

# Цетуксимаб в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи

Pol Specenier, Jan B Vermorken  
Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(4):511-524.

## Абстракт и введение

### Абстракт

Большинство раков головы и шеи являются плоскоклеточными карциномами, в которых часто отмечается избыточная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР). Цетуксимаб является химерным моноклональным антителом, которое с высокой афинностью связывается с внеклеточным доменом РЭФР и, в дополнение к этому, индуцирует зависимость от антител клеточную цитотоксичность. В рандомизированном исследовании III фазы, в которое включались пациенты с местно-регионально распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, добавление цетуксимаба к лучевой терапии пролонгировало медиану времени местно-регионального контроля с 14,9 месяца до 24,4 месяца и увеличило медиану общего выживания с 29,3 месяцев до 49 месяцев. У пациентов с рефрактерным к платине рецидивирующим и/или метастатическим заболеванием показатели объективного ответа опухоли и контроля заболевания в различных исследованиях варьировали соответственно от 10% до 13% и от 46% до 56%. В исследовании EXTREME добавление цетуксимаба к схеме платина/5-фторурацил в первой линии лечения рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи не только привело к существенному улучшению показателей выживания, частоты ответа опухоли и контроля заболевания, но также индуцировало лучший контроль симптомов по сравнению с показателями, наблюдаемыми при использовании одной лишь схемы платина/5-фторурацил.

### Введение

Более чем 90% раков головы и шеи гистологически являются плоскоклеточными и зарождаются в губах/полости рта, носоглотке, ротоглотке, гортаноглотке и гортани. Рак головы и шеи является шестым наиболее распространенным типом рака в мире и за последнее десятилетие отмечается существенное увеличение частоты плоскоклеточного рака головы и шеи (ПКРГШ) в мире. В настоящее время в мире ежегодно диагностируют более чем 650 000 новых случаев ПКРГШ. В одной лишь Европе в соответствии с оценками ежегодно диагностируется приблизительно 143 000 новых случаев и регистрируется более чем 6800 смертей вследствие этого заболевания.[101] В целом, 85% ПКРГШ связывают с использованием табака. Частое и в больших количествах потребление алкоголя также повышает риск развития ПКРГШ и это особенно верно, когда табак и алкоголь потребляются вместе.[102]

На протяжении двух последних десятилетий в многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что вирус папилломы человека является фактором риска для развития ротоглоточной карциномы.[1] Эта связанная с вирусом опухоль часто возникает у индивидов в четвертой или даже третьей декаде жизни, совсем не обязательно ассоциируется с экспозицией к табаку или алкоголю и ассоциируется с лучшим прогнозом.[2]

Для 60% пациентов, которым выставляется диагноз местно-распространенного ПКРГШ, обычно рекомендуется комбинированное лечение. Для пациентов с нерезектабельным заболеванием современным стандартом лечения является одновременное применение химиотерапии на основе цисплатина и лучевой терапии. Несмотря на применение такого подхода, у большинства таких пациентов развиваются местные и/или региональные рецидивы, а отдаленные метастазы возникают у 20–30% пациентов. Более того, приблизительно у 10% пациентов на момент установления диагноза имеются отдаленные метастазы.

Цетуксимаб (Эрбитукс®; Merck KGaA, Darmstadt, Германия; Imclone)[103] является химерным моноклональным антителом из класса IgG1, которое нацелено против рецептора эпидермального фактора роста человека (РЭФР). Оно связывается с высокой афинностью с внеклеточным доменом человеческого РЭФР. Цетуксимаб связывается с РЭФР с афинностью, которая приблизительно в 5–10 раз выше, чем афинность связывания эндогенных лигандов. Цетуксимаб блокирует связывание эндогенных лигандов РЭФР, в результате чего происходит ингибирование функции этого рецептора. Кроме этого, препарат индуцирует интернализацию РЭФР, что может приводить к понижающей регуляции РЭФР. Цетуксимаб также оказывает нацеленное действие на цитотоксические иммунные эффекторские клетки, которые в свою очередь воздействуют на экспрессирующие РЭФР опухолевые клетки (антителозависимая опосредованная через клетки цитотоксичность). Семейство РЭФР (семейство Her) состоит из четырех тесно связанных протеин тирозин-киназных рецепторов: РЭФР (erbB-1, Her-1), erbB-2/neu (Her-2/neu), erbB-3 (Her-3) и erbB-4 (Her-4). Передача сигнала через РЭФР в опухолевых клетках отвечает за регулирование разнообразной сети клеточных функций, которые оказывают влияние на неопластический рост, включая пролиферацию, выживание клеток, репарацию поврежденной ДНК, адгезию, миграцию и неоваскуляризацию. Различные уровни экспрессии РЭФР выявлены в большом числе человеческих раков эпителиального происхождения. При ПКРГШ почти неизменно выявляют чрезмерную экспрессию РЭФР. Специфическими лигандами РЭФР являются ЭФР и связанные с ЭФР пептиды, включая фактор роста опухоли, амфирегулин и НВ-ЭФР.

### Цетуксимаб при ПКРГШ: доклинические данные

Huang и соавт. продемонстрировал, что экспозиция клеточных линий плоскоклеточной карциномы *in vitro* к цетукси-

мабу ингибировала пролиферацию во время-зависимой манере.[3] Степень ингибирования роста по сравнению с контролем варьировала от 20% до 75%. Цетуксимаб повышал радиочувствительность раковых клеток и усиливал индуцируемый облучением апоптоз как при использовании единственной дозы облучения, так и в экспериментах с фракционированным облучением. Цетуксимаб и цисплатин индуцировали аддитивный или супра-аддитивный эффект, когда их комбинировали с облучением в экспериментах с клеточными линиями ПКРГШ.[4,5]

Fan и соавт. также продемонстрировали, что цетуксимаб в комбинации с цисплатином вызывали существенное ингибирование роста ксенографта плоскоклеточной карциномы.[6]

### **Фармакокинетика цетуксимаба при ПКРГШ**

Dirks и соавт. охарактеризовали фармакокинетику препарата в популяции из 143 пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим (Р/М) ПКРГШ, которые были вовлечены в два исследования I/II фазы.[7] Фармакокинетика цетуксимаба лучше всего была описана при использовании модели насыщающейся элиминации типа Микелиса-Ментена (Michaelis-Menten-type), состоящей из двух отделений. Популяционные оценки фармакокинетических параметров были таковыми:  $V_{max}$  4,38 мг/ч (15,4%),  $K_m$  74 г/мл, объем центрального отделения —  $V_1$  2,83 л (18,6%), объем периферического отделения — 2,43 л (56,4%) и клиренс между отделениями — 0,103 л/ч (97,2%). Коррекции клинической дозы, выходящие за пределы одобренного дозирования цетуксимаба, основанного на площади поверхности тела, могут быть оправданными у пациентов с крайне выраженными отклонениями их реального веса тела от идеального веса тела. Фармакокинетические параметры цетуксимаба оставались постоянными на протяжении пролонгированной терапии.

### **Исследования I фазы у пациентов с ПКРГШ**

Цетуксимаб был изучен как у пациентов с местно-регионально распространенным заболеванием, так и у пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим заболеванием. Baselga и соавт. провели лечение 52 пациентов в трех последовательных клинических исследованиях цетуксимаба I фазы, в которых препарат применялся в виде единственной дозы ( $n=13$ ), еженедельных множественных доз ( $n=17$ ) и еженедельных множественных доз с цисплатином ( $n=22$ ).[8] Уровни дозы цетуксимаба составляли 5, 20, 50 и 100 мг/м<sup>2</sup>. В исследовании, в котором цетуксимаб комбинировался с цисплатином, доза первого была повышена до 200 и 400 мг/м<sup>2</sup>. Цисплатин назначался в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> один раз каждые 4 недели. Цетуксимаб продемонстрировал нелинейную фармакокинетику, при этом дозы антитела в диапазоне 200–400 мг/м<sup>2</sup> ассоциировались с полным насыщением системного клиренса. Клиренс цетуксимаба не изменялся при повторных назначениях, а также при одновременном назначении с цисплатином. Shin и соавт. провели исследование Ib фазы, в котором цетуксимаб назначался в комбинации с цисплатином пациентам с рецидивирующим ПКРГШ.[9] В целом 12 пациентов, у которых имелись высокие уровни экспрессии РЭФР и опухоли были легко доступными для повторных биопсий (биопсии выполнялись до лечения, через 24 часа после первой инфузии и за

24 часа перед третьей инфузией), вошли в исследование при трех разных уровнях дозы цетуксимаба (100 мг/м<sup>2</sup> в виде нагрузочной дозы с поддерживающими дозами по 100 мг/м<sup>2</sup> еженедельно; 500 мг/м<sup>2</sup> в виде нагрузочной дозы с поддерживающими дозами по 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно; 400 мг/м<sup>2</sup> в виде нагрузочной дозы с поддерживающими дозами по 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно). Нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup>, после которой применялась поддерживающая доза 250 мг/м<sup>2</sup>, позволила достичь высокого процента насыщения РЭФР в опухолевой ткани и эти дозы были рекомендованы для использования в клинических исследованиях II или III фазы. Лечение комбинацией цетуксимаба и цисплатина не индуцировало перекрестных токсических эффектов в этом исследовании I фазы.

