

Цетуксимаб в терапии метастатического рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы

Е.В. Артамонова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы кожной токсичности, связанной с использованием анти-EGFR-моноклональных антител в терапии метастатического колоректального рака. Приведены данные клинических исследований цетуксимаба, описаны виды нежелательных явлений, их патогенез, методы коррекции и профилактики.

Ключевые слова: анти-EGFR-терапия, метастатический колоректальный рак, кожная токсичность

Cetuximab in metastatic colon cancer treatment: skin toxicity and solutions to this problem

E.V. Artamonova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Questions of skin toxicity associated with use of anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer treatment are being discussed in this article. Results of cetuximab clinical trials are presented, possible toxicities, their pathogenesis, methods of prophylaxis and treatment are described.

Key words: anti-EGFR-therapy, metastatic colorectal cancer, skin toxicity

Появление таргетных, или молекулярно-нацеленных, лекарственных агентов позволило значительно расширить возможности терапии злокачественных новообразований и повысить эффективность системного лечения, не усиливая при этом традиционные виды токсичности классических цитостатиков. Однако отсутствие истинных опухолеспецифических мишеней (а все блокируемые новыми лекарствами мишени в той или иной степени представлены на нормальных клетках организма) привело к появлению подчас неожиданных и ранее абсолютно неизвестных побочных эффектов.

После того как прошла первая эйфория от клинического использования таргетных препаратов, оказалось, что новые виды токсичности могут представлять собой серьезную клиническую проблему, приводить к снижению дозы препарата или даже отмене терапии, лишая пациента потенциального шанса на клинический выигрыш. Так, использование ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER1/EGFR1) достаточно часто сопровождается развитием специфических побочных реакций со стороны кожных покровов. Несмотря на то что эти реакции очень редко угрожают жизни, они могут вызывать серьезные психологические и эмоциональные расстройства у пациентов. Знание таких особенностей позволяет своевременно предпринять адекватные меры, вовремя начать симптоматическую терапию и значительно снизить степень выраженности нежелательных явлений.

Цетуксимаб в терапии метастатического колоректального рака (мКРР)

Колоректальный рак (КРР) занимает 4-е место по заболеваемости и 5-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире, что позволяет считать данную нозологию очень серьезной медицинской проблемой [1]. Примерно у 35 % больных при установлении диагноза уже имеются отдаленные метастазы [2, 3, 4], а еще у 40–60 % в различные сроки после операции наступает диссеминация процесса. К сожалению, мКРР продолжает оставаться неизлечимым заболеванием: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 7–8 % [5].

Основой химиотерапии (ХТ) мКРР являются фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан. В метаанализе исследований III фазы оценили влияние количества использованных в течение «истории заболевания» цитостатиков на ОВ больных. Показано, что с увеличением процента пациентов, получивших все 3 активных при данной опухоли препарата, увеличивается и медиана ОВ. Авторы делают вывод, что последовательное и системное использование нескольких режимов, включающих различные комбинации лекарств, повышает выживаемость [6].

Еще одним фактором, принципиально изменившим клинические исходы у данной категории больных, является интеграция моноклональных антител (МКА) — бевацизумаба (Авастин), цетуксимаба (Эрбитукс) и панитумумаба (Вектибикс) — в терапию мКРР. Это позволило уверенно перешагнуть психоло-

гически важный рубеж медианы ОВ в 20 мес, увеличив ее до 24–28 мес [7, 8].

Цетуксимаб (Эрбитукс, «Мерк Сероно», Германия) представляет собой химерные МКА IgG1, которые связываются с экстрацеллюлярным доменом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR или HER1). Цетуксимаб обладает высокой специфичностью и примерно в 10 раз большей аффинностью к EGFR, чем его естественные лиганды — EGF и TGF- α . Связывание цетуксимаба с рецепторами на опухолевой клетке приводит к конкурентному ингибированию EGFR и предотвращает индуцированное лигандами фосфорилирование в тирозинкиназном домене рецептора, блокируя последующую активацию сигнального каскада. Это способствует подавлению пролиферации, инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности к ХТ и лучевой терапии [9]. Кроме того, комплекс антитело-рецептор подвергается эндоцитозу и внутриклеточной деградации, в результате чего плотность EGFR на поверхности клеток снижается. Еще один важный механизм действия цетуксимаба — индукция противоопухолевого эффекта посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [10]. Помимо реализации иммунных механизмов, значимым аспектом применения цетуксимаба является тот факт, что сигнальный каскад EGFR тесно связан с VEGF и процессами ангиогенеза посредством фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), протеинсерин/треонин киназы Akt и имеющейся у млекопитающих молекулярной мишени рапамицина (mTOR). Таким образом, один из важнейших противоопухолевых эффектов цетуксимаба заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками, а значит, и последующего неоангиогенеза [11].

