



ФГБУ
«Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина»
РАМН

Место цетуксимаба в лечении метастатического колоректального рака

Н.В. Добрава

Адрес для переписки: Наталья Валерьевна Добрава, dobrova2008@rambler.ru

Сочетание хирургических и лекарственных методов терапии позволяет получить наилучшие результаты у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). При первично операбельных метастазах и у пациентов, у которых резектабельность была достигнута в результате лечения, включение цетуксимаба в схему лечения увеличивает выживаемость без прогрессирования. Целесообразно включение цетуксимаба в интенсивные схемы лечения у пациентов с неоперабельными опухолями и массивным объемом поражения для купирования или предотвращения развития симптомов, связанных с опухолью, максимального продления жизни и повышения ее качества. Цетуксимаб в комбинациях с режимами FOLFOX и FOLFIRI увеличивает ответ на лечение, выживаемость без прогрессирования. Применение цетуксимаба во второй и третьей линиях увеличивает объективный эффект и общую выживаемость. Цетуксимаб может быть применен в качестве поддерживающего лечения.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, цетуксимаб

Колоректальный рак (КРР) – самый частый онкологический диагноз в Европе и третий – в мире. По статистике, в мире на КРР приходится 9,7% суммарной онкологической заболеваемости, или 1,23 млн случаев (для сравнения: 1,61 млн случаев приходится на рак легкого и 1,38 млн – на рак молочной же-

лезы) [1]. КРР – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний во всем мире. Так, в 2008 г. в Европе КРР стал причиной смерти 212 тысяч человек (12,2%), выйдя на второе место после рака легкого (19,9%). Высокая смертность больных КРР обусловлена наличием метастазов, которые выявляются у 20–25%

больных уже при установлении диагноза; в дальнейшем метастазы появляются еще у 20–25% пациентов [2].

Хирургические методы и лекарственная терапия мКРР: место цетуксимаба

В последнее десятилетие в связи с появлением новых лекарственных препаратов в лечении больных КРР наблюдается определенный прогресс, медиана выживаемости увеличилась в 4 раза. Тем не менее лишь у небольшой части больных удается достичь излечения или десятилетней выживаемости. Наилучшие результаты у пациентов с метастатическим КРР (мКРР) были получены при сочетанном применении хирургических методов и лекарственной терапии. Индивидуальный подход к лечению пациента может обеспечить длительную выживаемость, улучшить качество жизни, а у некоторых больных комбинация химиотерапии и хирургии может привести к излечению.

Выбор методов, препаратов и схем для лечения мКРР зависит от многих факторов: стадии болезни, возможности излечения пациента, распространенности болезни и ее



симптомов, возраста и общего состояния пациента, характеристик опухоли и др. Наличие операбельной или потенциально операбельной опухоли позволяет выделить пациентов в группу имеющих высокий шанс быть излеченными или жить длительно. У остальных пациентов с мКРП лекарственное лечение является паллиативным и имеет целью увеличение продолжительности жизни при сохранении ее качества.

R. Adam и соавт. показали, что при проведении радикального хирургического лечения 5-летняя выживаемость достигает 34% [3]. Помимо хирургического лечения на выживаемость влияет эффект первой линии химиотерапии.

С определенной долей условности больных разделяют на несколько групп: в первую очередь по наличию или отсутствию метастазов на момент установления диагноза рака толстой или прямой кишки. При наличии метастазов решается вопрос о возможности хирургического удаления метастазов и первичной опухоли. В случае операбельных опухоли и метастазов рекомендовано назначение периоперационной химиотерапии (в течение 3 месяцев до и после операции) с включением оксалиплатина и фторпиримидинов (FOLFOX), аналогичной той, которая применялась в исследовании EORTC 40983 [4], или равноэффективный режим XELOX (капецитабин, оксалиплатин).

