

# Перспективы использования Цетуксимаба при злокачественных опухолях толстой кишки и опухолях головы и шеи

С.В.Хохлова, И.С.Романов, В.А.Горбунова, Е.Г.Матякин

ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 2007, Москва

В последние 10 лет в онкологии появилось новое направление – таргетная терапия, которая постепенно вводится в стандарты лечения некоторых злокачественных новообразований. Для разработки таргетных препаратов используется научно-обоснованный подход, с проведением клинических исследований при определенном ограниченном круге опухолей, в которых высока частота экспрессии молекулярных мишеней для конкретного таргетного препарата. Одной из таких мишеней стали рецепторы к эпидермальному фактору роста (EGFR), ответственные за процесс передачи стимулирующего сигнала к ядру опухолевой клетки и, соответственно, к запуску активного деления клетки.

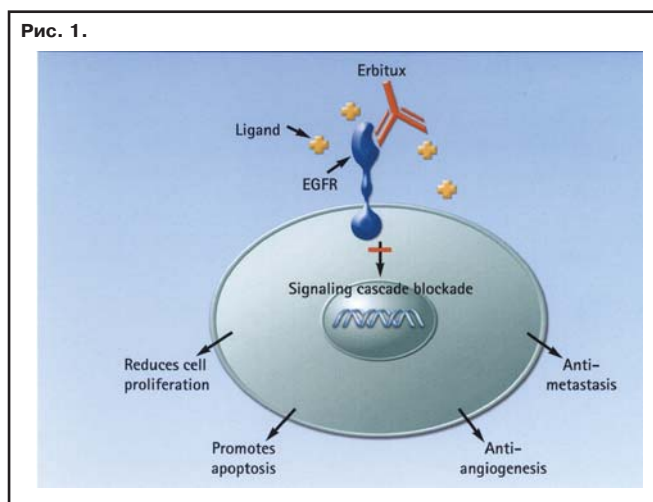
Согласно ранее проведенным исследованиям гиперэкспрессия EGFR в опухоли сочетается с высоким риском развития метастазов, формированием резистентности к химио- и эндокринотерапии, снижением как безрецидивной, так и общей выживаемости [1].

Высокая экспрессия EGFR наблюдается при раке толстой кишки, головы и шеи, немелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы и раке шейки матки. При метастатическом раке толстой кишки у 82% пациентов обнаружена гиперэкспрессия EGFR рецепторов [2].

К препаратам, блокирующим EGFR-сигнальный путь, относятся препараты, которые взаимодействуют с экстрацеллюлярным доменом рецептора, такие как Цетуксимаб, Матузумаб, Панитумумаб, и представляют собой моноклональные антитела (МАб), и малые молекулы, блокирующие процесс фосфорилирования тирозинкиназного (внутриклеточного) домена Гефитиниб, и Эрлотиниб.

Цетуксимаб (Эрбитукс, "Мерк Серано", Германия) представляет собой моноклональное антитело (МАб) IgG1, который обладает высоким сходством к эпидермальному фактору роста или к TGF- $\alpha$  и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора EGFR, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования EGFR. Прекращается подача сигнала к ядру клетки и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой терапии и химиотерапии (рис. 1) [3].

Рис. 1.



В исследованиях *in vitro* и *in vivo*, используя культуры опухолевых клеток и человеческие ксенографтные модели, было показано, что Цетуксимаб ингибирует выработку некоторых ангиогенных факторов, включая VEGF, фибробластического фактора роста (bFGF), интерлейкина (IL)-8 и способствует выработке собственных T-киллеров, которые вызывают лизис опухолевой клетки [4].

В преclinical исследованиях Цетуксимаб показал высокую противоопухолевую активность и продемонстрировал синергизм в комбинации с химиотерапией, особенно с Иринотеканом, Цисплатином и лучевой терапией. На ксенографтных клетках HT 29 и DLD1 опухоли толстой кишки комбинация Цетуксимаба с Иринотеканом тормозила рост опухоли намного больше, чем каждый препарат в монорежиме ( $p=0,05$ ), и Цетуксимаб вызывал гибель опухолевых клеток, которые были резистентны к Иринотекану [5].

Результаты проведенных исследований 1-й фазы показали, что период полувыведения препарата составил 70–100 ч и уровень Цетуксимаба сохранялся максимально эффектив-

Таблица 1. Эффективность Цетуксимаба после использования Иринотекан-базирующих режимов у EGFR-позитивных пациентов с раком толстой кишки

Авторы	Фаза	Дизайн	Режим	Число пациентов	ПР/ЧР, %	Контроль роста опухоли, %	МВДП, мес	МВ, мес
Saltz и соавт., 2004 [8]	2	Один рукав	Цетуксимаб в монотерапии	57	9	46	1,4	6,4
Lenz и соавт., 2005 [9]	2	Один рукав	Цетуксимаб в монотерапии	346	12	43	4,2	6,6

Примечание. МВДП – медиана времени до прогрессирования; МВ – медиана выживаемости; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; Дозовый режим Цетуксимаба представлен ранее.

ным и на постоянном уровне при его клиренсе 0,0022 л/ч/м<sup>2</sup> в дозовом режиме от 250–400 мг/м<sup>2</sup> при еженедельном введении и поэтому стандартным выбран был режим введения Цетуксимаба – 400 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в 1-й день и в последующем еженедельно в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией. Перед каждым введением Цетуксимаба обязательным является применение антигистаминных препаратов. Хранится препарат при температуре от 2 до 8 °С [6]. В США препарат зарегистрирован для лечения колоректального рака во 2-й линии химиотерапии.

### Цетуксимаб при метастатическом колоректальном раке

Рак толстой кишки занимает 4-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин во всем мире и 3-е место среди женщин. Стандартными режимами первой линии химиотерапии распространенного рака толстой кишки являются инфузионные и/или болюсные введения 5-Фторурацила/Лейковорина (5-ФУ/ЛВ) с Иринотеканом (FOLFIRI) или Элоксатином (FOLFOX), с эффективностью 56 и 54% соответственно. Однако у половины пациентов, получивших эти режимы, через 7–9 мес развивается прогрессирование заболевания. Эффективность комбинации FOLFOX-6 после FOLFIRI составила 15%, а эффективность FOLFIRI после FOLFOX-6 наблюдали в 4% случаев. Медиана выживаемости составила 21,5 мес и 20,6 мес соответственно [7].

