

전이성 대장암에서 표적치료와 면역치료

고신대학교 의과대학 내과학교실, 소화기내과

김재현, 박선자

Emerging Treatment in Metastatic Colorectal Cancer

Jae Hyun Kim, Seun Ja Park

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

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cause of cancer-related death in the world. Although the long-term outcome of patients with metastatic CRC is still poor, target therapy including anti EGFR agents and anti VEGF agents and immunotherapy including anti PD-1 antibody and anti CTLA-4 antibody have shown clinical benefits in the treatment of patient with metastatic CRC. In the future, the personalized treatment strategy based on the clinical characteristics and biologic features of patients with metastatic CRC will be necessary. In this review, we summarized the mechanisms and clinical evidences of target therapy and immunotherapy, and the guideline of clinical practice in patients with metastatic CRC.

Key Words: Colorectal cancer, Target therapy, Immunotherapy

서론

WHO (World Health Organization)의 자료에 따르면, 2018년 현재 우리나라의 대장암 발병률은 전세계에서 가장 높다(45명/10만명당).¹ 이처럼 우리나라에서 대장암 발병률이 증가하는 이유로는 서구화된 식습관과 인구 고령화에 따른 고령층 인구의 증가, 대장내시경 검사 건수의 증가 등이 원인으로 고려된다. 2015년에 발표된 국가암정보센터의 자료에 따르면 국내에서 대장암의 발병률은 증가 추세에 있으며 (1999년-21.2명/10만명, 2013년-35.2명/10만명), 전체 암중 위암에 이어 두번째로 많이 발생한다.² 대장암은 다른 장기에 발생하는 암에 비해 비교적 예후가 좋은 편이나 진단 당시에 대략 25%에서 전이가 확인되며, 40-50%에서는 결국 전이성

병변이 나타나는 것으로 알려져 있다.³ 최근 들어 새로운 대장암 치료제가 많이 개발되고 있지만 전이성 대장암 환자의 평균 생존 기간은 아직까지 30개월을 넘지 못하고 있다.⁴

전이성 대장암 환자의 치료에는 주로 항암화학요법이 사용된다. 1962년에 thymidylate synthase 억제제인 5-fluorouracil (5-FU)을 포함한 치료가 처음으로 시도된 이래로,⁵ 1984년에는 5-FU와 leucovorin (LV)의 병합 요법이 도입되었다.⁶ LV은 암세포 내에서 5-FU와 thymidylate synthase의 결합을 안정시켜 5-FU의 효과를 강화시킨다. 1990년대에는 oxaliplatin과 irinotecan이 개발되어 5-FU/LV과의 병합 치료가 도입되었고,^{7,8} 이후 FOLFOX (oxaliplatin+5-FU/LV)와 FOLFIRI (irinotecan +5-FU/LV) 요법은 전이성 대장암 환자의 반응률(response rate)과 생존율(survival rate)을 향상시키는데 크게 기여하였다.^{9,10} 2000년대 중반에는 endothelial growth factor (VEGF) 또는 epidermal growth factor receptor (EGFR)을 표적으로 하는 표적치료제(target therapy)가 개발되었고, 표적치료제 치료를 받은 전이성 대장암 환자의 생존율이 10개월 이상 향상되었다.^{11,12} 현재 임상에서 사용 중인 표적치료제는 VEGF를 표적으로 하는 bevacizumab, aflibercept, regorafenib, ramucirumab와 EGFR을 표적으로 하는 cetuximab, panitumumab

Received: Jun. 26, 2018, Accepted: Dec. 16, 2018
Corresponding author: **Seun Ja Park**, MD
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Kosin University College of Medicine, 262, Gamcheon-ro,
Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-5061, Fax: +82-51-990-5055
E-mail: parksj6406@daum.net

이 있다. 최근에는 T-cell의 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)를 표적으로 하는 ipilimumab과 PD-1 (programmed cell death protein 1)을 표적으로 하는 pembrolizumab, nivolumab과 같은 면역치료제가 특히 MSI-H (microsatellite instability-high)와 MMR-d (mismatch repair-deficient)인 전이성 대장암 환자에게 효과적인 것으로 알려지고 있다.^{13,14}

본 고에서는 전이성 대장암에서 최근 각광받고 있는 표적치료제와 면역치료제에 대해 알아보려고 한다.

