

Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Попова И.Л., Новоселова К.А., Тихановская Н.М., Агиева А.А., Снежко Т.А., Саманева Н.Ю.

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ – БЛОКАТОРОВ EGFR В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ХИРУРГИЧЕСКИМ УДАЛЕНИЕМ МЕТАСТАЗОВ И БЕЗ НЕГО

ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия

Проанализированы клинические данные об эффективности и безопасности применения блокаторов EGFR (Erdogal Growth Factor Reserptor) у 87 пациентов в 1–4-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака (мКРР) с диким типом гена RAS в сочетании с хирургическим удалением метастазов и без такового. В 1-й линии терапии по поводу метастатического процесса блокаторы EGFR были впервые назначены 64,4% пациентов, во 2-й линии – 14,9%, в 3-й – 13,8% и в 4-й – 6,9%. Показано, что применение блокаторов EGFR в комплексе лечебных мероприятий как на ранних, так и на более поздних этапах обеспечивает удовлетворительные показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при мКРР. Наиболее значимым результатом проведенного анализа является выявленное достоверное увеличение медианы общей выживаемости с 13,4±1,6 до 18,7±2,3 мес ($p = 0,04838$) у тех пациентов, у которых лекарственная терапия сочеталась с удалением резектабельных отдаленных метастазов. Проявления специфической для блокаторов EGFR кожной токсичности были выражены умеренно и поддавались медикаментозной коррекции. Из пациентов, которым выполнялись циторедуктивные хирургические вмешательства по поводу резектабельных метастазов, клинически значимые осложнения хирургического вмешательства отмечены у 17,2% больных.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак; блокаторы EGFR; хирургическое удаление метастазов.

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Попова И.Л., Новоселова К.А., Тихановская Н.М., Агиева А.А., Снежко Т.А., Саманева Н.Ю. Применение моноклональных антител – блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака с хирургическим удалением метастазов и без него. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 66–71. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-66-71
Для корреспонденции: Абрамова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей; e-mail: pylulkin@mail.ru.

Kit O.I., Vladimirova L.Y., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., Kabanov S.N., Popova I.L., Novoselova K.A., Tichanovskaya N.M., Agieva A.A., Snezhko T.A., Samaneva N.Y.

THE USE OF ANTI-EGFR MONOCLONAL ANTIBODIES – EGFR BLOCKERS IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER WITH OR WITHOUT THE SURGICAL REMOVAL OF METASTASES

Russian Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Clinical data on the efficacy and safety of cetuximab and panitumumab in 87 patients in the 1–4 lines of drug therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) with wild-type RAS with and without surgical removal of metastases were analyzed. Anti-EGFR drugs were prescribed for patients in the first line of therapy in 64.4%, in the second line – 14.9%, in the third line – 13.8% and 6.9% – in the fourth line. 14.9% of patients continued anti-EGFR therapy after progression during 2–3 lines (with the change of cytostatics). The use of anti-EGFR drugs in treatment for mCRC was shown to provide satisfactory results of overall survival rate and progression-free survival. The most important result of the analysis is the revealed significant increase in median overall survival from 13.4±1.6 to 18.7±2.3 months ($p = 0.04838$) in patients who had anti-EGFR therapy and chemotherapy with surgical treatment of distant resectable metastases. Manifestations specific for anti-EGFR drugs dermal toxicity were tolerable and managed with medical correction. Of the patients who has been undergone to cytoreductive surgical interventions for resectable metastases, clinically significant complications of the surgery were observed in 17.2% of patients.

Keywords: metastatic colorectal cancer (mCRC); anti-EGFR therapy; surgical resection of metastases.

