

ЦЕТУКСИМАБ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА:

ИСТОРИЯ ВОПРОСА И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящее время продолжается поиск наиболее оптимальных режимов лекарственной терапии метастатического колоректального рака (мКРР), в результате использования которых предполагаются увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ); улучшение качества жизни пациентов. Благодаря значительному прогрессу в химиотерапии (ХТ) и хирургическом лечении мКРР, использованию мультидисциплинарного подхода алгоритмы лечения больных изменились. Увеличение продолжительности жизни пациентов наблюдается при использовании всех трех наиболее активных при данном заболевании химиопрепаратов: оксалиплатина (Оха), иринотекана (Ири), фторпиримидинов. Включение таргетного препарата цетуксимаба в современные режимы лечения мКРР привело к статистически достоверному увеличению частоты объективных ответов (ЧОО), медианы ВБП и ОВ. В статье приводятся результаты наиболее значимых клинических исследований, посвященных изучению эффективности анти-EGFR препарата цетуксимаба в комбинации со стандартными режимами ХТ в I и II линиях лекарственного лечения мКРР, а также представлено клиническое наблюдение успешного использования цетуксимаба в терапии мКРР.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак (мКРР), таргетная терапия, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), моноклональное антитело (МКА), цетуксимаб, химиотерапия (ХТ), иринотекан, оксалиплатин, фторпиримидины.

A.D. DARENSKAYA, N.V. DOBROVA, B.M. MEDVEDEVA

Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

CETUXIMAB IN TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER: BACKGROUND AND CLINICAL OBSERVATION

Today, the researchers continue the search for the most optimal regimens of drug therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) which are supposed to increase progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), improve patient quality of life. Due to significant progress in chemotherapy (CT) and surgical treatment of mCRC, and the multidisciplinary approach, the treatment algorithms have changed. The increase in life expectancy of patients is observed when all three of the most active chemotherapy drugs in this disease: oxaliplatin (Oxa), irinotecan (Iri), fluoropyrimidines are administered. The inclusion of the targeted drug cetuximab in modern mCRC treatment regimens led to a statistically significant increase in the objective response rate (ORR), median PFS and OS. The article presents the results of the most significant clinical studies of the efficacy of the anti-EGFR drug cetuximab in combination with standard CT regimens for the first- and second-line treatment of mCRC, and describes a clinical case of the successful use of cetuximab in mCRC therapy.

Keywords: metastatic colorectal cancer (mCRC), targeted therapy, epidermal growth factor receptor (EGFR), monoclonal antibody (MAB), cetuximab, chemotherapy (CT), irinotecan, oxaliplatin, fluoropyrimidines.

Одним из ключевых этапов улучшения результатов лечения метастатического колоректального рака (мКРР) было внедрение в клиническую практику (по мере развития представления о молекулярных нарушениях при мКРР) препаратов так называемой таргетной терапии (target – мишень), т.е. терапии направленного действия, основным принципом которой является избирательное воздействие на строго определенные, патогенетически обоснованные молекулярные мишени, присущие только опухолевым клеткам (ферменты, рецепторы, сигнальные пути).

Одним из препаратов данной группы является цетуксимаб – химерное моноклональное антитело (МКА) класса G (IgG1), обладающее высокой специфичностью и примерно в 10 раз большей аффинностью к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), чем его естественные лиганды: трансформирующий фактор роста (TGF-α) и эпителиальный

фактор роста (EGF). Конкурентное связывание цетуксимаба с экстрацеллюлярным доменом EGFR опухолевых клеток предотвращает лиганд-индуцированное фосфорилирование внутриклеточного тирозинкиназного домена и последующую активацию внутриклеточных путей передачи сигнала [1]. Прекращается подача сигнала к ядру клетки, и, соответственно, происходят подавление клеточной пролиферации, ингибирование индуцированного опухолью неоангиогенеза, угнетение миграции, инвазии опухолевых клеток и метастазирования с одновременным потенцированием апоптоза и повышением чувствительности клеток к химиотерапии (ХТ) [2]. Более того, связывание цетуксимаба с EGFR приводит к димеризации рецептора с последующим эндоцитозом и внутриклеточной деградацией антитело-рецепторного комплекса. За счет этого механизма происходит снижение плотности EGFR на поверхности клетки. Цетуксимаб как МКА класса IgG1 также может активиро-

вать иммунную систему и запускать внутренние механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). В результате иммунная система начинает распознавать и уничтожать раковые клетки, экспрессирующие EGFR [3–5]. Каскад реакций, вызываемый воздействием на EGFR, связан с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и ангиогенезом через фосфатидилинозитол-3-киназу, протеин-серин/треонинкиназу и mTOR. Следовательно, один из важнейших противоопухолевых эффектов цетуксимаба заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками и последующего неоангиогенеза в опухоли [6–8], а также стимуляции выработки собственных Т-киллеров, которые вызывают лизис опухолевой клетки.

Изначально применение цетуксимаба у больных мКРП было одобрено в сочетании с иринотеканом (Iri) при сформировавшейся устойчивости к последнему. Поводом для этого послужило европейское многоцентровое исследование BOND, в котором сравнивалась эффективность комбинации цетуксимаб + Iri и монотерапии цетуксимабом. В исследование были включены 329 пациентов, рандомизированных в вышеуказанные группы в соотношении 2:1. Полный эффект не был достигнут ни в одной из групп, частичный эффект наблюдался в 22,9% случаев в 1-й группе против 10,8% – в группе монотерапии цетуксимабом. Медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составили для группы цетуксимаб + Iri 4,1 и 8,6 мес., 1,5 и 6,9 мес. – для группы цетуксимаб в монорежиме соответственно [9].

В многоцентровом исследовании III фазы EPIC изучалась эффективность комбинации цетуксимаба с Iri против Iri в монорежиме у больных мКРП с гиперэкспрессией EGFR, получавших фторпиримидины или оксалиплатин (Оха) в I линии ХТ. Исследование не показало достоверно значимого увеличения медианы ОВ в группе комбинированного лечения (10,7 против 10,0 мес.), что, по всей вероятности, объясняется тем, что около половины больных из контрольной группы (46,9%) после прогрессирования получали цетуксимаб. В то же время комбинация Iri + цетуксимаб показала достоверно значимое увеличение медианы ВБП (4,0 против 2,6 мес.) и значительно большую частоту общих ответов (16,4% против 4,2%) [10].

В исследовании II фазы у больных с диссеминированным колоректальным раком (КРП) изучалась эффективность комбинации цетуксимаб + Iri + S-1 (пероральный фторпиримидин) во II линии лечения. Всем пациентам Iri назначался внутривенно (в/в) каждые 2 нед. в дозе 100 мг/м²; S-1 – перорально 80–120 мг/сут в течение 2 нед., с последующим 2-недельным перерывом (режим IRIS). Цетуксимаб вводился еженедельно 34 больным (400 мг/м² – 1 введение, далее 250 мг/м²) и каждые 2 нед. – 23 больным (500 мг/м²). Комбинация цетуксимаб + IRIS показала свою высокую эффективность в обеих группах. Объективный эффект достиг 34,4% в группе с еженедельным введением цетуксимаба и 31,8% – в группе с введением цетуксимаба каждые 2 нед. Медиана ВБП составила 4,2 мес. (95% доверительный интервал (95% ДИ) 3,5–4,9) и 6,1 мес. (95% ДИ 4,1–8,1) соответственно (ОР 0,752, 95% ДИ 0,413–1,372, $p = 0,350$). Негематологическая токсичность ≥ 3 ст. встречалась досто-

верно чаще в группе введения цетуксимаба каждые 2 нед. (диарея – 23,5% против 52,2%, $p = 0,005$; стоматит – 2,9% против 30,4%, $p = 0,046$). Таким образом, в сочетании с химиотерапией IRIS рекомендован еженедельный режим введения цетуксимаба [11].