Допустимо одномоментное удаление первичной опухоли и метастазов с последующим проведением адъювантной химиотерапии в режиме FOLFOX/XELOX в течение 6 месяцев [4].

При операбельной опухоли, но не операбельных метастазах (а в случае клинического эффекта терапии – резектабельных) остается открытым вопрос о проведении первично паллиативной резекции опухоли кишки. Однако многие авторы склоняются к тому, что в отсутствие симптомов со стороны первичной опухоли нет необходимости в хирургическом вмешательстве. Наиболее актив-

Таблица 1. Результаты лечения в исследовании CELIM

Режим лечения	FOLFOX-6 + цетуксимаб (n = 53)	FOLFIRI + цетуксимаб (n = 53)
Объективный ответ, %	68	57
Радикальная резекция, %	38	30
Радиочастотная абляция, %	9	6

FOLFOX-6 – оксалиплатин, фторурацил, фолиновая кислота; FOLFIRI – иринотекан, фторурацил, фолиновая кислота.

ная терапия для таких пациентов выбирается с целью получения максимального эффекта, достижения резектабельности и, как следствие, создания потенциальной возможности быть излеченными [5, 6, 7, 8].

При использовании только лекарственного лечения, по данным исследования № 9741 [9, 10], излеченными могут условно считаться 0,66% пациентов (без прогрессирования болезни при наблюдении в течение 31 месяца). Сочетание лекарственного и хирургического методов позволяет достичь 5-летней выживаемости, по данным разных авторов, у 33–55% больных, а 10-летней – у 19–27%. При этом излеченными в работе, представленной R. Adam и соавт., были 16% больных [1].

По данным базы www.livermetsurvey.org (10 940 больных), различие в 5-летней выживаемости пациентов с первично операбельными метастазами и пациентов, у которых резектабельность была достигнута в результате лечения, составило 13% (46% и 33% соответственно), 10-летняя выживаемость различалась меньше и составила 28% и 20% соответственно. R. Adam и соавт. не отметили существенных различий в выживаемости пациентов, изначально операбельных или прооперированных после применения химиотерапии [11]. Увеличение выживаемости давали и повторно проведенные резекции (вторая, третья) [12].

Для достижения резектабельности следует использовать такие схемы лекарственной терапии, которые бы позволили получить максимальный эффект в короткие сроки. Необходимость быстрого

достижения эффекта обоснована данными о послеоперационных осложнениях и смертности. После 9 и более курсов предоперационной химиотерапии летальность после операции составила 7%, при меньшем числе курсов – 4% [13]. При этом не отличалась частота достижения полных и близких к ним морфологических ответов. По данным других авторов, число послеоперационных осложнений возрастает в 4 раза после 9 курсов химиотерапии по сравнению с пациентами, прооперированными без химиотерапии. При применении менее 6 курсов химиотерапии процент осложнений возрастал незначительно [14, 15, 16].

В ряде исследований (CELIM, ROCHER и др.) при назначении предоперационной химиотерапии было выявлено увеличение процента резектабельности в группах пациентов, получавших анти-EGFR (EGFR, epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста) препараты (цетуксимаб, панитумумаб).

В исследовании CELIM 111 пациентов с технически нерезектабельными метастазами или с пятью и более метастазами в печень были разделены на две группы. Больные получали один из режимов FOLFOX-6 (группа А) или FOLFIRI (группа В) + цетуксимаб. Повторно резектабельность оценивали через 16 недель и далее каждые 2 месяца до конца лечения. Если метастазы в достаточной степени сокращались, операцию проводили через 4–6 недель после окончания химиотерапии. Объективный ответ был зафиксирован у 36 (68%) больных из 53 в группе А и у 30 (57%) в группе В (табл. 1).

