

Исследования и практика в медицине 2018, т.5, №3, с. 77-84

0530F

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-7

ИНГИБИТОРЫ EGFR В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

М.В.Забелин¹, А.Д.Каприн², А.А.Костин², Е.В.Гамеева², С.Е.Варламова¹

- 1. Институт постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
- 2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

В данной статье рассматриваются вопросы применения ингибиторов EGFR в лечении больных колоректальным раком, механизмы их действия, специфичные проявления токсичности. Приведен обзор современных данных литературы по использованию как одобренных для клинического применения (цетуксимаб, панитумумаб), так и находящихся на этапе клинических исследований анти-EGFR антител. Ингибиторы EGFR — одна из основных групп таргетных препаратов, использующихся для лечения больных колоректальным раком. Отдельно обсуждена корреляция между токсичностью и эффективностью данных препаратов. Область их применения ограничена лечением диссеминированных форм заболевания, однако в перспективе число доступных анти-EGFR антител может вырасти, рассматривается возможность их применения в новых условиях, в том числе в рамках курсов химиолучевой терапии.

Ключевые слова:

колоректальный рак, рак прямой кишки, таргетная терапия, ингибиторы EGFR

Оформление ссылки для цитирования статьи

Забелин М.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Гамеева Е.В., Варламова С.Е. Ингибиторы EGFR в лечении колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 77-84. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-7

Для корреспонденции

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России

Адрес: 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

E-mail: maximzabelin@mail.ru

ORCID https://orcid.org/0000-0001-9816-3614

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 14.05.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

Research'n Practical Medicine Journal. 2018, v.5, №3, p. 77-84

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-7

EGFR INHIBITORS IN THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

M.B.Zabelin¹, A.D.Kaprin², A.A.Kostin², E.V.Gameeva², S.E.Varlamova¹

- Institute of postgraduate professional education, State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 23 Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation
- 2. National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation

Abstract

This article discusses the use of EGFR inhibitors in the treatment of patients with colorectal cancer. The mechanisms of their action, specific manifestations of toxicity are considered. A review of current literature data on the use of both approved for clinical use (cetuximab, panitumumab) and anti-EGFR antibodies at the stage of clinical trials is presented. EGFR inhibitors are one of the main groups of targeted drugs used to treat patients with colorectal cancer. The correlation between toxicity and efficacy of these drugs is discussed separately. The scope of their application is limited to the treatment of disseminated forms of the disease, but in the future the number of available anti-EGFR antibodies may grow, the possibility of their use in new conditions, including in the framework of chemoradiotherapy.

Keywords:

colorectal cancer, rectal cancer, targeted therapy, EGFR inhibitors

For citation

Zabelin M.B., Kaprin A.D., Kostin A.A., Gameeva E.V., Varlamova S.E. EGFR inhibitors in the treatment of colorectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 77-84. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-7

For correspondence

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology and radiology,
Institute of postgraduate professional education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)
Address: 23 Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation
E-mail: maximzabelin@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held. Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 14.05.2018, accepted for publication 31.08.2018

ORCID https://orcid.org/0000-0001-9816-3614

Ингибиторы EGFR - одна из основных групп таргетных препаратов, использующихся для лечения больных метастатическим колоректальным раком. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) основоположник семейства 4 известных ErbB peцепторов тирозинкиназы, отвечающий за сигнальный путь, обеспечивающий инвазивный рост, метастазирование и ангиогенез опухолевой клетки. Два коммерчески доступных моноклональных антитела, зарегистрированные для лечения колоректального рака, – цетуксимаб и панитумумаб направлены на блокирование внеклеточного компонента рецептора EGFR. Обусловленное этими препаратами снижение экспрессии EGFR на поверхности клетки приводит к аресту опухолевых клеток в G1-фазе, индукции механизмов апоптоза, а также опосредованному снижению ангиогенеза, инвазивного и метастатического потенциала [1]. Кроме того, Fc-область цетуксимаба становится видимой для иммунной системы после связывания с EGFR опухолевых клеток [2]. При этом цетуксимаб преимущественно стимулирует антителозависимые механизмы цитотоксичности, будучи IgG1 антителом, в отличие от IgG2 панитумумаба [3, 4].