### Цетуксимаб во 2-й линии и более лечения рака толстой кишки

Цетуксимаб продемонстрировал эффективность при лечении метастатического рака толстой кишки в монотерапии,

#### Рис. 2. Исследование BOND.

Пациенты с раком толстой кишки с экспрессией EGFR, прогрессирующие на фоне или в течение 3 мес после Иринотекан-базирующей химиотерапии

	Рандомизация
Цетуксимаб + Иринотекан n=218	Цетуксимаб n=111
	Прогрессирование Цетуксимаб + Иринотекан n=56

после прогрессирования на Иринотекан-базирующих режимах (во 2-й, 3-й линии лечения и более). В табл. 1 приведены сводные результаты этих исследований.

Одно из первых сравнительных рандомизированных исследований в 2-й фазы было исследование BOND (Bowel Oncology cetuximab aNtiboDy), в которое за период с июля 2001 до мая 2002 г. были рандомизированы 329 пациентов с экспрессией EGFR, прогрессирующих на фоне или в течение 3 мес после Иринотекан-базирующего режима (Иринотекан рефрактерные или резистентные рецидивы). Дизайн этого исследования представлен на рис. 2 [10].

Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Цетуксимаб вводили в стандартном режиме.

Непосредственные результаты этого исследования представлены в табл. 3.

Как видно, эффективность в группе пациентов, получавших Цетуксимаб с Иринотеканом, была достоверно выше, чем в группе, получавших один Цетуксимаб, и медиана времени до прогрессирования (МВДП) была больше – 4,1 мес, в сравнении с 1,5 мес ( $p < 0,001$ ) у больных, леченных одним Цетуксимабом. Медиана выживаемости в популяции пациентов, получавших Цетуксимаб/Иринотекан составила 8,6 мес,

Таблица 2. Характеристика пациентов исследования BOND

Показатель	Цетуксимаб + Иринотекан (n=218)	Цетуксимаб (n=111)
Возраст, лет	59 (26–82)	58 (39–84)
Мужчины, %	65,6	56,8
Женщины, %	34,4	43,2
Статус по Карновскому, %		
<80%	11,5%	13,5%
>80%	88,5%	86,5%
Предшествующая адьювантная химиотерапия, %	27,1%	33,3%
Количество предшествующих линий ХТ: 1/2/>2, %	18,8/36,2/45	24/36,9/38,7
Предшествующие режимы Иринотекана, 125 мг/м <sup>2</sup> /нед × 4,2 нед перерыв	15,1	18
180 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 нед	56,9	48,6
350 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед	26,1	27,9
Другие режимы	1,8	5,4
Предшествующие режимы с Элоксатином, %	61,9	64,0
Процент позитивных клеток к эпидермальному фактору роста, %		
0 до <10	43,1	36,9
10 до <20	10,6	19,8
20 до <40	17,9	14,4
>40	28,4	28,8

Таблица 3. Эффективность. Исследование BOND

Группы больных	Цетуксимаб + Иринотекан (n=218)	Цетуксимаб (n=111)	p
Эффективность			
Полная ремиссия, %	0	0	
Частичная ремиссия, %	22,9	10,8	0,007
Стабилизация, %	32,6	21,6	
Прогрессирование, %	31,2	53,2	
Не оценено, %	13,3	14,4	
Контроль роста опухоли, %	55,5	32,4	<0,001
Подгруппа пациентов, прогрессирующих на фоне или в течение 4 нед после химиотерапии с Иринотеканом, абс.	135	71	
Эффективность, %	25,2	14,1	0,07
Подгруппа пациентов, с предшествующей химиотерапии Элоксатином, абс.	135	71	
Эффективность, %	22,2	8,5	0,01

Таблица 4. BOND исследование. Эффективность (в %) лечения в зависимости от EGFR-экспрессии

EGFR-позитивные клетки, %	Цетуксимаб + Иринотекан (n=218)	Цетуксимаб (n=111)
<10	22,9	7,1
>10<20	20,0	31,3
>20<35	22,2	0
>35	24,2	9,4

Таблица 5. Токсичность 3, 4-й степени (в %) исследование BOND

Вид токсичности	Цетуксимаб + Иринотекан (n=212)		Цетуксимаб (n=115)
	ОЭ, %	МВ, мес	
Диарея	21		1,7
Астения	14		10
Акнеподобная сыпь	9,4		5,2
Нейтропения	9,4		0
Тошнота/рвота	7,1		4,3
Анемия	4,7		2,6
Боли в животе	3,3		5,2
Стоматит	2,4		0,9
Температура	2,4		0
Одышка	1,4		13
Тромбоцитопения	0,5		0,9
Реакция гиперчувствительности	0		3,5

Таблица 6. Корреляция между эффективностью и кожной токсичностью. Исследование BOND

Токсичность	Цетуксимаб + Иринотекан		Цетуксимаб	
	ОЭ, %	МВ, мес	ОЭ, %	МВ, мес
<b>Кожная реакция</b>				
Нет	6	3,0	0	2,5
1-й степени	26	9,1	13	8,1
>2-й степени	34	10,8	20	9,6
<b>Акнеподобная сыпь</b>				
Нет	17	5,8	7	5,3
1-й степени	25	8,9	12	7,5
>2-й степени	31	10,8	17	9,4

Примечание. ОЭ – общая эффективность; МВ – медиана выживаемости.

Таблица 7. Эффективность Цетуксимаба и Бевацизумаба после Иринотекан содержащих режимов. Сравнительные данные исследовании BOND II и BOND

Эффективность	BOND II		BOND	
	Цетуксимаб Бевацизумаб Иринотекан	Цетуксимаб Бевацизумаб Иринотекан	Цетуксимаб Бевацизумаб Иринотекан	Цетуксимаб Бевацизумаб Иринотекан
Частичный эффект, %	38	23	23	11
МВДП, мес	8,5	6,9	4,1	1,5

а в группе с Цетуксимабом – 6,9 мес (данные статистически недостоверны,  $p=0,48$ ). Причина почти схожих результатов выживаемости в обеих группах, как считают авторы, заключается в том, что пациентов, у которых наблюдали прогрессирование на одном Цетуксимабе, потом переводили на лечение Цетуксимабом/Иринотеканом. Из 56 пациентов, получивших такое лечение, у 4% больных отмечена частичная ремиссия и контроль роста опухоли составил 36%.