Онкология



Таблица 2. Сравнительный анализ радикальных резекций (данные исследований OPUS и CRYSTAL)

Исследование	OPUS		CRYSTAL	
	FOLFOX-6 + цетуксимаб	FOLFOX-6	FOLFIRI-6 + цетуксимаб	FOLFIRI-6
R0-резекции, %	4,7	2,4	4,3	1,5
Значение p	Различия не достоверны		0,003	

R0-, R1-резекции и радиочастотной абляции были проведены у 49 (46%) из 106 человек.

Медиана курсов химиотерапии равнялась 8. После проведения химиотерапии доля пациентов, признанных операбельными, увеличилась с 32% до 60%, то есть на 28%. При этом эффективность лечения была выше в группе пациентов с немутированным геном KRAS в опухоли (объективный эффект – 70%), в то время как размеры опухолей с мутированным геном уменьшились в ответ на лечение у 41% больных. В группе пациентов, имеющих опухоли с немутированными генами KRAS и BRAF, ответ на лечение составил 72% [17].

Обнадёживают результаты исследования POCHER, в котором использовали хрономодулированный режим из 3 цитостатиков (оксалиплатина, иринотекана, 5-фторурацила/лейковорина) и цетуксимаб. Лечение получили 43 пациента с нерезектабельными метастазами в печень. Медиана числа курсов до операции составила 6 (3–15) курсов, хотя планировалось не менее 8 курсов. Уменьшение количества курсов связано с быстрым уменьшением размеров опухоли. Объективный ответ достигнут у 79% пациентов. R0-резекции выполнены у 60% больных, 2 больных прооперированы в объеме R1-резекции. Зафиксировано два полных морфологических эффекта. Операция увеличила медиану выживаемости до прогрессирования на 6 месяцев (15 месяцев против 9 месяцев у больных без операции). Выживаемость до прогрессирования составила 9 месяцев; 68,2% больных жили более двух лет [18].

В другом исследовании 138 пациентов с синхронными нерезектабельными метастазами в печень после удаления первичной опухоли рандомизированы в группу лечения «FOLFIRI ± цетуксимаб» или «FOLFOX ± цетуксимаб». Пациенты, получавшие цетуксимаб, объединены в группу А (n = 70), только химиотерапию – в группу В (n = 68). Ни у кого из больных не было мутаций в гене KRAS. Трехлетней выживаемости достигли 30% больных, медиана выживаемости составила 24,4 месяца. Частота R0-резекций составила 25,7% в группе А и 7,4% в группе В. Трехлетняя выживаемость после радикальных операций увеличилась до 41% против 18% соответственно. Медиана длительности жизни у больных, подвергшихся операции в группе А (химиотерапия + цетуксимаб), составила 46,4 месяца против 25,7 месяца у пациентов без операции. В группе В (только химиотерапия) медиана продолжительности жизни была 36 месяцев против 19,6 месяца для прооперированных и непрооперированных пациентов соответственно. Различия в выживаемости в подгруппах с режимами химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI не достигли уровня статистической значимости [19].

В исследованиях химиотерапии и цетуксимаба в первой линии, не ставивших своей целью достижение резектабельности, число прооперированных в итоге лечения пациентов все же было выше в группе пациентов, получавших цетуксимаб (исследования OPUS, CRYSTAL) (табл. 2) [18, 20]. Частота полных резекций (R0) была выше у пациентов с диким типом гена KRAS, получавших

цетуксимаб в сочетании с режимом FOLFIRI, по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI (5,1% против 2,0% соответственно, p = 0,0265), у пациентов с изолированными метастазами в печень частота R0-резекций была еще выше (9,8% против 4,5% соответственно).

В одном из двух крупных исследований (режим FOLFOXIRI против FOLFIRI) статистически значимыми оказались различия как в общей выживаемости, объективном ответе, выживаемости до прогрессирования, так и в числе проведенных циторедуктивных операций. В другом исследовании различия оказались статистически не значимыми. Отмечена более высокая токсичность при применении трехкомпонентного режима (частота диареи, нейротоксичности). Применение подобной схемы можно планировать в случае необходимости достижения ответа на лечение с высокой степенью вероятности, невозможности применить таргетные препараты и отсутствия противопоказаний, однако проведение лечения могут значительно затруднить побочные эффекты [21, 22].