В 60–80% случаях колоректального рака наблюдается гиперэкспрессия гена рецептора к эпидермальному фактору роста (*EGFR*), что делает возможным применение моноклональных антител, блокирующих работу данного рецептора [5, 6]. Стоит отметить, что на данную терапию отвечают не все пациенты. Так, например, при наличии мутации в гене *KRAS* терапия моноклональными антителами к EGFR неэффективна [7]. Известно, что на эффективность лечения моноклональными антителами к EGFR могут влиять также мутации генов *NRAS* и *PI3K*. Кроме того, имеются данные о таком возможном неблагоприятным факторе, как мутация гена *BRAF*, при которой антитела к EGFR неэффективны [8].

Эффективность и безопасность цетуксимаба при лечении колоректального рака

К зарегистрированным препаратам моноклональных антител к *EGFR* относятся цетуксимаб и панитумумаб [9].

Цетуксимаб – химерное моноклональное антитело (IgG1), которое связывается с внеклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста, частично состоит из мышиных антител, что потенциально может вызывать нежелательные иммунологические реакции [10]. Также описывается способность цетуксимаба индуцировать врожденные механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет взаимодействия с FcyRIII(CD16)-рецепторами на поверхности натуральных киллеров,

что приводит к развитию их тропности к клеткам опухоли с мембранным EGFR [11].

Для цетуксимаба был проведен ряд клинических исследований как с первой, так и с другими линиями химиотерапии КРР [12]. Добавление цетуксимаба к первой линии химиотерапии увеличивало частоту ответов на лечение, а также общую выживаемость [13, 14]. Так, сравнение режимов FOLFOX4 и FOLFOX4 + цетуксимаб показало достоверное усиление ответа опухоли на терапию при добавлении цетуксимаба, аналогичные результаты были продемонстрированы при исследовании режимов FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб [15]. В исследовании режимов FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб в первой линии лечения больных метастатическим колоректальным раком ответ на терапию составил 38,7% и 46,9% соответственно [16]. В исследовании CRYSTAL добавление цетуксимаба к режиму FOLFIRI в первой линии лечения достоверно увеличивало медиану общей выживаемости пациентов на 3,5 мес [17]. В клиническом исследовании, проводившемся в Ханты-Мансийском автономном округе, было выявлено значительное увеличение медианы выживаемости до прогрессирования в группе FOLFOX-4 + цетуксимаб по сравнению с группой, принимавшей только FOLFOX-4, по другим показателям наблюдалось лишь небольшое улучшение [18].

Применение цетуксимаба у пациентов, резистентных к химиотерапии, достоверно увеличивало продолжительность жизни и выживаемость больных в сравнении с контрольной группой, получавшей симптоматическую терапию. В исследовании ЕРІС были показаны достоверное увеличение показателя медианы времени до прогрессирования и значительно большаю частота общих ответов на терапию при добавлении цетуксимаба к иринотекану у пациентов, у которых ранее отмечалось прогрессирование на фоне химиотерапии с использованием фторпиримидинов и оксалиплатина [19].

Стоит отметить, что в качестве адъювантной терапии цетуксимаб не продемонстрировал положительных результатов в проведенных клинических исследованиях, отмечалась даже тенденция к ухудшению [20].

В исследованиях при терапии цетуксимабом отмечалось развитие следующих нежелательных явлений: поражения кожи и подкожной клетчатки (по некоторым данным — в 80—90% случаев), в частности, угреподобная пустулезная сыпь, локализующаяся на лице и верхней части тела, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, тошнота, слабость, нейтропения, нарушение электролитного баланса (например, гипомагниемия), гиперчувствительность [10]. При этом в ряде исследований отме-

чалось, что наблюдается корреляция между кожной токсичностью и эффективностью цетуксимаба [7]. Смертельных исходов, связанных с приемом цетуксимаба, не отмечалось [12].