В результате проведенных больших рандомизированных исследований цетуксимаб стал признанным вариантом выбора терапии мКРР без мутации гена *KRAS*. Мутации *KRAS* в 12–13 кодонах определяются примерно в 40 % случаев метастатического рака толстой кишки [12]. При наличии такой мутации *KRAS*-протеин (p21 ras) активен независимо от EGFR [13] и блокада EGFR с помощью МКА (панитумумаб или цетуксимаб) не приводит к блокаде нижележащих сигнальных путей.

В многоцентровом исследовании CRYSTAL (Cetuximab Combined With Irinotecan in First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) сравнили эффективность комбинации цетуксимаба с FOLFIRI и стандартной ХТ по схеме FOLFIRI в первой линии лечения мКРР. На момент включения в программу исходная оценка статуса *KRAS* не проводилась, позднее *KRAS*-статус был оценен у 540 больных, мутации обнаружены у 192 (35,6 %) [14, 15]. В подгруппе с «диким» типом *KRAS* ($n = 348$) добавление цетуксимаба приводило к достоверному увеличению выживаемости

без прогрессирования (ВБП) по сравнению с одним FOLFIRI (медиана ВБП 9,9 мес и 8,7 мес, HR = 0,68; 95 % CI 0,50–0,94; $p = 0,02$) и увеличению частоты полных и частичных регрессий с 43 до 59 %, отмечена также тенденция к увеличению ОВ (медиана ОВ 24,9 мес и 21,0 мес, HR = 0,84; 95 % CI 0,64–1,11). У пациентов с изолированным поражением печени и «диким» типом *KRAS* эффективность режима цетуксимаб + FOLFIRI достигла 77 %. Эти данные перекликаются с результатами исследования CELIM, в котором 109 пациентов с метастазами рака толстой кишки в печень получали неоадьювантную ХТ по схеме цетуксимаб + FOLFOX6 или цетуксимаб + FOLFIRI. В группе без мутации *KRAS* зарегистрировано 70 % полных и частичных регрессий, а уровень R0-резекций у больных с исходно нерезектабельными метастазами достиг 34 % [16].

В исследовании OPUS оценили эффективность режима FOLFOX4 ± цетуксимаб также в первой линии терапии мКРР. Показано, что у больных без мутации *KRAS* включение цетуксимаба обеспечивало достоверное увеличение эффективности лечения (общая частота ответа составила 61 против 37 %; OR = 2,54; $p = 0,011$) и снижение риска прогрессирования болезни (HR = 0,57; $p = 0,0163$) по сравнению с одной ХТ FOLFOX4 [17].

У пациентов без мутации *KRAS*, ранее получавших несколько линий ХТ, монотерапия цетуксимабом, по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, достоверно увеличивала ОВ (медиана ОВ 9,5 мес и 4,8 мес, HR = 0,55; 95 % CI 0,41–0,74; $p < 0,001$) и выживаемость без прогрессирования болезни (медиана ВБП 3,7 мес и 1,9 мес, HR = 0,40; 95 % CI 0,30–0,54; $p < 0,001$) [18].

Интересные данные в отношении эффективности цетуксимаба в зависимости от типа мутации *KRAS* были представлены на ежегодном конгрессе ASCO 2011. Впервые показано, что пациенты с мутацией *KRAS* G13D также могут иметь выигрыш от анти-EGFR-терапии [19], однако этот факт нуждается в дополнительном анализе и обсуждении.

