

대장암의 표적치료

이 경 희

영남대학교 의과대학 내과학교실

Target Therapy for Colorectal Cancer

Kyung Hee Lee

*Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

In the past decade, the median duration of survival among patients with advanced colorectal cancer has increased from 12 months to about 18 months, primarily as a result of the introduction of irinotecan and oxaliplatin. Advances in the understanding of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cancer have resulted in the discovery of new therapeutic interventions that target specific molecular abnormalities. Their specificity, and therefore their potential to bind preferentially and modify tumor-specific targets, sparing normal tissues and causing fewer side-effects compared to conventional cytotoxic agents, makes them an attractive therapeutic option. The future of this approach for the treatment of solid tumors is promising

Key Words: Target therapy, Colorectal cancer

서 론

대장암은 2000년 통계에 의하면 연간 945,000명(9.4%)이 진단되며 492,000명(7.9%)의 환자가 사망하는 국내에서는 암발생 및 사망률의 4위를 차지하고 있으며 식생활 습관의 서구화로

그 발생은 지속적으로 증가하는 추세다. 진단 당시 25%의 환자는 국소진행과 전신 전이로 근치적 수술이 불가능하며 75%는 수술은 가능하나, 전체 5년 생존율은 40~50%이다. 최근 새로운 항암제 개발로 생존기간이 연장되고 있으나 보다 효과적인 치료법 개발이 절실히 요

Table 1. Inhibitors of the EGFR axis in clinical development and their activity in colorectal cancer

Drug name	Drug class	EGFR target	Activity in colorectal cancer	Phase of development
Cetuximab (C-225)	Chimeric monoclonal antibody	EC domain	Single-agent activity; activity in combination regimens	FDA-approved for metastatic colorectal cancer
Panitumumab (ABX-EGF)	Fully humanized monoclonal antibody	EC domain	Single-agent activity; combination studies ongoing	Phase III
Gefitinib (ZD1839, Iressa)	Quinazoline	TKI	Minimal single-agent activity; activity in combination regimens	FDA-approved for NSCLC
Erlotinib (OSI-774; Tarceva)	Quinazoline	TKI	Single-agent activity-disease stabilization; combination studies ongoing	Phase II
GW572016	Quinazoline	TKI	Single-agent activity-disease stabilization; combination studies ongoing	Phase II
PKI 166	Pyrrolopyrimidine	TKI	Not reported	Phase I
CI-1033	Quinazoline	TKI	Not reported	Phase I
EKB-569	Quinazoline	TKI	Not reported	Phase I

EC; extracellular domain, TKI; tyrosine inhibitor, FDA; Food and Drug Administration, NSCLC; non-small cell lung cancer, EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor

구된다. 다만 20여년 눈부시게 발전해온 분자 생물학은 “molecular target therapy”의 새로운 개념의 항암치료에 대한 기대를 갖게 하였고 최근 Cetuximab(Erbitux[®])와 Bevacizumab (Avastin[®])은 2004년도 미국 FDA에서 대장암 치료에 사용허가를 받아 사용하고 있다. 현재 폐암, 유방암에 이어 3번째로 많은 임상연구가 진행 중에 있으며(Table 1), 향후 효과적인 치료제 개발을 위해 정상 세포와 구분되어지는 암세포의 분자적 특성을 규명하는 것이 필요하다.

Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) 억제제

1. Cetuximab(Erbitux[®]: IMC C225)

Cetuximab는 EGFR의 세포외 domain에 경쟁적으로 결합하여 EGF의 결합과 인산화를 억제하는 chimeric IgG₁ 단일 클론항체로 대장암 세포의 성장을 억제한다.¹⁾ Cetuximab에 의한 세포 성장억제는 첫째, G₀/G₁ phase에 세포주기 정지 (cell cycle arrest) 둘째, tumor-cell adhesion에 중요한 역할을 하는 matrix metalloproteinase 억제, VEGF, bFGF, IL-8 등의 신생혈관형성 촉진 인자를 통한 암세포의 침윤, 전이, 신생혈관 생성을 억제하는 효과 셋째, Bax와 Bcl-2 발현의 균형을 파괴하여 apoptosis 유발에 의한 것으로 생각되며 topotecan 및 irinotecan과 병용시 상승작용 및 내성을 극복