Панитумумаб в лечении больных метастатическим колоректальным раком

Панитумумаб — человеческое моноклональное антитело к EGFR, по некоторым данным обладающее большей аффинностью к EGFR, чем натуральные лиганды [10].

По результатам клинических исследований режимов химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI в сравнении с режимами FOLFOX + панитумумаб и FOLFIRI + панитумумаб соответственно были выявлены значительные улучшения объективного эффекта терапии и медианы времени до прогрессирования при добавлении панитумумаба в обоих вариантах терапии [13]. При этом введение панитумумаба в схему терапии не увеличивает достоверно общую выживаемость [10]. Так, в исследовании PRIME добавление панитумумаба к режиму FOLFOX в первой линии лечения метастатического рака толстой кишки достоверно увеличивало медиану выживаемости без прогрессирования на 1,6 мес, но не общую выживаемость [21]. Тем не менее в исследовании J.Y. Douillard и соавт. [22] опубликованы данные, которые продемонстрировали, что у пациентов с отсутствием мутаций RAS выживаемость без прогрессирования составляла 10,1 мес при терапии панитумумабом+FOLFOX4 против 7,9 мес только с FOLFOX4. Общая выживаемость составила 26,0 мес в группе панитумумаб + FOLFOX4 против 20,2 мес в группе только FOLFOX4. При этом в 17% случаев с немутированным экзоном 2 KRAS имели место другие мутации RAS, связанные с более низкой выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью с помощью лечения панитумумабом + FOLFOX4, что согласуется с результатами у пациентов с мутациями KRAS в экзоне 2.

Применение панитумумаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией статистически значимо увеличивало объективный эффект по сравнению с группой, получавшей только наилучшую поддерживающую терапию [23]. Впервые препарат был зарегистрирован именно для самостоятельного применения у пациентов, у которых уже отмечалось прогрессирование на фоне оксалиплатин- и иринотекансодержащих схем терапии [24]. В целом отмечается не меньшая эффективность панитумумаба по сравнению с цетуксимабом у больных с метастатическим колоректальным раком, рефрактерным к химиотерапии [8].

При терапии панитумумабом отмечаются следующие нежелательные явления: кожные поражения (сыпь, как и в случае с цетуксимабом), диарея, нарушение электролитного баланса (в частности, гипомагниемия) [6, 8].

Эффективность и безопасность моноклональных антител к EGFR, проходящих клинические исследования

На данный момент несколько моноклональных антител, действующих на EGFR-рецепторы, проходят клинические исследования. В том числе рассматривается возможность использования данной группы таргетных препаратов у пациентов с неметастатическими формами заболевания.

Нимотузумаб проходит вторую фазу клинических исследований в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией капецитабином у больных местнораспространенным раком прямой кишки. Пациенты (клиническая стадия Т3/4 или N+) получали каждую неделю нимотузумаб. Капецитабин (825 мг/м2) вводили перорально два раза в день в дни проведения лучевой терапии. Основной конечной точкой был уровень полного патологического ответа. Нимотузумаб продемонстрировал хорошую эффективность в сочетании с лучевой терапией и в комбинации с капецитабином. Отмечена безопасность использования такой комбинации и необходимость проведения дальнейших клинических испытаний [25].

Нимотузумаб также изучался во второй линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком, также в рамках исследования второй фазы [26]. Препарат использовался у пациентов с «диким типом» гена KRAS в сочетании с иринотеканом. В исследовании участвовали 22 пациента. Иринотекан вводили в дозе 180 мг/м^2 1 раз в 2 нед до прогрессирования заболевания или развития нежелательного явления (НЯ) или максимум 6 циклов. Нимотузумаб вводили в дозах 200, 400, 600 или 800 мг в неделю до прогрессирования заболевания или развития нежелательных явлений. Первичными конечными точками были частота объективных ответов и токсичность. Вторичные конечные точки – это выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. Ни у одного из пациентов не было обнаружено токсичности 3-4 степени, связанной с применением нимотузумаба. У 2 пациентов при использовании нимотузумаба в дозировке 400 мг и у 3 пациентов в дозировке 600 мг развилась кожная сыпь (1 степень). Максимально переносимая доза не была достигнута. В группе получающих 600 мг частичный ответ был у 40% пациентов (4 из 10), прогрессирование заболевания – у 60% (6 из 10). В группе 400 мг стабилизация заболевания

была у 20% (1 из 5) и прогрессирование заболевания — у 80% (4 из 5). В группе получающих 200 мг стабилизация заболевания наблюдалась у 50% (2 из 4 пациентов) и прогрессирование заболевания — у 50% (2 из 4 пациентов). Исследователи пришли квыводу, что добавление нимотузумабав дозе 600 мг 1 раз в неделю к иринотекану в качестве терапии второй линии пациентов с метастатическим колоректальным раком является безопасным.

Нецитумумаб в рамках клинического исследования второй фазы использовался у больных метастатическим колоректальным раком [27]. Нецитумумаб в комбинации с FOLFOX6 показал эффективность, сравнимую с комбинацией зарегистрированных антител к EGFR в первой линии терапии по показателям частоты ответа, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Наиболее часто проявляемые побочные эффекты: нейтропения, астения, кожные и подкожные поражения, сыпь.

На первой фазе клинических исследований находится препарат Sym004, который представляет из себя смесь (1:1) двух рекомбинантных химерических моноклональных антител [28]. По механизму действия он ингибирует неперекрывающиеся эпитопы EGFR (mAb992 и mAb1024). Препарат получали 42 пациента с рефрактерным к химиотерапии метастатическим колоректальным раком. 13% достигли частичного ответа на лечение, у 44% пациентов отмечалось некоторое уменьшение размеров опухоли, частичный ответ на лечение и стабилизация заболевания отмечались для 67%. Медиана времени до прогрессирования составила 3,3 мес, у отдельных пациентов превышая 5 мес. Для Sym004 наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления: кожная сыпь, сухость кожи, гипомагниемия, зуд, воспаление слизистых, диарея.

Также первую фазу клинических исследований проходит препарат GC1118 [29]. Изучаются безопасность, переносимость, иммуногенность и максимальная толерантная доза GC1118 у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями. В исследовании приняли участие 24 пациента. GC1118 внутривенно вводили в течение 2 ч в дни 1, 8, 15 и 22. В ходе исследования оценивалась дозолимитирующая токсичность. Если опухоль не прогрессировала, GC1118 вводили 1 раз в неделю. Эскалация дозы

определялась байесовской моделью логистической регрессии с контролем передозировки. Двадцать четыре пациента получали GC1118 в пяти дозировkax: 0,3 Mr/kr (n = 4), 1,0 Mr/kr (n = 4), 3,0 Mr/kr (n = 4),4,0 мг/кг (n = 6) и 5,0 мг/кг (n = 6). В группе с дозировкой 5,0 мг/кг у двух пациентов наблюдались дозолимитирующая токсичность, проявляющаяся токсичностью на кожу 3 степени. В остальных группах дозолимитирующей токсичности не наблюдалась. Максимальная переносимая доза была определена как 5,0 мг/кг. Связанные с GC1118 нежелательные явления включали кожную токсичность (зуд (58%), дерматит (50%), сухость кожи (42%), паронихию (29%) и макулопапулезную сыпь (25%), а также стоматит (29%). Диарея развилась только у 2 пациентов (≤ степень 2). Фармакокинетическое исследование показало типичные профили распределения лекарственного средства, обусловленные мишенью, посредством связывания лиганд-рецептор. Учитывая токсичность и фармакокинетические данные, доза в 4,0 мг/кг была определена как рекомендованная доза для фазы 2. Частичный ответ на лечение был у 3 пациентов, и стабилизация заболевания отмечалась у 12 пациентов. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 13,3 нед (95% доверительный интервал: 5,1-21,1). Таким образом, было определено, что максимальная переносимая доза была равна 5 мг/кг, а рекомендуемая доза для фазы 2 составила 4 мг/кг. GC1118 в основном хорошопереносился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингибиторы EGFR — одна из основных групп таргетных препаратов, использующихся для лечения больных колоректальным раком. На сегодняшний день одобрены для клинического использования только 2 препарата со схожими показателями эффективности и профилями токсичности — цетуксимаб и панитумумаб. Область их применения пока ограничена лечением диссеминированных форм заболевания. Однако в перспективе число доступных анти-EGFR антител может вырасти, рассматривается возможность их применения в новых условиях, в том числе в рамках курсов химиолучевой терапии.

Список литературы

1. Kiyota A, Shintani S, Mihara M, Nakahara Y, Ueyama Y, Matsumura T, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 upregulates p27(KIP1) and p15(INK4B) and induces G1 arrest in oral squamous carcinoma cell lines. Oncology. 2002;63(1):92-8. DOI: 10.1159/000065726

2. Iannello A., Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. Cancer Metastasis Rev. 2005 Dec;24(4):487-99. DOI: 10.1007/s10555-005-6192-2

- 3. Kawaguchi Y, Kono K, Mimura K, Sugai H, Akaike H, Fujii H. Cetuximab induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against EGFR-expressing esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2007 Feb 15;120(4):781-7. DOI: 10.1002/ijc.22370
- 4. Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, Yamaguchi K, Yamasaki A, Sako T, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. Clin Cancer Res. 2007 Mar 1;13(5):1552-61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1726
- 5. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. Практическая онкология. 2010;11(3):143-150.
- 6. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии при метастатическом раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология. 2013;2:21-30.
- 7. Артамонова Е.В. Цетуксимаб в терапии метастатического рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы. Онкологическая колопроктология. 2011;3:21-28.
- 8. Воронцова К.А., Черноглазова Е.В., Вышинская Г.В. Таргетные препараты во второй линии противоопухолевой терапии диссеминированного колоректального рака. Медицинский совет. 2015;8:91-92.
- 9. Бесова Н.С. Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Таргетная терапия. Эффективная фармакотерапия. 2011;25:12-21.
- 10. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки. Эффективная фармакотерапия. 2012;36:30-37.
- 11. Кит О.И., Кириченко Е.Ю., Новикова И.А., Максимов А.Ю., Филиппова С.Ю., Гранкина А.Щ., Златник Е.Ю. Иммунотерапия колоректального рака: современное состояние и перспективы (обзор). Современные технологии в медицине. 2017;9(3):138-150 DOI: 10.17691/stm2017.9.3.18.
- 12. Доброва Н. Цетуксимаб в лечении метастатического колоректального рака. Эффективная фармакотерапия. 2012:35:24-9.
- 13. Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э. Таргетная терапия анти—EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака. Злокачественные опухоли. 2016; Спецвыпуск 1_97-91. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-87-91
- 14. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В., Олейник В.В., Оношко М.В., Попов Д.Е., и др. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень: обзор литературы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2015;3:55-68.
- 15. Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Goldberg R, Alberts S, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX)±cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(18):3509.

- 16. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(18):4000.
- 17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, 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 May 20;29(15):2011-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
- 18. Феоктистова П.С., Загинайко А.В., Карасева В.В., Хайленко В.А. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2016;Спецвыпуск:76-84.
- 19. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2311-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193
- 20. Goldberg R, Sargent D, Thibodeau S, Mahoney M, Shields A, Chan E, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(1):3508.
- 21. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
- 22. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al Panitumumab—FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1023-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
- 23. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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 May 1;25(13):1658-64. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1620
- 24. Argiles G, Dienstmann R, Elez E, Tabernero J. Panitumumab: a summary of clinical development in colorectal cancer and future directions. Future Oncol. 2012 Apr;8(4):373-89. DOI: 10.2217/fon.12.20
- 25. Jin T, Zhu Y, Luo J-L, Zhou N, Li D-C, Ju H-X, et al. Prospective phase II trial of nimotuzumab in combination with radiotherapy and concurrent capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2015 Mar;30(3):337-45. DOI: 10.1007/s00384-014-2097-2.
- 26. Zhou J, Shen L, Gao J. A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type K-ras. Book A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type K-ras. EditorAmerican Society of Clinical Oncology, 2012.

- 27. Elez E, Hendlisz A, Delaunoit T, Sastre J, Cervantes A, Varea R, et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2016 Feb 16;114(4):372-80. DOI: 10.1038/bjc.2015.480
- 28. Dienstmann R, Patnaik A, Garcia-Carbonero R, Cervantes A, Benavent M, Rosello S, et al. Safety and Activity of the First-in-Class Sym004 Anti-EGFR Antibody Mixture in Patients with

Refractory Colorectal Cancer. Cancer Discov. 2015 Jun;5(6):598-609. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1432

29. Lee KW, Oh D-Y, Han S-W, Kim JW, Shin J-W, Jo S-J, et al. A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors. Book A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors. EditorAmerican Society of Clinical Oncology, 2016.

References

- 1. Kiyota A, Shintani S, Mihara M, Nakahara Y, Ueyama Y, Matsumura T, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 upregulates p27(KIP1) and p15(INK4B) and induces G1 arrest in oral squamous carcinoma cell lines. Oncology. 2002;63(1):92-8. DOI: 10.1159/000065726
- 2. Iannello A., Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. Cancer Metastasis Rev. 2005 Dec;24(4):487-99. DOI: 10.1007/s10555-005-6192-2
- 3. Kawaguchi Y, Kono K, Mimura K, Sugai H, Akaike H, Fujii H. Cetuximab induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against EGFR-expressing esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2007 Feb 15;120(4):781-7. DOI: 10.1002/ijc.22370
- 4. Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, Yamaguchi K, Yamasaki A, Sako T, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. Clin Cancer Res. 2007 Mar 1;13(5):1552-61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1726
- 5. Tryakin A.A. Targetnaya terapiya kolorektal'nogo raka, raka zheludka i podzheludochnoi zhelezy. Practical Oncology. 2010;11(3):143-150. (In Russian).
- 6. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Potential predictors of anti-EGFR-treatment efficacy in metastatic colorectal cancer. Oncological Coloproctology. 2013;2:21-30. (In Russian).
- 7. Artamonova EV. Cetuximab in metastatic colon cancer treatment: skin toxicity and solutions to this problem. Oncological Coloproctology. 2011;3:21-28. (In Russian).
- 8. Vorontsova KA, Chernoglazova EV, Vyshinskaya GV. Targeted drugs in the second line anticancer therapy of disseminated colorectal cancer. Meditsinskiy Sovet (Medical Council). 2015;8. (In Russian).
- 9. Besova NS. Evolyutsiya lekarstvennoi terapii disseminirovannogo kolorektal'nogo raka. Targetnaya terapiya. Effective Pharmacotherapy. 2011;25:12-21. (In Russian).
- 10. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tyulyandin SA. Targetnye preparaty v terapii raka tolstoi kishki. Effective Pharmacotherapy. 2012;36:30-37. (In Russian).
- 11. Kit OI, Kirichenko EY, Novikova IA, Maksimov AY, Filippova SY, Grankina AO, Zlatnik EY. Colorectal Cancer Immunotherapy: Current State and Prospects (Review). Modern Technologies in Medicine. 2017;9(3):138-150. DOI: 10.17691/stm2017.9.3.18 (In Russian).
- 12. Dobrova NS. Tsetuksimab v lechenii metastaticheskogo kolorektal'nogo raka. Effective Pharmacotherapy. 2012;35:24-9. (In Russian).