Robert и соавт. продемонстрировали, что цетуксимаб в нагрузочной дозе 400 или 500 мг/м<sup>2</sup>, после которой применялась поддерживающая доза 250 мг/м<sup>2</sup>, может безопасно комбинироваться со стандартной фракционированной (70 Gy во фракциях по 2 Gy) и гиперфракционированной лучевой терапией (76,8 Gy во фракциях по 1,2 Gy два раза в день) у пациентов с местно-распространенным ПКРГШ.[10]

### **Исследование III фазы цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией при местно-распространенном ПКРГШ**

Bonnet и соавт. рандомизировали 424 пациентов с III или IV стадией неметастатической подлежащей измерению плоскоклеточной карциномой ротоглотки, гортаноглотки или гортани в группу одной лишь лучевой терапии или лучевой терапии в комбинации с еженедельным назначением цетуксимаба в начальной дозе 400 мг/м<sup>2</sup>, которая назначалась за одну неделю до начала лучевой терапии, после которой назначали по 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно на протяжении всего курса лучевой терапии.[11,12] От исследователей требовалось выбрать один из трех режимов фракционированной лучевой терапии. В целом, 56% пациентов получили лечение с применением сопутствующего бустерного режима (общая доза 72 Gy: 32,4 Gy [1,8 Gy на фракцию; пять фракций в неделю на протяжении 3,5 недель], после этого применялась утренняя доза 21,6 Gy [1,8 Gy на фракцию; пять фракций в неделю на протяжении 2,4 недель] и вечерняя доза 18,0 Gy [1,5 Gy на фракцию; пять фракций в неделю на протяжении 2,4 недель]), 26% пациентов — фракционирование один раз в день (общая доза 70 Gy; 2 Gy/фракцию; пять фракций в неделю на протяжении 7 недель) и 18% — фракционирование два раза в день (общая доза 72–76,8 Gy; 1,2 Gy на фракцию; десять фракций в неделю на протяжении 6,0–6,5 недель). Первичной конечной точкой исследования была продолжительность местно-регионального контроля заболевания; вторичными конечными точками были общее выживание (ОВ), выживание без прогрессирования (ВБП) частота ответа опухоли и безопасность лечения. Ветви лечения были хорошо сбалансированы относительно основных прогностических факторов, а именно возраста, общего состояния, места опухоли, стадии T и N. Неприемлемые серьезные вариации в проведении лучевой терапии имели место в 6% пациентов, определенных в ветвь одной лишь лучевой терапии, и в 4% тех пациентов, которые были определены в ветвь комбинированного лечения. В целом 90% пациентов получили все запланированные дозы цетуксимаба. Медиана продолжительности местно-регионального контроля составила 24,4 месяца у пациентов, получивших комбинированное лечение, по сравне-

нию с 14,9 месяца у тех пациентов, которые получили одну лишь лучевую терапию (соотношение риска для местно-регионального прогрессирования или смерти: 0,68;  $p = 0,005$ ). Медиана ОВ составила 49,0 месяца по сравнению с 29,3 месяца (соотношение риска для смерти: 0,73;  $p = 0,018$ ). Показатели 5-летнего выживания составили 45,6% в группе цетуксимаб плюс лучевая терапия по сравнению с 36,4% в группе одной лишь лучевой терапии. Для пациентов, которые получили лечение цетуксимабом, показатель ОВ был существенно выше у тех пациентов, у которых возникла акнеподобная сыпь по крайней мере 2 степени тяжести по сравнению с отсутствием сыпи либо сыпью 1 степени тяжести (соотношение риска: 0,49;  $p = 0,002$ ). Не было выявлено существенных различий между ветвями лечения относительно баллов качества жизни. [13] Это было особенно заметно для бала глобального статуса здоровья/качества жизни, социального функционирования, приема пищи среди других людей и социального контакта. Побочные эффекты подытожены в таблице 1. Как и ожидалось, акнеподобная сыпь возникла у 87% пациентов, которые получили комбинированное лечение. В этом ключевом исследовании не было выявлено различий в частоте возникновения тяжелого лучевого дерматита между экспериментальной и контрольной ветвями лечения. Однако впоследствии были сообщения о большом числе случаев тяжелого лучевого дерматита, включая некроз кожи, и некоторые авторы наблюдали даже десятикратное увеличение частоты возникновения дерма-

тита 3 или 4 степени тяжести при использовании комбинированного лечения по сравнению с одной лишь лучевой терапией. [14-26] Рекомендации по лечению лучевого дерматита у пациентов, получающих лечение цетуксимабом в комбинации с лучевой терапией, подытожены во вставке 1.

### Исследование “Боннера” в перспективе

Химиолучевая терапия на основе цисплатина была широко принята как современный стандарт лечения пациентов с нерезектабельным местно-распространенным ПКРГШ на основании убедительных результатов большого метаанализа, в который были включены данные от 17 346 пациентов. [27] В проспективном исследовании никогда не проводилось сравнение химиолучевой терапии на основе цисплатина и цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией. Из ретроспективного анализа, который был проведен в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (NY, USA), можно предположить, что химиолучевая терапия на основе цисплатина позволяет достичь лучших показателей местно-регионального контроля, выживания без прогрессирования и общего выживания, чем совместное применение цетуксимаба и лучевой терапии. [28] Walsh и соавт. выполнили ретроспективный обзор острых токсических эффектов при использовании цетуксимаба и лучевой терапии в 33 пациентов, получавших лечение в St Luke's Hospital (Dublin, Ireland), и сравнили эти эффекты с соответствующей группой, получавшей лечение цисплатином в комбинации с лучевой

**Таблица 1.**  
**Побочные эффекты в исследовании III фазы, в котором применялась лучевая терапия при местно-регионально распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи**

Побочный эффект	Одна лишь лучевая терапия (% пациентов)		Лучевая терапия + цетуксимаб (% пациентов)		Показатель p	
	Все степени тяжести	Степени 3–5	Все степени тяжести	Степени 3–5	Все степени тяжести	Степени 3–5
Мукозит	94	52	93	56	0,84	0,44
Акнеподобная сыпь	10	1	87	17	<0,001	<0,001
Лучевой дерматит	90	18	86	23	0,24	0,27
Потеря веса	72	7	84	11	0,005	0,12
Ксеростома	71	3	72	5	0,83	0,32
Дисфагия	63	30	65	26	0,68	0,45
Астения	49	5	56	4	0,17	0,64
Тошнота	37	2	49	2	0,02	1,00
Запор	30	5	35	5	0,35	1,00
Изменение вкуса	28	0	29	0	0,83	.
Рвота	23	4	29	2	0,18	0,42
Боль	28	7	28	6	1,00	0,84
Анорексия	23	2	27	2	0,26	1,00
Лихорадка	13	1	26	1	0,001	1,00
Фарингит	19	4	26	3	0,10	0,80
Дегидратация	19	8	25	6	0,16	0,57
Оральный кандидоз	22	0	20	0	0,63	.
Кашель	19	0	20	<1	1,00	0,50
Изменение голоса	22	0	19	2	0,47	0,08
Диарея	13	1	19	2	0,11	0,50
Головная боль	8	<1	19	<1	0,001	1,00
Зуд	4	0	16	0	<0,001	.
Инфузионная реакция	2	0	15	3	<0,001	0,01
Бессонница	14	0	15	0	0,89	.
Диспепсия	9	1	14	0	0,13	0,50
Увеличение кол-ва мокроты	15	1	13	<1	0,78	0,62
Инфекция	9	1	13	1	0,28	1,00
Тревога	9	1	11	<1	0,75	1,00
Ознобы	5	0	11	0	0,03	.
Анемия	13	6	3	1	<0,001	0,006

Данные получены из источника [11].

### Дозирование цетуксимаба

- При всех показаниях цетуксимаб назначается 1 раз в неделю. Начальная доза составляет 400 мг/м<sup>2</sup>. Все последующие еженедельные дозы составляют 250 мг/м<sup>2</sup>. Для введения начальной дозы рекомендованный период инфузии составляет 120 минут. Для последующих еженедельных доз рекомендованный период инфузии составляет 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. Рекомендуют проводить тщательный мониторинг на протяжении инфузии и, по крайней мере, на протяжении 1 часа после завершения инфузии. Нужно убедиться, что в наличии имеется все необходимое для проведения реанимации [103,104]

### Премедикация

- В соответствии с европейским обзором характеристик продукта перед проведением первой инфузии пациенты должны получить премедикацию с помощью антигистаминного препарата и кортикостероида. Аналогичная премедикация также рекомендуется перед проведением всех последующих инфузий [103]
- В американском обзоре характеристик продукта советуют проводить премедикацию с помощью антагониста гистамина (например, 50 мг дифенгидрамина) внутривенно за 30–60 минут перед введением первой дозы; премедикация должна назначаться при всех последующих дозах цетуксимаба, основываясь на клиническом суждении и наличии/тяжести реакция на предыдущие инфузии [104]

### Инфузионная реакция

- Серьезные инфузионные реакции, требующие медицинского вмешательства и безотлагательного прекращения лечения цетуксимабом, включают быстрое возникновение обструкции дыхательных путей (бронхоспазм, стридор, охриплость голоса), гипотензию, шок, потерю сознания, инфаркт миокарда и/или остановку сердца. Серьезные (3 и 4 степени тяжести) инфузионные реакции возникали в клинических исследованиях у 2–5% пациентов. Приблизительно 90% тяжелых инфузионных реакций возникали при первой инфузии цетуксимаба, несмотря на премедикацию антигистаминными препаратами. В случае возникновения нетяжелых инфузионных реакций скорость выполнения инфузии должна быть снижена на 50%.
- У пациентов, у которых развиваются серьезные инфузионные реакции, лечение цетуксимабом должно быть прекращено безотлагательно и перманентно [103,104]

### Реакции со стороны кожи

#### *Акнеподобное высыпание*

- Побочным эффектом цетуксимаба, о котором чаще всего сообщается, является акнеподобное высыпание. Другие дерматологические побочные эффекты включают ксероз, экзему и паронихию
- Поэтому важно информировать пациентов о возможных побочных эффектах, обеспечивать превентивные меры, чтобы свести к минимуму побочные эффекты, а также при необходимости лечить симптомы со стороны кожи. В наличии очень мало рекомендаций, базирующихся на доказательствах, и рекомендации по лечению в основном базируются на эмпирическом опыте [87-89]
- Пациентам нужно советовать обеспечить максимальное увлажнение кожи, использовать масло для ванн или масло для душа (вместо геля для душа или мыла) и мыться в тепловатой воде. Для предупреждения ксероза может использоваться смягчающий крем. Нужно избегать экспозиции к солнечным лучам и/или использовать эффективные защитные препараты от солнца
- При незначительных акнеподобных высыпаниях не применяют никакого лечения или можно начать лечение местными препаратами от угревой сыпи или розовых угрей, имеющими противовоспалительные свойства (например, гель или крем метронидазола, гель или лосьон эритромицина или клиндамицина, на область лица гель или крем бензоильпероксида, а на область спины/груди салициловую кислоту в алкогольном лосьоне). Как только акнеподобная сыпь бледнеет или начинает отслаиваться, нужно переключить местное лечение на кремовые основы вместо алкогольных лосьонов или гелей, чтобы предупредить возникновение ксероза
- За исключением наличия экземы нужно избегать использования местных или системных стероидов
- При реакциях второй степени тяжести местное лечение (как при первой степени тяжести) может использоваться вместе с местным ментоловым кремом или оральным антигистаминным препаратом (например, цетиризин, лоратадин или гидроксизин), когда имеется зуд, а также оральным тетрациклином (например, миноциклин 100 мг/день, лимециклин 300 мг/день или доксициклин 100 мг/день)
- В случае развития реакций 3 степени тяжести нужно рассмотреть возможность отложить на время применение цетуксимаба. В дополнение к ранее упомянутым местным препаратам в случае острого воспаления также можно применять компрессы с физиологическим раствором. Должны быть назначены оральные антигистаминные препараты и оральный тетрациклин в высоких (максимальные противовоспалительные) дозах (миноциклин 2 × 100 мг/день, лимециклин 2 × 300 мг/день или доксициклин 2 × 100 мг/день)
- Реакции 4 степени тяжести возникают чрезвычайно редко и в таких случаях лечение должно проводиться в специализированных ожоговых центрах. Лечение цетуксимабом прекращается перманентно

#### *Ксероз*

- Когда появляются первые признаки сухости кожи, применение алкогольных лосьонов или гелей нужно прекратить и вместо этого перейти на использование кремов/масла в воде (на область лица/груди/спины)

терапии.[29] В группе цетуксимаба было зарегистрировано существенно больше токсических эффектов, а именно, оральный мукозит  $\geq 3$  степени тяжести ( $p = 0,014$ ), дерматит (0,0004), потеря веса  $\geq 10\%$  ( $p = 0,014$ ), а также потребность в проведении энтерального питания ( $p = 0,05$ ). Таким образом, чтобы сделать окончательный вывод об эффективности и токсичности этих двух подходов, нужно провести непосредственное сравнение схемы цетуксимаб плюс лучевая терапия и схемы цисплатин плюс лучевая терапия. В настоящее время, основываясь на данных единственного исследования, в которое включили 424 пациента, преждевременно принимать решение о том, что цисплатин может быть заменен цетуксимабом у некоторых или всех пациентов с местно-распространенным ПКРГШ.