К настоящему времени известны многочисленные исследования, доказывающие эффективность цетуксимаба не только во II линии, но и в I линии терапии мКРП.

Представляют интерес результаты II фазы исследования XT FOLFOX-4 в сочетании с цетуксимабом в I линии лечения пациентов мКРП с гиперэкспрессией EGFR. В исследование включены 62 пациента с неоперабельным мКРП, без предшествующего лечения, у 52 из них доказана гиперэкспрессия EGFR. Пациенты получили: цетуксимаб в стандартном режиме (1 доза – нагрузочная (400 мг/м²), 120-минутная инфузия, начиная со 2-го введения – по 250 мг/м², 60-минутная инфузия, 1 раз в неделю) в сочетании с FOLFOX-4 (Оха 85 мг/м² + лейковорин (LV) 200 мг/м², 2-часовая инфузия + 5-фторурацил (5-FU) 400 мг/м² в/в струйно, затем 600 мг/м² в виде 22-часовой инфузии в 1-й и 2-й дни. Цикл – каждые 2 нед.). Оценены 43 случая. Общий эффект составил 72%, в т. ч. 4 (9%) полных и 27 (63%) частичных эффектов. У 10 (23%) пациентов отмечена стабилизация болезни (СБ). ВБП составила 10,2 мес. Десяти больным удалось выполнить оперативные вмешательства в объеме радикальной резекции метастазов. Побочные эффекты III–IV ст.: кожная сыпь – 30,2% случаев, диарея – 25,6%, нейротоксичность – 25,6%, нейтропения – 20,9%, стоматит/мукозит – 16,3% [12].

В исследовании ACROBAT [13] изучали эффективность цетуксимаба (Эрбитукса) в стандартном режиме в комбинации с FOLFOX-4 у пациентов с гиперэкспрессией EGFR и не получавших ранее ХТ. Общая эффективность комбинации FOLFOX-4 с цетуксимабом, оцененная у 42 пациентов, составила 81% при 5% полных регрессий (ПР). СБ наблюдали в 17% случаев, прогрессирование заболевания (ПЗ) – только у 2% больных. Контроль роста опухоли составил 98%, медиана ВБП – 12,3 мес. У 7 из 9 пациентов с изначально неоперабельными метастатическими очагами в печени после проведенного лечения удалось выполнить радикальную резекцию метастазов в печени.

Еще одно исследование по изучению цетуксимаба в комбинации с Оха-содержащей ХТ проведено у 41 пациента КРП [14]. Изучался режим еженедельного введения цетуксимаба с еженедельной схемой FULFOX (Оха 50 мг/м² + 5-FU 1500/2000 мг/м², 24-часовая инфузия + LV 500 мг/м²). Объективный ответ наблюдали у 54% пациентов.

В качестве примера эффективности цетуксимаба также могут быть представлены результаты исследования II фазы, где в I линии терапии сравнили режим XELOX и аналогичную схему с включением цетуксимаба в стандартном режиме. У 67 оцененных больных включение цетуксимаба в терапию увеличило частоту объективного ответа (ЧОО) с 33 до 53%. Побочные эффекты III–IV ст. встречались одинаково часто, за исключением кожной токсичности, характерной для цетуксимаба (6 vs 0%) [15].

По результатам других исследований эффективность цетуксимаба с комбинациями на основе Оха (режимы

FOLFOX, FUFOX, XELOX) в I линии терапии мКРП составила 57–72%, с контролем роста опухоли 77–95% и медианой ВБП 8,1–12,3 мес. Особого внимания заслуживает медиана ОВ, которая достигла в одном из исследований 30 мес. [16].

При попытке комбинировать цетуксимаб с режимом FLOX (Оха/струйный 5-FU/LV) получены негативные результаты. Добавление цетуксимаба к этой комбинации не улучшило результаты I линии терапии, медианы ОВ и ВБП численно были даже выше в группе только ХТ. С точки зрения авторов, возможным объяснением является неблагоприятное взаимодействие цетуксимаба именно со струйным введением 5-FU [17].

Наиболее крупным рандомизированным исследованием III фазы по определению роли цетуксимаба в I линии противоопухолевой терапии мКРП является исследование CRYSTAL [18, 19]. Оно посвящено изучению эффективности комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI (Iri 180 мг/м², день 1; LV 400 мг/м² (при L-форме 200 мг/м², день 1; 5-FU 400 мг/м² в/в струйно, день 1 с последующей инфузией 2400 мг/м², в/в, в течение 46 ч, цикл – каждые 2 нед.) (группа А) (n = 599) в сравнении с эффективностью режима FOLFIRI (группа В) (n = 599) в I линии лечения мКРП с гиперэкспрессией EGFR. Были рандомизированы 1217 больных (608 – в группу с цетуксимабом (группа А) и 609 больных – в группу без цетуксимаба (группа В), оценка эффективности произведена у 1198, токсичности – у 1202 пациентов. Главным параметром оценки являлась ВБП, оценивали также ЧОО, частоту контроля роста опухоли, ОВ, качество жизни больных, профиль токсичности. Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFIRI достоверно повысила непосредственную эффективность лечения с 38,7 до 46,9% (p = 0,004) и медиану ВБП (с 8,0 до 8,9 мес.) (p = 0,048), снизив риск прогрессирования опухолевого процесса на 15% (HR = 0,851), следствием чего явилось увеличение одногодичной выживаемости (с 23 до 34%). Достоверных различий в ОВ не наблюдалось (19,9 vs 18,6 мес. для групп А и В соответственно, p = 0,30). Эффективность режима FOLFIRI + цетуксимаб оказалась выше у больных с изолированным метастатическим поражением печени (57,4 vs 43,3%), что привело к достоверному повышению частоты радикальных резекций у данной подгруппы (9,8 vs 4,5%, p = 0,027) и увеличению медианы ВБП (11,4 vs 9,2 мес., p = 0,023). Переносимость комбинации FOLFIRI + цетуксимаб была удовлетворительной. При сравнении выраженной токсичности (III–IV ст.) в группе А (FOLFIRI + цетуксимаб) отмечен более высокий процент нейтропений – 26,7% (в сравнении с 23,3% – в группе В (FOLFIRI)), кожной токсичности – 18,7% (в сравнении с 0,2% – в группе В, p < 0,001) и диареи – 15,2% случаев (в сравнении с 10,5% в группе В). В группе больных, получавших FOLFIRI + цетуксимаб, отмечались также инфузионные реакции (2,3%), которых не было в группе FOLFIRI (0%) (p < 0,001).