Абсолютно другой клинической ситуацией является наличие нерезектабельной опухоли с массивным объемом поражения и развитием сопутствующих этому поражению симптомов или диссеминированная, но бессимптомная опухоль.

В первом случае для купирования или предотвращения развития симптомов, связанных с опухолью, и максимального продления жизни необходимо применение интенсивных схем лечения, в которые целесообразно включение в том числе цетуксимаба.

В исследовании OPUS применение цетуксимаба совместно с режимом FOLFOX-4 увеличило ответ опухоли на лечение по сравнению со стандартным режимом FOLFOX-4 (61% против 37% соответственно) в группе больных, имеющих дикий ген KRAS [23, 24]. В другом крупном рандомизированном исследовании (n = 1198)

Онкология



цетуксимаб показал эффективность в комбинации с режимом FOLFIRI при опухолях с немутированным геном KRAS в кодонах 12 и 13 (выявлен у 64% всех пациентов с исследованным KRAS-статусом). Показатели выживаемости без прогрессирования (медиана 9,9 месяца против 8,4 месяца соответственно, $p=0,0012$) и общей выживаемости (медиана 23,5 месяца против 20,0 месяцев; относительный риск (ОР) 0,796; $p=0,0093$) были достоверно выше в группе цетуксимаба [20, 25]. Эти два исследования подтвердили результаты нерандомизированных и других рандомизированных исследований.

На основании данных исследования CAIRO-2 был сделан вывод о том, что следует избегать назначения цетуксимаба и авастина, цетуксимаба и режимов с капецитабином [26]. Тем не менее недавно были опубликованы результаты исследования испанских авторов, посвященного изучению цетуксимаба и капецитабина у пожилых пациентов. На лечение ответили 14 из 29 (48,3%) пациентов с диким типом KRAS в опухоли и только 6 из 29 (20,7%) пациентов с мутантным KRAS в опухоли. Медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов с диким типом KRAS в опухоли была выше по сравнению с пациентами, имевшими в опухоли мутантный ген KRAS (8,4 месяца против 6,0 месяцев, $p=0,024$) [27].

При длительном эффективном лечении возникает вопрос, возможен ли перерыв в лечении. Ответ на этот вопрос получен в нескольких рандомизированных исследованиях. Анализ данных исследований OPTIMOХ-1, OPTIMOХ-2 показал, что при использовании поддерживающей терапии после 3–4 месяцев индукционной терапии показатели выживаемости без прогрессирования были сравнимы с таковыми в группе с непрерывным лечением. Частота побочных эффектов в группе поддерживающей терапии снижается, поэтому для

улучшения качества жизни после 3–4 месяцев индукционного лечения (6 курсов FOLFOX) возможно сохранение лишь поддерживающей химиотерапии в режиме «5-фторурацил/лейковорин» [28]. Прекращение лечения полностью уменьшает медиану выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (OPTIMOХ-2), и к перерыву в лечении следует относиться с осторожностью [29].