При анализе эффективности лечения в зависимости от количества предшествующих линий химиотерапии, было показано, что при лечении комбинацией Цетуксимаб с Иринотеканом, эффективность комбинации не зависела от количества предшествующих режимов химиотерапии. Эффективность лечения в группе пациентов, получивших 1 предшествующий режим, составила 17%, 2 режима – 25% и была схожей с группой больных, которые получили 3 режима и более, и составила 24%. Однако в популяции больных, которые лечились одним Цетуксимабом, эффективность лечения зависела от количества предшествующих линий химиотерапии. Эффективность в группе пациентов, получивших один режим лечения, составила 19%, два режима – 12% и в группе больных, которые получили 3 линии химиотерапии и более, эффективность составила всего 5%. Эффективность Цетуксимаба в монотерапии была меньше (8,5%) у пациентов, получивших ранее химиотерапию с Элоксатином, чем у пациентов, получивших лечение Иринотеканом (14,1%), что послужило поводом авторам предположить, что Цетуксимаб лучше работает после лечения Иринотеканом, чем Элоксатином.

В данном исследовании была прослежена эффективность в зависимости от процентного содержания EGFR позитивных клеток. Эффективность лечения в зависимости от экспрессии EGFR представлена в табл. 4.

Данные этого исследования не показали корреляции эффективности от уровня экспрессии EGFR.

M.Scartozzi и соавт. (2004 г.) [11], на основании материала исследования BOND, изучали отсутствие корреляции статуса EGFR с эффективностью лечения. Показано, что у 19 пациентов с положительным (EGFR+) статусом в первичной опухоли, отмечался в 36% случаев отрицательный (EGFR-) статус в метастазах, и у 7 больных с статусом EGFR- в первичной опухоли в 15% случаев был статус EGFR+ в метастазах. На основании полученных результатов, авторы считают, что положительный EGFR+ статус в первичной опухоли не является обязательным критерием для назначения Цетуксимаба. Для выявления прогностических факторов требуются дальнейшие исследования.

Все виды токсичности, которые отмечены в данном исследовании, представлены в табл. 5. Из 218 пациентов, рандомизированных в группу Цетуксимаб/Иринотекан, 2 больных никогда не получали Цетуксимаб, 4 пациента получили только одну дозу Цетуксимаба и не получали Иринотекан, вследствие реакции гиперчувствительности, и поэтому эти 6 пациентов были исключены из оценки токсичности в группе получавших лечение комбинированным режимом, а 4 пациента включены для оценки токсичности в группу получавших монотерапию Цетуксимабом.

Из данных таблицы следует, что монотерапия Цетуксимабом и комбинация с Иринотеканом хорошо переносятся. Присоединение Цетуксимаба не усилило токсический профиль Иринотекана.

В исследовании была прослежена параллель между выраженностью кожной реакции и акнеподобной сыпью с эффективностью и медианой выживаемостью. И было показано, что чем выше степень кожной токсичности, тем выше эффективность и медиана выживаемости. Данные представлены в табл. 6.

В 2006 г. [12] были опубликованы результаты большого многоцентрового исследования (MABEL) с включением 1147 пациентов с Иринотекан (Элоксатин)-рефрактерными или резистентными рецидивами колоректального рака, которые получали Цетуксимаб в стандартном режиме и Иринотекан в разных дозовых режимах: режим А – 125 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 4 нед 6-недельного курса, режим В – 180 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 нед, режим С – 350 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. При 12-недельной оценке, процент больных, у которых отмечено прогрессирование к этому моменту, в рукаве А составил 61%, В – 61% и С – 61%. А при 24-недельной оценке эффекта процент пациентов, прогрессирующих к тому моменту, в рукаве А составил 30%, В – 32% и С – 39% больных. Процент пациентов, которые имели прогрессирование заболевания, был схожим во всех популяциях больных и не зависел от режима введения Иринотекана.

В другом исследовании J.Souglakos и соавт. (2006 г.) [13] изучали комбинацию Цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-ю неделю и потом еженедельно 250 мг/м<sup>2</sup> с Элоксатином – 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и Капецитабином – 2000 мг/м<sup>2</sup> с 1–14-й день у 40 пациентов с Элоксатин-резистентным (77,5%) или рефрактерным (22,5%) рецидивом рака толстой кишки. У 80% больных было ранее отмечено прогрессирование на Иринотекансодержащих режимах химиотерапии. Объективный эффект данной комбинации составил 20% (при 95% доверительном интервале), из которого полный эффект наблюдали у 2,5% больных и у 17,5% частичную регрессию. Стабилизация заболевания была у 27,5% пациентов и, соответственно, контроль роста опухоли составил 47,5%. Медиана времени до прогрессирования составила 3 мес, с медианой выживаемости 10,7 мес.

Из токсичности наиболее часто встречалась нейросенсорная токсичность 1–2-й степени (у 65% пациентов), холодовые дизестезии (у 32,5%), при том у пациентов, ранее получавших Элоксатин-содержащие режимы, диарея отмечена в 38% случаев. У всех пациентов в течение первых 2 циклов лечения появлялась сыпь и через 2–3 мес самостоятельно исчезала без модификации доз Цетуксимаба. В этом исследовании, так же как и в исследовании BOND, не было отмечено корреляции между уровнем экспрессии EGFR и непосредственными и отдаленными результатами. Комбинация Элоксатина с Цетуксимабом и Капецитабином оказалась эффективной и хорошо переносимой у пациентов с Элоксатин-резистентным или рефрактерным рецидивом рака толстой кишки.

Таблица 8. Эффективность (в %). Исследование EVEREST

Эффективность	Группа А (n=45)	Группа В (n=44)	Группа С (n=77)
Частичная ремиссия (95% ДИ)	13	30	22
Стабилизация	56	43	39
Прогрессирование	22	27	29
Не оценено	9	0	10

Таблица 9. Эффективность еженедельного введения Цетуксимаба и вве дение 1 раз в 2 недели

Эффективность	Цетуксимаб 500 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 2 нед (n=40)	Цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно (n=65)
Время наблюдения, нед	16	16
Общий эффект (ПР+ЧР), %	22	20
МВДП, мес	4,8	5,4
МВ, мес	9,8	10,4

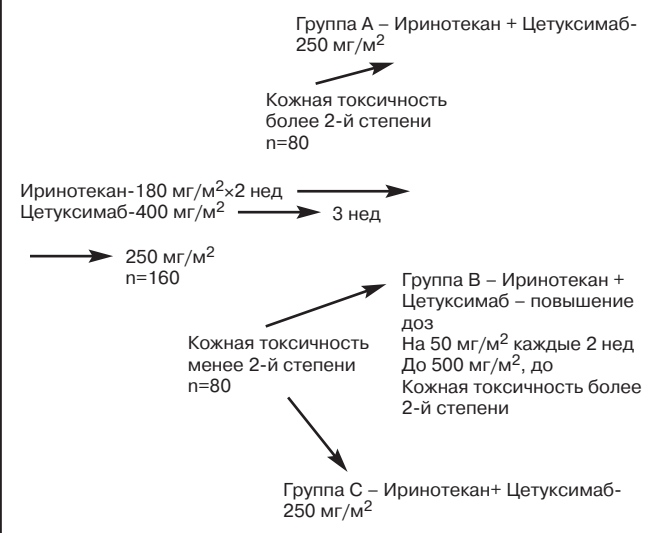
Примечание. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия.