### **Комбинация цетуксимаба с химиолучевой терапией**

Также не ясно, сможет ли добавление цетуксимаба к химиолучевой терапии на основе цисплатина дополнительно улучшить клинические исходы. Сначала эта тройная комбинация с применением высокой дозы цисплатина на протяжении 3 недель казалась слишком токсической в исследовании, оценивавшем возможность ее применения (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center).[30] Однако, несмотря на две ранние смерти и еще три нефатальных серьезных побочных события, показатели 3-летнего ВВП и ОВ оказались очень обнадеживающими. Авторы исследования сделали вывод, что пять серьезных побочных событий не были связаны с исследуемым лечением. Поэтому эта тройная схема лечения была дополнительно изучена в большом рандомизированном исследовании, проводимым Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Протокол 0522 RTOG является рандомизированным исследованием III фазы, в котором ускоренный режим лучевой терапии и цисплатин в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 22-й дни сравниваются с той же схемой химиолучевой терапии плюс цетуксимаб.[31] Вовлечение в исследование пациентов было завершено как запланировано и ожидается, что результаты будут доступны к концу 2012 года. Интересно отметить, что в исследовании I фазы эскалации дозы был выявлена осуществимость применения комбинации цетуксимаба, еженедельно цисплатина в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  и гиперфракционированной ускоренной лучевой терапии.[32] Цетуксимаб также можно безопасно комбинировать с еженедельным назначением цисплатина в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  и лучевой терапией после проведенной индукционной химиотерапии, хотя у 54% пациентов сообщалось об оральном мукозите  $\frac{3}{4}$  степени тяжести во время проведения биохимиолучевой терапии.[33] Koukourakis и соавт. пролечили 43 пациентов, применяя конформальный гипофракционированный/ускоренный режим ЛТ ( $2,7 \text{ Gy/фракцию}$ , 21 фракция за 4 недели), еженедельно цисплатин в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$ , цетуксимаб и амифостин в индивидуальных дозах в соответствии с переносимостью пациентов[34]. Эту комбинацию также посчитали осуществимой и безопасной. У 16,2% пациентов сообщалось о мукозите  $\frac{3}{4}$  степени тяжести.

Цетуксимаб также изучался в комбинации с другими химиолучевыми режимами. Merlano и соавт. пролечили 45 пациентов, применяя три цикла цисплатина ( $20 \text{ мг/м}^2/\text{день}$  на протяжении 5 дней) и 5-фторурацил (5-ФУ;  $200 \text{ мг/м}^2/\text{день}$  на протяжении 5 дней), выполняя при этом быструю альтернацию с тремя расщепленными курсами ЛТ до 70 Gy и одновременное еженедельное

введение цетуксимаба.[35] Полный ответ опухоли на лечение наблюдался у 32 пациентов (71%). Показатели ВВП и ОВ составили соответственно 21+ и 32,6+ месяца. Острые токсические эффекты  $\frac{3}{4}$  степени тяжести обычно были в ожидаемом диапазоне, но у 73% пациентов было сообщено о лучевом дерматите 3 степени тяжести, а у 64% пациентов о мукозите  $\frac{3}{4}$  степени тяжести. Birnbaum и соавт. провели лечение 32 пациентов с местно-распространенным ПКРГШ, применив 4-недельный индукционный курс цетуксимаба, а после него еженедельное введение цетуксимаба, паклитаксела в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  и карбоплатина (ППК  $1 \text{ мг/мл/мин}$ ) еженедельно на протяжении 8 недель с одновременной лучевой терапией в дозе до 66–72 Gy.[36] Пациентам с потенциально резектабельным заболеванием на момент установления диагноза выполнялась повторная биопсия первичной опухоли после дозы лучевой терапии 45 Gy. Исследование было запланировано таким образом, чтобы пациентам с персистирующей опухолью выполнить ее резекцию, тогда как пациенты с негативными данными биопсии должны получить дополнительные 3 недели лечения цетуксимабом с химиолучевой терапией. Мукозит 3 и 4 степени тяжести возник соответственно у 53% и 16% пациентов. Лучевой дерматит 3 и 4 степени тяжести возник соответственно у 44% и 9% пациентов. Процент от запланированной общей дозы для карбоплатина, цетуксимаба, паклитаксела и лучевой терапии соответственно составил 86%, 89%, 89% и 96%. Лечение такой комбинацией посчитали осуществимым, но частота и тяжесть дерматологических токсических эффектов увеличивались по сравнению с предыдущим опытом применения одной лишь химиотерапии в том же лечебном учреждении.

Као и соавт. провели исследование II фазы, в котором оценивалась переносимость и эффективность введения цетуксимаба в схему химиолучевой терапии, состоящей из одновременной модулированной по интенсивности лучевой терапии, 5-ФУ в дозе  $600 \text{ мг/м}^2/\text{день}$  в виде непрерывной инфузии на протяжении 5 дней и гидроксимочевины ( $500 \text{ мг}$  два раза в день на протяжении 5 дней).[37] Одновременная лучевая терапия назначалась в объемах низкого риска ( $43,2\text{--}48 \text{ Gy}$ ) и объемах промежуточного риска ( $54\text{--}63 \text{ Gy}$ ). Отдельный план лучевой терапии с направленным вниз конусом был нацелен на макроскопическое заболевание ( $72 \text{ Gy}$ ). Медиана дозы облучения составила  $72 \text{ Gy}$  (диапазон:  $60\text{--}72 \text{ Gy}$ ) и она назначалась в фракциях по  $1,5 \text{ Gy}$  два раза в день на протяжении 5 дней в 1-ю, 3-ю, 5-ю, 7-ю и 9-ю недели. На протяжении 2-й, 4-й, 6-й и 8-й недель никакого лечения не назначалось. При медиане наблюдения в динамике 24 месяца 2-летние показатели местно-регионального контроля, отдаленного контроля, выживания без заболевания (ВБЗ) и общего выживания соответственно составили 83%, 79%, 69% и 86%. Токсические эффекты 3 степени тяжести состояли из мукозита в 33% пациентов, лучевого дерматита у 15% пациентов, анемии у 18% пациентов, лейкопении у 18% пациентов, нейтропении у 12% пациентов и тромбоцитопении у 3% пациентов. В целом 64% пациентов смогли завершить лечение без применения зонда для искусственного кормления и не было выявлено ни одного побочного эффекта 4 степени

тяжести. Были представлены противоречивые данные относительно комбинации ЛТ, цетуксимаба и пеметрекседа. В исследовании I фазы, проведенном Licitra и соавт., ассоциация с пеметрекседом в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели выявилась слишком токсической.[38] В противовес этому, комбинированное назначение цетуксимаба, пеметрекседа в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели и ЛТ рассматривалось как осуществимое у пациентов с ПКРГШ высокого риска (Gibson et al.) [39] Kotsakis и соавт. проводят в настоящее время исследование II фазы у пациентов с III/IV стадией неметастатического ПКРГШ.[40] Пациенты рандомизированы на получение либо ЛТ в дозе 2 Gy/день до общей дозы 70 Gy, цетуксимаба в одобренной дозе и пеметрекседа в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> каждый 21 день общим количеством три цикла, либо той же схемы плюс бевацизумаб 15 мг/кг каждый 21 день общим количеством три цикла на протяжении ЛТ, а после этого поддерживающее лечение бевацизумабом общим количеством 8 циклов. Первичной конечной точкой исследования является ВВП через 2 года.

### **Цетуксимаб в комбинации с лучевой терапией после хирургического вмешательства**

Основываясь на результатах двух больших рандомизированных исследований III фазы, химиолучевая терапия на основе цисплатина в настоящее время является стандартом лечения пациентов, у которых имеется высокий риск рецидива после хирургического вмешательства.[41,42] В исследовании EORTC 22931 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) добавление цисплатина ассоциировалось с 13% увеличением 5-летнего показателя ОВ.[41] В исследовании RTOG 9501 показатель 2-летнего ОВ увеличился с 57% до 64%.[42] Организация RTOG также провела рандомизированное исследование II фазы у пациентов, имевших патологические черты высокого риска, сравнивая комбинацию лучевой терапии (60 Gy), цетуксимаба и либо назначение еженедельно цисплатина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> (ветвь А), либо назначение еженедельно доцетаксела в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> (ветвь В).[43] Связанные с лечением токсические эффекты были умеренными и сравнимыми между ветвями лечения. При медиане наблюдения в динамике 2,5 года показатель 2-летнего ОВ составил 69% (95% ДИ: 60–79) и 79% (95% ДИ: 71–87) соответственно для ветвей А и В; показатель 2-летнего ВБЗ составил соответственно 57% (95% ДИ: 47–67) и 66% (95% ДИ: 56–75).

### **Поддерживающая терапия цетуксимабом**

Mesia и соавт. провели рандомизированное, многоцентровое исследование II фазы, в котором оценивалась поддерживающая терапия цетуксимабом после окончательной ЛТ у 91 пациента с местно-распространенным ротоглоточным раком.[44] Лечение состояло из сопутствующей-бустерной ЛТ (69,9 Gy за 28 дней) с еженедельным назначением цетуксимаба на протяжении ЛТ, либо с той же схемы, но после которой назначали 12 дополнительных еженедельных введений цетуксимаба (поддерживающая терапия). Показатель местно-регионального контроля через 1 год, который являлся первичной конечной точкой, составил соответственно 56,8% и 60,5%.