For citation: Kit O.I., Vladimirova L.Y., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., Kabanov S.N., Popova I.L., Novoselova K.A., Tichanovskaya N.M., Agieva A.A., Snezhko T.A., Samaneva N.Y. The use of anti-EGFR monoclonal antibodies-EGFR blockers in the comprehensive treatment of metastatic colorectal cancer with or without the surgical removal of metastases. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (1–2): 66–71. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-66-71

For correspondence: Nataliya A. Abramova, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, E-mail: pylulkin@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время занимает 3-е место в мире в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире, причем заболеваемость КРР имеет тенденции к росту в России и во всем мире [1, 2]. В Ростовской области за 10 лет, с 2001 по 2010 г., заболеваемость КРР увеличилась на 20,2% с 18,3 до 22,0 случая на 100 тыс. населения [3, 4]. Спектр противоопухолевых агентов, активных при данной нозологии, весьма ограничен. Появление таргетных препаратов, а именно моноклональных антител к EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) значительно расширило терапевтические возможности в отношении метастатического КРР (мКРР) при наличии дикого типа гена *RAS* [4–7]. Среди анти-EGFR-антител в настоящее время доступны два препарата: цетуксимаб и панитумумаб. Ген *RAS* служит одним из звеньев сигнального пути EGFR-RAS-BRAF-MEK-MAPK, регулирующего клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз и др. В случае мутации гена *RAS* результатом возникающей активации данного сигнального пути является нейтрализация эффекта блокирующих EGFR таргетных препаратов [8, 9]. По данным метаанализа, обобщившего данные о влиянии мутаций генов *RAS* и *BRAF* на эффективность терапии цетуксимабом, в который были включены данные 22 клинических исследований (2188 пациентов) клиническая эффективность применения моноклональных антител к EGFR у пациентов с диким типом гена *RAS* значительно возрастает в сочетании с химиотерапией как в 1-й, так во 2-й и последующих линиях терапии мКРР, в то время как при наличии мутации не получено никакого клинического преимущества [6, 7, 9–11]. Отсутствие мутации *RAS* является основным на настоящий момент предиктором эффективности анти-EGFR-терапии.

При этом показано, что анти-EGFR-препараты целесообразно применять именно в 1-й линии терапии мКРР с диким типом *RAS* [12], а не после блокаторов ангиогенеза, поскольку в этом случае значительно снижается их эффективность [13].

В ряде исследований констатированы равная эффективность и идентичный специфический спектр кожной токсичности панитумумаба и цетуксимаба, что позволяет данные обоих применений объединить в один анализ [4, 11, 14]. Проявления кожной токсичности блокаторов EGFR коррелируют с эффективностью терапии [9, 15–17], а применение превентивных и лечебных мер позволяет контролировать данные осложнения и проводить лечение в запланированном режиме [18].

Широко распространен в настоящее время комбинированный подход к лечению мКРР, предусматривающий сочетание лекарственной терапии в различных вариантах с циторедуктивным хирургическим вмешательством [4, 19–21].

Материал и методы

Проанализированы данные о 87 пациентах, получавших лечение по поводу метастатического колоректального рака в 2010–2015 гг., включающее терапию моноклональными антителами к EGFR в 1–4-й линии и в ряде наблюдений, хирургическое вмешательство по поводу резектабельных отдаленных метастазов. Все пациенты имели патоморфологически подтвержденный первично-метастатический или

генерализованный после радикального лечения КРР с отсутствием в опухоли мутации гена *RAS*. Также в числе критериев отбора для анти-EGFR-терапии были: возраст пациентов 18 лет и старше; отсутствие в анамнезе терапии моноклональными антителами; наличие измеримых очагов опухоли в соответствии с критериями RECIST 1.0 при использовании спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии; функциональный статус по шкале ECOG ≤ 2 ; адекватная функция костного мозга; адекватные функции печени и почек; отсутствие метастазов в головной мозг. Не включались в группу лечения блокаторами EGFR пациенты при наличии любых медицинских состояний, препятствующих проведению противоопухолевой лекарственной терапии. Панитумумаб вводился 40 пациентам в дозировке 6 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед, цетуксимаб – 47 пациентам 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² (первая инфузия), затем – еженедельно 250 мг/м². Препараты применялись в сочетании со стандартными режимами химиотерапии: в 1-й линии FOLFOX-6 и FOLFIRI, во 2-й линии FOLFIRI, XELOX, XELIRI, в 3-й линии капецитабин, иринотекан, комбинация фторпиримидинов с митомицином, с бевацизумабом, в 4-й линии те же варианты терапии и моноклональные EGFR-антитела в монорежиме. Контрольное обследование для оценки эффективности лечения, согласно RECIST 1.0, проводилось после каждых 2–3 циклов противоопухолевого лечения. Пациентам, имевшим исходно резектабельные метастазы, в ряде случаев выполнялось их удаление одновременно с первичной опухолью либо после курсов лекарственной терапии. Пациентам, у которых после проведения лекарственной терапии отдаленные метастазы в печень, легкие, яичники и надпочечники становились резектабельными, предлагалось хирургическое удаление метастатических очагов. Токсичность проводимого лечения и осложнения хирургического вмешательства по поводу резектабельных метастазов оценивались согласно критериям STCAE 3.0. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0. При изучении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) использовали метод Kaplan–Meier. Статистические различия между актуальными кривыми выживаемости оценивали с помощью log-ranktest. В качестве переменных рассматривали линию лекарственной терапии по поводу мКРР, в которой были использованы блокаторы EGFR, резектабельность или нерезектабельность отдаленных метастазов, наличие хирургического этапа в лечении мКРР.