Очень интересным представляется сравнительное исследование (BOND II) во 2-й линии лечения колоректального рака, у больных, прогрессирующих на Иринотекан-содержащих режимах, по изучению комбинации Иринотекан + Цетуксимаб + Бевацизумаб и Цетуксимаб + Бевацизумаб [14]. Бевацизумаб является МАВ к сосудистому фактору роста VEGF, который продемонстрировал потенцирование эффекта цитостатиков при раке толстой кишки. По данным Saltz и соавт. (2005 г.) [14], присоединение Бевацизумаба к 5-ФУ/ЛВ значительно увеличило медиану выживаемости (20,3 мес в сравнении с 15,6 мес,  $p < 0,001$ ), что послужило поводом к изучению Бевацизумаба в комбинации с Цетуксимабом и Иринотеканом.

В исследование были включены 74 пациента: в группу А – 39 больных, получавших Цетуксимаб-400 мг/м<sup>2</sup> в 1-ю неделю и в последующем 250 мг/м<sup>2</sup> каждую неделю, Бевацизумаб-5 мг/кг каждую неделю и Иринотекан в том дозовом режиме, что был ранее. В группу В – 35 пациентов, получавших Цетуксимаб и Бевацизумаб, в дозах таких же, как и в группе А, но без Иринотекана. В данном исследовании не определяли статус EGFR. Непосредственные и отдаленные результаты данного исследования представлены в табл. 7.

Как видно, присоединение Бевацизумаба к Цетуксимабу значительно увеличило эффективность лечения и медиану времени до прогрессирования.

Рис. 3. Дизайн исследования EVEREST.



Во всех описанных исследованиях было показано, что присоединение Цетуксимаба к режиму химиотерапии, при прогрессировании уже на этом режиме увеличивало непосредственные и отдаленные результаты лечения распространенного колоректального рака.

Дальнейшие исследования шли по пути изучения модификаций введений препаратов, с целью снижения токсичности, без снижения эффективности, а может быть и повышая непосредственные и отдаленные результаты.

Так как Цетуксимаб является моноклональным антителом, то на введение препарата часто возникали реакции гиперчувствительности. S.Siena (2007 г.) в исследовании MABEL [15] провели анализ 1147 больных, которые получали Иринотекан с Цетуксимабом, после прогрессирования на Иринотекан-содержащих режимах. У 422 пациентов проводили стандартную премедикацию антигистаминными препаратами, а у 700 пациентов к стандартной премедикации добавляли кортикостероиды. В группе больных, у которых премедикация была без кортикостероидов, 3 и 4-я степени реакции гиперчувствительности встречались значительно чаще (4,7%), чем в группе пациентов, которые получали еще и кортикостероиды (1,0%). Реакции гиперчувствительности 1 и 2-й степени в группе больных, которым проводили лечение

Таблица 10. Цетуксимаб в 1-й линии лечения колоректального рака (2-я фаза)

Эффективность	Иринотекан – 125 мг/м <sup>2</sup> +5ФУ 5 (500 мг/м <sup>2</sup> )/ЛВ(20 мг/м <sup>2</sup> ) струйно × еженедельно + Цетуксимаб (n=29)	AIO/IRI Иринотекан – 80 мг/м <sup>2</sup> × 24 ч + 5ФУ(2000 мг/м <sup>2</sup> 48-часовая инфузия/ЛВ(500 мг/м <sup>2</sup> ) × еженедельно + Цетуксимаб (n=21)	FOLFIRI (Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> /5ФУ 300 мг/м <sup>2</sup> струйно + инфузии 2000 мг/м <sup>2</sup> × 46 ч/ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> × 1 раз в 2 нед + Цетуксимаб (n=40)
ПР+ЧР (95% ДИ), %	48	67	43
Стабилизация, %	41	27	45
Прогрессирование, %	11	5	12
Авторы	Rosenberg и соавт., 2002 [18]	Folprecht и соавт., 2005 [19]	Rougier и соавт., 2004 [20]

Таблица 11. Исследования Цетуксимаба с XELIRI и TEGAFIRI

Режим	Число больных	Общая эффективность, %	Стабилизация, %	Прогрессирование, %
TEGAFIRI+ Цетуксимаб [24]	48	42	16	35,5
XELIRI + Цетуксимаб [25]	70	40	40	20

TEGAFIRI – Тегафур (UFT) 250 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й день, ЛВ 90 мг с 1-го по 14 день + Иринотекан 250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.  
 XELIRI – Капецитабин 1700 мг/м<sup>2</sup>/день с 1-го по 14-й день, Иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 3 нед.

Таблица 12. Корреляция между эффективностью комбинаций с Цетуксимабом и резекцией печени.

Режимы	Число больных	Общая эффективность, %	Резекции, %	Авторы
AIO	53	41	11	Wein [27]
AIO/IRI + Цетуксимаб	19	68	21	Lutz/Folprecht [28]
FOLFOX + Цетуксимаб	43	81	16	Van Cutsem [29]
FOLFIRI + Цетуксимаб	40	43	13	Rougier [30]



без кортикостероидов, наблюдали в 25,6% случаев, а в группе с кортикостероидами – только у 9,6% больных. На отдаленные результаты присоединение кортикостероидов не повлияло. Данные этого исследования показали, что к стандартной премедикации, которая была разработана изначально, следует присоединять кортикостероиды для исключения нежелательных реакций гиперчувствительности.

Во всех предыдущих исследованиях была продемонстрирована прямая корреляция степени кожной токсичности и эффективности лечения. В среднем сыпь появлялась на 2–3-й неделе лечения и поддавалась коррекции (антисептические кремы, кремы с антибиотиками, антибиотики из числа тетрациклинового ряда per os в тяжелых случаях). Через 2–3 мес применения Цетуксимаба сыпь исчезала. Исследование EVEREST [16], данные которого были опубликованы на ASCO (2007 г.), ставило своей целью изучение связи между кожной токсичностью, эффективностью и влиянием повышенных доз Цетуксимаба (у пациентов, у которых была менее 2-й степени кожная токсичность) на эффективность. Все пациенты также ранее прогрессировали на Иринотекан-содержащих режимах. Дизайн исследования представлен на рис. 3.