### **Цетуксимаб в комбинации с индукционной химиотерапией при местно-распространенном ПКРГШ**

Роль индукционной химиотерапии в лечении местно-распространенного ПКРГШ все еще является предметом для дискуссий.[45,46] В тех ситуациях, когда индукционная химиотерапия считается уместной, широко признанной схемой выбора является комбинация цисплатина, доцетаксела и 5-ФУ (схема ТРФ).[47-49] Haddad и соавт. провели исследование I фазы, чтобы определить максимально переносимую дозу 5-ФУ в схеме ТРФ, когда ее комбинируют с цетуксимабом (схема С-ТРФ) для индукционной терапии местно-распространенного ПКРГШ.[50] Когорты разных доз 5-ФУ составляли 700, 850 и 1000 мг/м<sup>2</sup>/день на протяжении 4 дней посредством непрерывной инфузии. Схема ТРФ назначалась каждые 3 недели общим количеством 3 цикла и цетуксимаб назначался еженедельно общим количеством 9 недель, начиная с 1-го дня введения схемы ТРФ. После применения схемы С-ТРФ все пациенты получили химиолучевую терапию. При использовании дозы третьего уровня (1000 мг/м<sup>2</sup> × 4) был зарегистрирован один лимитирующий дозу токсический эффект (ЛДТЭ) и вовлечены были еще дополнительно три пациента, у которых потом не было ЛДТЭ. Однако, при расширении когорты при третьем уровне дозы было зарегистрировано три ЛДТЭ. Это привело к решению снизить дозу 5-ФУ из 1000 мг/м<sup>2</sup> до дозы второго уровня 850 мг/м<sup>2</sup>. В целом были вовлечены 13 пациентов при максимальной переносимой дозе 850 мг/м<sup>2</sup>, и доза рассматривалась как безопасная и применимая. Токсические эффекты со стороны ЖКТ (мукозит, энтерит и диарея) были основными ЛДТЭ при использовании комбинации С-ТРФ. Подобный профиль побочных эффектов наблюдался в исследовании II фазы EORTC, в котором цетуксимаб добавлялся к европейской схеме ТРФ (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> и доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в первый день, а после этого 5-ФУ 750 мг/м<sup>2</sup>/день в виде непрерывной инфузии на протяжении 5 дней). После четырех циклов схемы С-ТРФ пациенты получали еженедельно цетуксимаб в комбинации с химиолучевой терапией, которая состояла либо из еженедельного введения цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> плюс ЛТ, либо еженедельного введения карбоплатина [ППК 1,5 мг/м<sup>2</sup>/мин] плюс ЛТ. Исследование было остановлено преждевременно вследствие возникновения преимущественно желудочно-кишечных серьезных побочных эффектов [Vermorken JB, Pers. Comm.]. Исследование DeLOS II является немецким многоцентровым рандомизированным исследованием II фазы с включением пациентов с раком гортани, который мог быть излечен лишь с помощью тотальной ларингэктомии; в исследовании изучается индукционная химиотерапия с цетуксимабом либо без него, с применением после этого ЛТ.[51] Первичной конечной точкой исследования является частота сохранения функциональной гортани. Пациентам, у которых не было ответа опухоли на лечение после одного цикла химиотерапии, выполнялась ларингэктомия. Вначале использовалась стандартная схема ТРФ. Однако вследствие пяти токсических смертей у первых 62 пациентов (четыре в ветви одной лишь схемы ТРФ) впоследствии 5-ФУ был исключен из схемы. Запланировано вовлечь в каждую ветвь лечения 85 пациентов. Mesia и соавт. пролечили 50 пациентов, используя четыре цикла европейской схемы ТРФ с профилактическим применением антибиотиков и поддержкой гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором плюс цетуксимаб, а после этого ЛТ

в ускоренном режиме с сопутствующим бустером (69,9 Gy) и еженедельное применение цетуксимаба.[52] Три пациента получили по крайней мере два цикла схемы ТРФ. Побочные эффекты 3 или 4 степени тяжести во время индукционной химиотерапии включали нейтропению (24%), нейтропеническую лихорадку (20%), инфекцию (6%), тромбоцитопению (4%), диарею (12%), гепатотоксичность (4%) и гипомagneзиемию (2%). Было зарегистрировано две смерти, связанные с побочными эффектами (фебрильная нейтропения и печеночная недостаточность). Как уже упоминалось ранее, Argiris и соавт. продемонстрировали, что цетуксимаб может безопасно комбинироваться с индукционной химиотерапией с применением трех 3-недельных циклов доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, а впоследствии — химиолучевая терапия (70 Gy) с еженедельным введением цисплатина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> плюс цетуксимаб, а после этого поддерживающее лечение цетуксимабом на протяжении 6 месяцев.[33] Группа ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) оценивала добавление цетуксимаба к индукционной химиотерапии, состоящей из шести еженедельных назначений паклитаксела в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина [ППК 2 мг/мл/мин], а после этого — еженедельное назначение цетуксимаба, цисплатина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> и ЛТ (68–72 Gy).[53] В целом в исследование были вовлечены 74 пациента и 63 подходили для анализа на момент презентации. После выполнения биопсии первичной опухоли на 8-й неделе стадирование опухоли было изменено у 41 пациента из 63, у которых после индукционной химиотерапии был клинический полный ответ опухоли, и стадирование было негативным у 24 пациентов. У 33 дополнительных пациентов после облучения в дозе 50 Gy результаты биопсии первичной опухоли были негативными. В целом патологический полный ответ первичной опухоли был задокументирован у 91% подлежащих оценке пациентов, которые завершили лечение. В целом у 34 пациентов было выполнено хирургическое рассечение шеи и результат был положительным в 11 пациентов. Через 2 года контроль первичного заболевания был достигнут у 83% пациентов, показатель ВБП составил 66% и ОВ — 82%.

Kies и соавт. добавляли цетуксимаб к схеме индукционной химиотерапии, состоящей из шести еженедельных циклов паклитаксела в дозе 135 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина (ППК 2 мг/мл/мин). [54] Схема лечения хорошо переносилась и наиболее распространенными токсическими эффектами 3 или 4 степени тяжести были кожная сыпь (45%), за которой следовала нейтропения (21%) без лихорадки. После индукционной химиотерапии девять пациентов (19%) достигли полного ответа опухоли и 36 пациентов (77%) достигли частичного ответа.

Kuregman и соавт. пролечили десять пациентов, применив два цикла паклитаксела (связанные с альбумином наночастицы) в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю, цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> один раз в три недели, а также 5-ФУ в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>/день в виде непрерывной инфузии на протяжении 3 дней в комбинации с цетуксимабом в одобренной дозе; все это лечение проводилось перед ЛТ.[55] Схем оказалась осуществимой и все пациенты завершили индукционную химиотерапию. Все пациенты ответили на индукционную химиотерапию и был достигнут 30% показатель полного ответа опухоли. В исследовании II фазы, которое проводилось Ferris и соавт., 39 пациентов с III/IV стадией нематастатического ПКРГШ получили три цикла доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин в

дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели в комбинации с цетуксимабом, а после этого применялась ЛТ в дозе до 70 Gy (2 Gy/день) с сопутствующим еженедельным применением цисплатина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> и цетуксимаба, а затем применяли поддерживающее лечение цетуксимабом на протяжении 6 месяцев.[56] После медианы наблюдения в динамике 36 месяцев показатели 3-летнего ВБП и ОВ составили соответственно 67% и 77%. Ни один пациент без прогрессирования заболевания не был зависим от зонда для искусственного кормления. Показатель качества жизни, который оценивался с применением вопросника FACT-HN, возвратился к исходному уровню через 1 год.

### **Индукционная терапия, после которой применялся цетуксимаб и лучевая терапия**

Mercke и соавт. [57] изучали биолучевую терапию с цетуксимабом, которой предшествовала индукционная химиотерапия без цетуксимаба. Пациенты с III/IV стадией местно-распространенного нерезектабельного ПКРГШ получили лечение с применением двух циклов схемы ТРФ, после которой использовалась ЛТ (доза 68 Gy на протяжении 4,5 недель) в комбинации с цетуксимабом. Брахитерапия в дозе 8–15 Gy завершила лучевую терапию для оральных и ротоглоточных опухолей. В исследование в целом были вовлечены 90 пациентов. Токсические эффекты считались приемлемыми. На момент опубликования сообщения 52 пациента подлежали оценке после 1-годового периода наблюдения в динамике. Показатели местно-регионального и отдаленного контроля заболевания составили соответственно 85% и 98%.

Jordan и соавт. пролечили 152 пациентов с III/IV стадией ПКРГШ, применив индукционную терапию, состоящую из трех 21-дневных циклов доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатин в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й день, и 5-ФУ в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>/день в виде непрерывной инфузии на протяжении 5 дней. [58] Пациенты получили профилактически пегфилгратим в дозе 6 мг на 7-й день. Последующее лечение состояло из еженедельных циклов цетуксимаба и цисплатина в дозе 40 мг в комбинации с ЛТ 1,8 Gy/фракцию, пять фракций в неделю до достижения медианы дозы 61,4 Gy (диапазон: 58,1–70,2 Gy). Общая частота ответа опухоли у 142 пациентов, которые подлежали оценке после применения всей схемы (оценка проводилась с помощью ПЭТ-КТ), составила 89% (полный ответ опухоли: 57%; частичный ответ опухоли: 32%). На протяжении проведения радиоиммунохимиотерапии наблюдались 34 токсических эффекта ¼ степени тяжести (преимущественно кожная сыпь и диарея). У 15 пациентов возникала необходимость прекратить терапию на период до 2 недель. Восемь пациентов прекратили лечение после индукционной терапии.

Как уже ранее упоминалось, Mesia и соавт. пролечили 50 пациентов, используя 4 цикла схемы ТРФ плюс цетуксимаб, а после этого ускоренную ЛТ с сопутствующим бустером (69,9 Gy) и еженедельно цетуксимаб.[59] При медиане наблюдения в динамике 19 месяцев показатели 2-летнего ВБП и ОВ составили соответственно 42,4% и 59,8%. Было сообщено о мукозите и лучевом дерматите 3/4 степени тяжести соответственно у 56% и 10% пациентов.