할 수 있음이 알려졌다.²⁾ 제1상 연구에서 권장된 용량은 최고 loading 용량 400 mg/m² 주사후 매주 200 mg/m² 씩 주사하는 방법으로 투여하며, 유럽에서 시행한 2상 임상연구에서 cetuximab, 과 FOLFIRI regimen (5FU 300 mg/m² bolus and infusional 5-FU 2000 mg/m²/46h or 400 mg/m² bolus and 2400 mg/m²/46h, LV 400 mg/m² and irinotecan 180 mg/m² every 2 weeks)으로 용량제한 독성은 설사, 알러지, 과립구 감소였고 대부분 환자에서 피부 발진이 발생되었다. 평가 가능한 환자 18명중 44%에서 부분반응을, 22%에서 안정성 병변을 보였다.^{3, 4)} 항암제 내성극복과 상승작용이 있는지에 대한 3상 임상연구가 irinotecan에 반응이 없고, EGFR

양성인 대장암 환자를 대상으로 유럽에서 시행되었다. 반응율은 cetuximab과 irinotecan을 병용 사용한 군이 cetuximab 단독군에 비해 17.9% vs 9.9%로 높았으며 TTP 또한 126 vs 45 days로 병용 사용군에서 높게 보고 되었지만, 치료 반응률은 EGFR의 발현 빈도나 정도 사이에서는 연관성이 없었고 피부반응의 빈도와 정도와는 강한 상관관계를 나타내었다⁵⁾(Table 2).

2. Panitumumab

완전한 인형 단일 클론항체로 EGFR에 높은 친화력을 가지며 EGF와 TGF- α 와의 결합을 억제시킨다. 제1상 임상연구에서 2.5 mg/kg가 2상 임상권장량으로 결정되었고 cetuximab과

Table 2. Phase II and III clinical trials with cetuximab (C225) in patients with colorectal cancer (CRC)

Type of trial	No. of patients	Regimen	Toxicity	Activity
Phase II (irinotecan refractory, EGFR+CRC)	57	C225 400 mg/m ² followed by 250 mg/m ² qwk	Acne-like skin rash, asthenia, allergic reactions	6/57 PR; 13/57 SD
Phase II (irinotecan/5-FU refractory)	121	C225 400 mg/m ² followed by 250 mg/m ² qwk plus irinotecan	Acne-like skin rash, allergic reactions	17% PR; 31% SD
Phase II		C225 plus weekly irinotecan 125 mg/m ² plus 5-FU 500 mg/m ² . LV 20 mg/m ²	Diarrhoea, neutropenia, acneiform skin rash	44% PR
Phase II	23	C225/FOLFIRI	Diarrhoea, neutropenia, skin rash	44% PR; 22% SD
Phase III	329	C225 400 mg/m ² qwk plus irinotecan vs. C225 alone		RR 17.9% vs 9.9%; TTP 126 days vs. 45days

EGFR; epidermal growth factor receptor, PR; partial response, SD; disease stabilisation, 5-FU; 5-fluouracil, LV; leucovorin, PR; response rate, FOLFIRI; see text, TTP; time to tumor progression

유사하게 피부발진이 용량 의존적으로 발생되었지만 알러지 반응이 보이지 않았다. 5-FU, irinotecan, oxaliplatin 등에 실패한 환자 중 EGFR 양성인 환자 148명 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 10.1%에서 부분 반응과 36.5%에서 안정성 병변을 보였다.⁶⁾

