치료가 일차 치료로 시행된다. 분자생물학적 기술이 발달함에 따라 최근 전이성 대장암의 항암 치료에 여러 표적 치료제가 개발되어 임상에 적용되고 있으며, 아직 좀 더 많은 임상 결과들이 필요하지만 면역 항암제도 대장암의 새로운 약제로 주목 받고 있다. 아울러, 최근 분석 기술의 발전에 따라 대장암의 전신 항암 치료도 점차 정밀 의료에 기반한 맞춤형 치료를 향하여 나아가고 있다. 새로운 약제의 도입 및 임상 자료들이 축적됨에 따라 진료 가이드라인은 지속적으로 수정 및 개정되고 있다. 가용한 의료 자원 내에서 환자들에게 최선의 치료를 제공하기 위하여 최신 진료 가이드라인에 대한 숙지 및 치료 동향에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

REFERENCES

1. Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:370-398.
2. Kabbavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705.
3. Saltz LB, Clarke S, Díaz-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.
4. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:145-151.
5. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, Chung H, Halm M, Forsyth M. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:238-246.
6. Grothey A, Flick ED, Cohn AL, et al. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:726-734.
7. Dai F, Shu L, Bian Y, et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig* 2013;33:779-788.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96:156-166.
12. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26:13-21.
13. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015;51:1405-1414.
14. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:dju427.
15. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):Abstract 3504.
16. Chen KH, Shao YY, Chen HM, et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:327.
17. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584.
18. 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.
19. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515.
20. 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.
21. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237.
22. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-3577.
23. 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.
24. Price TJ, Bruhn MA, Lee CK, et al. Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:963-970.
25. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99.
26. 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.
27. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
28. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137.
29. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712.
30. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930.
31. 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.
32. 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.
33. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012;23:1672-1679.
34. 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.
35. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273.
36. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1151-1156.
37. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322-5330.
38. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.