В исследовании TREMPIN пациентов с плоскоклеточной карциномой гортани или гортаноглотки, для лечения которой требовалась тотальная ларингэктомия, пролечили с применением трех циклов схемы ТРФ.[60] Ответивших на

лечение пациентов рандомизировали между лучевой терапией (доза 70 Gy) плюс либо цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, либо цетуксимаб. В ветви химиолучевой терапии 57% пациентов не смогли получить весь протокол лечения по сравнению с 29% в ветви биолучевой терапии. Показатели сохранения гортани сразу после завершения лечения были подобными между двумя ветвями.

## Цетуксимаб при рецидивирующем/метастатическом ПКРГШ

### Местно-регионально рецидивирующее заболевание

Исследования небольших когорт пациентов позволяют предположить, что в отдельных случаях цетуксимаб может безопасно комбинироваться с высокоточной повторной лучевой терапией при местно-регионально рецидивирующем ПКРГШ.[61-64]

### Заболевание, рефрактерное к платине

Сначала цетуксимаб изучался при терапии второй линии после проведенной ранее химиотерапии на основе платины. Результаты трех исследований II фазы в такой клинической ситуации подытожены в таблице 2. В исследования Vermorken и соавт.[65] и Baselga и соавт.[66] включались пациенты с рефрактерным заболеванием, у которых возникло прогрессирование в пределах 30 дней после последнего назначения платины. Herbst и соавт. включали пациентов со стабильным заболеванием.[67] Вначале пациенты были кандидатами для включения в это исследование, если у них возникал первый рецидив после первичной терапии, либо в случае, если было выявлено отдаленное метастатическое заболевание. Вовлеченные в исследование пациенты, у которых общая экспозиция к цисплатину до этого составила  $\leq 200$  мг/м<sup>2</sup>, должны были получить цисплатин и либо паклитаксел, либо инфузионный 5-ФУ, при этом схемы должны были повторяться через 3-недельные интервалы и составлять два цикла лечения. После этого пациентов должны были оценивать относительно ответа опухоли. Те пациенты, у которых был достигнут ответ опухоли, не подходили для экспериментальной схемы лечения. Пациенты, у которых было продемонстрировано стабильное заболевание или прогрессирующее заболевание, подходили для продолжения исследования и получали цетуксимаб в комбинации с цисплатином в дозе, которая использовалась в начальной схеме лечения (до применения цетуксимаба). Поскольку когорты пациентов со стабильным заболеванием была сформирована раньше, чем когорты пациентов с прогрессирующим заболеванием, протокол был изменен в августе 2000(?) года и в исследование стали вовлекать лишь пациентов с задокументированным рецидивом заболевания или прогрессированием опухоли в пределах 3 месяцев после завершения лечения на основе платины. Для этой группы общая экспозиция к проведенной ранее терапии цисплатином составила  $\leq 450$  мг/м<sup>2</sup>. Показатели общей частоты ответа опухоли, частоты контроля

заболевания, медианы ОВ и медианы времени до прогрессирования были очень похожими между исследованиями, независимо от того, назначали цетуксимаб в виде монотерапии или в комбинации с платиной.

Knoedler и соавт. комбинировали еженедельное назначение цетуксимаба с доцетакселом в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> (3 недели из 4) у пациентов с ПКРГШ, который ранее уже лечили платиной, и они также выявили показатели частичного ответа опухоли 12% и частоты контроля заболевания 39%.[68] Интересно отметить, что ответ опухоли на лечение не зависел от предыдущей чувствительности опухоли к платине.

Zakaria и соавт. пролечили 36 пациентов, у которых не была эффективной стандартная терапия, используя цетуксимаб еженедельно и бендамустин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> на 2-й и 3-й день в трехнедельном цикле.[69] Схема хорошо переносилась и показатели общей частоты ответа опухоли (33,1%) и частоты контроля заболевания (77,8%) были впечатляющими.

## Лечение первой линии

Одной из наиболее широко используемых схем химиотерапии при рецидивирующей/метастатическом ПКРГШ является цисплатин, после которого используют 5-ФУ в виде непрерывной инфузии на протяжении 4 или 5 дней.

Bourhis и соавт. провели открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование I/II фазы, чтобы изучить безопасность и переносимость цетуксимаба в начальной дозе 400 мг/м<sup>2</sup>, после которой еженедельно назначали 250 мг/м<sup>2</sup>, и этот препарат добавляли либо к цисплатину (100 мг/м<sup>2</sup>) либо карбоплатину (ППК 5 мг/мл/мин), каждая схема в комбинации с инфузией на протяжении 5 дней 5-ФУ с эскалацией его доз — 600, 800 и 1000 мг/м<sup>2</sup>/день.[70] Обе комбинации довольно хорошо переносились и 5-ФУ в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/день в комбинации с цисплатином или карбоплатином был рекомендован для дальнейшего исследования. Профиль токсичности соответствовал известным профилям безопасности цетуксимаба, цисплатина/карбоплатина и 5-ФУ. Химиотерапия не оказывала влияния на фармакокинетику цетуксимаба. Показатель общей частоты ответа опухоли составил 36%.

В исследовании EXTREME (Erbix in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer) Vermorken и соавт. рандомизировали 442 пациентов с нелеченным рецидивирующим или метастатическим ПКРГШ на получение цисплатина (в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) или карбоплатина (ППК 5 мг/мл/мин в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день) плюс 5-ФУ в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/день на протяжении 4 дней каждые 3 недели (максимум 6 циклов) или на ту же схему в ассоциации с еженедельным введением цетуксимаба в одобренной дозе, также максимум шесть циклов.[71] Пациенты, у которых на комбинированном лечении было, по крайней мере, стабильное заболевание, продолжали получать цетуксимаб до возникновения прогрессирования заболевания или развития

Таблица 2. Цетуксимаб при рефрактерном к платине плоскоклеточном раке головы и шеи.

Исследование (год)	Пациенты (n)	Ассоциированное лечение	ЧО (95% ДИ)	ЧКЗ (95% ДИ)	Медиана выживания, месяцы (95% ДИ)	Медиана ВДП, месяцы (95% ДИ)	Ссылка
Vermorken <i>et al.</i> (2007)	103	Отсутствует	13 (7–21)	46 (43–63)	5,9 (4,9–7,1)	2,3 (1,6–3,1)	[65]
Baselga <i>et al.</i> (2005)	96	Прежняя схема	10 (5–18)	53 (43–63)	6,1 (4,9–7)	2,8 (2,2–3,8)	[66]
Herbst <i>et al.</i> (2005)	79	Цисплатин 75 or 100 мг/м <sup>2</sup>	10 (5–9)	56 (44–67)	5,2 (3,1–6)	2,2 (1,9–3)	[67]

ЧКЗ: частота контроля заболевания (полный или частичный ответ + стабильное заболевание);

ЧО: частота ответа опухоли; ВДП: время до прогрессирования.



неприемлемых токсических эффектов, что возникнет первым. Переход между ветвями лечения не разрешался. Медиана ОВ, которая являлась первичной конечной точкой исследования, составила 7,4 месяца для одной лишь химиотерапии по сравнению с 10,1 месяца для комбинированного лечения (соотношение риска для смерти: 0,80; 95% ДИ: 0,64–0,99;  $p = 0,04$ ). Добавление цетуксимаба пролонгировало медиану ВВП из 3,3 месяцев до 5,6 месяцев (соотношение риска для прогрессирования: 0,54;  $p < 0,001$ ) и увеличило показатель общей частоты ответа опухоли с 20% до 36% ( $p < 0,001$ ). Заранее определенный протоколом подгрупповой анализ показал, что положительные эффекты добавления цетуксимаба к платине-5-ФУ на показатели ОВ и ВВП были очевидными в большинстве проанализированных подгрупп. Число копий гена РЭФР, определяемое методом FISH, не являлось предиктивным маркером для эффективности цетуксимаба. [72] Побочные эффекты подытожены в таблице 3. Наиболее распространенными побочными эффектами 3 или 4 степени тяжести в группах одной лишь химиотерапии и цетуксимаба были анемия (соответственно 19% и 13%), нейтропения (23% и 22%) и тромбоцитопения (11% в обеих группах). Также распространенными в ветви цетуксимаба были гипокальциемия (4% по сравнению с 1%) и гипомagneзиемия (5% по сравнению с 1%). Сепсис возник у 9 пациентов в группе цетуксимаба и в 1 пациента в группе одной лишь химиотерапии ( $p = 0,02$ ). В целом, 9% пациентов, получавших цетуксимаб, имели кожные реакции 3 степени тяжести, и 3% имели связанные с инфузией реакции 3 или 4 степени тяжести. Гипомagneзиемия 3 или 4 степени тяжести возникла в 1% пациентов в ветви одной лишь химиотерапии и в 5% пациентов в ветви цетуксимаба. Для оценки качества жизни использовались модули EORTC QLQ-C30 (QoL Questionnaire-Core 30) и QLQ-H&N35 (QLQ-Head and Neck 35).

При использовании модуля QLQ-C30 величина балла после третьего цикла и на шестом месяце лечения для схемы платина/5-ФУ плюс цетуксимаб не был существенно хуже, чем балл для одной лишь схемы платина/5-ФУ.

После третьего цикла некоторые баллы симптомов статистически существенно свидетельствовали в пользу ветви цетуксимаба (боль, глотание, проблемы с речью и прием пищи в окружении других людей).[73] Клинические результаты исследования EXTREME поддерживаются клиническими исходами рандомизированного исследования III фазы, проведенного организацией ECOG.[74] В целом, 117 пациентов были рандомизированно распределены на получение цисплатина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 недели либо в комбинации с еженедельным введением цетуксимаба (ветвь А), либо еженедельным введением плацебо (ветвь В). Первичной конечной точкой исследования был показатель ВВП. Медиана ВВП составила 2,7 месяца для ветви В и 4,2 месяца для ветви А. Соотношение риска для прогрессирования в ветви А по сравнению с ветвью В составило 0,78 (95% ДИ: 0,54–1,12;  $p = 0,09$ ). Медиана ВВП, наблюдаемая в ветви контроля, составила 2,7 месяца, что превышало показатель 2 месяца, который был спроектирован на момент планирования исследования. Добавление цетуксимаба к монотерапии цисплатином снизило риск прогрессирования на 22%. Это снижение не было статистически значимым в исследовании, мощность которого позволяла выявить 50% снижение в соотношениях риска; однако для выявления 2-месячной пролонгации медианы ВВП от показателя 2,7 месяца с мощностью 90% необходимо было бы включить в исследование приблизительно 173 пациента. Медиана ОВ составила 8,0 месяцев для ветви В и 9,2 месяца для ветви А ( $p = 0,21$ ). Частота объективного ответа опухоли составила 26% для ветви А и 10% для ветви В ( $p = 0,03$ ).