작용하는 것으로 보고 되었다. 임상 1상 연구에서 15명의 대장암 환자에서 2명에서 부분반응, 1명에서 minimal 한 반응을 보였다.⁷⁾

Epithelial cell adhesion molecule(Ep-CAM) 억제제

3. EMD 72000

인형 IgG1 MAb로 위암, 췌장암, 폐암 등 다양한 고형암에서 EGFR에 반응하여 downstream 억제 효과를 보여준다. 실험실에서는 면역세포의 FCR 에 반응하여 ADCC을 통해

Edrecolomab(Panorex, Mab 17-1A)

Ep-CAM은 암 발생에 중요한 molecule로서 대장암을 비롯하여, 췌장암, 위암에 과표현되며 표현정도는 상피세포의 증식과 비례하고 분화와 반비례한다. Edrecolomab는 murine

Table 3. Phase II and III clinical trials with edrecolomab in patients with colorectal cancer (CRC)

Type of trial	No. of patients	Regimen	Toxicity	Activity
Phase II (metastatic CRC)	20	Edrecolomab 400 mg on day 3 and GM-CSF 250 µg/m ² 4 times a day for 10 days	Diarrhoea, nausea, vomiting, allergic reactions	10% CR, 5% MR, 15% SD
Phase II (metastatic CRC)	15	Edrecolomab 400 mg on days 5,7,9,12 plus IFN-γ 0.1 mg/m ² on days 1-15	Diarrhoea, nausea, vomiting	3/14 patients SD
Phase II (Dukes, CRC)	189	Edrecolomab 500 mg followed by 4-monthly 100 mg doses vs. observation	Diarrhoea, nausea, vomiting	32% reduction of mortality, 23% reduction of recurrence
Phase III-157-001 (stage III colon cancer)	1839	Edrecolomab 500 mg followed by 4-monthly 100 mg doses vs. 5-FU 425 mg/m ² /LV 20 mg/m ² daily for 5 days	Hypersensitivity reactions, diarrhoea, nausea, mucositis	3-years OS 81.6% vs. 78.9%
Phase III-157-002 (stage III colon cancer)	2761	Edrecolomab 500 mg followed by 4-monthly 100 mg doses plus 5-FU 425 mg/m ² /LV 20 mg/m ² daily for 5 days vs. 5-FU/LV vs. edrecolomab alone	Diarrhoea, nausea, vomiting, hypersensitivity reactions	3-years OS 74.7% vs. 76.1% vs. 70.1%

GM-CSF; granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, MR; minor response, SD; disease stabilisation, IFN-γ; interferon-γ, 5-FU; 5-fluouracil, LV; leucovorin, OS; overall survival

IgG2a MAb로 항암작용은 ADCC, complement-mediated cytotoxicity, anti-idiotype network를 통해 이루어진다. 임상 2상 연구에서 전이성 대장암 환자 20명을 대상으로 edrecolomab (400 mg on day 3)와 GM-CSF(250 mg/m² for 10 days)을 병용하여 치료한 결과 30%의 반응률(CR 2명)을 보였고 부작용으로 대부분 환자들은 알러지 반응으로 용량과 투여 속도를 줄여야만 하였다.⁸⁾ INF- γ 와 병용한 2상 임상연구에서는 단지 22%에서만 안정병변을 보고하였다⁹⁾(Table 3).

Vascular endothelial growth factor(VEGF) 억제제

1. Bevacizumab(Avastin[®])

Bevacizumab은 유전자 재조합 인형 단일클론항체로 VEGF와 결합하여 VEGF 수용체인 Fit-1과 KDR에 결합하지 못하게 함으로서 신생혈관형성을 억제하여 항암효과를 나타낸다.