Крупное рандомизированное исследование III фазы OPUS (n = 337) посвящено изучению эффективности цетуксимаба в комбинации с другим стандартным режимом I линии ХТ – режимом FOLFOX4 в сравнении с только ХТ FOLFOX4 в I линии лечения мКРП с экспрессией

EGFR [20]. Главная цель исследования – сравнение непосредственной эффективности данных режимов. Оценивались также: продолжительность ответа, возможность контроля опухолевого процесса, ВБП, ОВ, частота последующих радикальных резекций печени, безопасность. Выбор лечения осуществлялся путем рандомизации, после которой больным 1-й лечебной группы (n = 169) проводили лечение цетуксимабом (в стандартном еженедельном режиме) в комбинации с режимом FOLFOX4, пациентам 2-й группы (группа контроля) (n = 168) – в режиме FOLFOX4. Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFOX4 повышала ЧОО (45,6% vs 35,7%), хотя статистической достоверности в различии не получено (p = 0,064). Не получено также различий между медианами ВБП в обеих группах (7,2 мес.). Продemonстрирован более значимый контроль роста опухоли (85,2% vs 81,0%). Отмечены 80% увеличение количества резекций (с 3,6% до 6,5%) и увеличение частоты радикальных хирургических вмешательств (с 2,4% до 4,7%) на фоне комбинированного режима. У пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 0–1 и изолированным метастатическим поражением печени получены еще более высокие результаты: ответ на терапию с добавлением цетуксимаба наблюдали у 49,0% vs 36,8% (в группе стандартной терапии) (p = 0,032) и у 54,0% vs 36% больных (p = 0,094) соответственно. Добавление цетуксимаба к режиму FOLFOX4 не сопровождалось повышением токсичности III–IV ст., за исключением характерных для цетуксимаба кожных (в виде сыпи) (14,1% vs 0%) и инфузионных (4,1% vs 1,8%) реакций. Не зарегистрировано ни одного летального исхода, связанного с цетуксимабом.

Изучение эффективности цетуксимаба в I линии лечения мКРП было начато до получения данных о предикторном значении статуса гена KRAS. Показанием для назначения препарата в то время являлось наличие гиперэкспрессии EGFR, определяемое иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Анализ результатов исследований в зависимости от типа («дикий» или «мутированный») гена KRAS проведен ретроспективно. На конгрессе ASCO GI в 2010 г. представлены данные метаанализа по сравнению эффективности комбинации цетуксимаба + ХТ с ХТ в I линии лечения мКРП при «диком» типе KRAS, а также в соответствии со статусом гена BRAF. Метаанализ проведен на основе суммарных индивидуальных данных больных, участвовавших в двух исследованиях: CRYSTAL и OPUS. Результаты анализа показали, что по сравнению с одной ХТ включение цетуксимаба в I линию лечения мКРП при отсутствии мутации KRAS снижает риск прогрессирования болезни на 34%, риск смерти – на 19% (статистически значимые отличия), более чем в 2 раза повышает ЧОО и достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов. Таким образом, ретроспективный анализ результатов исследований CRYSTAL и OPUS в зависимости от типа KRAS показал значение последнего как предиктора чувствительности/рефрактерности к цетуксимабу в I линии лечения мКРП. Это было подтверждено и в других клинических исследованиях [21–23]. Подтверждено также негативное прогностическое значе-

ние мутации гена BRAF (у 10% больных с «диким» типом KRAS) для I линии лечения KPP. При этом мутация генов KRAS и BRAF не встречается одновременно.

До 2013 г. перед назначением цетуксимаба в обязательном порядке проводилось определение мутационного статуса опухоли, которое заключалось в исследовании 2 экзона гена KRAS. Именно отсутствие мутации во 2 экзоне (12 и 13 кодоны) обозначалось как KRASwt и позволяло надеяться на выигрыш от анти-EGFR MKA [22–24]. В связи с тем, что ответ на лечение при наличии «дикого» типа гена KRAS оставался недостаточным (около 40%), был продолжен поиск дополнительных маркеров эффективности терапии MKA к EGFR. В 2013 г. применение технологии секвенирования нового поколения позволило выявить, что кроме мутаций во 2 экзоне есть еще целый ряд мутаций, коррелирующих с неэффективностью анти-EGFR-терапии (так называемые «редкие» мутации в экзонах 3 и 4 гена KRAS, а также мутации в гене NRAS). Отсутствие всех определяемых новым методом мутаций (и KRAS, и NRAS) стали обозначать как RASwt («дикий» тип всех генов семейства RAS).

Известно, что мутации гена NRAS (2–2,5% случаев KPP) и мутации в 20 экзоне гена PI3K (2,5–3% случаев) достоверно ассоциируются с плохим ответом на лечение MKA к EGFR [25–27]. По данным De Roock et al., количество больных с объективным ответом на терапию среди пациентов с мутациями NRAS составляло 7,7% против 38,1% – среди пациентов с «диким» типом генов KRAS и NRAS. Больные с мутациями в 20 экзоне гена PI3K вовсе не ответили на лечение по сравнению с 36,8% ответивших – среди пациентов с «диким» типом KRAS и PI3K [25, 26, 28].

Частота встречаемости мутации гена BRAF при KPP составляет 5–11%. Более чем 90% этих нарушений представлены точечной мутацией в 600-м кодоне 15-го экзона, ведущей к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E). Наличие данной мутации характеризуется отсутствием ответа на терапию MKA к EGFR. При ретроспективном анализе Di Nicolantonio et al. было отмечено, что ни один из пациентов с «диким» типом гена KRAS не ответил на лечение MKA к EGFR при наличии мутации V600E в гене BRAF [29]. Таким образом, мутации в гене BRAF имеют не только прогностическое, но и предиктивное значение [30]. В результате проведенных исследований была выявлена более узкая, но более чувствительная к ингибиторам EGFR группа больных.

В рандомизированном исследовании CECOG/CORE1.2.001, обновленные данные которого представлены на ASCO-2009, сравнивали эффективность цетуксимаба в сочетании с FOLFOX6 (n = 77) или FOLFIRI (n = 74) в I линии терапии мКРР. При анализе всей популяции результаты лечения в обеих группах были одинаковыми по всем параметрам, включая медиану ВБП (8,6 и 8,3 мес.), медиану ОБ (17,4 и 18,9 мес.), частоту регрессий (43 и 45%) и контроль роста опухоли (83 и 77% соответственно). KRAS-статус достоверно коррелировал с ВБП и ОБ во всей популяции и в подгруппе цетуксимаб + FOLFOX6. Отсутствие достоверной взаимосвязи KRAS-статуса и результатов лечения комбинацией цетуксимаб + FOLFIRI,

возможно, связано с небольшим количеством больных с «диким» типом KRAS в этой подгруппе.

Данные о повышении непосредственной эффективности лечения при комбинации цетуксимаба с ХТ при EGFR-позитивном мКРР, а также последующие данные о предикторном значении статуса гена KRAS явились основанием для изучения эффективности цетуксимаба в комбинации с современными режимами ХТ у больных с изолированным метастатическим поражением печени. Исследование CELIM проведено при наличии исходно нерезектабельных метастазов KPP, экспрессирующего EGFR, в печени при отсутствии первичной опухоли и метастатического поражения других органов. Ожидаемая резектабельность после ХТ как критерий включения не рассматривалась [16]. Путем рандомизации больные разделены на 2 группы: цетуксимаб + FOLFOX6 и цетуксимаб + FOLFIRI. Объективный эффект достигнут у 68% больных, получавших цетуксимаб + FOLFOX6, и у 57% пациентов, получавших цетуксимаб + FOLFIRI. Таким образом, еще раз показана равная эффективность обоих режимов ХТ I линии. Анализ результатов лечения в зависимости от экспрессии EGFR в первичной опухоли или метастазах, определяемых ИГХ методом, также не выявил достоверных различий. Непосредственная эффективность лечения зависела от статуса KRAS и была достоверно выше при «диком» типе по сравнению с мутированным. Оба режима хорошо переносились, из побочных явлений III–IV ст. на фоне FOLFOX6 чаще встречались тромбоцитопения (p = 0,011), тошнота и рвота (p = 0,040), нейропатия ≥II ст. (p = 0,00021), на фоне FOLFIRI – инфекционные осложнения (0,023) и алопеция ≥II ст. (p = 0,043). Объективный эффект при «диком» KRAS и «диком» BRAF составил 72% vs 40% – при мутации гена BRAF (p = 0,003). Таким образом, результаты исследования CELIM подтверждают данные, полученные в исследованиях CRYSTAL и OPUS.