**Таблица 3. Побочные эффекты 3 или 4 степени тяжести в исследовании EXTREME (Eributix in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer).**

Побочный эффект	Химиотерапия + цетуксимаб		Химиотерапия		Показатель p
	Степень 3 или 4 (% пациентов)	Степень 4 (% пациентов)	Степень 3 или 4 (% пациентов)	Степень 4 (% пациентов)	
Любое событие	82	31	76	31	0,19
Нейтропения	22	4	23	8	0,91
Анемия	13	1	19	1	0,12
Тромбоцитопения	11	0	11	1	1,00
Лейкопения	9	2	9	2	1,00
Реакции со стороны кожи	9	0	<1	0	<0,001
Гипокалиемия	7	1	5	<1	0,31
Сердечные события	7	5	4	3	0,22
Рвота	5	0	3	0	0,23
Астения	5	<1	6	<1	0,83
Анорексия	5	1	1	<1	0,05
Гипомagneзиемия	5	4	1	<1	0,05
Фебрильная нейтропения	5	1	5	2	1,00
Одышка	4	1	8	2	0,11
Пневмония	4	1	2	<1	0,26
Гипокальциемия	4	2	1	0	0,06
Сепсис	4	3	<1	<1	0,02
Кровотечение с области опухоли	1	1	3	2	0,33
Ухудшение общего состояния	1	<1	2	2	0,45
Дыхательная недостаточность	<1	0	2	2	0,12

Данные получены из источника [71].

Rozzi и соавт. скомбинировали цетуксимаб с еженедельным введением паклитаксела в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина (ППК 2) для трех недель из четырех у 33 пациентов, у которых возник рецидив после перенесенной ранее терапии на основе платины по поводу локализованного заболевания.[75] Схема лечения хорошо переносилась. Показатели частоты ответа опухоли и контроля заболевания составили соответственно 45,5% и 70%. Hitt и соавт. пролечили 45 пациентов, используя еженедельно паклитаксел в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> и цетуксимаб.[76] Эта схема также хорошо переносилась. Общая частота ответа опухоли у 42 пациентов, подлежащих оценке, составила 60%. Медиана ВВП составила 5,6 месяца. Клинические исходы опубликованных исследований III фазы, в которых применялся цетуксимаб при ПКРГШ, подытожены в таблице 4.

## Развитие в перспективе

К настоящему времени цетуксимаб является единственным таргетным препаратом, который был одобрен для лечения ПКРГШ. В настоящее время исследуются многие другие моноклональные антитела, направленные против РЭФР, как у пациентов с местно-распространенным ПКРГШ, так и при рецидивирующем и/или метастатическом заболевании.

Два полностью человеческих моноклональных антитела, направленных против РЭФР, продемонстрировали многообещающие результаты в терминах положительного влияния на показатель ВВП, одно из них в первой линии лечения рецидивирующего/метастатического заболевания (панитумумаб), а другое во второй линии лечения (залютумумаб).[78] Однако в обоих исследованиях различия в показателе ОВ (первичная конечная точка) не достигли статистической значимости. Многообещающие результаты также были сообщены при применении комбинации цетуксимаб и бевацизумаб.[79] Препарат В1ВW 2992, ингибитор тирозин киназы, нацеленный на две мишени, недавно был сравнен с цетуксимабом у пациентов с рефрактерным к платине ПКРГШ. Предварительный анализ эффективности этого рандомизированного исследования II фазы, базирующийся на показателе частоты ответа опухоли, позволяет предположить, что препарат В1ВW 2992 является активным в этой популяции пациентов и сравнение с цетуксимабом говорит в его пользу. [80] Кроме этого, многие

другие таргетные препараты и комбинации активно изучаются при ПКРГШ.[81] Их точная роль в терапевтическом арсенале еще должна быть определена.

## Фармакоэкономика

В нескольких анализах изучалось соотношение стоимость-эффективность для цетуксимаба, который добавлялся к лучевой терапии у пациентов с местно-распространенным ПКРГШ. Группа обзора доказательств, выступающая от имени института NICE, оценила показатель возрастающего соотношения стоимость-эффективность (ВССЭ) для цетуксимаба плюс ЛТ по сравнению с одной лишь ЛТ в сумме 6390 фунтов на дополнительный скорректированный по качеству год жизни (СКГЖ).[82] Были выполнены простые анализы чувствительности, позволяющие оценить достоверность результатов, и они позволяют предположить, что маловероятно, чтобы зоны неопределенности в моделировании оказали материальный эффект на выводы. Группа IMS Health провела отдельный специфический для стран экономический анализ (для Бельгии, Франции, Италии, Швейцарии и ОК).[83] В анализе основанном на возрастающей стоимости на СКГЖ для пациентов, получающих ЛТ в комбинации с цетуксимабом по сравнению с одной лишь ЛТ среди всех упомянутых стран находилась в диапазоне 7538–10 836 евро. Анализ чувствительности также показал достоверность полученных результатов. Sambrook и соавт. оценили показатель ВССЭ для добавления цетуксимаба к ЛТ в размере 9740 кан. долларов на СКГЖ, когда проводили сравнение с одной лишь ЛТ среди пациентов, не подходящих для лечения платиной, и в размере 99 147 кан. долларов на СКГЖ, когда сравнивали с химиолучевой терапией на основе цисплатина у пациентов, подходящих для лечения платиной.[84] Добавление цетуксимаба к химиотерапии на основе платины имеет очень низкую вероятность достичь приемлемого соотношения стоимость-эффективность для пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПКРГШ, даже если имеется очень высокий уровень желания третьих сторон оплачивать дополнительный СКГЖ.[85,86] Изготовитель препарата сообщил о показателе ВССЭ в размере 121 367 фунтов на дополнительный СКГЖ и о возрастании стоимости на полученный СКГЖ в размере 92 226 фунтов.

**Таблица 4. Рандомизированные исследования III фазы, в которых изучался цетуксимаб при плоскоклеточном раке головы и шеи.**

Исследование (год)	Схема	Пациенты (n)	ВВП (месяцы)	ОВ (месяцы)	MPK (месяцы)	ЧО (%)	Ссылка.
Р/М ПКРГШ							
EXTREME	Цисплатин/карбоплатин + 5-ФУ	220	3,3	7,4 <sup>†</sup>	.	26	[71]
	Цисплатин/карбоплатин + 5-ФУ + цетуксимаб	222	5,6	10,1 <sup>†</sup>	.	36	.
	Показатель p	.	<0,001	0,04	.	<0,001	.
ECOG	Цисплатин + плацебо	60	2,7 <sup>†</sup>	8	.	10	[74]
	Цисплатин + цетуксимаб	57	4,2 <sup>†</sup>	9,2	.	26	.
	Показатель p	.	0,09	0,21	.	0,03	.
Местно-регионально распространенный ПКРГШ							
Bonner <i>et al.</i> (2006)	Лучевая терапия	213	.	29,3	14,9 <sup>†</sup>	.	[11,12]
	Лучевая терапия + цетуксимаб	211	.	49	24,4	.	.
	Показатель p	.	0,006	0,03	0,005	.	.

<sup>†</sup>Первичная конечная точка.

5-ФУ: 5-фторурацил; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EXTREME: Eributix in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer; MPK: медиана продолжительности местно-регионального контроля; ОВ: общее выживание; ВВП: медиана выживания без прогрессирования; Р/М: Рецидивирующий и/или метастатический; ЧО: частота ответа опухоли; ПКРГШ: плоскоклеточный рак головы и шеи.

## Регуляторный статус цетуксимаба при ПКРГШ

В Европе цетуксимаб был одобрен организацией ЕМА для лечения пациентов с ПКРГШ в комбинации с лучевой терапией при местно-распространенном заболевании и в комбинации с химиотерапией на основе платины при рецидивирующем и/или метастатическом заболевании.[103]

В США цетуксимаб был одобрен для лечения местно или регионально распространенного ПКРГШ в комбинации с лучевой терапией и для рецидивирующего или метастатического ПКРГШ, который прогрессировал после терапии на основе платины.[104]

## Предупреждение и лечение лучевого дерматита у пациентов, получающих ЛТ и цетуксимаб

Первый шаг в ведении пациента с лучевым дерматитом любой степени тяжести — это установление того, что реакция со стороны кожи не является результатом воздействия какого-либо сопутствующего медикамента, отличного от цетуксимаба. В случае более тяжелых кожных реакций также нужно верифицировать, что доза лучевой терапии и зона ее распределения являются корректными.[87-90]

### Предупреждение

Пациенты должны получить советы относительно высоких стандартов поддержания гигиены. Облученная зона кожи должна поддерживаться в чистоте, чтобы свести к минимуму риск развития инфекции. Пациенты должны обмывать эту зону неагрессивным моющим средством и высушивать, используя мягкое чистое полотенце. Нужно отдавать предпочтение рН-нейтральному синтетическому детергенту, а не мылу, поскольку последнее может вызывать раздражение кожи.

Пациентам нужно посоветовать избегать экспозиции к солнечным лучам, насколько это возможно, не использовать кожные раздражители (такие как духи, дезодоранты или лосьоны на основе алкоголя) и избегать механического раздражения пораженных участков кожи. Реакции со стороны кожи нужно оценивать по крайней мере один раз в неделю.

### Общий подход к ведению лучевого дерматита

Подход с применением местного лечения может обеспечить симптоматическое облегчение и способствовать заживлению кожи. Разные участки кожи могут требовать разных подходов к лечению.

**Лучевой дерматит первой степени тяжести.** Лучевой дерматит первой степени тяжести (незначительная эритема или сухая десквамация) не требует какого-либо специфического лечения, за исключением применения упомянутого ранее общего подхода. Оптимальным является использование простых увлажнителей после каждого сеанса облучения. Когда считается необходимым применение противомикробных средств, можно использовать увлажнители, содержащие антибактериальные средства (например, хлоргексидин или триклозан). Чрезмерное лечение, включая чрезмерное использование антисептических кремов, может вызвать раздражение кожи.

**Лучевой дерматит 2 и 3 степени тяжести.** Облученная область кожи должна промываться и высушиваться, даже когда

имеются изъязвления. Местные препараты, которые могут использоваться, включают высушивающие гели, к которым при необходимости можно добавлять антисептические средства (например, кремы на основе хлоргексидина, но не хлоргексидин в алкоголе), гидрофильные повязки, противовоспалительную эмульсию (например, траламин, крем с гиалуроновой кислотой) и цинк-оксидную пасту, но при условии, что они могут быть удалены перед проведением ЛТ. Также может быть полезным сульфадиазин серебра или бета-глюкановый крем (но эти средства должны применяться только после ЛТ, по возможности вечером после проведения обмывания облученной области).