Токсические эффекты в отношении кожи/наружных покровов по данным клинических исследований цетуксимаба

Специфическим побочным эффектом всех ингибиторов EGFR является кожная токсичность [20, 21], причем при использовании МКА частота ее выше и достигает 90 % по сравнению с малыми молекулами — ингибиторами тирозинкиназ (около 60 %) [20, 21]. Патогенез развития кожной токсичности связан с высокой экспрессией EGFR на нормальных клетках эпидермиса и фолликулярных кератиноцитах, а также эпителии сальных и эккринных желез, антиген-презентирующих дендритных клетках и различных клетках соединительной ткани. EGFR играет важную роль в нормальном развитии и физиологии

клеток эпидермиса и верхних слоев волосяного фолликула, а его ингибирование приводит к подавлению роста и преждевременному созреванию базальных кератиноцитов, лейкоцитарной инфильтрации, апоптозу и гибели клеток и сопровождается уменьшением толщины эпидермиса [22–25], рис. 4.

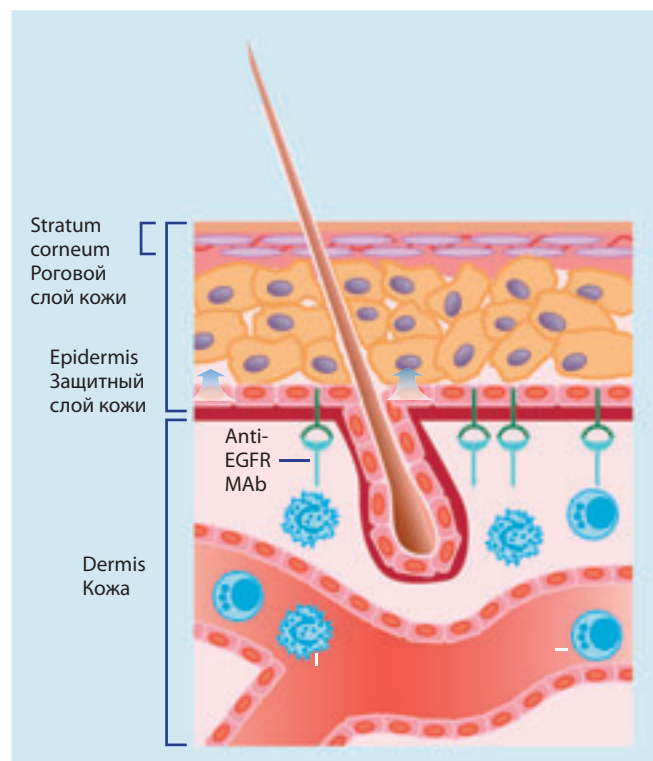


Рис. 1. Патогенез кожной токсичности при использовании анти-EGFR МКА [18]

Среди нежелательных явлений со стороны наружных покровов, вызванных цетуксимабом, наиболее часто выявляется кожная сыпь, причем появляется она почти сразу, как правило, через 1–3 нед от начала лечения [26]. При мКРП сыпь любой степени наблюдалась у 81 % пациентов, получавших цетуксимаб в сочетании с иринотеканом, и у 83 % пациентов, получавших монотерапию цетуксимабом, при этом III–IV степени тяжести зарегистрированы у 13 и 9 % пациентов соответственно [27]. Кожная сыпь чаще всего появляется на лице, верхней половине туловища и спине, однако иногда она распространяется на конечности и состоит из множественных пустулярных или фолликулярных элементов [27]. Со временем у большинства пациентов кожные реакции ослабевают, после отсрочки введения препарата или снижения его дозы также значительно уменьшаются, а после отмены цетуксимаба, как правило, исчезают полностью без каких-либо последствий.

Акнеподобная сыпь — специфический побочный эффект цетуксимаба (50–100 % больных, III степени 5–9 %) [21], причем практически во всех клинических

исследованиях показана достоверная взаимосвязь между кожной сыпью, степенью ее выраженности и эффективностью препарата [21, 29]. Возникновение сыпи > II степени в течение первых 28 дней лечения коррелировало с 2-кратным увеличением медианы ОВ больных (HR 0,58, 95 % CI: 0,38–0,87; $p = 0,002$) [30]. Кроме того, в исследовании EVEREST оценили взаимосвязь кожной токсичности с эффективностью терапии цетуксимабом и роль эскалации разовой дозы препарата у больных без выраженных клинических проявлений сыпи [31]. В программу было включено 166 больных мКРП, которым проводилась ХТ иринотекан + цетуксимаб в стандартных дозах (первое введение 400 мг/м², последующие — 250 мг/м² еженедельно). При развитии кожной токсичности II степени и более лечение продолжали. Больных с меньшими проявлениями угреподобной сыпи рандомизировали на 2 группы: 1-я продолжала терапию в прежнем режиме (группа А, $n = 45$), во 2-й разовую дозу цетуксимаба постепенно увеличивали на 50 мг/м² 1 раз в 2 нед, максимально до 500 мг/м² до развития кожной токсичности II степени (группа В, $n = 44$). Зарегистрированы только частичные регрессии, их частота в группе А (стандартный режим, больные без выраженных проявлений кожной токсичности) составила 13 %, в группе В (эскалация дозы до токсических проявлений) — 30 %, у больных с исходной кожной токсичностью — 34 %. Корреляция между кожной токсичностью и эффективностью цетуксимаба подтверждена и другими исследованиями (рис. 2) [26, 32–37].