V. Heinemann et al. в 2008 г. проводили сравнение цетуксимаба в комбинации с режимами XELOX или XELIRI. В исследования включены 185 больных, результаты оценены у 149 из них (71 и 78 – по группам соответственно). Эффективность комбинаций была одинаковой: частота регрессий составила 59 и 54%, СБ – 37 и 31%, контроль роста опухоли достигнут в 96 и 85% случаев с медианой ВБП 7,9 и 6,7 мес. соответственно.

На ASCO-2010 представлен финальный анализ рандомизированного исследования AIO CRC-группы по изучению режимов XELOX и XELIRI в сочетании с цетуксимабом в I линии лечения у 177 пациентов с мКРР. Цетуксимаб применялся в стандартном еженедельном режиме; IrI 200 мг/м², день 1; капецитабин 1600 мг/м²/сут, дни 1–14-й (XELIRI); Оха 130 мг/м², день 1; капецитабин 2000 мг/м²/сут, дни 1–14-й (XELOX). Высокие ЧОО (46,1 и 47,7%) и частота контроля над болезнью (74,2 и 77,3%) доказаны для обеих групп. Медиана ВБП и медиана ОБ составили 6,3 и 21,1 мес. для режима XELIRI и 7,7 и 25,5 мес. – для режима XELOX. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея III–IV ст. (15,7 и 19,3%), кожная токсичность (12,4 и 20,5%) и сенсорная нейропатия (1,1 и 15,7%) для групп XELIRI и XELOX соответственно [31].

В вышеуказанных исследованиях не проводилось сравнения групп ХТ с включением пероральных фторпиримидинов в сочетании с цетуксимабом и аналогичных режимов ХТ без цетуксимаба. Эта задача была решена в рандомизированном исследовании III фазы COIN, в котором, кроме того, сравнили непрерывную и интермиттирующую терапию мКРР [32], а также оценили эффективность добавления цетуксимаба к Оха-содержащим режимам ХТ [33]. Включены 2445 больных, рандомизированы на 3 группы: А (контрольная) – непрерывная ХТ до ПЗ: XELOX или FOLFOX (по выбору исследователя); В – непрерывная ХТ до ПЗ: XELOX или FOLFOX+ цетуксимаб; С – прерывистая (интермиттирующая) ХТ: XELOX или FOLFOX в течение 12 нед., затем наблюдение с оценкой каждые 6 нед., при ПЗ – возобновление того же режима ХТ. Основная цель исследования – ОВ. Медиана ОВ в группе А составила 19,6 мес., в группе С – 18,0 мес., различия недостоверны. В период с 6 до 9 мес. от начала терапии ПЗ отмечалось у большего числа пациентов группы С по сравнению с группой А, в отдаленные сроки показатели выравнивались: 2 года живы без ПЗ 7,7 и 7,6% соответственно. Основные показатели качества жизни были выше в группе С, однако контроль боли через 24 нед. терапии лучше обеспечивался с помощью непрерывного лечения ($p = 0,00029$). Исходно в программу включались все пациенты, независимо от мутационного статуса, затем был проведен анализ эффективности при опухолях без мутации KRAS [34]. Результаты оказались достаточно неожиданными. Медианы ОВ в сравниваемых группах практически не различались и составили 17,9 мес. – для группы только ХТ (KRASwt; $n = 367$) и 17,0 мес. – для группы ХТ + цетуксимаб (KRASwt; $n = 362$), ОР 1,04; $p = 0,67$. Медиана ВБП также оказалась абсолютно одинаковой – 8,6 мес. Авторы не рекомендовали добавление цетуксимаба к режиму XELOX у больных мКРР без мутации KRAS. Отмечалась меньшая медиана ОВ по сравнению с другими программами. На основании полученных в исследовании результатов был сделан вывод, что анти-EGFR МКА цетуксимаб не должен назначаться одновременно с пероральным фторпиримидином.

Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFOXIRI (Оха 85 мг/м² + Iri 180 мг/м² + LV 200 мг/м² – день 1 + 5–FU 400 мг/м² в/в струйно, день 1 с последующей инфузией 1800 мг/м², в течение 46 ч каждые 2 нед.) использована в I линии лечения 42 пациентов при нерезектабельных метастазах КРР в печень. Объективный эффект достигнут у 80,9% больных, у 11,9% из них зарегистрирована ПР. Медиана ВБП составила 10 мес., медиана ОВ – 27,2 мес., одногодичная выживаемость – 79%.

В исследование ROCHER включены 43 больных мКРР, имевших исходно нерезектабельные метастазы в печени, у некоторых из них одновременно выявлены метастазы в легких [35]. Больным назначали цикловую ХТ цетуксимабом в комбинации с режимом FOLFOXIRI. После проведения 8 циклов терапии проводили оценку резектабельности процесса. В зависимости от результатов либо продолжали терапию в течение 3 мес., либо выполняли резекцию метастазов в печени с последующей лекарственной терапией на протяжении 3–5 мес. В результате лечения

объективный эффект зарегистрирован у 79% больных, радикальная резекция метастазов в печени выполнена у 58% пациентов, 2-годичная выживаемость составила 63%.

Основным побочным эффектом при применении цетуксимаба является угреподобная пустулезная сыпь, локализуемая преимущественно на лице и верхней половине туловища [36–38]. В большинстве случаев сыпь появляется через несколько дней после введения первой дозы цетуксимаба, достигает максимума своего развития через 2–3 нед. и может спонтанно ослабевать в течение последующих недель и месяцев даже на фоне продолжения терапии цетуксимабом. К другим характерным проявлениям токсичности цетуксимаба относятся: паронихий, нарушение электролитного баланса, а также аллергические реакции при введении препарата [39].

Наличие кожной сыпи, по данным большинства исследований, является фактором, предсказывающим эффективность лечения с включением цетуксимаба [9, 40]. Практически во всех клинических исследованиях выявлена прямая корреляция степени выраженности кожной токсичности и эффективности терапии ингибиторами EGFR (может объясняться тем фактом, что в кератиоцитах, клетках кожных и волосных фолликулов отмечается высокая экспрессия EGFR; ингибирование EGFR приводит к их апоптозу) [41–44].

Данные всех вышеприведенных исследований подтвердили не только эффективность, но и безопасность цетуксимаба в разных подгруппах и популяциях больных и привели к одобрению его использования при мКРР. Сегодня цетуксимаб прочно интегрирован в терапию мКРР.

Представляем клиническое наблюдение успешного использования цетуксимаба в лечении мКРР.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной К., 65 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу рака прямой кишки T₄N₂M₁ (IV стадия) (гистологически: низкодифференцированная аденокарцинома (АК)) с метастатическим поражением печени, опухолевым тромбозом левой ветви воротной вены с распространением на главный ствол воротной вены.