Все виды токсичности были практически схожими во всех группах, кроме кожной токсичности: в Группе В общая кожная токсичность наблюдалась в 9% случаев, в группе С – у 14% больных и в группе А – 0. Акнеподобная сыпь 3–4-й степени токсичности в группе В была у 5% пациентов, в группе С – у 9% больных и в группе А ее не было. Данные эффективности исследования представлены в табл. 8.

Данные показывают корреляцию между кожной токсичностью 3–4-й степени (в группе В – 9%, А – 0%) и эффективностью лечения (30% в группе В по сравнению с 13% в группе А). Кожная токсичность не усиливалась с увеличением дозы Цетуксимаба, но увеличивалась эффективность лечения, что, вероятно, в дальнейшем послужит поводом для дальнейшего изучения высоких доз Цетуксимаба.

Еще одно очень интересное исследование было опубликовано в 2007 г. Tabernero и соавт. [17], в котором сравнивали еженедельное введение Цетуксимаба с введением 1 раз в 2 нед. По фармакодинамическим и фармакокинетическим исследованиям между еженедельным введением Цетуксимаба в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> – 250 мг/м<sup>2</sup> и введением Цетуксимаба 1 раз в 2 нед в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> не было значительных различий. Поэтому провели сравнительный анализ еженедельного введения Цетуксимаба 400 мг/м<sup>2</sup> – 250 мг/м<sup>2</sup> у 64 пациентов и введением Цетуксимаба 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 нед у 40 больных, которые ранее уже получали и имели прогрессирование на Иринотекансодержащих режимах. Схема введения Иринотекана была одинакова: 180 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 нед. Токсичность была схожей в обеих группах. Однако при еженедельном введении анафилактические реакции отмечены у 4,6% больных и 1,5% смертельных исходов. В группе больных, получавших Цетуксимаб 1 раз в 2 нед не было ни одного случая анафилактических реакций и смертей. Эффективность лечения продемонстрирована в табл. 9.

По результатам всех исследований Цетуксимаба в монорежиме и в комбинациях с Иринотеканом или Элоксатином у пациентов с Иринотекан (Элоксатин) – рефрактерными или резистентными рецидивами заболевания можно сделать предварительные выводы:

- а) комбинированный режим Цетуксимаба с химиотерапией эффективней монотерапии Цетуксимабом;
- б) введение Цетуксимаба 1 раз в неделю и 1 раз в 2 нед обладают равной эффективностью и схожим профилем токсичности;
- в) для снижения реакций гиперчувствительности, в том числе и анафилактических реакций, целесообразно к стандартной премедикации антигистаминными препаратами присоединить кортикостероиды;
- г) эффективность комбинаций с Цетуксимабом напрямую зависит от степени кожной токсичности. Увеличение дозы Цетуксимаба, у пациентов с кожной токсичностью 1–2-й степени, увеличивает эффективность лечения;
- д) уровень экспрессии EGFR не предопределяет непосредственные и отдаленные результаты. Вероятно, необходимы более уточненные исследования для определения возможно-

ЭРБИТУКС®  
ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли,  
продлевает жизнь



- Первое моноклональное антитело IgG1, блокирующее рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)\*
- Значительно повышает эффективность современных стандартных схем всех линий терапии метастатического колоректального рака
- Новый стандарт лечения рецидивирующего и/или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

MERCK  
SERONO

го маркера действия Цетуксимаба. Возможно, это число копий гена EGFR, определяемых методом FISH-реакции, либо другие характерные мутации, которые должны быть уточнены в ходе дальнейших клинико-экспериментальных исследований.

е) присоединение Бевацизумаба к комбинированному режиму с Цетуксимабом предмет будущих исследований, обещающих улучшение результатов лечения больных колоректальным раком.

Цетуксимаб в 1-й линии лечения распространенного рака толстой кишки

Конечно же, получив такие результаты применения Цетуксимаба во 2, 3-й и последующих линиях лечения колоректального рака, правомочно исследование этого препарата в 1-й линии лечения.

Присоединение Цетуксимаба к стандартным режимам 1-й линии лечения метастатического рака толстой кишки показало высокую эффективность и низкий процент пациентов, которые прогрессировали на данных режимах. Эффективность 1-й линии лечения колоректального рака с Цетуксимабом представлена в табл. 10.

В исследование ACROBAT [21] изучали эффективность Цетуксимаба в комбинации с FOLFOX-4 у пациентов с экспрессией EGFR и не получавших ранее химиотерапии. FOLFOX-4: Элоксатин 85 мг/м<sup>2</sup> + ЛВ 200 мг/м<sup>2</sup> × 2-часовая инфузия + 5ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, затем 600 мг/м<sup>2</sup> в виде 22-часовой инфузии в 1 и 2-й дни. Лечение повторяется 1 раз в 2 нед. Цетуксимаб вводили в стандартном режиме 400 мг/м<sup>2</sup>/250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю. Общая эффективность комбинации FOLFOX-4 с Цетуксимабом, оцененная у 42 пациентов, составила 81% при 5% полных ремиссий. Стабилизацию заболевания наблюдали в 17% случаев. Прогрессирование процесса было только у 2% больных. Контроль роста опухоли составил 98%. Медиана времени до прогрессирования была 12,3 мес. Очень интересным фактом в этом исследовании было то, что у 9 пациентов были изначально неоперабельные опухоли. После проведенного лечения у 8 больных удалось провести оперативное вмешательство в радикальном объеме.

Еще одно схожее исследование по изучению Цетуксимаба в комбинации с Элоксатин-содержащей химиотерапией было проведено у 41 пациента с заболеванием толстой кишки. Изучался еженедельный Цетуксимаб с еженедельной схемой FOLFOX: Элоксатин-50 мг/м<sup>2</sup> + 5ФУ 1,500 или 2000 мг/м<sup>2</sup> × 24-часовой инфузией + ЛВ 500 мг/м<sup>2</sup>. Объективный ответ наблюдали у 54% пациентов [22].

В настоящее время продолжают несколько исследований 2, 3-й фазы по изучению Цетуксимаба в комбинациях с FOLFOX, FOLFIRI, с Бевацизумабом в 1-й линии лечения распространенного рака толстой кишки (CALGB 80405, CRYSTAL, COIN, CECOG).