Результаты

В анализируемую группу вошли 87 пациентов в возрасте от 34 до 78 лет, средний возраст 54,2±2,4 года, из них 45 (51,7%) мужчин, 42 (48,3%) женщины. Гистологически преобладала аденокарцинома G2–G3 (n = 75), аденокарцинома G3 составила 13,8% (n = 12). Распределение больных по локализации опухоли было следующим: слепая кишка 6,9% (n = 6), ободочная кишка 24,1% (n = 21), сигмовидная кишка 22,9% (n = 20), ректосигмоидный отдел – 11,5% (n = 10), прямая кишка 33,5% (n = 30).

Исходно метастатический колоректальный рак (T2–4N0–1M1) имел место у 56 (64,4%) пациентов,

у 31 (35,6%) пациента зарегистрирована генерализация опухолевого процесса после радикального хирургического или комплексного лечения (в зависимости от стадии заболевания). Время генерализации после радикальной операции от 3 мес до 10 лет, в среднем $24,5 \pm 3,5$ мес.

По локализации метастазов пациенты распределились следующим образом: изолированные метастазы в печень 24,1% ($n = 21$), изолированные метастазы в легкие 18,4% ($n = 16$), изолированное поражение отдаленных лимфатических узлов 2,3% ($n = 2$) сочетание метастазов в печень с метастазами в яичники 4,6% ($n = 4$), надпочечник 2,3% ($n = 2$), кости 11,5% ($n = 10$), отдаленные лимфатические узлы – 2,3% ($n = 2$), поражение печени и легких 33,5% ($n = 30$), в том числе с метастазами в кости 11,5% ($n = 10$), надпочечники 2,3% ($n = 2$), отдаленные лимфатические узлы 5,7% ($n = 5$).

Таргетные препараты применялись в большинстве случаев в сочетании с химиотерапией. В 1-й линии терапии по поводу метастатического процесса блокаторы EGFR были впервые назначены 64,4% ($n = 56$) пациентов, во 2-й линии – 14,9% ($n = 13$), в 3-й – 13,8% ($n = 12$) и в 4-й – 6,9% ($n = 6$). Присоединение к лекарственной терапии мКРР блокаторов EGFR со 2-й и последующих линий было обусловлено сроками получения анализов на мутацию гена KRAS и наличием препаратов в клинике. Ряд пациентов получали данные препараты на протяжении 2–3-й линий терапии (со сменой цитостатиков). Таким образом, в 1-й линии терапии по поводу метастатического процесса блокаторы EGFR получали всего 56 пациентов, во 2-й линии – 22, в 3-й – 15, в 4-й – 11.

Исходно резектабельные отдаленные метастазы в печени, яичниках и легких имели место у 12,6% (11) пациентов на момент диагностики генерализованного процесса. Из них у 4,6% (4) пациентов с первичным метастатическим процессом одновременно с удалением первичной опухоли были выполнены гемигепатэктомия (2), аднексэктомия (1) и сочетание аднексэктомии с атипичной резекцией печени (1) с последующей лекарственной терапией. 8% (7) пациентов с генерализацией процесса и исходно резектабельными или условно резектабельными метастазами в печень или легкие вначале получали лекарственную терапию, затем было выполнено хирургическое вмешательство. Из 76 (87,4%) пациентов с нерезектабельным поражением печени, легких, яичников и надпочечников после проведения химиотерапии и таргетной терапии блокаторами EGFR состояние метастазов было расценено как резектабельное у 32,3% (28). Пациентам было предложено циторедуктивное хирургическое вмешательство, на которое согласились 13,8% (12).