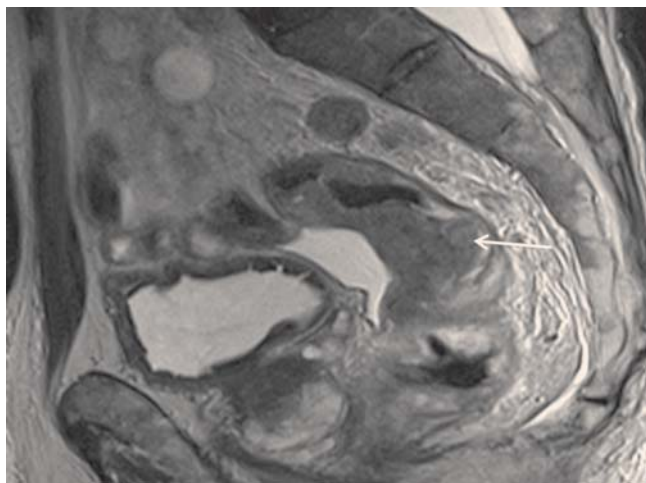
При комплексном обследовании до начала лечения:

Опухолевые маркеры: раково-эмбриональный антиген (РЭА) – 33,33 нг/мл; СА 19,9 – 75 Ед/мл.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза: опухоль определяется в виде полуциркулярного утолщения стенок верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки. Дистальный край опухоли – на расстоянии около 71 мм от анального края, выше верхнего края т. puborectalis на 38 мм. В краниокаудальном направлении опухоль имеет протяженность 51 мм. Проксимальный край опухоли – выше уровня тазовой брюшины. Опухолевая ткань инфильтрирует кишечную стенку на 10–11 часах, с вовлечением тазовой брюшины (максимальная глубина инвазии – около 10 мм). Определяется не менее 4 лимфатических узлов (л/у) мезоректальной клетчатки, с нечеткими, неровными контурами и гетерогенным МР-сигналом, раз-

мерами до 19 мм в диаметре. Признаки инвазии экстрамуральных сосудов малого и среднего калибра. Наименьшее расстояние до мезоректальной фасции (1 мм) на 6 часах на уровне тел S1-S2 позвонков обусловлено патологически измененными л/у. Потенциальный латеральный край резекции вовлечен. Заключение: рак прямой кишки (МРТ стадия T4, N2, Mx, EMVI+, CRM+) (рис. 1).

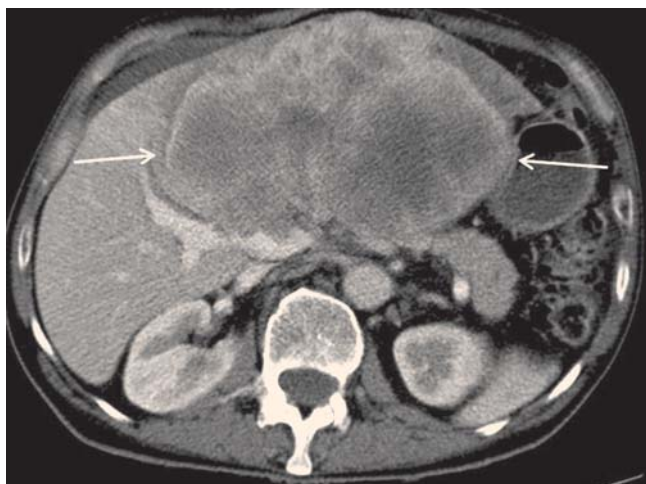
Рисунок 1. МРТ органов малого таза до начала лечения, сагиттальная проекция, T2



Опухоль прямой кишки (стрелка)

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (ОБП) с в/в контрастированием в левой доле печени определяется массивный гипervasкулярный опухолевый конгломерат, плотностью 70 ед Н, размером 16,2 x 10,3 см (стрелки), распространяющийся на S8,5 правой доли, подавляющий ствол воротной вены, врастающий в левую ветвь воротной вены. В структуре опухолевого конгломерата определяются зоны некроза (рис. 2).

Рисунок 2. Рентгеновская КТ ОБП до начала лечения



Венозная фаза. В/в контрастирование с йодгексолом. Метастаз КРР в печени (стрелки)

Учитывая размер выявленного образования в печени и необходимость проведения дифференциальной диагностики между первичной опухолью печени и метастазом КРР в печени, под УЗИ-контролем выполнена биопсия опухолевого образования левой доли печени. Гистологически: умеренно дифференцированная АК толстокишечного типа.

АФП – 3,52 МЕ/мл.

ПЦР-секвенирование генов KRAS, NRAS, BRAF: в 12 и 13 кодонах 2 экзона, а также в 61 кодоне 3 экзона гена KRAS мутации не обнаружено; в 12 и 13 кодонах 2 экзона, а также в 61 кодоне 3 экзона гена NRAS мутации не обнаружено; в 599–601 кодонах 15 экзона гена BRAF мутации не обнаружено.

В исследованном материале с помощью маркеров BAT 25, BAT 26, APC, D2S123, Mfd15 обнаружен высокий уровень микросателлитной нестабильности опухолевой ДНК (MSI-H).

18.05.2017 г. – имплантация подкожного венозного порта.

С 05.2017 г. по 09.2017 г. в отделении ХТ и комбинированного лечения злокачественных опухолей осуществлено 6 введений лекарственной терапии I линии в режиме: Ir 180 мг/м² – 290 мг в/в капельно (кап.), 90-минутная инфузия, день 1; Оха 85 мг/м² – 140 мг в/в кап., 120-минутная инфузия, день 1; LV 400 мг/м² – 650 мг в/в кап., 120-минутная инфузия, день 1; 5-FU 2400 мг/м² – 3850 мг в/в кап., 46-часовая инфузия с использованием помпы со скоростью 6 мл/ч. С учетом отсутствия мутаций генов KRAS; NRAS; BRAF к проводимой ХТ был добавлен анти-EGFR-препарат цетуксимаб.

В связи с гематологической токсичностью после 3 курса ХТ (нейтропения IV ст.; анемия III ст.), начиная с 4 курса ХТ дозы химиопрепаратов редуцированы на 25%.

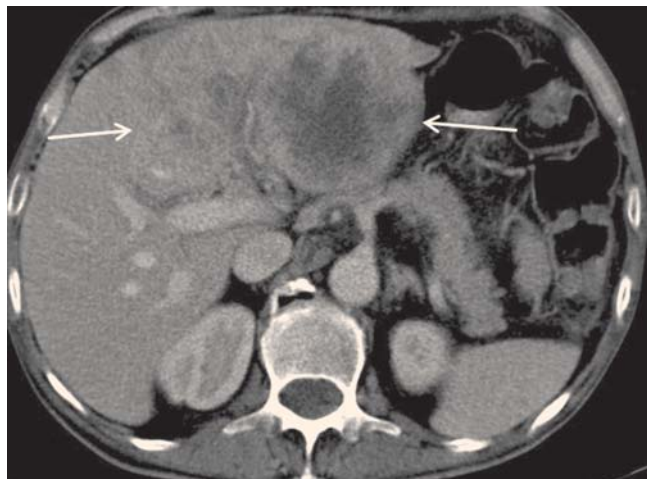
При контрольном обследовании после 3 введений картина следующая: размеры опухолевого конгломерата в печени уменьшились до 12,3 x 7,6 см (стрелки), плотность снизилась до 50 ед Н, зоны некроза существенно не изменились, тромбоз левой ветви воротной вены – в прежнем объеме (рис. 3).