E. van Cutsem и соавт. на ASCO [23] опубликовали данные рандомизированного исследования 3-й фазы по изучению комбинации: Иринотекан с 5ФУ/ЛВ(FOLFIRI) с Цетуксимабом и без него в 1-й линии лечения метастатического рака толстой кишки с экспрессией EGFR. С августа 2004 г. по октябрь 2005 г. были рандомизированы 1217 пациентов, 608 – в группу с Цетуксимабом (группа А) и 609 больных в группу без Цетуксимаба (группа В). Медиана времени до прогрессирования в группе А была больше, чем в группе В (8,9 мес в сравнении с 8 мес,  $p=0,036$ ). Объективный эффект был также достоверно выше в группе пациентов, получавших FOLFIRI с Цетуксимабом – группа А (46,9% в сравнении с 38,9% в группе сравнения,  $p=0,005$ ). Из выраженной токсичности 3–4-й степени, которая была зафиксирована у больных, в группе А отмечен более высокий процент нейтропений – 26,7% (в сравнении с 23,3% в группе В), кожной токсичности – 18,7% (в сравнении с 0,2% в группе В) и диареи – 15,2% случаев (в сравнении с 10,5% в группе В).

Исследования по изучению 1-й линии лечения распространенного рака толстой кишки с Цетуксимабом еще продолжают, но по представленным данным можно сделать предварительные выводы о преимуществе включения Цетук-

симаба в стандартные схемы 1-й линии лечения. В 2007 г. опубликованы предварительные данные 2 исследований по изучению Цетуксимаба в 1-й линии лечения в комбинации с XELIRI и TEGAFIRI. Данные этих исследований представлены в табл. 12.

В эти исследования еще продолжается набор больных, но, по предварительным данным, комбинации препаратов демонстрируют высокую эффективность.

### Цетуксимаб и метастазы в печени

Как известно, 85% пациентов изначально имеют распространенный процесс с метастазами в печени и только 15% больным удается резецировать первичную опухоль и метастазы. 5-Летняя выживаемость у изначально нерезектабельных пациентов составляет 2%, а у тех пациентов, которым удастся изначально резецировать первичную опухоль и метастазы, составляет 30% [26].

По данным Adam и соавт. (2004 г.) [26], показана достоверная разница в выживаемости пациентов, которым была изначально проведена резекция метастазов в печени (5-летняя выживаемость составила 48%), и пациентов, изначально неоперированных по поводу метастазов в печени (5-летняя выживаемость была 33%,  $p=0,01$ ). Авторы определили 4 фактора, при наличии которых нецелесообразно проведение резекции печени после проведения системной эффективной химиотерапии:

- первичная опухоль прямой кишки;
- 3 метастаза и более;
- максимальный размер метастазов более 10 см;
- увеличение СА-19,9 > 100 МЕ/л.

С появлением таких препаратов, как Иринотекан и Элоксатин в 1-й линии лечения, у все большего числа больных удастся провести резекцию метастазов в печени. С присоединением Цетуксимаба повысилась эффективность режимов химиотерапии 1-й линии и в свою очередь следует ожидать увеличения процента резекций печени. Данные проспективных исследований комбинаций с Цетуксимабом у изначально нерезектабельных пациентов представлены в табл. 12.

Как видно из данных, у одной трети больных с изначально нерезектабельными метастазами в печени удастся резецировать метастазы после химиотерапии и Цетуксимаба.

### Факторы прогноза эффективности Цетуксимаба

Исследования последнего 2007 г. сводятся к определению молекулярных маркеров, которые могли бы определить группу пациентов, в которых эффективность Цетуксимаба наиболее вероятна.

В исследовании F.Nagashima и соавт. (2007 г.) [31] проанализированы опухолевые ткани 136 больных, которые получили лечение Цетуксимабом. Они определяли полиморфизм генов EGFR, Cox-2, EGF, cyclin D1, VEGF, IL8, фрагмента к гамма-рецептору 2A (FCGR2A), FCGR3A. Была обнаружена прямая зависимость между полиморфизмом Cox-2 и эффективностью лечения ( $p=0,09$ ), между полиморфизмом EGF и 3–4-й степенями токсичности Цетуксимаба ( $p=0,06$ ).

G.Personeni и соавт. 2007 г. [32] изучали соотношение между экспрессиями EGFR и HER 2 neu с эффективностью лечения и кожной токсичностью Цетуксимаба на материалах 55 больных. Не было обнаружено связи между соотношениями экспрессий EGFR и HER 2 neu с эффективностью лечения Цетуксимабом и кожной токсичностью. Авторы советуют в дальнейших исследованиях по изучению Цетуксимаба для скрининга пациентов не использовать определение этих показателей.

Хотя, в этом же 2007 г. [33] были опубликованы результаты еще одного исследования по изучению экспрессий EGFR, HER 2 neu, мутаций KRAS-гена и их связи с эффективностью Цетуксимаба. Анализировали парафиновые блоки 85 пациентов, которые получали лечение Цетуксимабом. Экспрессию EGFR, HER 2 neu определяли по FISH-методу и иммуногистохимическим методом. И у 41 пациента с EGFR FISH+++ позитивной опухолью достоверно выше отмечен объективный эффект (29,3% в сравнении с 6,8% – у 44 FISH-отрицательных больных,  $p=0,007$ ) и медиана времени до прогрессирования (6,6 мес в сравнении с 3,7 мес,  $p=0,053$ ). Не отмечено никакой



Рис. 4. Схема лечения больных по протоколу EXTREME.

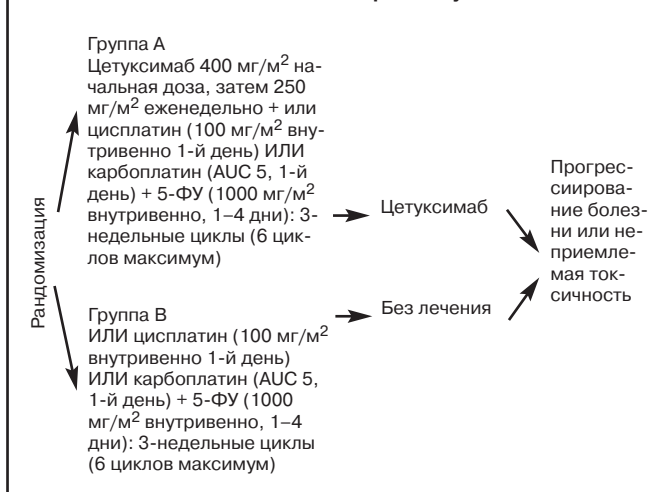


Рис. 5. Компьютерная томография больного Г. до начала полихимиотерапии.



Рис. 6. Компьютерная томография больного Г. через 12 мес после начала полихимиотерапии.