Таким образом, из 39 пациентов с отдаленными метастазами мКРР, которые на различных этапах лечения были расценены как резектабельные, циторедуктивные хирургические вмешательства в сочетании с лекарственным лечением были выполнены 23 (26,4%) пациентам. Двое пациентов подвергались хирургическим вмешательствам по поводу метастатического процесса неоднократно, а после каждой из 2-й и 4-й линий лекарственной терапии, таким

образом, всего по поводу метастатического процесса было выполнено 29 операций.

По объему выполненных хирургических циторедуктивных вмешательств пациенты распределились следующим образом: гемигепатэктомия 34,5% (10), атипичная резекция печени 55,6% (5), лобэктомия легкого 6,9% (2), билобэктомия легкого 3,4% (1), атипичная резекция легкого 20,7% (6), аднексэктомия 10,3% (3), сочетание гемигепатэктомии с аднексэктомией 3,4% (1), с адреналэктомией 3,4% (1). При поражении печени и легких варианты гемигепатэктомии, лобэктомии и билобэктомии легкого были выбраны при множественном поражении соответствующих органов (более 3), локализованных в пределах удаляемых сегментов. При наличии 1–2 остаточных метастатических очагов, при двустороннем поражении легких либо обеих долей печени объем операции ограничивался атипичными резекциями. При этом 34,5% (10) операций были выполнены лапароскопически.

Из осложнений, связанных с циторедуктивными хирургическими вмешательствами отмечены: кровотечение в зоне операции 6,9% (2), реактивный эксудативный плеврит 10,3% (3), образование свища 3,4% (1), нарушение пассажа желчи 6,9% (2), повышение трансаминаз более 1,5 верхней границы нормы при исходно нормальных показателях при операциях на печени 10,3% (3), инфекционные осложнения 3,4% (1). Ряд осложнений имел место у одних и тех же пациентов, общее число пациентов с хирургическими осложнениями составило 17,2% (5). Все осложнения были купированы в послеоперационном периоде. Непосредственный противоопухолевый эффект лекарственной терапии мКРР с применением блокаторов EGFR в зависимости от линии терапии представлен в табл. 1. При оценке эффекта лечения пациенты с удаленными после проведенной лекарственной терапии метастазами и при отсутствии других метастатических поражений были отнесены в группу полного ответа.

В результате проведения 1-й линии терапии с блокаторами EGFR объективный противоопухолевый эффект (ПР + ЧР) составил 58,9% ($n = 33$), у 87,5% ($n = 49$) достигнут контроль над опухолью (ПР + ЧР + СТ). Для 2-й линии терапии данные показатели составили 36,7% ($n = 8$) и 72,7% ($n = 16$), для 3-й – 33,3% ($n = 5$) и 86,6% ($n = 13$), для 4-й – 45,5% ($n = 5$) и 81,1% ($n = 9$) соответственно.

Проявления гематологической и негематологиче-

Таблица 1

Непосредственные результаты лечения мКРР с применением блокаторов EGFR в зависимости от линии терапии

Линия терапии мКРР	Объективный эффект							
	полная ремиссия: лекарственная терапия + циторедуктивная операция (ПР)		частичная ремиссия (ЧР)		стабилизация (СТ)		прогрессирование	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я ($n = 56$)	21 (2 + 19)	37,5	12	21,4	16	28,6	7	12,5
2-я ($n = 22$)	2 (0 + 2)	9,1	6	27,3	8	36,7	6	27,3
3-я ($n = 15$)	1 (0 + 1)	6,7	4	26,6	8	53,3	2	13,3
4-я ($n = 1$)	1 (0 + 1)	9,1	4	36,7	4	36,7	3	27,3