Возможно ли применение цетуксимаба в качестве поддерживающей терапии? В исследовании NORDIC-7 после 8 курсов «FLOX + цетуксимаб 500 мг/м² 1 раз в 2 недели» продолжалась терапия только цетуксимабом до прогрессирования. Если интервал составлял более 2 месяцев, назначалась реиндукция до второго прогрессирования. Частота ответа составила 62%, выживаемость без прогрессирования – 8 месяцев. После реиндукции частота ответа была 20%, выживаемость без прогрессирования – 5 месяцев, общая выживаемость – 23,2 месяца [30, 31]. В исследовании COIN-B сравнивали 2 режима применения цетуксимаба и химиотерапии: после 12 недель лечения режимом «mFOLFOX + цетуксимаб еженедельно» лечение прерывали или сохраняли введение цетуксимаба, затем повторяли «mFOLFOX + цетуксимаб» с аналогичным последующим перерывом в лечении. Медианы выживаемости без прогрессирования составили 12,0 и 13,7 месяца для группы прерывистой терапии и продолженной терапии цетуксимабом соответственно. В группе с продолженным применением цетуксимаба показатель выживаемости превысил таковой в группе с прерывистым лечением (18,4 против 20,1 месяца соответственно) [32]. Однако в этом исследовании не было контрольной группы, получавшей стандартную терапию 5-фторурацил ± оксалиплатин, которая с высокой степенью вероятности могла бы дать тот же результат, но без дерматологической токсичности [33].

Возможности лечения цетуксимабом после прогрессирования

Назначение второй линии химиотерапии зависит от ранее использованного режима. Одинаковые результаты в отношении общей выживаемости дает назначение сначала фторурацила с оксалиплатином, затем 5-фторурацила с иринотеканом, а также обратная последовательность [34]. Иринотекан и оксалиплатин должны заменять друг друга во второй линии. Фторпиримидины и бевацизумаб могут и должны вновь использоваться во второй и последующих линиях. Продолжение лечения бевацизумабом улучшает общую выживаемость после первого прогрессирования [2, 35].

Терапия второй линии в режиме «FOLFOX/бевацизумаб» превосходит по показателям общей частоты объективного эффекта, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости назначение режима FOLFOX после потери эффекта 5-фторурацила с иринотеканом [36].

У пациентов с нативным геном KRAS анти-EGFR-препараты должны быть использованы, если они не были использованы в первой линии [37].

В рандомизированном исследовании EPIC 1298 больных после лечения оксалиплатинсодержащим режимом и прогрессирования получали цетуксимаб и иринотекан или только иринотекан 350 мг/м² 1 раз в 3 недели. Комбинация «цетуксимаб + иринотекан» достоверно увеличила выживаемость до прогрессирования (4,0 месяца против 2,6 месяца соответственно) и объективный ответ (16,4% и 4,2% соответственно) [38]. Больные контрольной группы в дальнейшем получали цетуксимаб, что повлияло на медиану их выживаемости.

В исследовании BOND добавление цетуксимаба к иринотекану во второй линии лечения увеличило объективный ответ вдвое (22,9% против 10,8%), выживаемость без прогрессирования (4,1 месяца против 1,8 месяца) и общую выживаемость.

Онкология



Увеличение продолжительности жизни и выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой, получавшей наилучшую возможную симптоматическую терапию (best supportive care, BSC), наблюдали при лечении только цетуксимабом больных, резистентных к химиотерапии, в рандомизированном исследовании NCIC CO.17 [39].

Очень интересная работа опубликована D. Santini и соавт. (2012). Больным, ранее получавшим иринотекансодержащую химиотерапию, после прогрессирования болезни назначали FOLFIRI или иринотекан в монотерапии и цетуксимаб. После прогрессирования использовали другие лечебные схемы до нового прогрессирования болезни и возобновляли лечение иринотекансодержащими режимами с цетуксимабом. Повторное применение цетуксимаба и иринотекана у 39 пациентов после прогрессирования вновь позволило достичь эффективности у 53,5% больных [40]. Согласно предложенной концепции, после прогрессирования и прерывания лечения цетуксимабом с назначением другой химиотерапии из оставшихся опухолевых клеток восстанавливается клон, чувствительный к цетуксимабу. С этим связывают потерю эффективности цетуксимаба и вновь обретенную

чувствительность опухоли к нему после повторного применения.