корреляции между экспрессией EGFR, которую определяли иммуногистохимическим методом, и эффективностью лечения. Увеличение числа копий HER2-гена ассоциировалось с меньшей медианой времени до прогрессирования ( $p=0,09$ ) и выживаемостью ( $p=0,03$ ). Пациенты с мутациями KRAS-гена (32 пациента), имели достоверно ниже объективный эффект (6,3% в сравнении с 26,5% у 49 пациентов без наличия мутаций, 4 пациента не оценены,  $p=0,02$ ), меньшую медиану времени до прогрессирования (3,7 мес в сравнении с 6,3 мес,  $p=0,07$ ) и меньшую медиану выживаемости (8,3 месяца в сравнении с 10,8 мес,  $p=0,2$ ).

Появление кожной реакции (сухость кожи, папулезная сыпь) и акнеподобной сыпи является характерным признаком для всех ингибиторов EGFR-рецепторов и коррелирует с гиперэкспрессией EGFR. Но в случае с Цетуксимабом этой связи не прослеживается. При изучении материала больных в исследовании BOND была выявлена связь акнеподобной сыпи с высокой экспрессией негативного регулятора роста  $p27 - kip1$  в эпидермальных кератоцитах (34).

Fiore и соавт. в 2007 г. [35] исследовали мутацию 2-го экзона KRAS-гена у 59 пациентов, получивших лечение Цетуксимабом. KRAS-ген участвует в процессе передачи сигнала от рецептора EGFR к ядру клетки. Мутации этого гена были обнаружены у 22 из 59 пациентов. У 12 больных (20,3%) наблюдался объективный эффект, у 19 (32,2%) – стабилизацию заболевания и у 28 (47,5%) пациентов прогрессирование. Мутации KRAS-гена были обнаружены у всех больных с прогрессированием на фоне Цетуксимаба ( $p=0,0005$ ). Медиана времени до прогрессирования была значительно меньше у пациентов с мутациями гена (3 мес в сравнении с 5,5 мес,  $p=0,015$ ). В этом исследовании также анализировали связь гиперэкспрессии EGFR с эффективностью лечения и не отмечено корреляции между этими показателями. Каким методом определяли экспрессию рецепторов не указано.

На настоящий момент мутация KRAS-гена является единственным статистически достоверным фактором резистентности опухоли к Цетуксимабу. Изучение факторов прогноза для лечения Цетуксимабом продолжается.

**Рецидивный или метастатический плоскоклеточный рак органов головы и шеи**

Плоскоклеточный рак головы и шеи (включая такие локализации, как полость рта, глотка и гортань) составляет 5% от всей опухолевой патологии [36]. В 2002 г. отмечено более 500 000 новых случаев рака головы и шеи и 300 000 смертей от него [37].

Хирургическое лечение местного рецидива или регионарного метастаза плоскоклеточного рака органов головы и шеи после предшествующего радикального химиолучевого лечения может быть предложено от 15 до 30% пациентов с каким-либо шансом на длительную выживаемость. Пациентам, которые не подходят для хирургического лечения, обычно предлагается химиотерапия как лечение первой линии. Есть

много препаратов, показавших свою активность в режимах монохимиотерапии, с уровнем объективного ответа около 15% (цисплатин, карбоплатин, метотрексат, 5-фторурацил, блеомицин и таксаны). Цисплатин является наиболее важным препаратом из этой линии и основой для многих комбинаций химиопрепаратов, применяющихся в лечении пациентов с этой патологией [38]. В настоящее время комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или таксанами стала наиболее часто применяемым режимом и дает уровень объективных ответов от 30 до 40%. Однако средняя продолжительность жизни в общем не улучшается по сравнению с применением монотерапевтических режимов и остается на уровне от 6 до 9 мес [39]. Проявления токсичности, связанные с применением цисплатина (гемо-, нефро-, нейро- и ототоксичность), хорошо известны и ограничивают попытки давать более высокие дозы цисплатина. Пациенты с рецидивным или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи при прогрессировании на химиотерапии, основанной на цисплатине, имеют крайне плохой прогноз. В исследовании Leon и соавт. у 150 таких пациентов, которые получили раз-

личные виды лечения после прогрессирования на химиотерапии с применением цисплатина, средняя продолжительность жизни составила 3,4 мес [39]. К тому же к ведению этих пациентов нет стандартных терапевтических подходов, многие из них, часто находясь в достаточно плачевном состоянии после предшествующего лечения, получают только поддерживающую терапию.

С точки зрения ограниченных возможностей лечения эти категории пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи нуждаются в разработке более современных лечебных средств, но за последние 25 лет не появилось комбинаций химиопрепаратов хоть как-нибудь улучшавших среднюю продолжительность жизни этих больных.

Почти в 100% случаев рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется плоскоклеточным раком головы и шеи, и его экспрессия обычно ассоциируется со снижением безрецидивной и общей продолжительностями жизни [40]. Таким образом, логической целью при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи становится роль EGFR в развитии и прогрессии опухоли.

Было проведено несколько крупных рандомизированных международных клинических исследований по оценке эффективности включения цетуксимаба в схемы лечения больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Основные достижения прибавления цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила были продемонстрированы в недавно завершеном Европейском исследовании 3-й фазы (EXTREME): Цетуксимаб (Erbiximab) в комбинации с цисплатином или карбоплатином и 5-фторурацилом в лечении 1-й линии пациентов с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (рис. 4) Всего в исследование были включены 442 пациента для проведения полихимиотерапии с использованием цисплатина или карбоплатина и 5-фторурацила с добавлением цетуксимаба или без него [41]. Исследование дало самый главный ответ: средняя общая продолжительность жизни была значительно больше у пациентов, леченных с применением цетуксимаба и полихимиотерапии, по сравнению с пациентами, у которых применяли только полихимиотерапию (10,1 против 7,4 мес;  $p=0,036$ ). Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличило количество характерных побочных эффектов, свойственных стандартной полихимиотерапии (цисплатин + 5-фторурацил) [42].

Применение цетуксимаба было также оценено в лечении у пациентов с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых было отмечено прогрессирование после использования полихимиотерапии с включением цисплатина. В двух исследованиях 2-й фазы оценивали цетуксимаб в комбинации с полихимиотерапией с использованием цисплатина, применяя те же дозы и схемы, при которых у пациента отмечено прогрессирование ( $n=96$  и  $n=79$  соответственно) [43]. В третьем исследовании 2-й фазы анализировали использование цетуксимаба в режиме монотерапии ( $n=103$ ) [43]. Уровень объективных ответов и средняя общая продолжительность жизни были соответственно 10% и 6,1 мес для Европейского исследования комбинации цетуксимаба и цисплатина или карбоплатина, 10% и 5,2 мес для исследования в США комбинации цетуксимаба и цисплатина или карбоплатина, и 13% и 5,9 мес для пациентов, леченных цетуксимабом в режиме монотерапии. Цетуксимаб хорошо переносился больными во всех трех исследованиях; наибольшее количество побочных реакций было связано с развитием типичных для применения цетуксимаба кожных реакций.