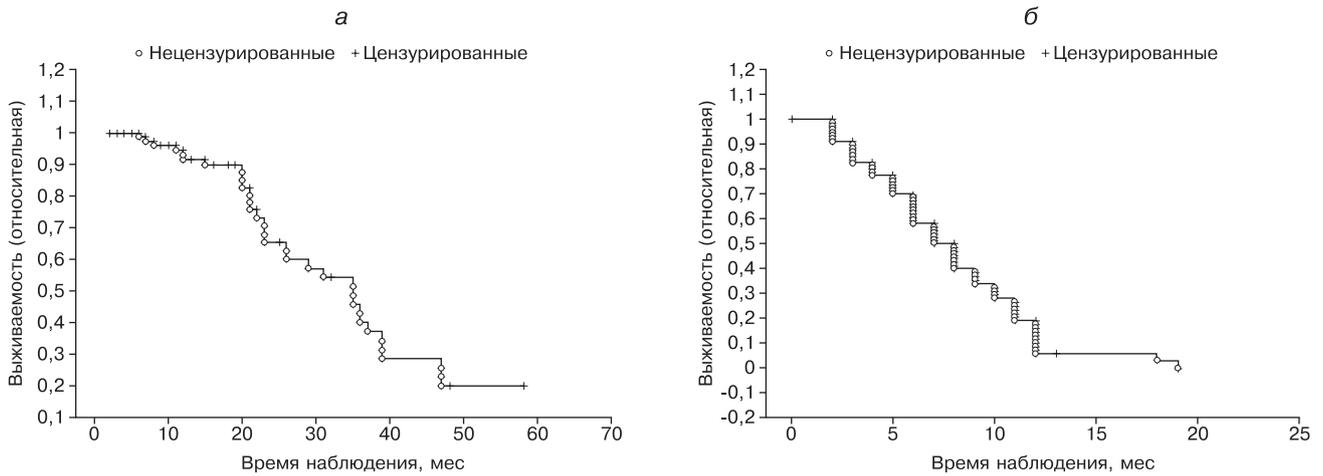


Рис. 1. ОВ и ВБП в группе лечения блокаторами EGFR.
а – ОВ; б – ВБП.