Предикторы эффективности цетуксимаба

На сегодняшний день единственный утвержденный предиктор эффективности цетуксимаба – отсутствие мутаций в 12-м и 13-м кодонах гена KRAS (существуют также мутации в других кодонах – 61-м и 146-м, которые составляют менее 5% всех случаев КРР). Многие исследования показывают, что мутация в гене BRAF является плохим прогностическим признаком и маркером резистентности к цетуксимабу [41, 42].

Изучаются и обсуждаются другие предикторы эффективности: уровень экспрессии лигандов эпирегулина и амфирегулина, мутации PTEN, PIK3CA, NRAS [43, 44, 45, 46].

Кожная токсичность, быстрое снижение уровня магния – независимые предикторы эффективности во время лечения.

Другой независимый предиктор эффективности – это быстрое и выраженное сокращение опухоли (более 20%) в ответ на лечение в течение 8 недель. Быстрое сокращение опухоли в исследованиях CRISTAL и OPUS при лечении цетуксимабом влияло на увеличение выживаемости без прогрессирования. Медиана безрецидив-

ной выживаемости у пациентов с быстрым радиологическим ответом составила 11,8 месяца для схемы FOLFIRI и 11,9 месяца для FOLFOX. Сокращение опухоли менее чем на 20% у больных предсказывало укорочение безрецидивной выживаемости до 7,3 месяца (FOLFIRI) и 5,7 месяца (FOLFOX) [47].

Заключение

Включение цетуксимаба в схему лечения увеличивает резектабельность первично нерезектабельных метастазов в печень, а также выживаемость без прогрессирования как у оперированных пациентов, так и в неоперабельных случаях.

Пациентам с распространенной болезнью, метастазами, которые не могут стать операбельными, необходимо максимально продлить жизнь, сохранив ее приемлемое качество, предотвратить или уменьшить проявление связанных с опухолью симптомов. Цетуксимаб в комбинациях с режимами FOLFOX и FOLFIRI увеличивает ответ на лечение, выживаемость без прогрессирования. Применение цетуксимаба во второй и третьей линиях терапии увеличивает объективный эффект и общую выживаемость. Цетуксимаб может использоваться в качестве поддерживающего лечения. ☺

Литература

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
2. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2479–2516.
3. Adam R., Aloia T., Lévi F. et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 29. P. 4593–4602.
4. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9617. P. 1007–1016.
5. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43. № 14. P. 2037–2045.
6. Saltz L.B. Curative Intent Treatment for Colorectal Liver Metastases: A Medical Oncologist's Perspective / ASCO Annual Meeting, 2012 // www.meetinglibrary.asco.org/content/66751.
7. Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A. et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9582. P. 143–152.
8. Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 11. P. 1829–1835.