본 론

1. 표적치료제

1) EGFR 억제제

EGFR은 세포막당단백질 수용체로 EGFR의 세포 외 영역에 신호전달물질이 결합하게 되면, 세포 내 tyrosine kinase 영역이 인산화(phosphorylation)되고,² RAS/RAF/MAPK, STAT, PI3K/AKT와 같은 신호전달체계가 활성화된다. 이러한 신호전달체계의 활성화는 암세포의 증식과 새로운 혈관의 생성, 전이 과정에 중요한 역할을 하게 된다.¹⁶ EGFR은 대장암의 49-82%에서 발현이 증가된 상태로 관찰된다.¹⁷ Cetuximab은 EGFR의 세포 외 영역을 표적으로 하는 키메라 단클론항체(chimeric monoclonal antibody)이며, Cetuximab이 EGFR에 결합하게 되면 EGFR의 세포 외 영역에 신호전달물질이 결합하지 못하고, 이로 인해 세포 내 신호전달체계가 중단되어 암세포의 증식이 억제되게 된다.¹⁸ Panitumumab은 완전인체형 단클론항체(fully humanized monoclonal antibody)이며, 작용 기전은 cetuximab와 유사하다.¹⁹ EGFR 억제제와 FOLFIRI 또는 FOLFOX의 병합 요법은 RAS 정상(K-RAS, N-RAS 모두 정상)인 전이성 대장암 환자의 효과적인 치료 방법으로 인정받고 있다.

2) VEGF 억제제

VEGF는 악성 종양에서 혈관 생성(angiogenesis) 과정을 조절하는 중요한 인자이다.²⁰ VEGF family에는 5종류(VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, and placental growth factor)가 있으며, 이러한 VEGF가 세포 표면에 발현되는 VEGF receptor (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3)에 결합하면 혈관 생성 과정이 시작된다.²¹ Bevacizumab은 VEGF-A에 선택적으로 작용하는 재조합 인체형 단클론항체(recombinant hu-

manized monoclonal antibody)로, Bevacizumab이 VEGF-A에 결합하면 VEGF-A가 VEGFR-2에 결합하지 못하게 된다.²² Aflibercept는 인체형 재조합 융합 단백질(humanized recombinant fusion protein)으로 VEGF-A, VEGF-B, placental growth factor에 결합하여 혈관 생성 과정을 방해한다.²³ Ramucirumab은 인체 단클론항체(human monoclonal antibody)로 VEGFR-2의 세포외 영역을 표적으로 하는 치료제이다.²⁴ 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.²⁵ Bevacizumab과 FOLFIRI, FOLFOX, 또는 capecitabine 기반 약물의 병합 요법은 전이성 대장암 환자의 효과적인 치료 방법으로 인정받고 있다. Aflibercept 또는 ramucirumab과 FOLFIRI와의 병합 치료는 oxaliplatin 기반의 병합 치료에 반응이 없는 전이성 대장암 환자에게 효과를 기대할 수 있는 치료 방법이고, regorafenib은 기존의 약물 치료에 반응이 없었던 전이성 대장암 환자들에게 시도해 볼 수 있는 치료 방법이다.

3) EGFR 억제제와 VEGF 억제제 이외의 치료제

TAS-102는 thymidine 기반의 핵산 유사체인 trifluridine과 thymidine phosphorylase 억제제인 tipiracil의 복합 제제이다.²⁶ Vemurafenib은 V600E mutated BRAF inhibitor이며, BRAF/MEK/ERK pathway의 BRAF/MEK 단계를 억제하게 된다.²⁷ 하지만 vemurafenib을 단독으로 사용하게 되면, EGFR signaling이 오히려 재활성화되거나 PI3K/Akt pathway가 활성화되어 그 효과가 제한될 수 있다.

2. 면역치료제

1) PD-1 and CTLA-4

PD-1은 활성화된 T세포의 표면에 있는 단백질 수용체이다. 암세포의 표면에 있는 단백질인 PD-L1 (programmed death ligand 1), PD-L2가 T세포의 표면에 있는 PD-1과 결합하게 되면, T세포가 암세포를 파괴해야 하는 대상으로 인지하지 못하게 된다. 즉, PD-1과 PD-L1, PD-L2의 결합은 T세포의 활성화를 억제시킨다. Anti PD-1 antibody는 T세포의 PD-1 수용체에 결합하여 암세포의 PD-L1, PD-L2가 T세포의 PD-1과 결합하지 못하게 하고, T세포를 활성화시켜 암세포를 파괴하도록 만든다.²⁸