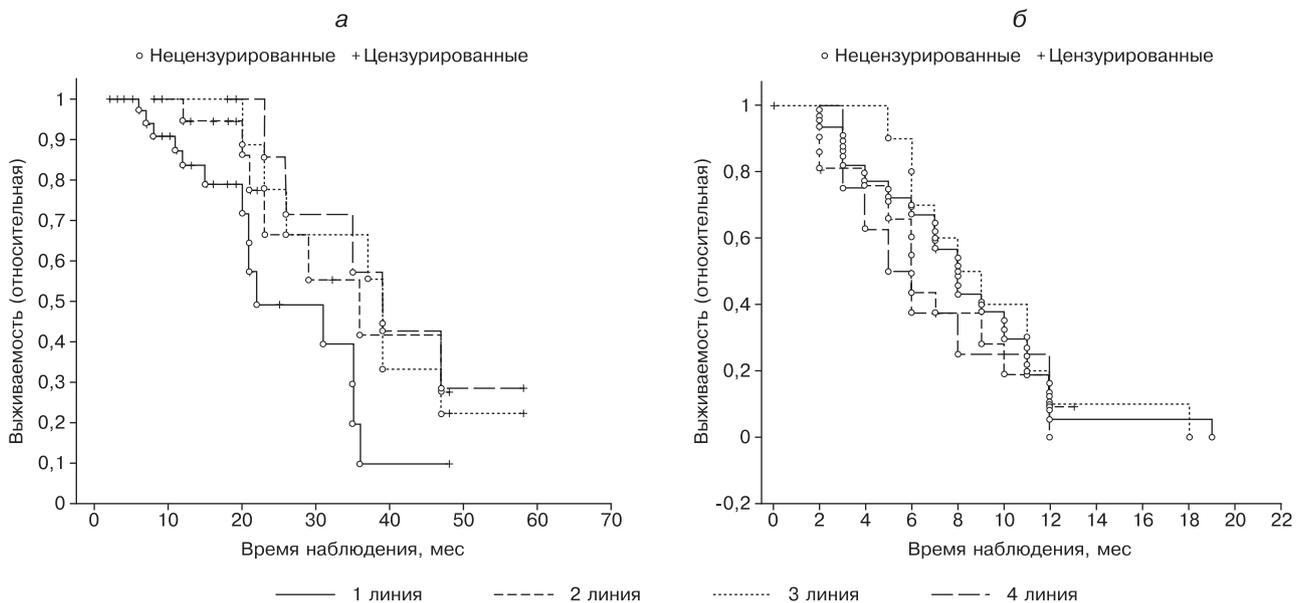


Рис. 2. ОВ и ВБП в зависимости от линии терапии с применением блокаторов EGFR.
а – ОВ; б – ВБП.

ской токсичности были стандартными для использованных химиотерапевтических режимов. Среди всего комплекса нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии мы выделили те, которые были непосредственно связаны с применением блокаторов EGFR. Были отмечены угреподобная сыпь 1/3-й степени в 97,7% (85) случаев, сухость кожи 1/2-й степени – в 56,3% (49), кожный зуд 1/3-й степени – в 37,9% (33), панариций 1/3-й степени в 17,2% (15), гипертрихоз 1 степени в 8,0% (7), гиперпигментация 1-й степени в 3,3% (3), гипомагнемия 1/3-й степени в 2,2% (2), реакция гиперчувствительности 2-й степени в 1,1% (1). У большинства пациентов специфические для блокаторов EGFR осложнения поддавались медикаментозной коррекции, проводимой согласно рекомендациям RUSSCO, и не являлись причиной для отмены соответствующей терапии. У 3 пациентов в 1-й линии терапии мКРП лечение блокаторами EGFR было пре-

кращено в связи с проявлениями кожной токсичности, у 1 из них возобновлено в 4-й линии.

Данные о выживаемости по группе пациентов в целом и в зависимости от группы стратификации приведены в табл. 2 и на рис. 1, 2. Для всей группы пациентов независимо от линии терапии, в которой применялись блокаторы EGFR, медиана ВБП составила $6,1 \pm 1,4$ мес, медиана ОВ – $15,2 \pm 2,9$ мес.

Данные безрецидивной выживаемости (см. табл. 1, рис. 1, 2) достоверно не отличались как в подгруппах в зависимости от линии терапии с применением блокаторов EGFR, так и от результата по группе в целом. Отличия общей выживаемости пациентов по подгруппам клинически не значимы и связаны с тем, что 3-ю и 4-ю линию терапии по поводу мКРП смогли получить наиболее сохранные и чувствительные к лекарственному лечению пациенты с более благоприятным прогнозом заболевания.

Таблица 2

Показатели выживаемости пациентов с мКРР в зависимости от линии терапии с применением блокаторов EGFR

Линия	Медиана, мес	
	ВБП	ОВ
Все пациенты (n = 87)...	6,1 ± 1,4	15,2 ± 2,9
1-я (n* = 56)	6,4 ± 1,7	11,0 ± 2,4
2-я (n* = 22)	5,9 ± 2,1	22,9 ± 4,1
3-я (n* = 15)	6,1 ± 1,9	30,8 ± 9,9
4-я (n* = 11)	5,7 ± 2,4	34,6 ± 12,5
С удалением метастазов (n = 23)	–	18,7 ± 2,3
Без удаления метастазов (n = 64)	–	13,4 ± 1,6

Примечание. * n – число пациентов, получавших блокаторы EGFR в соответствующей линии лекарственной терапии.

Статистически значимые различия выявлены при сравнении общей выживаемости в подгруппах с хирургическим удалением метастазов мКРР и без такового: 13,4±1,6 и 18,7±2,3 мес соответственно, p = 0,04838 (см. табл. 2, рис. 3). При сравнении подгрупп с резектабельными отдаленными метастазами с наличием хирургического компонента и без него выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости при удалении метастазов с 14,6±2,8 до 18,7±2,3 мес, p = 0,05941. Выживаемость в подгруппе с нерезектабельными после лекарственной терапии метастазами, куда вошли в основном пациенты с обширным полиорганным метастатическим процессом, была ожидаемо и достоверно ниже, чем в подгруппе с удаленными резектабельными метастазами, и составила 9,5±1,9 мес, p = 0,03973, однако статистически значимых отличий от подгруппы с неудаленными резектабельными метастазами не выявлено, p = 0,06464.