При контрольном обследовании после 6 введений: опухолевые маркеры: РЭА – 7,26 нг/мл; СА 19,9 – 25,34 Ед/мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП: левая доля печени опухолево изменена, границы опухолевого образования – крайне нечеткие, размеры около 8,2 x 5,9 x 5,5 см, в правой доле очаговые образования не определяются. Левая ветвь воротной вены – до 0,8 см, кровоток не регистрируется, в просвете – изоэхогенные тромботические массы.

В связи с проведенным лечением, резектабельностью очагов в печени 29.09.2017 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции. Операция паллиативная. Оставлена первичная опухоль в прямой кишке. При гистологическом исследовании операционного материала: в печени – метастатическое разрастание АК кишечного типа, с признаками лечебного патоморфоза 2 ст. Опухоль расположена на расстоянии менее 1 мм от линии резекции печени. Два л/у гепатодуоденальной связки – с реактивными изменениями.

Рисунок 3. Рентгеновская КТ ОБП после 3 введений лекарственной терапии I линии (трехкомпонентный режим ХТ + анти-EGFR-терапия цетуксимабом)



Венозная фаза. В/в контрастирование с йогексолом. Уменьшение размеров метастаза в печени (стрелки)

Для решения вопроса о возможности хирургического лечения первичного опухолевого очага в прямой кишке выполнена МРТ органов малого таза с в/в контрастированием: фиброз представляет порядка 75% от остаточной опухолевой ткани TRG2 (по Мандарт). Опухоль определяется в виде полуциркуляторного поражения стенок верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки до 6 мм (ранее – до 10 мм). Дистальный край опухоли – на расстоянии 98 мм от анального края (ранее – 71 мм), выше уровня верхнего края т. puborectalis на 74 мм (ранее – 38 мм). В краниокаудальном направлении опухоль располагается выше уровня тазовой брюшины. Опухолевая ткань инфильтрирует кишечную стенку на 10–11 часах с вовлечением тазовой брюшины. Максимальная глубина инвазии – 6 мм, представлена преимущественно фиброзной тканью (ранее – 10 мм). Нельзя исключить минимальную инвазию петли сигмовидной кишки на участке 2 мм. Ранее определяемые л/у мезоректальной клетчатки (с признаками опухолевого поражения на уровне от нижней половины S1 до нижней половины S3 на 4–6 часах) уменьшились в размерах до 8 x 5 мм (ранее – до 19 мм), в их структуре отмечается нарастание фиброзного компонента (признаки наличия опухолевой ткани сохраняются). Определяются признаки инвазии сосудов малого калибра (степень инвазии уменьшилась). Наименьшее расстояние до мезоректальной фасции (1 мм) на 6 часах на уровне S1-S2 обусловлено патологически измененными л/у, наименьшее расстояние до брюшины (0 мм) на 11–12 часах – за счет распространения самой опухоли. Потенциальный латеральный край резекции (в рамках TME) вовлечен (рис. 4).

При контрольном обследовании перед вторым этапом хирургического лечения (резекцией прямой кишки):

Опухолевые маркеры РЭА – 1,24 нг/мл; СА 19,9 – 3,48 Ед/мл.

Колоноскопия + RRS: на уровне 10 см от ануса визуализируется опухоль, которая занимает ½ окружности.

29.11.2017 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме: Чрезбрюшная резекция прямой кишки с форми-

рованием аппаратного сигморектоанастомоза по типу «конец в конец», дренирование брюшной полости. Трансверзостомия. Интраоперационно: данных за метастазы не получено. В брюшной полости выпота нет. Очаговых уплотнений в правой доле печени не выявлено. При ревизии – в ректосигмоидном отделе толстой кишки обнаружена плотная бугристая опухоль до 5,0 см в диаметре, визуально прорастающая висцеральную брюшину. Выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием аппаратного сигморектоанастомоза по типу «конец в конец». Трансверзостомия. При гистологическом исследовании операционного материала: разрастание АК со слабовыраженным лечебным патоморфозом 1 ст., с инвазией всех слоев стенки кишки и выходом комплексов опухоли в прилежащую клетчатку. В краях резекции кишки элементов злокачественного роста нет. В 1 из 9 л/у – метастазы АК.

При обследовании до начала адъювантной ХТ:

Опухолевые маркеры: РЭА – 1,7 нг/мл; СА 19,9 – 14,6 Ед/мл.

УЗИ ОБП: структура печени – без очаговых образований.

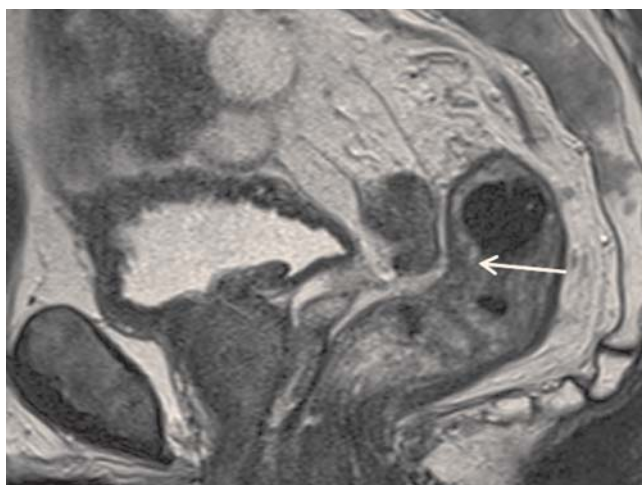
В области ворот печени – без УЗ-признаков метастазов.

С 01.2018 г. по 03.2018 г. в отделении ХТ и комбинированного лечения злокачественных опухолей проведено 4 курса адъювантной ХТ в режиме XELOX (Оха 130 мг/м² – 200 мг в/в кап., 2-часовая инфузия, день 1; капецитабин 2000 мг/м² – 3000 мг, per os, в 2 приема (вечер: 3 капс. по 500 мг, утро: 3 капс. по 500 мг), дни 1–14, 1 нед. – перерыв. Цикл – каждые 3 нед.). Нежелательные явления: периферическая сенсорная нейропатия I ст.; нейтропения II ст.

При очередном комплексном контрольном обследовании в 04.2018 г.: прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в зоне резекции печени.

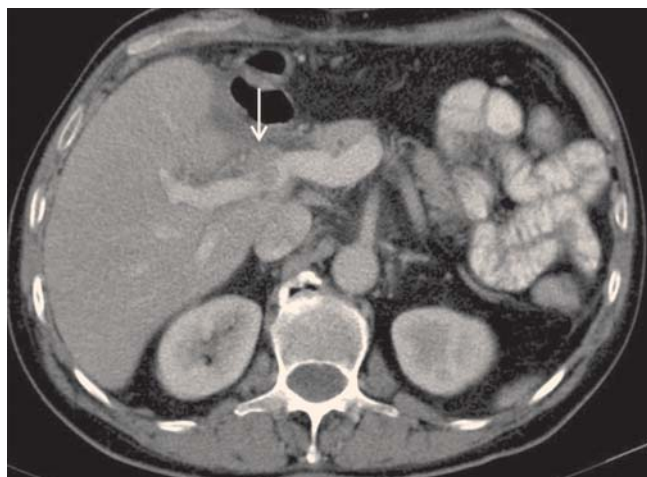
КТ ОБП до и после в/в контрастирования: правая доля печени увеличена (нижний ее край – на уровне крыла подвздошной кости). Вдоль края резекции определяется билома (головка

Рисунок 4. МРТ органов малого таза после 6 введений лекарственной терапии I линии (трехкомпонентный режим ХТ + анти-EGFR-терапия цетуксимабом), сагиттальная проекция, T2



Опухоль прямой кишки (стрелка)

Рисунок 5. Рентгеновская КТ ОБП через 7 мес. после оперативного вмешательства в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции



Венозная фаза. В/в контрастирование с йогексолом. Подозрение на рецидив (стрелка)

стрелки), казди от которой визуализируется объемное образование размером 1,5 x 1,4 см, пролабирующее в просвет воротной вены (стрелка) – подозрение на рецидив (рис. 5).