CTLA-4 또한 활성화된 T세포의 표면에 있는 단백질 수용체

이다. 항원전시세포(Antigen presenting cell)에서 발현되는 항원이 MHC (major histocompatibility complex)를 통해 전 시되면 T세포 수용체와 결합하게 되고, 또한 항원전시세포의 표면에 존재하는 B7-1 (CD80)과 B7-2 (CD82)가 T세포 표면에 존재하는 막단백질인 CD28과 결합하게 되어 공동자극인자로 작용하게 되어 T세포를 활성화시킬 수 있게 된다. CTLA-4의 발현은 이러한 공동자극인자에 의해 T세포가 활성화된 이후에 나타나며, CTLA-4는 CD28과 경쟁적으로 작용(CD28을 대신하여 B7-1/B7-2에 결합함)하여 T세포의 활성화를 억제시킨다. Anti CTLA-4 antibody는 T세포의 CTLA-4 수용체에 결합하여 CTLA-4가 CD28과 경쟁적으로 작용하지 못하게 하고, T세포를 활성화 상태로 유지할 수 있게 하여 암세포를 파괴하도록 만든다.^{29,30}

2) Anti PD-L1 antibody and Anti CTLA-4 antibody

2011년, Anti CTLA-4 antibody인 ipilimumab이 전이성 흑색종의 치료에 미국 식품의약품안전처(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 처음으로 받았고, 2014년에는 anti PD-1 antibody인 nivolumab과 pembrolizumab 또한 전이성 흑색종의 치료에 승인을 받게 되었다. 2017년에 이르러서는 절제 불가능하거나 전이성 종양이 MSI-H 또는 MMR-d와 같은 유전적 이상 소견을 보이다면 종양의 종류에 상관없이 면역치료제를 사용 가능하도록 승인을 받게 되었다. 이러한 면역치료제는 T세포를 활성화시켜 암세포를 공격하는 기전으로, 활성화된 T세포가 정상세포 또한 공격할 수 있으므로, 이로 인해 자가면역 질환 등의 부작용이 발생할 수 있다.

타 장기에 발생한 종양과 달리, 대장암에서 anti PD-1 antibody, anti CTLA-4 antibody의 효과에 대한 근거는 아직 미비한 실정이다. MSI-H이거나 MMR-d인 경우에 한하여 pembrolizumab과 nivolumab의 치료 효과를 기대할 수 있으나, 좀 더 많은 데이터의 확보가 필요하다. KEYNOTE (KN)-142 trial에서는 61명의 MSI-H/MMR-d인 전이성 대장암 환자를 대상으로 pembrolizumab의 효과를 분석하였고, 12개월째 전체생존율 72%, 무병생존율 34%, 반응률 28%를 나타내었다.³¹ Check-Mate (CM)-142 trial에서는 74명의 MSI-H/MMR-d인 전이성 대장암 환자를 대상으로 nivolumab의 효과를 분석하였고, 12개월째 전체생존율 73%, 무병생존율 50%, 반응률 31%를 나타내었다.¹⁴ 또한 이 연구에서는 nivolumab과 ipilimumab의 병합 요법에 대해서도 분석하였는데, 12개월째 전체생존율 85%, 무병생존율 71%, 반응률 55%를

나타내었다.³² 최근 10명의 MSI-H/MMR-d인 전이성 대장암 환자를 대상으로 한 예비연구에서 atezolizumab과 bevacizumab의 병합 요법이 효과적이었다고 보고하였고,³³ 현재 면역치료제와 표적치료제의 병합 요법에 대한 다수의 임상 연구가 진행 중에 있다. KN-016 trial과 CM-142 trial에서 MMR-proficient/MSS인 전이성 대장암 환자에 대해서도 pembrolizumab과 nivolumab/ipilimumab의 치료 효과에 대해서 분석하였으나, 효과가 없었다. MMR-proficient/MSS인 전이성 대장암 환자 23명을 대상으로 cobimetinib과 atezolizumab의 병합 요법에 대해 분석한 연구에서는 17%의 반응률을 보였다.³⁴

3. 현재 사용 가능한 항암요법

현재 NCCN 가이드라인에서는 전이성 대장암 환자의 1차 치료로 Bevacizumab과 FOLFIRI, FOLFOX, 또는 CAPEOX의 병합 치료를 권장하고 있고, K-RAS와 N-RAS 돌연변이가 없으면서 좌측 대장암인 경우 Cetuximab 또는 Panitumumab과 FOLFIRI 또는 FOLFOX의 병합 치료를 권장하고 있다.³⁵