Если подозревается наличие инфекции, с пораженной зоны нужно взять мазок для идентификации инфекционного агента. Местные антибиотики должны резервироваться только для лечения суперинфекции, но они не должны применяться профилактически. Доксциклин не рекомендуют применять на этой стадии.

**Лучевой дерматит 4 степени тяжести.** Лучевой дерматит 4 степени тяжести определяют как некроз кожи или изъязвление на всю толщину дермы, либо спонтанное кровотечение с участка пораженной кожи, и это состояние требует специализированного лечения с вовлечением специалиста по ранам, онколога, специализирующегося в лучевой терапии, медицинского онколога, дерматолога и специализированной медсестры, и лечение всегда требует индивидуального подхода.

Если в облученной зоне имеется в наличии одновременно лучевой дерматит и связанная с цетуксимабом акнеподобная сыпь, подход к лечению зависит от степени тяжести лучевого дерматита. При первой степени тяжести лучевого дерматита (или при отсутствии лучевого дерматита) рекомендуются придерживаться опубликованных общих рекомендаций относительно ведения вызванной анти-РЭФР препаратами акнеподобной сыпи за пределами облученных участков кожи. При второй или более высокой степени тяжести лучевого дерматита предпочтение нужно отдавать рекомендациям по ведению лучевого дерматита.[90]

### Выводы

В большом рандомизированном исследовании III фазы добавление цетуксимаба к цисплатину или карбоплатину с применением после этого инфузионного 5-ФУ существенно пролонгировало показатель общего выживания с медианы 7,4 месяца до 10,1 месяца. Цетуксимаб в виде монотерапии также продемонстрировал активность у пациентов с резистентным к платине заболеванием, и препарат одобрен для этого показания FDA США. Добавление цетуксимаба к лучевой терапии у пациентов с местно-распространенным ПКРГШ существенно пролонгирует продолжительность местно-регионального контроля и общее выживание. В настоящее время проходит исследование тройная комбинация из цетуксимаба, цисплатина и лучевой терапии. Пока ожидаются результаты продолжающихся в настоящее время исследований, химиолучевая терапия на основе цисплатина все еще должна рассматриваться как стандарт лечения пациентов с местно-распространенным ПКРГШ. Необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить вопрос о том, имеется ли субпопуляция пациентов, у которых применение цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией предпочтительно химиолучевой терапии.

## Комментарий эксперта

Цетуксимаб является химерным моноклональным антителом из класса иммуноглобулинов, нацеленным против человеческого РЭФР, который практически неизменно имеет высокий уровень экспрессии при ПКРГШ. Добавление цетуксимаба к ЛТ у пациентов с местно-распространенным ПКРГШ ассоциируется с существенно более продолжительным местно-региональным контролем заболевания и показателем ОВ. Однако до настоящего времени комбинация цетуксимаба и лучевой терапии никогда еще не сравнивалась с химиолучевой терапией на основе цисплатина, которая все еще рассматривается как стандарт лечения пациентов с местно-распространенным ПКРГШ.

Комбинация цетуксимаба и химиотерапии на основе цисплатина улучшила показатель ОВ у пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПКРГШ, когда она сравнивалась с одной лишь химиотерапией, и такая комбинация должна сейчас рассматриваться как стандарт лечения всех пациентов, для которых комбинированная химиотерапия считается оптимальным выбором.

Монотерапия цетуксимабом также проявила свою активность у пациентов с резистентным к платине заболеванием.

## Взгляд на пятилетнюю перспективу

В будущем необходимо провести исследования, чтобы прояснить вопрос о том, имеется ли популяция пациентов с местно-распространенным ПКРГШ, для которой цетуксимаб может заменить цисплатин, когда эти препараты используются в комбинации с лучевой терапией, и позволяет ли добавление цетуксимаба к химиолучевой терапии на основе цисплатина дополнительно улучшить клинические исходы.

Многие другие моноклональные антитела, нацеленные на РЭФР, проходят исследования у пациентов с раком головы и шеи, как при местно-распространенном ПКРГШ, так и у пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим заболеванием.

## Ключевые моменты

- Цетуксимаб является химерным моноклональным антителом из класса иммуноглобулинов, которое нацелено против человеческого рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР)
- РЭФР практически всегда чрезмерно экспрессирован при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПКРГШ)
- Цетуксимаб назначается еженедельно в начальной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> и в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> при всех последующих введениях
- Рекомендуются премедикация с использованием антигистаминного препарата и кортикостероида, по крайней мере при первом назначении
- Тяжелые инфузионные реакции возникали в клинических исследованиях у 2–5% пациентов. В случае возникновения несерьезной инфузионной реакции скорость инфузии должна быть снижена на 50%. У пациентов, в которых развиваются серьезные инфузионные реакции, лечение цетуксимабом должно быть прекращено и немедленно и перманентно.
- Наиболее распространенным побочным эффектом применения цетуксимаба является акнеподобная сыпь, которую нужно лечить в соответствии с рекомендациями для каждой степени тяжести сыпи

- Добавление цетуксимаба к лучевой терапии у пациентов с местно-регионально распространенным ПКРГШ ассоциируется с существенно более продолжительным местно-региональным контролем заболевания и показателем общего выживания. Но до настоящего времени комбинация цетуксимаба и лучевой терапии ни разу еще не сравнивалась с химиолучевой терапией на основе цисплатина, которая все еще рассматривается как стандарт лечения пациентов с местно-распространенным ПКРГШ. В будущем необходимо провести исследования, чтобы прояснить вопрос о том, имеется ли популяция пациентов, для которой цетуксимаб может заменить цисплатин, а также то, сможет ли добавление цетуксимаба к химиолучевой терапии на основе цисплатина дополнительно улучшить клинические исходы.
- Комбинация цетуксимаба и химиотерапии на основе цисплатина улучшила показатель ОВ у пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПКРГШ, когда она сравнивалась с одной лишь химиотерапией, и такая комбинация должна сейчас рассматриваться как стандарт лечения всех пациентов, для которых комбинированная химиотерапия считается оптимальным выбором.
- Монотерапия цетуксимабом также проявила свою активность у пациентов с резистентным к платине заболеванием.

## Литература

1. Nasman A, Aitner P, Hammarstedt L *et al.* Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int. J. Cancer* 125(2), 362–366 (2009).
2. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 11(8), 781–789 (2010).
3. Huang S, Armstrong EA, Benavente S, Chinnaiyan P, Harari PM. Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res.* 64(15), 5355–5362 (2004).
4. Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA *et al.* Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation. *Cancer Biother. Radiopharm.* 14(6), 451–463 (1999).
5. Zhang N, Erjala K, Kulmala J *et al.* Concurrent cetuximab, cisplatin, and radiation for squamous cell carcinoma of the head and neck *in vitro*. *Radiother. Oncol.* 92(3), 388–392 (2009).
6. Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res.* 53(19), 4637–4642 (1993).
7. Dirks NL, Nolting A, Kovar A, Meibohm B. Population pharmacokinetics of cetuximab in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Pharmacol.* 48(3), 267–278 (2008).
8. Baselga J, Pfister D, Cooper MR *et al.* Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 18(4), 904–914 (2000).
9. Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R *et al.* Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 7(5), 1204–1213 (2001).
10. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA *et al.* Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 19(13), 3234–3243 (2001).
11. Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 354(6), 567–578 (2006).
12. Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a Phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 11(1), 21–28 (2010).
13. Curran D, Giralt J, Harari PM *et al.* Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 25(16), 2191–2197 (2007).