Заключение

Таким образом, наиболее выигрышной лечеб-

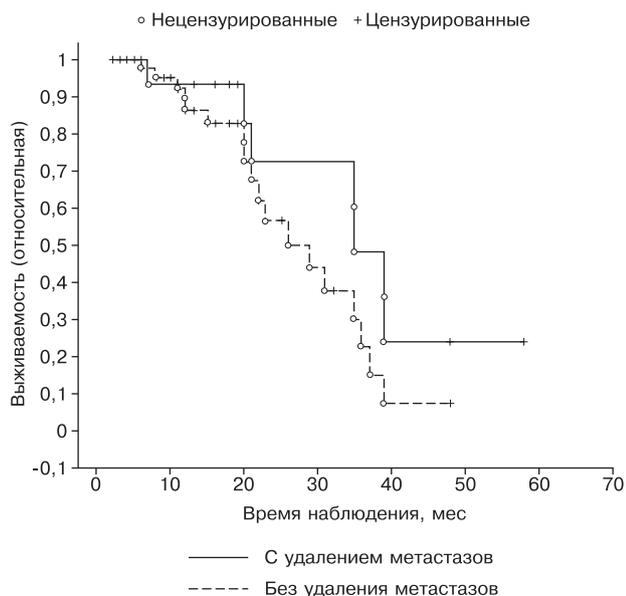


Рис. 3. ОВ в зависимости от наличия хирургического компонента лечения мКРР.

ной тактикой как на ранних, так и на более поздних этапах лечения мКРР при наличии резектабельных отдаленных метастазов представляется сочетание лекарственной терапии с применением блокаторов EGFR с циторедуктивными хирургическими вмешательствами, поскольку данный подход приводит к достоверному увеличению показателей общей выживаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A. Global cancer statistics. *C.A. Cancer J. Clin.* 2011; 2 (61): 69–90.
- Беляева А.В. Мутации в гене K-ras у больных колоректальным раком: эпидемиология и клиническое значение: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2012.
- Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В., Тарасов В.А., Кит О.И., Матишов Д.Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в ростовской области. *Пространственно-временная статистика Фундаментальные исследования.* 2013; 7–3: 504–10.
- Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013; 23 (3): 65–71.
- 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; 27 (12): 2091–6.
- Amado R., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–34.
- Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1658–64.
- Владимирова Л.Ю., Геворкян Ю.А., Абрамова Н.А. и др. Оценка эффективности и токсичности моноклонального антитела к EGFR панитумумаба при колоректальном раке. В кн.: *VII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ.* 2012.
- Van Cutsem E., Humblet Y. et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with mCRC with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy data of a randomized study. In: *Proceedings of ASCO 2007.* 2008: Abstr. 237.
- Peeters M., Price T., Hotko Y. et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur. J. Cancer.* 2009; 7 (3, Suppl.): 14LBA.
- Price T. et al. ASPECCT: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab (pmab) vs cetuximab (cmab) for previously treated wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). In: *The European Cancer Congress 2013.* Sep 29. 2014: Abstr. 18.
- Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. In: *The European Cancer Congress 2013, Sep. 29.* 2013: Abstr. 17.
- Cascinu S., Rosati G., Nasti G., Lonardi S. et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third