С целью дообследования выполнена МРТ ОБП с в/в контрастированием, по данным которой в области резекции печени определяется рецидивная опухоль, деформирующая воротную вену, инфильтрирующая печеночную паренхиму, размером 1,7 x 1,5 см (стрелка), в крае резекции печени определяется билома (головка стрелки) (рис. 6).

ПЭТ-КТ: в печени – 2 сливающихся метастаза: по краю резекции с макс. SUV 24,12 – до 3,0 x 2,9 x 2,7 см (прорастающий стенку воротной вены с субтотальным заполнением ее просвета на протяжении до 3,0 см) и вышерасположенный с макс. SUV 14,88 – до 1,1 см. В других отделах печени по КТ определяются единичные гиподенсные очаги без очагового накопления РФП. В парапанкреатической клетчатке – единичные л/у до 1,6 x 0,7 см без очагового накопления РФП. Определяется диффузное накопление РФП по ходу послеоперационного шва в стенках сигморектоанастомоза до макс. SUV 4,97. Заключение: получены данные о наличии активной опухолевой ткани в печени. Изменения в области сигморектоанастомоза могут быть обусловлены воспалительным процессом. В других исследованных отделах патологической ткани с гиперметаболической активностью РФП не выявлено.

МРТ ОБП с в/в контрастированием (перед началом III линии лекарственной терапии) (анти-EGFR-терапия цетуксимабом в сочетании с режимом ХТ FOLFIRI): в области резекции печени определяется рецидивная опухоль, инфильтрирующая воротную вену, печеночную паренхиму, размеры которой увеличились до 3,0 x 2,7 см (стрелка) (рис. 7).

С учетом местного рецидива метастазов КРР в печени с вовлечением воротной вены хирургическое лечение (повторная резекция печени) нецелесообразно.

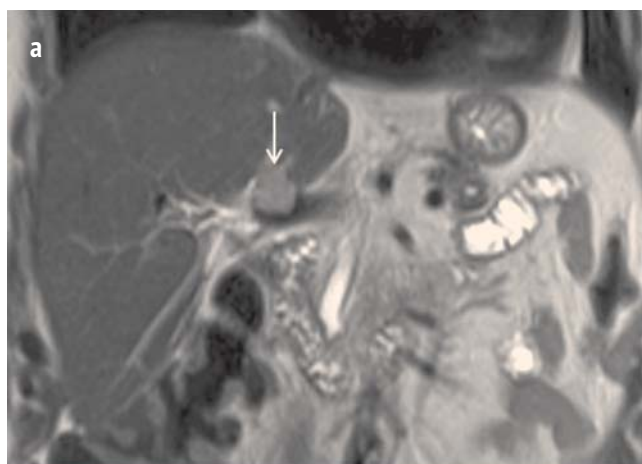
Проведение дистанционной лучевой терапии нецелесообразно в связи с высоким риском развития некроза опухолевого узла, высокой вероятностью развития массивного кровотечения (инвазия стенки воротной вены, увеличение внутрипросветного компонента).

С учетом предыдущего лечения, распространенности процесса принято решение о проведении ХТ.

С 06.2018 г. по 09.2018 г. в отделении ХТ и комбинированного лечения злокачественных опухолей осуществлено 7 введений III линии лекарственной терапии в режиме: терапия анти-EGFR-препаратом цетуксимабом по стандартной схеме + ХТ в режиме: FOLFIRI (Iri 180 мг/м² – 310 мг в/в кап., 90-минутная инфузия, день 1; LV 200 мг/м² – 500 мг в/в кап., 120-минутная инфузия, день 1; 5-FU 400 мг/м² – 700 мг в/в стр.; 5-FU 2400 мг/м² – 4150 мг в/в кап., 46-часовая инфузия с использованием помпы со скоростью 6 мл/ч).

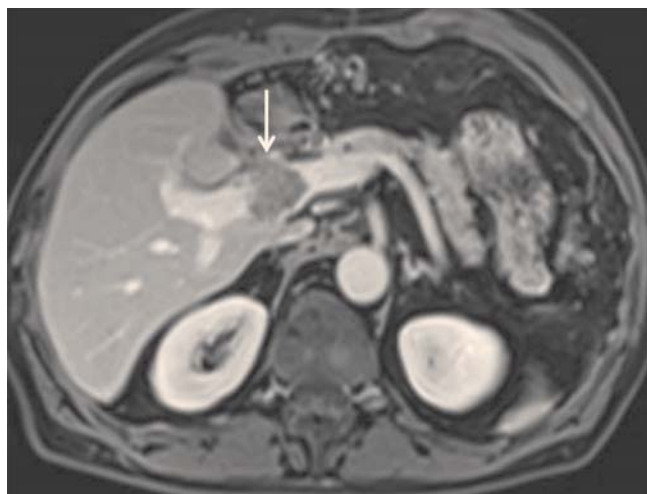
В связи с гематологической токсичностью после 2-го введения ХТ (нейтропения IV ст.) проводилась терапия

Рисунок 6. МРТ ОБП через 7 мес. после оперативного вмешательства в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции



T2, фронтальная проекция (а), венозная фаза, аксиальная проекция (б). Рецидивная опухоль (стрелка), билома в крае резекции печени (головка стрелки)

Рисунок 7. МРТ ОБП перед началом III линии лекарственной терапии (анти-EGFR-терапия цетуксимабом в сочетании с режимом XT FOLFIRI), венозная фаза, аксиальная проекция



Увеличение размеров рецидивной опухоли (стрелка)

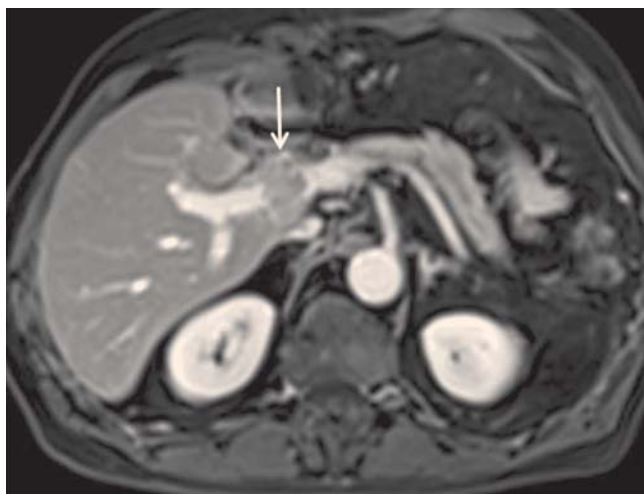
гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ). В связи с гастроинтестинальной токсичностью после 6-го введения ХТ (диарея II ст. на протяжении 5 дней) 7-й курс ХТ проводился в несколько модифицированном режиме (без струйного введения 5-FU).