1차 치료가 실패하였다면, 2차 치료로 다음과 같은 약제를 사용해 볼 수 있다. 1차 치료로 Oxaliplatin을 포함한 치료를 한 경우에는, FOLFIRI+Bevacizumab (or Afibercept or Ramucirumab)의 병합 치료를 시도해 볼 수 있고, RAS 유전자가 정상이면서 BRAF V600E mutation이 있는 경우에는 Irinotecan+Cetuximab or Panitumumab+Vemurafenib의 병합 치료를 시도해 볼 수 있다. 또한, MSI-H인 경우에는 Nivolumab이나 Pembrolizumab과 같은 면역치료제를 사용해 볼 수 있다. 1차 치료로 Irinotecan을 포함한 치료를 한 경우에는, FOLFOX+Bevacizumab의 병합 치료를 시도할 수 있고, RAS 정상이면서 BRAF V600E mutation이 있는 경우에는 Irinotecan+Cetuximab or Panitumumab+Vemurafenib의 병합 치료를 시도해 볼 수 있다. 또한, MSI-H인 경우에는 Nivolumab이나 Pembrolizumab과 같은 면역치료제를 사용해 볼 수 있다.

2차 치료에도 실패한 경우에는, Irinotecan+Cetuximab or Panitumumab의 병합 치료 또는, Regorafenib이나 TAS-102 (Trifluridine와 Tipiracil) 치료를 고려할 수 있고, MSI-H인 경우에는 Nivolumab이나 Pembrolizumab과 같은 면역치료제를 사용해 볼 수 있다.

현재, 우리나라 건강보험 심사평가원에서 인정하는 요양급여 적용기준에 따르면, 1차 치료로는 FOLFIRI or FOLFOX+Bevacizumab와 FOLFIRI or FOLFOX+Cetuximab (EGFR 양성이면서 RAS 정상인 경우)를 사용할 수 있고, 2차 치료로는 FOLFIRI or FOLFOX+Bevacizumab 또는 FOLFIRI+

Aflibercept (oxaliplatin을 포함하는 화학요법에 저항성이거나 이후 진행된 전이성인 경우)를 사용할 수 있다. 또한 3차 약제로는 irinotecan 단독 요법 또는 irinotecan+cetuximab (100/100)을 사용할 수 있다.

결론

우리나라가 전세계에서 대장암 발병률 1위를 기록하게 되면서 대장암에 대한 전국민적인 관심이 높아지고 있다. 하지만 대장암은 조기에 발견하지 못하면 발견 당시 이미 전이가 발생한 경우가 25%에 이른다. 이러한 전이성 대장암 환자의 치료에, EGFR 억제제와 VEGF 억제제와 같은 표적치료제가 개발되면서 전이성 대장암 환자의 전체 생존율과 무병 생존율이 향상되었다. 그러나 표적치료제에도 결국에는 내성이 발생할 수 있고, 이러한 내성을 억제하려는 노력과 동시에 또 다른 새로운 치료제의 개발이 중요한 이슈가 되고 있다. 최근 여러가지 종양 치료에 있어 면역치료제가 효과적인 치료법으로 제시되고 있는데, 좀 더 많은 연구가 필요하겠지만 추후에는 면역치료제가 대장암 치료의 주요한 옵션으로 자리잡을 수 있을 것으로 기대된다. 최근 들어 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing)과 인공지능이 의료에 도입되면서 대장암의 분자생물학적 특성에 대한 광범위한 데이터 확보와 분석이 가능하게 되었고, 앞으로는 개별 환자의 임상적 특성과 분자생물학적 특성을 분석하여 그 결과에 맞게 표적치료제와 면역치료제 등을 선택하는 환자 맞춤형 치료 전략(precision medicine strategy)이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- World Health Organization, Cancer Today, 2018
- 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.
- 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.
- Loupakis 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.
- Sharp GS, Benefiel WW. 5-Fluorouracil in the treatment of inoperable carcinoma of the colon and rectum. *Cancer Chemother Rep* 1962;20:97-101.
- 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.
- Levi 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang 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.
- Aguiar PN, Jr., Tadokoro H, Forones NM, de Mello RA. MMR deficiency may lead to a high immunogenicity and then an improvement in anti-PD-1 efficacy for metastatic colorectal cancer. *Immunotherapy* 2015;7:1133-1134.
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-137.
- Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33:369-385.
- Porebska I, Harlozinska 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.
- Recondo G, Jr., Diaz-Canton 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.
- 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.

20. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-736.
28. Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011;350:17-37.
29. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1:405-413.
30. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CtlA-4. *Science* 1995;270:985-988.
31. Diaz LA, Marabelle A, Delord J-P, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. ASCO abstract 2017.
32. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-779.
33. Hochster HS, Bendell JC, Cleary JM, et al. Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI)-high metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO abstract 2017.
34. Bendell JC, Kim TW, Goh BC, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC). ASCO abstract 2016.
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer ver 2.2018.