Hurwitz 등에 의해 진행된 3상 임상연구에서 800명의 진행성 대장암 환자에서 치료경험이 없는 환자를 대상으로 Salts regimen (IFL: irinotecan 125 mg/m², 5-fluorouracil 500 mg/m², leucovorin 20 mg/m², weekly for 4 weeks every 6 weeks) 항암치료 단독과 IFL 및 bevacizumab 병용요법(5 mg/kg every 2 weeks)을 비교한 연구에서 생존기간은 병용군과 단독군에서 35개월 vs 20.3개월로 생존기간의 연장을 보고하였다.¹⁰⁾ 부작용으로 고혈압, 혈전증, 출혈 등이 병용군에서 증가되었다. 2005년 ASCO에 발표된 ECOG 3200 제 3상 임상연구에서 과거에

Table 4. Phase II and III clinical trials with bevacizumab (BV) in patients with colorectal cancer (CRC)

Type of trial	No. of Patients	Regimen	Toxicity	Activity
Phase II	104	5-FU 500 mg/m ² /LV 500 mg/m ² vs. 5-FU/LV plus BV 5 mg/kg q 2 wks vs. 5-FU/LV plus BV 10 mg/kg q 2 wks	Thrombosis, hypertension, bleeding	RR 17% vs. 40% vs. 24%; median survival 13.8 mo vs. 21.5 mo vs. 16.1 mo
Phase II	92	BV 10mg/kg q 2 wks plus irinotecan 100 mg/m ² and 5-FU/LV 400/20 mg/m ² weekly	Diarrhea, neutropenia, thrombotic events, bleeding	RR 45%
Phase III	800	BV 5 mg/kg q 2 wks plus IFL vs. BV-placebo plus IFL vs. 5FU/LV/BV	Hypertension, thromboembolism, bleeding	Median survival 20.3 vs. 15.6 mo, PFS 10.6 vs. 6.24 mo, ORR 45% vs. 35%
Phase III	825	BV 10 mg/kg q 2 wks vs. BV 10 mg/kg q 2 wks plus FOLFOX4 vs. FOLFOX4	Bleeding, thromboembolism, hypertension	Median survival 10.2 vs. 12.5 vs 10.7, PFS 3.5 vs. 7.4 vs 5.5

MR; minor response, SD; disease stabilisation, IFN- γ ; interferon- γ , 5-FU; 5-fluorouracil, LV; leucovorin, OS; overall survival, FOLFOX4; oxaliplatin/5-FU/LV, RR; response rate, ORR; overall response rate, PFS; progression-free survival

치료 경험이 있는 825명을 대상으로 한 임상연구에서 Bevacizumab(10 mg/kg biweekly) vs Bevacizumab + FolFox4(oxaliplatin / 5-FU/LV) vs FolFox4 단독군 등에서 생존기간이 10.2 vs 12.5 vs 10.7 (P=0.0024)이었고 진행시까지 기간이 3.5개월 vs 7.4개월 vs 5.5개월 (P=0.003)로 병용군이 증가 됨을 보였다. 부작용인 고혈압, 혈전증, 출혈 또한 병용군에서 많이 발생되었다¹¹⁾(Table 4).

2. PTK 787 / IK 222584

PTK 787은 중앙 신생혈관 증식과 전이에 관여하는 알려진 모든 VEGF 수용체를 억제하는 multi-VEGF 억제제다. 임상 I/II 상 연구에서 PTK 787은 oxaliplatin을 근간으로 하는 항암치료에 약동학적으로 영향을 주지 않고 진행성 대장암 환자군에서 임상적 효과를 보였고 2000명 환자를 대상으로 시행중에 있는 과거에 치료 경험이 없는 환자군 (CONFIRM I trial)과 과거에 CPT-11/5-FU 사용한 환자군 (CONFIRM 2 trial)에 대해 3상 임상연구가 진행중에 있으므로 2006년도에 생존율 결과를 기대할 수 있겠다.^{12, 13)}

Tyrosine Kinase 억제제

1. Gefitinib(ZD 1839, Iressa)

EGFR 항체와 달리 tyrosine kinase 억제제로 세포내 ATP-결합부위에 경쟁적으로 작용하여 downstream 신호전달체계를 억제하며 전 임상연구에서 장기간 사용시 cytostatic 한 항암작용을 보여주고 경구투여가 가능하다는 장점이 있다. 또한 다른 EGFR을 target으로 하는 약제들과 같이 세포독성 약물과 병합시

항암효과가 증가된다고 보고되었다.¹³⁾ 그러나 National cancer institute of canada clinical trials group (NCIC - CTG) 연구에서는 몇몇의 환자에서 암 표지자, 암 세포 증식비율의 감소를 보였지만 치료 반응을 보인 환자는 한 예도 없었다.^{14, 15)}

2. Erlotinib(OSI-774, Tarceva)

경구용 EGFR Tyrosine kinase 억제제로 대장암 치료에 활발히 연구되고 있다. 1상 임상연구에서 안정성이 확인되었고 일부 대장암 환자에서 미세한 치료반응을 보였으며 2상 임상연구에서 FOLFOX-4와 Erlotinib 150 mg/d를 병용한 연구에서 33%의 반응율을 보여 향후 더 많은 연구가 요구된다.¹⁶⁾

3. GW572016(Glaxo smithkline, NC)

경구 투여가 가능한 6-thiazoly quinazoline으로 EGFR 및 erbB2의 인산화 활성을 용량 의존적으로 억제한다. 대장암을 포함한 고형암에서 시행한 1상 3상 연구에서 8명의 환자에서 안정성 병변을 보였고 4개월이상 유지되었으며 capcitabine과 병용하여 3주 cycle로 2주 투여하는 연구를 진행 중이다.¹⁷⁾

Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) signalling pathways 억제제

MAPK 경로는 EGF를 포함해서 많은 성장인자, 수용체의 downstream에 위치하므로 특히 Extracellular regulated kinases(ERK) MAPK 경로는 세포 증식에 가장 중요한 역할을 하는 인자 중에 하나이다. ERK MAPK 경로는 세포 증식에 가장 중요한 역할을 하는 인자 중에

Table 5. Factor or drug effects on growth of CRC cells through MAPK pathways

Factor or drug	Target	Effect	Cell source
Cyclo-oxygenase inhibitors	ERK	Apoptosis	COS-1, HT-29 Caco-2 Patients
	JNK		
	p38 MAPK		
Sulindac sulphone	JNK	Apoptosis	SW480 and HT29
Insulin-like growth factor 1	ERK	Apoptosis	HT29-D4
cAMP-induced apoptosis protein 2	ERK	Apoptosis	T 84
Ursodeoxycholic acid	p38 MAPK	Proliferation	AA/C1
Diallyl disulphide	ERK	Proliferation	HCT 15
N1-acetyltransferase	ERK	Proliferation	Caco-2
Muscarinic acetylcholine receptor	ERK	Proliferation	T 84
Prostaglandin E2	ERK	Proliferation	HT-29, Lovo SW1116
API	ERK	Proliferation	BE, HCT-116 LS174T
Urokinase plasminogen activator receptor	ERK	Angiogenesis, invasion	HCT116

MAPK; mitogen activated protein kinase, ERK; extracellular regulated kinases

하나이다. ERK MAPK의 과표현 및 활동 증가는 암의 증식에 중요한 역할을 함으로 좋은 치료 표적이 된다. 전 임상연구에서 MEK 억제제인 PD 184352이 암성장 억제 소견을 보여 주었고 제1상 임상연구에서 안정성이 확인되었으나 2상 임상연구에서 효과가 관찰되지 않아 연구가 종료되었다¹⁸⁾(Table 5).