При контрольном МРТ-обследовании после 5 введений в области резекции печени определяется рецидивная опухоль, инфильтрирующая воротную вену, печеночную паренхиму, размеры которой уменьшились до 2,1 x 2,0 см (рис. 8).

Таким образом, на фоне проведения лекарственной терапии I линии (трехкомпонентный режим ХТ + анти-EGFR-терапия цетуксимабом) достигнута частичная регрессия метастазов в печени больших размеров + выраженный эффект со стороны первичной опухоли прямой кишки, что позволило выполнить радикальные оперативные вмешательства. Время до прогрессирования заболевания составило 11,0 мес. (время от момента выполнения оперативного вмешательства в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции до прогрессирования заболевания – 7 мес.).

На основании общеизвестных данных об эффективности использования цетуксимаба в режиме реиндукции после перерыва в лечении в III линии лекарственной терапии пациенту вновь было рекомендовано проведение анти-EGFR-терапии цетуксимабом в сочетании с режи-

Рисунок 8. МРТ ОБП после 5 введений III линии лекарственной терапии (анти-EGFR-терапия цетуксимабом в сочетании с режимом XT FOLFIRI), венозная фаза, аксиальная проекция



Уменьшение размеров рецидивной опухоли (стрелка)

мом XT FOLFIRI. Длительность лечения в вышеуказанном режиме – 3,6 мес.*. Длительность наблюдения – 17 мес.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая рассмотрение представленного клинического наблюдения, необходимо отметить, что ХТ мКРП прошла большой путь от эмпирического назначения тех или иных режимов к стройной системе персонализированных лечебных алгоритмов, базирующихся на клиническом течении заболевания и учете молекулярно-генетических особенностей опухоли. Эта стратегия привела к значительному (с 6 мес. до 2 лет) увеличению медианы продолжительности жизни больных мКРП. Таких результатов можно достичь, если пациенту проводить терапию 3 активными химиопрепаратами (иринотекан, оксалиплатин, фторпиримидины) в сочетании с таргетной терапией. В настоящее время необходим дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных диссеминированным КРП. Основываясь на клинических данных и данных молекулярного анализа, можно приблизиться к понятию индивидуализации лечения больных при данной патологии, и приведенное нами клиническое наблюдение ярко это продемонстрировало.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldstein N et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*, 1995, 1: 1311-1318.
- Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*. 2001, 7: 2958-2970.
- Arteaga C. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19(Suppl. 18): 325-40S.
- Lenz H-J. Cetuximab in the management of colorectal cancer. *Biol Targ Ther*, 2007, 1(2): 77-91.
- Mendelsohn J et al. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003, 21: 2787-2799.
- Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Exp Opin Biol Ther*, 2007, 7(2): 243-256.
- Vallbohmer D et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23: 3536-3544.
- Vincenzi B et al. Angiogenesis modifications related with cetuximab plus irinotecan as anti-

- cancer treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.*, 2006, 17: 835-841.
9. Cunningham D et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351(4): 337-345.
 10. Sobrero AF 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(14): 2425-2432.
 11. Komatsu Y et al. Phase II trial of irinotecan plus s-1 (IRIS) with cetuximab (IRIS/Cet) as second-line treatment in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): HCGSG0902—Comparison of administration interval in cetuximab treatment. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 2015, 33(Suppl. 3): 746 p.
 12. Diaz-Rubio E et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil(5-FU)/folinic acid (Fa) (FOLFOX-4) in first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) – expressing metastatic colorectal cancer: An intentional phase 2 study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, abstr. 3535.
 13. Van Cutsem E et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *Ann Oncol*, 2004, 15(Suppl. 3): abstr. 339P.
 14. Seufferlein T, Ditttrich C et al. A phase I/II study of cetuximab with 5-fluorouracil plus weekly oxaliplatin in first – line treatment of patients with metastatic colorectal cancer expressing epidermal growth factor receptor. *ASCO*, 2005, abstr. 3644.
 15. Borner M, Mingrone W, Koeberle D et al. The impact of cetuximab on the capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) combination in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) *Proc. ASCO*, 2006, 3551.
 16. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E et al. Phase II Trial of Cetuximab in Combination With Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 5225–5232.
 17. Tveit K, Guren T, Glimelius B et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl. 4): abstr. 365.
 18. Van Cutsem E, Nowacki M et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of pts with metastatic colorectal cancer. *CRYSTAL trial. ASCO*, 2007, abstr. 4000.
 19. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(Suppl. 18): 164S.
 20. Bokemeyer C et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(5): 663-671.
 21. 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.
 22. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer*, 2007, 96: 1166–1169.
 23. Lievre A, Bachet JB, Boige V et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 374–379.
 24. Custodio A, Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: beyond KRAS mutations. *Critic Rev Oncol Hematol*, 2013, 85: 45–81.
 25. Горбунова В.А. Необходимость углубленного анализа RAS-мутаций для стратегии лекарственной терапии колоректального рака. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 1: 7-13. /Gorbunova VA. The need for an in-depth analysis of RAS mutations to develop therapeutic strategy for colorectal cancer. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 1: 7-13.
 26. Семенов Н.Н. Высокая активность вектибикса у больных метастатическим колоректальным раком с диким типом гена RAS. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 2: 18–21. /Semenov NN. High activity of Vectibix in patients with wild-type RAS mCRC. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 2: 18–21.
 27. Lambrechts D. The role of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations as markers of resistance to cetuximab in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 2009, 27(15S): 4020 p.
 28. De Roock W et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 753-762.
 29. Di Nicolantonio F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(35): 5705-5712.
 30. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab FOLFOX-4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1023–1034.
 31. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U et al. Final analysis of the randomized trial of the German AIO CRC study group: Cetuximab plus XELIRI versus cetuximab plus XELOX as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meeting. Abstracts*, 2010, 28: 3540.
 32. Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent vs. continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 642–653.
 33. 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(9783): 2103–2114.
 34. Maughan, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN). *Eur J Cancer*, 2009, 7(3): 4 (abstr 6LBA).
 35. Garufi C, Torsello A, Tumolo S et al. POCHER (preoperative chemotherapy for hepatic resection) with cetuximab (Cmab) plus CPT-11/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin(FA)/oxaliplatin (L-OHP) (CPT-11-FFL) in unresectable colorectal liver metastases (CLM). *J Clin Oncol*, 2009, 27: suppl. abstr e15020. 2009 ASCO Annual Meeting.
 36. Robert C et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 491-500.
 37. Segaut S et al. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Oncol.*, 2005, 16: 1425-1433.
 38. Segaut S et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2005, 3: 599-606.
 39. Schrag D et al. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97(16): 1221-1810.
 40. Saltz LB et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20(2a): Abstract 7.
 41. Gullick WJ, Hughes CM, Mellon K et al. Immunohistochemical detection of the epidermal growth factor receptor in paraffin-embedded human tissues. *J Pathol*, 1991, 164: 285–289.
 42. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 803–812.
 43. Nicholson RI, Gee JM, Happer ME et al. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl. 4): S9–15.
 44. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5235–5246.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Даренская Анна Дмитриевна – к.м.н., младший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Доброва Наталья Валериевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Медведева Бэла Михайловна – д.м.н., ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия