

ВЛАДИМИРОВА Л. Ю., АБРАМОВА Н. А., СТОРОЖАКОВА А. Э.
VLADIMIROVA LIUBOV, ABRAMOVA NATALIYA, STOROZHAKOVA ANNA

Таргетная терапия анти – EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А., Сторожакова А. Э. Таргетная терапия анти – EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 87–91.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–87–91

Резюме

Значительно расширились возможности лекарственной терапии метастатического колоректального рака (мКРР) после внедрения в клиническую практику таргетных препаратов. Наибольшее значение для определения тактики лекарственного лечения мКРР имеет определение мутации генов RAS: их отсутствие является основным предиктором эффекта анти-EGFR терапии. Обсуждаются вопросы влияния других мутаций, помимо RAS, различных клинических факторов на эффективность и безопасность лечения, целесообразности удаления метастазов, последовательности и длительности применения противоопухолевых агентов. Анализ рандомизированных исследований последних лет позволяет ответить на некоторые из них.

Предпочтительно применение блокаторов EGFR в 1-й линии в сочетании с химиотерапией, но применение их во 2-й линии терапии также способствует улучшению результатов лечения. Панитумумаб и цетуксимаб имеют равную эффективность и идентичный спектр токсичности. Эффективность сочетания FOLFOX и FOLFIRI с блокаторами EGFR также схожа. Удаление метастазов в печень после лекарственной терапии с блокаторами EGFR достоверно увеличивает показатели общей выживаемости (ОВ). Продолженная терапия блокаторами EGFR со сменой химиотерапии после прогрессирования способствует увеличению ОВ. Наличие мутации BRAF ассоциируется с неблагоприятным прогнозом независимо от статуса RAS и варианта лекарственной терапии. Нет достоверных данных о клиническом выигрыше от назначения блокаторов EGFR в дополнение к химиотерапии у пациентов старше 75 лет.

Наш опыт применения моноклональных антител к EGFR у 107 пациентов в 1–4 терапии линии по поводу мКРР согласуется с результатами приведенных исследований. Начало терапии блокаторами EGFR как на ранних, так и на более поздних этапах лечения мКРР с диким типом RAS обеспечивало удовлетворительные показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Удаление метастазов после лекарственной терапии приводило к достоверному увеличению показателей ОВ. Продолженная терапия блокаторами EGFR со сменой линии химиотерапии после прогрессирования процесса также способствовала увеличению показателей ОВ, дальнейшее изучение данного подхода представляется целесообразным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатический колоректальный рак, дикий тип RAS, блокаторы EGFR

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: vlu@aaanet.ru

Абрамова Наталия Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: pylulkin@mail.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: maumur@list.ru

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, причем заболеваемость данной онкопатологией имеет тенденции к росту [1, 2]. Данная нозология считается достаточно чувствительной к противоопухолевой терапии. Вместе с тем, количество противоопухолевых агентов, активных при данном заболевании, весьма ограничен. За последние полтора десятилетия значительно расширились возможности лекарственной терапии мКРР за счет внедрения в клиническую практику таргетных препаратов – блокаторов EGFR и ингибиторов ангиогенеза.

Наибольшее значение для определения тактики лекарственного лечения мКРР имеет определение мутации генов RAS. Первым открытым предиктором ответа на анти- EGFR терапию при мКРР стала мутация гена KRAS. Ген KRAS служит одним из звеньев сигнального пути EGFR-RAS-BRAF-MEK-MAPK, регулирующего клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз и др. До 65% больных мКРР имеют опухоли с «диким» KRAS. Существует 6 видов мутаций данного гена, относящихся к КРР, в кодонах 12/13: G12A, G12V, G12D, G12C, G12S, G13D and G12R [3]. Мутации KRAS в экзоне 2 являются хорошо известным маркером отсутствия ответа на

терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). [4, 5]

При анализе биомаркеров в исследовании PRIME терапии первой линии, в котором сравнивалась комбинация панитумумаб + FOLFOX4 и только химиотерапия FOLFOX4 у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), было показано, что и другие мутации RAS, помимо KRAS в экзоне 2, позволяют прогнозировать отсутствие ответа на анти-EGFR терапию. [6]

Специалистами-онкологами обсуждаются вопросы влияния других мутаций, помимо RAS (например, BRAF), различных клинических факторов, таких, например, как возраст пациента, степень распространенности метастатического процесса на эффективность и безопасность лечения, целесообразности и сроков циторедуктивных вмешательств при наличии резектабельных и условно-резектабельных метастазах колоректального рака, этапности консервативного и хирургического лечения, последовательности и длительности применения различных противоопухолевых агентов.

Среди анти-EGFR-антител в настоящее время доступны два препарата: цетуксимаб и панитумумаб. Очевидно, что пациенты, имеющие дикий тип RAS, имеют преимущество перед пациентами с наличием мутаций, для которых неэффективна терапия блокаторами EGFR, поскольку для них существует больше вариантов для эффективной противоопухолевой терапии [4,7, 8, 9].

В ряде исследований констатирована равная эффективность и идентичный специфический спектр токсичности панитумумаба и цетуксимаба [10, 11].

Получены результаты ретроспективного анализа RAS/BRAF в рамках исследования PRIME использования комбинации панитумумаб + FOLFIRI у больных мКРР первой линии и данные исследования III фазы, в котором проводилась терапия второй линии комбинацией панитумумаб + FOLFIRI по сравнению с только химиотерапией FOLFIRI (NCT00508404). Подтверждено, что мутации RAS оказывают влияние на соотношение пользы и рисков использования панитумумаба у больных мКРР. В обоих анализах также было высказано предположение о том, что мутации BRAF также ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, вне зависимости от получаемой терапии [6, 12, 13].

В многоцентровом открытом исследовании II фазы 20060314 с одной группой пациентов, в котором проспективно оценивалось влияние статуса KRAS на объективный ответ опухоли у пациентов с мКРР, получающих первую линию терапии панитумумабом в комбинации с FOLFIRI [14], данные анализировали в зависимости от статуса RAS/BRAF опухоли. Полные и частичные ответы более часто регистрировались у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS, а также у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа/BRAF дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS или BRAF. Примечательно, что, у всех пациентов, имевших мутации RAS, у которых отмечался ответ на терапию, имел место дикий тип BRAF. Случаев ответа на терапию при мутации BRAF не зарегистрировано. Медианы ВВП и ОБ были достоверно больше у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS, и также была больше у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа/BRAF дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS или BRAF. Было выдвинуто предположение, что мутации BRAF ассоциируются с неблагоприятным прогнозом мКРР, вне зависимости от статуса RAS и вида терапии первой линии. Обновленные результаты исследования PRIME III фазы демонстрируют влияние исходного возраста пациентов на

эффективность и безопасность комбинации панитумумаб + FOLFOX4 по сравнению с FOLFOX4 в первой линии терапии мКРР [15]. В общей сложности, в анализ зависимости от исходного возраста было включено 505 пациентов с мКРР, экспрессировавшим RAS дикого типа. Оценивалась ЧОО, ВВП, ОБ и безопасность у пациентов с WT RAS в опухоли в зависимости от исходного возраста (<65; ≥65-≤75 и >75 лет). Медиана PFS была больше в общей популяции пациентов, получавших панитумумаб + FOLFOX4, по сравнению с получавшими только FOLFOX4 во всех подгруппах, выделенных в зависимости от возраста (11,1 и 8,7 мес, p=0,0015). Медиана OS была больше только у пациентов в возрасте <65 лет, получавших комбинацию панитумумаб + FOLFOX4 (25,8 и 21,2 мес., p=0.0158). Для пациентов старше 65 лет различия недостоверны.

Частота серьезных и связанных с проводившихся терапией серьезных НЯ возрастала с увеличением возраста, особенно в группе комбинации панитумумаб + FOLFOX4. В группе только FOLFOX4 тенденции были менее очевидными. При использовании комбинации панитумумаб + FOLFOX4 наиболее частым серьезным НЯ являлась диарея (9%) во всех оценивавшихся подгруппах, выделенных в зависимости от возраста пациентов. В группе FOLFOX4 наиболее частым серьезным НЯ рвота (4%) вне зависимости от возраста пациентов. Был сделан вывод, что комбинация панитумумаб + FOLFOX4 является эффективной и безопасной терапией первой линии у больных мКРР в возрасте ≤75 лет. В настоящее время происходит объединение данных об эффективности и безопасности применения препарата в пациентов в возрасте >75 лет.

Широко распространен в настоящее время комбинированный подход к лечению мКРР, предусматривающий сочетание лекарственной терапии в различных вариантах с циторедуктивным хирургическим вмешательством [11, 16].

Представлены данные рандомизированного контролируемого исследования по применению цетуксимаба в сочетании с химиотерапией в сравнении с химиотерапией у пациентов с нерезектабельными метастазами в печени [17]. В исследование вошли 138 пациентов. Частота резекции метастазов в печени (R0) составила в группе с цетуксимабом составила 25,7%, без цетуксимаба – 7,4% (p=0,01). Пациенты в группе с цетуксимабом демонстрировали более частый объективный ответ (57,1% v 29,4%; P .01), более высокую 3-летнюю выживаемость (41% v 18%; P .013) и медиану ОБ (30,9 v 21,0 months; P .013). Помимо этого, те пациенты из группы цетуксимаба, которым была выполнена резекция метастазов, имели большую медиану выживаемости, чем пациенты без хирургического лечения (46,4 v 25,7 months; P .01).

С этим исследованием перекликаются результаты исследования CELIM [18, 19], которое демонстрирует увеличение выживаемости у тех пациентов с исходно нерезектабельными и условно резектабельными метастазами в печень, которым после лекарственной терапии с цетуксимабом было выполнено удаление метастазов.

Также представлен поданализ эффективности комбинации панитумумаба с FOLFOX4 или FOLFIRI у пациентов с мКРР и изолированными метастазами в печени в исследовании 2 фазы PLANET [20]. У больных мКРР, экспрессировавших мутации RAS помимо KRAS в экзоне 2, несмотря на небольшой объем выборки, отмечалась тенденция к ухудшению исходов по сравнению с пациентами, экспрессировавшими RAS дикого типа; не регистрировалось различий при использовании комбинаций панитумумаб + FOLFOX4 и панитумумаб + FOLFIRI в качестве терапии первой линии. В этой популяции пациентов, имевших метастатическое поражение

только печени, комбинация панитумумаба и химиотерапии обеспечивала возможность достижения быстрого ответа и выполнения потенциально радикальной резекции печени. Эффективность и безопасность комбинаций панитумумаб + FOLFOX4 и панитумумаб + FOLFIRI были аналогичны.

Наш опыт лечения пациентов с резектабельными метастазами мКРР с диким типом RAS согласуется с данными рандомизированных исследований [21]. 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%). Двое пациентов подвергались хирургическим вмешательствам по поводу метастатического процесса неоднократно, всего по поводу метастатического процесса было выполнено 29 операций.

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. 34.5% операций были выполнены лапароскопически.

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 месяцев соответственно, $p=0.04838$. 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 месяцев, $p=0.05941$. Выживаемость в подгруппе с нерезектабельными после лекарственной терапии метастазами, была достоверно ниже, чем в подгруппе с удаленными резектабельными метастазами, и составила 9.5 ± 1.9 месяцев, $p=0.03973$, но при этом не выявлено статистически значимых отличий от подгруппы с резектабельными, но не удаленными метастазами.

Исследование 20050181 III фазы представляло собой рандомизированное исследование комбинации панитумумаба (в дозе 6,0 мг/кг, каждые 2 недели) + FOLFIRI по сравнению с только химиотерапией FOLFIRI в качестве лечения второй линии у пациентов, у которых отмечалось прогрессирование опухоли на фоне ранее проводившейся терапии мКРР на основе фторпиримидина или в течение 6 месяцев после ее завершения [22]. Добавление панитумумаба к режиму FOLFIRI обеспечивало увеличение ORR на 30% по сравнению с только режимом FOLFIRI у больных мКРР, экспрессирующих RAS дикого типа. Больше количество пациентов достигли уменьшения размеров опухоли на $\geq 30\%$ на 8 неделе в группе комбинации панитумумаб + FOLFIRI по сравнению с группой только FOLFIRI. Данные об ответе опухоли согласно критериям RECIST подтверждают повышение противоопухолевой активности при добавлении панитумумаба к режиму FOLFIRI. Ранее уменьшение размеров опухоли ассоциировалось с улучшением PFS у больных мКРР, получающих терапию второй линии.

Нами проанализирован собственный опыт применения моноклональных антител к EGFR в 1–4 линии по поводу мКРР у 87 пациентов, проходивших лечение в 2010–2015 гг. [21, 23]. Панитумумаб и цетуксимаб вводились в стандартных дозировках в сочетании с химиотерапией. В 1-й линии анти-EGFR терапия сочеталась с режимами FOLFOX-6 и FOLFIRI. Во 2-й линии терапии были использованы комбинации цитостатиков FOLFIRI, XELOX, XELIRI, в 3-й линии – капецитабин, иринотекан, комбинация фторпиримидинов с митомидином,

в ряде случаев – с бевацизумабом, в 4-й – те же варианты терапии и моноклональные EGFR-антитела в монорежиме. 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%. Присоединение к лекарственной терапии мКРР блокаторов EGFR со 2-й и последующих линий было обусловлено сроками получения анализов на мутацию гена RAS. Ряд пациентов получали данные препараты на протяжении 2–3-й линий терапии (со сменной цитостатиков).