9. *Dy G.K., Krook J.E., Green E.M. et al.* Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741 // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 23. P. 3469–3474.
10. *Мусеенко Ф.В.* Индолентный и агрессивный диссеминированный РТК: различия в клинических признаках, течении и лечебной тактике // *Практическая онкология.* 2012. Т. 13. № 4. С. 229–234.
11. *Adam R.* Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. Suppl. 2. P. ii13–ii16.
12. *Adam R., Pascal G., Azoulay D. et al.* Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy // *Ann. Surg.* 2003. Vol. 238. № 6. P. 871–883.
13. *Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M. et al.* Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 11. P. 2870–2876.
14. *Adam R., Delvart V., Pascal G. et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. № 4. P. 644–657.
15. *Ellis L.M., Curley S.A., Grothey A.* Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 22. P. 4853–4855.
16. *Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. et al.* Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 243. № 1. P. 1–7.
17. *Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 38–47.
18. *Garufi C., Torsello A., Tumolo S. et al.* Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial // *Br. J. Cancer.* 2010. Vol. 103. № 10. P. 1542–1547.
19. *Ye L.C., Liu T.S., Ren L. et al.* Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases // *J. Clin. Oncol.* 2013. Apr 8.
20. *Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I. et al.* Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. P. 2011–2019.
21. *Souglakos J., Androulakis N., Syrigos K. et al.* FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) // *Br. J. Cancer.* 2006. Vol. 94. № 6. P. 798–805.
22. *Ychou M., Viret F., Kramar A. et al.* Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008. Vol. 62. № 2. P. 195–201.
23. *Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 5. P. 663–671.
24. *Van Cutsem E., Köhne C.H., Hitre E. et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 14. P. 1408–1417.
25. *Köhne C., Stroiakovski D., Chang-chien C. et al.* Predictive biomarkers to improve treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Outcomes with cetuximab plus FOLFIRI in the CRYSTAL trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2009. Vol. 27. № 15. Suppl. Abstr. 4068.
26. *Tol J., Koopman M., Rodenburg C.J. et al.* A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 734–738.
27. *Sastre J., Grávalos C., Rivera F. et al.* First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study // *Oncologist.* 2012. Vol. 17. № 3. P. 339–345.
28. *Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al.* OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 3. P. 394–400.
29. *Chibaudel B., Maindrault-Goebel F., Lledo G. et al.* Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 34. P. 5727–5733.
30. *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 treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. 4. Abstr. 365.
31. *Tveit K.M., Guren T., Glimelius B. et al.* Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. P. 1755–1762.
32. *Wasan H., Adams R.A., Wilson R.H. et al.* Intermittent chemotherapy (CT) plus continuous or intermittent cetuximab (C) in the first-line treatment of advanced colorectal cancer (aCRC): Results of the two-arm phase II randomized MRC COIN-B trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstr. 536.
33. *Rothenberg M.L., Oza A.M., Bigelow R.H. et al.* Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with

Онкология



- either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 11. P. 2059–2069.
34. *Tournigand C., André T., Achille E. et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 2. P. 229–237.
 35. *Arnold D., Andre T.* Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study) // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. CRA3503.
 36. *Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 12. P. 1539–1544.
 37. *Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R. et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 12. P. 2091–2096.
 38. *Sobrero A.F., Fehrenbacher L., Rivera F. et al.* Randomized phase III trial of cetuximab plus irinotecan vs. irinotecan alone for metastatic colorectal cancer (mCRC) in 1298 patients (pts) who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial // Program and abstracts of the 2007 Meeting of the American Association for Cancer Research; April 14–18, 2007; Los Angeles, California. Abstr. LB-2.
 39. *Asmis T.R., Powell E., Karapetis C.S. et al.* Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC) – results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 1. P. 118–126.
 40. *Santini D., Vincenzi B., Addeo R. et al.* Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 9. P. 2313–2318.
 41. *Lièvre A., Bachet J.B., Boige V. et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 374–379.
 42. *Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al.* Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 35. P. 5705–5712.
 43. *Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al.* Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 35. P. 5705–5712.
 44. *Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J. et al.* Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 22. P. 3230–3237.
 45. *Jacobs B., De Roock W., Piessevaux H. et al.* Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 30. P. 5068–5074.
 46. *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. Vol. 96. № 8. P. 1166–1169.
 47. *Piessevaux H., Van Cutsem E., Bokemeyer C. et al.* Early tumor shrinkage and long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC): Assessment of predictive utility across treatment arms in the CRYSTAL and OPUS studies // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 3572.

Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer

N.V. Dobrova

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Natalya Valeryevna Dobrova, dobrova2008@rambler.ru

Combination of surgery and drug treatment is associated with the best outcomes in patients with metastatic colorectal cancer. The addition of cetuximab improves progression-free survival both in patients with primarily resectable metastases and in those who achieve tumor resectability after the treatment. Cetuximab-based intensive regimens are recommended for patients with massive unresectable tumors in order to reduce or prevent tumor-associated symptoms, improve survival and quality of life. Adding cetuximab to FOLFOX/FOLFIRI regimens improves response rate and progression-free survival. Cetuximab as second- or third-line treatment improves objective response and total survival. Cetuximab may also be recommended as supportive treatment.

Key words: metastatic colorectal cancer, cetuximab