- 13. Vladimirova LYu, Abramova NA, Storozhakova AE. Targetnaya terapiya anti–EGFR monoklonal'nymi antitelami v lechenii kolorektal'nogo raka. Malignant Tumoursis. 2016;S1:87-91. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-87-91 (In Russian).
- 14. Gorchakov SV, Pravosudov IV, Vasiljev SV, Oleynik VV, Onoshko MV, Popov DE, et al. Modern approach to treatment of colorectal cancer patients with liver metastases (literature review). Vestnik SPbSU. Medicine. 2015;3:55-68. (In Russian).
- 15. Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Goldberg R, Alberts S, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX)±cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(18):3509.
- 16. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(18):4000.
- 17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, 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 May 20;29(15):2011-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
- 18. Feoktistova P.S., Zaginaiko A.V., Karaseva V.V., Khailenko V.A. Targetnaya terapiya metastaticheskogo kolorektal'nogo raka. Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii. 2016;S1:76-84. (In Russian).
- 19. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2311-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193
- 20. Goldberg R, Sargent D, Thibodeau S, Mahoney M, Shields A, Chan E, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(1):3508.
- 21. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.

- 22. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1023-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
- 23. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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 May 1;25(13):1658-64. DOI: 10.1200/ICO.2006.08.1620
- 24. Argiles G, Dienstmann R, Elez E, Tabernero J. Panitumumab: a summary of clinical development in colorectal cancer and future directions. Future Oncol. 2012 Apr;8(4):373-89. DOI: 10.2217/fon.12.20
- 25. Jin T, Zhu Y, Luo J-L, Zhou N, Li D-C, Ju H-X, et al. Prospective phase II trial of nimotuzumab in combination with radiotherapy and concurrent capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2015 Mar;30(3):337-45. DOI: 10.1007/s00384-014-2097-2.
- 26. Zhou J, Shen L, Gao J. A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic

- colorectal cancer with wild-type K-ras. Book A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type K-ras. EditorAmerican Society of Clinical Oncology, 2012.
- 27. Elez E, Hendlisz A, Delaunoit T, Sastre J, Cervantes A, Varea R, et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2016 Feb 16;114(4):372-80. DOI: 10.1038/bjc.2015.480
- 28. Dienstmann R, Patnaik A, Garcia-Carbonero R, Cervantes A, Benavent M, Rosello S, et al. Safety and Activity of the First-in-Class Sym004 Anti-EGFR Antibody Mixture in Patients with Refractory Colorectal Cancer. Cancer Discov. 2015 Jun;5(6):598-609. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1432
- 29. Lee KW, Oh D-Y, Han S-W, Kim JW, Shin J-W, Jo S-J,et al. A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors. Book A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors / EditorAmerican Society of Clinical Oncology, 2016.

Информация об авторах:

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России

ORCID https://orcid.org/0000-0001-9816-3614

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0792-6012

Гамеева Елена Владимировна, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Фелерации

Варламова Светлана Евгеньевна, ассистент кафедры онкологии и радиационной медицины Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России

Information about authors:

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology and radiology, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

ORCID https://orcid.org/0000-0001-9816-3614

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, MD, PhD, DSc, professor, Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Radiology Research Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, Medical institute, RUDN University of Russia; first deputy general director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0792-6012

Elena V. Gameeva, MD, PhD, deputy director for medical work, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svetlana E. Varlamova, assistant of the department of oncology and radiology, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)