В результате проведения 1-й линии терапии с блокаторами EGFR объективный противоопухолевый эффект составил 58.9%, у 87.5% достигнут контроль над опухолью. Для 2-й линии терапии данные показатели составили 36.7% и 72.7%, для 3–33.3% и 86.6%, для 4–45.5% и 81.1% соответственно. Для всей группы пациентов, независимо от линии терапии, в которой впервые были назначены блокаторы EGFR, медиана ВВП составила 6.1 ± 1.4 месяцев, медиана ОБ – 15.2 ± 2.9 месяца, достоверных различий между подгруппами в зависимости от линии терапии не выявлено. Таким образом, начало терапии блокаторами EGFR как на ранних, так и на более поздних этапах лечения мКРР с диким типом RAS обеспечивало удовлетворительные показатели ОБ и ВВП у наших пациентов.

Что касается последовательности применения анти-EGFR препаратов и блокаторов ангиогенеза, показано, что у пациентов мКРР с диким типом RAS анти-EGFR препараты целесообразно применять именно в 1 линии терапии [24], а не после блокаторов ангиогенеза, поскольку в этом случае значительно снижается их эффективность [26].

Представлены данные рандомизированного исследования II фазы CAPRI-GOIM об эффективности цетуксимаба в комбинации с FOLFOX в качестве второй линии терапии у пациентов, которые ранее получали цетуксимаб в первой линии терапии. В группе пациентов с отсутствием мутаций в генах RAS, BRAF и PIK3CA, комбинация цетуксимаба и химиотерапии приводила к достоверному повышению выживаемости без прогрессирования [26].

Наш опыт также свидетельствует о целесообразности подобного подхода [23]. Мы выделили группу из 13 пациентов (14.9%), которым после прогрессирования процесса на фоне химиотерапии и анти-EGFR терапии была изменена линия химиотерапии, но продолжена терапия блокатором EGFR, и сравнили показатели ОБ с остальными пациентами (74), которым лечение блокатором EGFR после прогрессирования было прекращено. Выявлено достоверное увеличение медианы ОБ почти в 2 раза при продолженной терапии блокаторами EGFR: 13.4 ± 3.3 и 25.8 ± 4.9 месяцев соответственно, $p=0.04447$. Для оценки эффективности и безопасности продолжения терапии EGFR-ингибитором при мКРР с диким типом RAS после прогрессирования на 1-й линии химиотерапии со сменной цитостатиков было предпринято дополнительное исследование [27]. В исследуемую группу были включены 20 пациентов с гистологически верифицированным (аденокарцинома G2–3) мКРР с диким типом RAS, которым в 1 линии терапии мКРР вводили цетуксимаб в стандартном режиме в сочетании с режимом FOLFOX-6, а после прогрессирования процесса проводилась химиотерапия режимом FOLFIRI на фоне продолжения терапии цетуксимабом. Оценивались частота противоопухолевого ответа, выживаемость без прогрессирования (ВВП) после 1-й и 2-й линий лекарственной терапии, общая выживаемость (ОБ), токсичность 1 и 2 линий лекарственной терапии.

В результате проведения 1-й линии терапии FOLFOX-6 в сочетании с цетуксимабом в основной группе объективный про-

тивоопухольевый эффект (полная и частичная ремиссия) составил 45%, у 90.0% пациентов был достигнут контроль над опухолью. В результате проведения 2-й линии терапии объективный противоопухольевый эффект (частичная ремиссия) составил 20,0%, у 85.0% пациентов был достигнут контроль над опухолью. Нежелательные явления, связанные с лекарственной терапией, были стандартны для использованных препаратов, увеличения специфичной для блокаторов EGFR токсичности во 2 линии не выявлено. Медианы ВВП у пациентов с мКРП после 1-й и 2-й линий терапии составили 12,2±2,6 и 7.5±1,2 месяцев соответственно. ОВ у пациентов с продолженной терапией цетуксимабом составила 29.0±3.4 месяцев. В настоящее время проводится сравнительный анализ эффективности продолженной терапии блокаторами EGFR со сменой линии химиотерапии и полной смены терапии. Подобный подход существенно расширяет терапевтические возможности при мКРП без дополнительных лекарственных агентов и увеличения токсичности проводимого лечения. Мы полагаем, что при продолженной терапии блокаторами EGFR происходит более полная реализация их терапевтических возможностей, а эффективное применение в последующих линиях терапии других таргетных препаратов, цитостатиков и их комбинаций способствует увеличению продолжительности жизни пациентов при мКРП с диким типом RAS.