#### Клинический случай

Больному Г., 49 лет, по поводу рака языка T2N0M0 (Стадия 2) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в августе-ноябре 2004 г. было проведено химиолучевое лечение: 2 курса неoadъювантной полихимиотерапии (цисплатин и 5-фторурацил) и лучевая терапия до СОД 36Гр. На втором этапе планировалось хирургическое вмешательство, от которого больной отказался. При контрольном осмотре через 2 мес после оконча-

ния химиолучевого лечения зафиксирована полная регрессия опухоли. В августе 2005 г. больной обратился в поликлинику РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с жалобами на появление язвы в области языка и дна полости рта справа, резкие боли. Выявлен неоперабельный рецидив рака языка. При поступлении у больного был выраженный болевой синдром, купируемый приемом наркотического анальгетика MST, питание осуществлялось через носопищеводный зонд. Объективно при осмотре у больного определялся массивный опухолевый инфильтрат в области дна полости рта и боковой поверхности языка справа с изъязвлением, покрытым некротическим налетом (рис. 5). С 05.09.05 больному начата полихимиотерапия по протоколу EXTREME с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила. Пациенту проведено 6 курсов полихимиотерапии. После 6-го курса полихимиотерапии у больного отмечена полная регрессия опухоли с эпителизацией опухолевого дефекта и исчезновением болевого синдрома (рис. 6). По плану протокола больному было продолжено лечение цетуксимабом в монотерапевтическом режиме. На сегодняшний день сохраняется полная регрессия опухоли, больной полностью вернулся к своей трудовой деятельности.

Таким образом Цетуксимаб дает новые клинические возможности для лечения рака толстой кишки и плоскоклеточного рака головы и шеи и перспективен для изучения при других опухолях с определенными видами экспрессии EGFR.

#### Литература

1. Baselga J et al. Eur J Cancer 2001; 37: S16–22.
2. Saltz L, Rubin 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: 3a (abstr 7).
3. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. Clin Cancer Res 2001; 7: 2958–70.
4. Damjanov N, Meropol NJ. Oncology 2004; 479–503.
5. Prewett M et al. Clin Cancer Res 2002; 8: 994–1003.
6. Merck. Data on file, GERBPK001. Merck KGaA.
7. Toumigan C, Andre T et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22: 229–37.
8. Saltz L, Meropol NJ et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004; 22: 1201–08.
9. Lenz H-J, Mayer RJ et al. consistent response to treatment with cetuximab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23 (16s): Abstract 3536.
10. Cunningham D, Humblet Y et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337–45.
11. Scartozzi M et al. J Clin Oncol 2004; 22: 4772–8.
12. Wilke H, Glynn-Jones R et al. MABEL—a large multinational study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan. ASCO 2006; Abstr. 3549.
13. Souglakos J, Kalykaki A et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 2006; 1: 1–6.
14. Saltz L et al. ASCO GI Symposium; 2005; abstr. 169b.
15. Siena S, Glynn-Jones R et al. MABEL: A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in mCRC after irinotecan failure update on infusion-related reactions ASCO 2007; abstr. 353.
16. Van Cutsem E, Humblet Y et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with mCRC with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST); preliminary PK and efficacy data of a randomized study. ASCO 2007; abstr. 237.
17. Tabernero J et al. Weekly vs Every-second – week IRBITUX schedule. ASCO 2007; abstr. LB-352.
18. Rosenberg M et al. ASCO 2002; Symposium, abstr. 536.
19. Folprecht G et al. ASCO 2005; Symposium, abstr. 283.
20. Rougier P et al. J Clin Oncol 2005; 22 (14S): abstr. 3513.
21. Van Cutsem E et al. Ann Oncol 2005; 15 (Suppl. 3): abstr. 339P.
22. Seufferlein T, Düttrich 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.
23. 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. CRISTAL trial. ASCO 2007; abstr. 4000.
24. Bemmouna J, Faroux R et al. UFT with LV, Irinotecan and cetuximab as first-line treatment for pts with metastatic colorectal cancer. ASCO 2007; Abstr. 4087.
25. Cartwright T, Kuefler P et al. Results of phase II trial of cetuximab + XELIRI as first-line therapy of pts with advanced colorectal cancer. ASCO 2007; Abstr. 4094.
26. Adam R et al. Ann Surg 2004; 644–57: 2004.
27. Wein A et al. Ann Oncol 2001; 12: 1721–7.
28. Folprecht G et al. ASCO GI Symposium, 2004; abstr. 283.
29. Van Cutsem E et al. Ann Oncol 2004; 15 (Suppl. 3): abstr. 339P.
30. Rougier P et al. J Clin Oncol 22 (14S): abstr. 3513.
31. Nagasbima F, Zhang W et al. EGFR, Cox-2, EGF polymorphisms associated with progression-free survival of EGFR-expressing metastatic colorectal cancer pts treated with single-agent cetuximab. ASCO 2007; Abstr. 4129.
32. Personeni N, De Hertogh G et al. Outcome prediction to cetuximab in advanced colorectal cancer. Analysis of EGFR and HER2 gene copy number by fluorescence in situ hybridization. ASCO 2007; Abstr. 10569.



33. Finocchiaro G, Cappuzzo F et al. EGFR, HER 2, KRAS as predictive factors for cetuximab sensitivity in colorectal cancer. ASCO 2007; abstr. 4021.
34. Busam KJ, Capodieci P. Cutaneous side-effects in cancer pts treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225Br. *J Dermatol* 2004; 144: 1169–76.
35. Fiore F, Pessot F. KRAS mutation is highly predictive of cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer. ASCO 2007; Abstr. 10502.
36. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74–108.
37. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74–108.
38. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman SA, Rosenberg SA (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA 2001; 797–860.
39. Leon X, Hitt R, Constenla M et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R. Coll. Radiol)* 2005; 17 (6): 418–24.
40. Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE et al. Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (11): 824–8.
41. Vermorken JB et al. ASCO 2007; abstract and oral presentation №6091.
42. Baselga J et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5568–77.
43. Vermorken JB et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2171–7.