14. No authors listed. StatBite: radiation therapy plus cetuximab: skin reactions from 71 head and neck cancer patients from 11 institutions in Europe. *J. Natl Cancer Inst.* 102(2), 75 (2010).
15. Azad A. Severe cutaneous toxicity following treatment with radiotherapy and cetuximab: a case report. *Cases J.* 2(1), 25 (2009).
16. Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A. Severe desquamation with skin necrosis: a distinct pattern of skin toxicity secondary to head and neck irradiation with concomitant cetuximab. *Isr. Med. Assoc. J.* 10(3), 247 (2008).
17. Bolke E, Gerber PA, Lammering G *et al.* Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther. Onkol.* 184(2), 105–110 (2008).
18. Budach W, Bolke E, Homey B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N. Engl. J. Med.* 357(5), 514–515 (2007).
19. Giro C, Berger B, Bolke E *et al.* High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother. Oncol.* 90(2), 166–171 (2009).
20. Janssens GO, van Herpen CM. [Diagnostic image; a man with severe radiation dermatitis]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 153, B413 (2009).
21. Koutcher LD, Wolden S, Lee N. Severe radiation dermatitis in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent radiation and cetuximab. *Am. J. Clin. Oncol.* DOI: 10.1097/COC.0b013e318193125c (2009) (Epub ahead of print).
22. Mydin AR, Armstrong JG. Acneiform rash secondary to cetuximab plus head and neck radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 85(1), 171 (2007).
23. Pryor DJ, Porceddu SV, Burmeister BH *et al.* Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* 90(2), 172–176 (2009).
24. Studer G, Brown M, Salgueiro EB *et al.* Grade 3/4 dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent cetuximab and IMRT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.018 (2010) (Epub ahead of print).
25. Vano-Galvan S, de las HE, Harto A, Jaen P. Severe cutaneous toxicity during concomitant radiotherapy and cetuximab treatment of head and neck cancer. *Eur. J. Dermatol.* 18(4), 471–472 (2008).
26. Waris W, Naik S, Idrees I *et al.* Severe cutaneous reaction to cetuximab with possible association with the use of over-the-counter skin care products in a patient with oropharyngeal cancer. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 28(1), 41–44 (2009).
27. Walsh L, Gilham C, Dunne M *et al.* Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LASCCHN). *Radiother. Oncol.* 98(1), 38–41 (2011).
28. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* 92(1), 4–14 (2009).
29. Koutcher L, Sherman E, Fury M *et al.* Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.008 (2010) (Epub ahead of print).
30. Pfister DG, Su YB, Kraus DH *et al.* Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot Phase II study of a new combined-modality paradigm. *J. Clin. Oncol.* 24(7), 1072–1078 (2006).
31. RTOG 0522: a randomized Phase III trial of concurrent accelerated radiation and cisplatin versus concurrent accelerated radiation, cisplatin, and cetuximab (followed by surgery for selected patients) for stage-III and IV head and neck carcinomas. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 5(2), 79–81 (2007).
32. Kuhnt T, Sandner A, Wendt T *et al.* Phase I trial of dose-escalated cisplatin with concomitant cetuximab and hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 21(11), 2284–2289 (2010).
33. Argiris A, Heron DE, Smith RP *et al.* Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 28(36), 5294–5300 (2010).
34. Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Karpouzis A *et al.* Radiochemotherapy with cetuximab, cisplatin, and amifostine for locally advanced head and neck cancer: a feasibility study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 77(1), 9–15 (2010).
35. Merlano M, Russi E, Benasso M *et al.* Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a Phase II clinical study. *Ann. Oncol.* 22(3), 712–717 (2010).
36. Birnbaum A, Dipetrillo T, Rathore R *et al.* Cetuximab, paclitaxel, carboplatin, and radiation for head and neck cancer: a toxicity analysis. *Am. J. Clin. Oncol.* 33(2), 144–147 (2010).
37. Kao J, Genden EM, Gupta V *et al.* Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 117(2), 318–326 (2011).
38. Licitra L, Bergamini C, Olmi P, Soldatenkova V, Ameryckx S, Russo F. Phase I study of concurrent pemetrexed, cetuximab and radiation therapy with or without cisplatin in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 21(8s), 1025 (2010).
39. Gibson MK, Smith RP, Heron DE *et al.* Phase I trial of pemetrexed, cetuximab, and concurrent radiotherapy (RT) in head and neck cancer (HNC). *J. Clin. Oncol.* 26(Suppl), 2540 (2008).
40. Kotsakis A, Heron DE, Kubicek GJ *et al.* Phase II randomized trial of radiotherapy (RT), cetuximab (E), and pemetrexed (Pem) with or without bevacizumab (B) in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J. Clin. Oncol.* 28(15s), TPS264 (2010).
41. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 350(19), 1945–1952 (2004).
42. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA *et al.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 350(19), 1937–1944 (2004).
43. Kies MS, Harris J, Rotman MZ *et al.* Phase II randomized trial of postoperative chemoradiation plus cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck (RTOG 0234). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75(3), S14–S15 (2009).
44. Mesia R, Rueda A, Vera R *et al.* Is there a role for adjuvant cetuximab after radiotherapy (RT) plus cetuximab in patients (pts) with locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx? A Phase II randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 28(15s), 5534 (2010).
45. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 21(Suppl. 5), vi184–vi186 (2010).
46. Specenier PM, Vermorken JB. Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: should it be revisited? *Cancer Lett.* 256(2), 166–177 (2007).
47. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S *et al.* Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J. Natl Cancer Inst.* 101(7), 498–506 (2009).
48. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 357(17), 1705–1715 (2007).
49. Vermorken JB, Remenar E, van HC *et al.* Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 357(17), 1695–1704 (2007).
50. Haddad RI, Tishler RB, Norris C *et al.* Phase I study of C-TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 27(27), 4448–4453 (2009).
51. Dietz A, Flentje M, Hagen R *et al.* Docetaxel, cisplatin (TP), and radiation with or without cetuximab in advanced larynx carcinoma (DeLOS II trial). *J. Clin. Oncol.* 28(15s), TPS265 (2010).
52. Mesia R, Vasquez S, Grau JJ *et al.* A single-arm Phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) as induction chemotherapy in patients with unresectable SCCHN. *J. Clin. Oncol.* 27(15s), 6015 (2009).
53. Wanebo H, Ghebremichael MS, Burtneess B, Ridge JA, Spencer S, Rosen FR. Phase II induction cetuximab (C225), paclitaxel (P), and carboplatin (C) followed by chemoradiation with C225, P, C, and RT 68–72 Gy for stage-III/IV head and neck squamous cancer: primary site organ preservation and disease control at 2 years (ECOG E2303). *J. Clin. Oncol.* 28(15s), 5513 (2010).
54. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ *et al.* Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a Phase II prospective trial. *J. Clin. Oncol.* 28(1), 8–14 (2010).
55. Kuperman DI, Ley J, Nussenbaum B *et al.* Clinical response rate at primary tumor site by WHO criteria following an induction chemotherapy regimen of weekly nanoparticle albumin-bound (nab-)paclitaxel and cetuximab with every 3 week cisplatin and 5-FU in patients with locally advanced nonmetastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J. Clin. Oncol.* 28(15s), e16028 (2010).
56. Ferris RL, Heron DE, Kim S *et al.* Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab (TPE) followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck cancer (HNC): mature results with HPV analysis. *J. Clin. Oncol.* 28(15s), 5515 (2010).
57. Mercke C, Wickart-Johansson G, Sjodin H, Adell G, Nyman J, Haugen H. Upfront chemotherapy and accelerated radiotherapy with EGFR inhibition for locally advanced inoperable head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 27(15), 6040 (2009).
58. Jordan W, Wildfang I, Welkobsorsky H *et al.* TPF induction-radioimmunochemotherapy for the treatment of advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 28(15s), 5514 (2010).
59. Mesia R, Vazquez S, Grau JJ *et al.* A multicentre Phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus TPF (docetaxel, cisplatin and fluorouracil) as induction chemotherapy followed by cetuximab plus accelerated radiotherapy with

- concomitant boost in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 21(Suppl 8), 1023P (2010).
60. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F *et al.* Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): preliminary results of the randomized Phase II TREMPLIN study. *J. Clin. Oncol.* 27(15), 6010 (2009).
  61. Zwicker F, Roeder F, Thieke C *et al.* IMRT reirradiation with concurrent cetuximab immunotherapy in recurrent head and neck cancer. *Strahlenther. Onkol.* 187(1), 32–38 (2010).
  62. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK *et al.* Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case–control Study. *Am. J. Clin. Oncol.* DOI: 10.1097/COC.0b013e3181dbb73e (2010) (Epub ahead of print).
  63. Rusthoven KE, Feigenberg SJ, Raben D *et al.* Initial results of a Phase I dose-escalation trial of concurrent and maintenance erlotinib and reirradiation for recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78(4), 1020–1025 (2010).
  64. Balermipas P, Hambek M, Seitz O, Rödel C, Weiss C. Combined cetuximab and reirradiation for locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther. Onkol.* 185(12), 775–781 (2009).
  65. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R *et al.* Open-label, uncontrolled, multicenter Phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J. Clin. Oncol.* 25(16), 2171–2177 (2007).
  66. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J *et al.* Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 23(24), 5568–5577 (2005).
  67. Herbst RS, Arquette M, Shin DM *et al.* Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 23(24), 5578–5587 (2005).
  68. Knoedler MK, Gauler T, Matzdorff A *et al.* Multicenter Phase II study of cetuximab plus docetaxel in 84 patients with recurrent or metastatic, platinum-pretreated SCCHN. *J. Clin. Oncol.* 27(15), 6048 (2009).
  69. Zakaria H, Jordan WO, Wildfang I *et al.* Cetuximab in combination with bendamustine as an alternative therapeutic option for recurrent head and neck cancer. *Ann. Oncol.* 21(8s), 1034 (2010).
  70. Bourhis J, Rivera F, Mesia R *et al.* Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 24(18), 2866–2872 (2006).
  71. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 359(11), 1116–1127 (2008).
  72. Licitra L, Mesia R, Rivera F *et al.* Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. *Ann. Oncol.* DOI: 10.1093/annonc/mdq588 (2010) (Epub ahead of print).
  73. Mesia R, Rivera F, Kawecki A *et al.* Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 21(10), 1967–1973 (2010).
  74. Burtneis B. Cetuximab and cisplatin for chemotherapy-refractory squamous cell cancer of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 23(24), 5440–5442 (2005).
  75. Rozzi A, Lenci G, Nardoni C *et al.* Weekly regimen of paclitaxel–carboplatin–cetuximab as first-line chemotherapy in patients with platinum-resistant recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck: results of a Phase II study. *Ann. Oncol.* 21(8s), 1035 (2010).
  76. Hitt R, Irigoyen A, Nunez J *et al.* Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC). *J. Clin. Oncol.* 25(18s), 6012 (2007).
  77. Vermorken B, Stöhlmacher J, Davidenko I *et al.* Primary efficacy and safety results of SPECTRUM, a Phase 3 trial in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without panitumumab. *Ann. Oncol.* 21(Suppl 8), LBA26 (2010).
  78. Machiels JH, Subramanian S, Ruzsa A *et al.* An open-label, randomized, Phase III trial of zalutumumab, a human monoclonal EGF receptor (EGFR) antibody, versus best supportive care, in patients with noncurable squamous cell carcinoma (SCCHN) of the head and neck who have failed standard platinum-based chemotherapy (ZALUTE). *J. Clin. Oncol.* 28(18s), LBA5506 (2010).
  79. Gibson MK, Kies M, Kim S *et al.* Cetuximab (C) and bevacizumab (B) in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an updated report. *J. Clin. Oncol.* 27(15), 6049 (2009).
  80. Seiwert TY, Fayette J, Del Campo JM *et al.* Updated results of a randomized, open-label Phase II study exploring BIBW 2992 versus cetuximab in patients with platinum-refractory metastatic/recurrent head and neck cancer (SCCHN). *Ann. Oncol.* 21(Suppl. 8), 1010PD (2010).
  81. Specenier PM, Vermorken JB. Targeted therapies in head and neck cancer. *Target. Oncol.* 2(2), 73–88 (2007).
  82. Griffin S, Walker S, Sculpher M *et al.* Cetuximab plus radiotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Health Technol. Assess.* 13(Suppl. 1), 49–54 (2009).
  83. Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J *et al.* An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value. Health* 11(5), 791–799 (2008).
  84. Sambrook J, Levy AR, Johnston KM *et al.* Cost–effectiveness of cetuximab for the first-line treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in Canada. *J. Clin. Oncol.* 27(15), e17000 (2009).
  85. Bagust A, Greenhalgh J, Boland A *et al.* Cetuximab for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics.* 28(6), 439–448 (2010).
  86. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A *et al.* Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Health Technol. Assess.* 13(Suppl. 3), 49–54 (2009).
  87. Segart S, Van CE. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Oncol.* 16(9), 1425–1433 (2005).
  88. Segart S, Tabernerero J, Chosidow O *et al.* The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 3(8), 599–606 (2005).
  89. Tan EH, Chan A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 43(10), 1658–1666 (2009).
  90. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB *et al.* Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 19(1), 142–149 (2008).

## Сайты

101. WHO. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 <http://globocan.iarc.fr> (Accessed 28 January 2010)
102. National Cancer Institute. Head and neck cancer: Questions and answers [www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/sites-types/head-and-neck](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/sites-types/head-and-neck) (Accessed 28 January 2010)
103. Annex 1. Summary of product characteristics [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) (Accessed 24 September 2010)
104. US FDA [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetailsf](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetailsf) (Accessed 13 November 2010)