- line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51 (Suppl. S3): S329.
14. Abramova N., Vladimirova L.Yu., Kit O.I. Monoclonal antibodies against EGFR-receptors in metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment: comparative tolerability and efficacy of Panitumumab (P) and Cetuximab (C). In: *ASCO Annual Meeting. 2014*. Abstr. 1070.
 15. Douillard J., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. *Eur. J. Cancer*. 2009; 7 (3, Suppl.): 10LBA.
 16. Humblet Y., Peeters M., Siena S. et al. Association of skin toxicity (ST) severity with clinical outcomes and health-related quality of life (HRQoL) with panitumumab (Pmab). In: *American Society of Clinical Oncology*. Chicago; 2007: Abstr. 4038.
 17. Vladimirova L.Y., Kit O.I., Nikipelova E.A. et al. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (Suppl. 15: 49 Annual Meeting of ASCO): 800S. e19047.
 18. Варламова С.Е., Антимоник Н.Ю., Козлова Н.М., Макеев Ю.М., Бердов Б.А., Болотина Л.В. и др. Отечественный опыт профилактики и лечения проявлений кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере панитумумаба. Проект RUSSCO по разработке рекомендаций по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. *Злокачественные опухоли*. 2013; 3: 42–51.
 19. 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; 11 (1): 38–47.
 20. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (22): 3677–83.
 21. Nordlinger B., van Cutsem E., Gruenberger T. et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (6): 985–92.
 - supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1658–64.
 8. Vladimirova L.Yu., Gevorkyan Yu.A., Abramova N.A. et al. Efficacy and toxicity of a monoclonal anti-EGFR antibody panitumumab in colorectal cancer. In: *VII Congress of Oncologists and Radiologists CIS*. 2012. (in Russian)
 9. Van Cutsem E., Humblet Y. et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRC with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy data of a randomized study. In: *Proceedings of ASCO 2007*. 2008: Abstr. 237.
 10. Peeters M., Price T., Hotko Y. et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur. J. Cancer*. 2009; 7 (3, Suppl.): 14LBA.
 11. Price T. et al. ASPECCT: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab (pmab) vs cetuximab (cmab) for previously treated wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). In: *The European Cancer Congress 2013*. Sep 29. 2014: Abstr. 18.
 12. Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. In: *The European Cancer Congress 2013*, Sep. 29. 2013: Abstr. 17.
 13. Cascinu S., Rosati G., Nasti G., Lonardi S. et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51 (Suppl. S3): S329.
 14. Abramova N., Vladimirova L.Yu., Kit O.I. Monoclonal antibodies against EGFR-receptors in metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment: comparative tolerability and efficacy of Panitumumab (P) and Cetuximab (C). In: *ASCO Annual Meeting. 2014*. Abstr. 1070.
 15. Douillard J., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. *Eur. J. Cancer*. 2009; 7 (3, Suppl.): 10LBA.
 16. Humblet Y., Peeters M., Siena S. et al. Association of skin toxicity (ST) severity with clinical outcomes and health-related quality of life (HRQoL) with panitumumab (Pmab). In: *American Society of Clinical Oncology*. Chicago; 2007: Abstr. 4038.
 17. Vladimirova L.Y., Kit O.I., Nikipelova E.A. et al. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (Suppl. 15: 49 Annual Meeting of ASCO): 800S. e19047.
 18. Varlamov S.E., Antimonik N.Yu., Kozlova N.M., Makeev Yu.M., Berdov B.A., Bolotina L.V. et al. Domestic experience of prevention and treatment of skin manifestations of toxicity in mCRC patients receiving inhibitors of EGFR, an example of panitumumab. RUSSCO project to develop recommendations for the correction of dermatological reactions in patients treated with inhibitors of EGFR. *Zlokachestvennye opukholi*. 2013; 3: 42–51. (in Russian)
 19. 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; 11 (1): 38–47.
 20. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (22): 3677–83.
 21. Nordlinger B., van Cutsem E., Gruenberger T. et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (6): 985–92.

REFERENCES

1. Jemal A. Global cancer statistics. *C.A. Cancer J. Clin.* 2011; 2 (61): 69–90.
2. Belyaeva A. Mutations in the K-ras in Colorectal Cancer Patients: Epidemiology and Clinical Significance: Diss. St. Petersburg; 2012. – 23 p. (in Russian)
3. Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Lihtanskaya N.V., Tarasov V.A., Kit O., Matishov D.G. Analysis of the incidence of cancer in the Rostov region. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 7–3: 504–10. (in Russian)
4. Kit O.I. The problem of colorectal cancer in the early twenty-first century: achievements and prospects. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23 (3): 65–71. (in Russian)
5. 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; 27 (12): 2091–6.
6. Amado R., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–34.
7. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best