Таким образом, современные подходы к применению блокаторов EGFR при мКРП можно свести к следующему. У пациентов с мКРП с диким типом генов RAS, блокаторы EGFR должны применяться в 1-й линии в сочетании с химиотерапией (FOLFOX, FOLFIRI). Эффективность и токсичность панитумумаба и цетуксимаба идентичны. Эффективность сочетания комбинаций FOLFOX и FOLFIRI с блокаторами EGFR идентична. Удаление метастазов в печень после лекарственной терапии с блокаторами EGFR достоверно увеличивает показатели ОВ. Продолженная терапия блокаторами EGFR со сменой химиотерапии после прогрессирования может быть дополнительной возможностью увеличить показатели ОВ, длительность лечения блокаторами EGFR для данной группы пациентов нуждается в дальнейшем изучении. Наличие мутации BRAF предположительно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом независимо от статуса RAS и варианта лекарственной терапии. Пока нет достоверных данных о преимуществе назначения блокаторов EGFR в сочетании с химиотерапией перед химиотерапией для пациентов старше 75 лет. Наш собственный опыт лечения мКРП с диким типом RAS согласуется с результатами современных рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева А. В. Мутации в гене K-ras у больных колоректальным раком: эпидемиология и клиническое значение: автореф. дис. канд. мед. наук.— Санкт-Петербург, 2012.— 23 с.
2. Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*— 2011.— Vol. 2.— № 61.— P. 69–90.
3. Herbst, RS, Shin, DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors. A new paradigm for cancer therapy. *Cancer.* 2002;94:1593–1611.
4. 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;26:1626–1634.
5. Lin AY, Buckley NS, Lu AT, Kouzminova NB, Salpeter SR. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Colorectal Cancer.*2011;10:63–69.
6. Douillard J. Y., Kelly S. Oliner, Salvatore Siena et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023–1034.
7. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013. Т. 23. № 3. С. 65–71.
8. 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.
9. 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.
10. Abramova N., Vladimirova L., Kit O. Monoclonal antibodies against EGFR-receptors in metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment: comparative tolerability and efficacy of Panitumumab (P) and Cetuximab(C). 2014 ASCO Annual Meeting. Abstr. 1070.
11. Price T, Peeters M, Kim TW, 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). The European Cancer Congress 2013, Sep 29. Abstr. 18.
12. Karthaus M. et al. Impact of Tumour RAS/BRAF status on efficacy of first-line panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4); iv188 (poster 549P).
13. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Updated analysis of KRAS/ NRAS and BRAF mutations in study 20050181 of panitumumab (pmab) + FOLFIRI for 2nd-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl.). Abstract 3568.
14. Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:65–72).
15. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1346–1355. doi: 10.1093/annonc/mdu141.
16. 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.
17. Le-Chi Ye, Tian-Shu Liu, Li Ren et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol* 2013; V.31 16 June 1.
 18. G. Folprecht, T. Gruenberger, W. Bechstein et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Annals of Oncology* 25: 1018–1025, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu088 Published online 27 February 2014.
 19. Gunnar Folprecht, Thomas Gruenberger, Wolf O Bechstein 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: 38–47.
 20. Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P et al. Phase II trial of panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in subjects with KRAS wild-type colorectal cancer and liver-limited disease: the PLANET study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl.). Abstract 3560.
 21. Кит О. И., Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А. и соавт. «Применение моноклональных антител-блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака с хирургическим удалением метастазов и без него». *Российский онкологический журнал* № 21 (1–2), 2016, стр. 66–71.
 22. Peeters M. et al. Tumour shrinkage and response outcomes during second-line panitumumab + FOLFIRI treatment *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 4): iv187–iv188 (poster 548P).
 23. Кит О. И., Л. Ю. Владимирова, Н. А. Абрамова и соавт. Опыт применения моноклональных антител – блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака. *Фарматека* № 18(311)2015, С. 24–28.
 24. 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. 2013 European Cancer Congress. Abstract 17.
 25. Cascinu Stefano, Rosati Gerardo, Nasti Guglielmo 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. of Cancer*, Vol.51, sup. S3 S329 (Abstr. Book ECCO-ESMO 2015).
 26. Ciardiello F., Normanno N., Martinelli E, et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 4): iv120-iv121.
 27. L. Vladimirova, N. Abramova, O. Kit. Treatment for RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): Continuation of anti-EGFR therapy while switching chemotherapy regimen. 2016 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO). Jan 21–23, 2016, San Francisco, California, USA. Abstract N744.