결론

Molecular target therapy는 암 세포의 분자 생물학적 특성을 정확히 인지하여 보다 선택적인 항암효과를 발휘할 수 있는 중요한 치료 방법으로 기존의 항암제 치료, 혹은 방사선 치료와 병용한 경우 더욱 뚜렷한 효과가 기대되고 기존의 치료에 더 이상 반응하지 않는 불응성 암 환자에서 반응이 나타나는 것으로 보아 예

후가 불량한 환자군의 효과적인 치료법으로 사용될 가능성이 확인되었다. 그러나 치료를 극대화 하기 위해서는 어떤 특성을 지닌 환자가 더 효과적으로 표적치료에 반응할까?, 여러 약제 중 어떠한 약제가 더 효과적인가?, 이를 약제 병용은 어떠한 결과를 얻을 수 있을지에 대한 문제를 해결하기 위해 다양한 임상시험에 의하여 정확한 효능과 용법을 밝히고 어느 단계의 암 환자 치료에 사용되는 것이 가장 비용 효과면에서 도움이 되는지를 밝히는 연구 결과가 기대된다.

참고문헌

1. Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: an anticancer therapy. Clin Cancer Res 2000; 6:747-53.
2. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al.

- Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res* 1999; 5:909-16.
3. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, et al: Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002; 8:994-1003.
 4. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-C225 (ErbixTM) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21 (A504).
 5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22(A 1012).
 6. Meropol NJ, Berlin J, Hecht JR, et al. Multicenter study of ABX-EGF monotherapy in patents with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22(A256).
 7. Taberero J, Rojo F, Jimenez E, et al. A phase I PK and serial tumor and skin pharmacodynamic (PD) study of weekly (qlw), every 2-(q2w) or every 3-week (q3w) 1-hour (h) infusion EMD72000, an humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, in patients with advanced tumors. *proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22(A192).
 8. Ragnhammar P, Fagerberg J, Frodin JE, et al. Effect of mono-clonal antibody 17-IA and GM-CSF in patients with advanced colorectal carcinoma. Long-lasting, complete remissions can be induced. *Int J Cancer* 1993; 53:751-58.
 9. Saleh MN, Lobuglio AF, Wheeler RH, et al. A phase II trial of murine monoclonal antibody 17-IA and interferon-gamma: clinical and immunological data. *Cancer Immunol Immunother* 1990; 32:185-90.
 10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab (amonoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC); results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL(irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as fist-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol Oncol* 2003, 22(A3646).
 11. Benson AB, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab (anti-CEGF) plus FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer (advCRC): an interim toxicity analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22(A975).
 12. Steward WP, Thomas A, Morgan B, et al. Expanded phase I/II study of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK), a novel, oral angiogenesis inhibitor in combination with FOLFOX-4 as fist-line tratment for patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 22(A3556).
 13. Schleucher N, Trabach T, /junker U, et al. Phase I/II study of PTK787/ZK), a novel, oral angiogenesis inhibitor in combination with FOLEIRI as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 22(A3558).
 14. Braun AH, Disch O, Hilger R-A, et al. Preclinical evaluation of the combination of epidemal growth factor ingibitor ZD 1839 (Iressa) and irinotecan (SN-38) in human colon cancer cells. *Proc Am Soc Clin Onco*

- 2002, 121(A329).
15. Goss GD, Stewart DJ, Hirte H, et al. Initial results of part 2 of a phase I/II pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and biological activity study of ZD1839(Iressa): NCIC CTGIND 122 Proc Am Soc Clin Oncol 2002, 21(A59).
 16. Hanauske AR, Diaz-Rubio E, Cassidy J, et al. Erlotinib HCL in combination with FOLFOX4 in patients with solid tumors, Proc Am Soc Clin Oncol 2004, 22(A789).
 17. De Bono JS, Schwartz G, Monroe P, et al. Phase I and pharmacokinetic (PK) study of oral GW572016, a potent reversible dual inhibitor of both erbB1 and erbB2 tyrosine kinase (TK), administered in combination with capecitabine. Proc Am Soc Clin Oncol 2003, 22(A225).
 18. Sebolt-Leopold JS, Dudley DT, Herrera R, et al. Blockade of the MAP kinase pathway suppresses growth of colon tumors in vivo. Nat Med 1999;5:810-16.
-