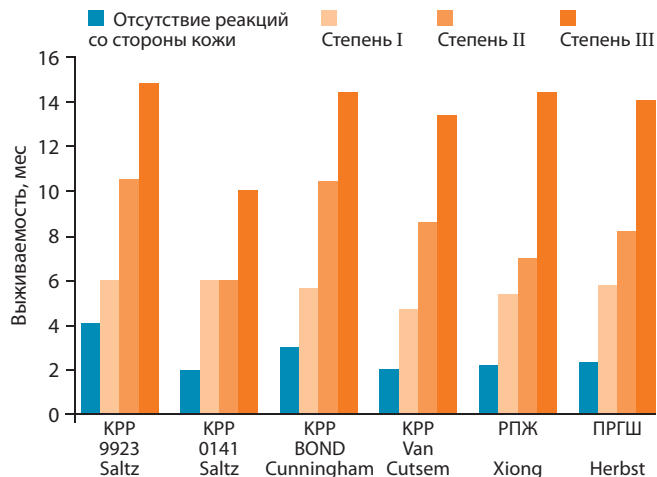


Рис. 2. Корреляция между кожной токсичностью и эффективностью цетуксимаба (РПЖ — рак предстательной железы, ПРГШ — плоскоклеточный рак головы и шеи)

Таким образом, возникновение и степень выраженности кожной сыпи — своеобразный фармакодинамический маркер адекватности применяемой дозы и эффективности блокады EGFR. Это может объяснять полученные данные о связи кожной сыпи с эффективностью анти-EGFR-терапии. Аналогичные дозозависимые побочные эффекты отмечаются у всех

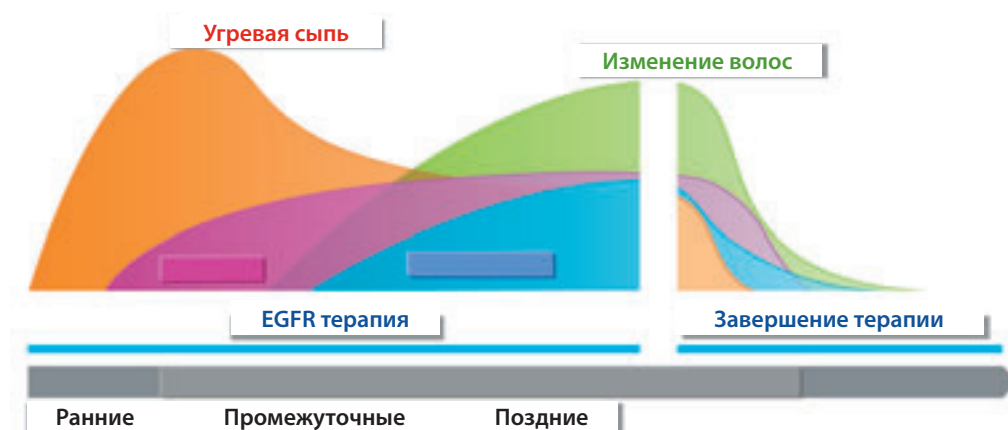


Рис. 3. Нежелательные явления со стороны наружных покровов в зависимости от времени анти-EGFR-терапии

ингибиторов EGFR (HER1/ErbB1), включая ErbB1-специфичные МКА цетуксимаб (Эрбитукс®) и панитумумаб (Вектибикс®), ErbB1-специфичные ингибиторы тирозинкиназы гефитиниб (Иресса®) и эрлотиниб (Тарцева®), а также ErbB1/ErbB2 ингибитор лапатиниб (Тайкерб®) и ErbB1/ErbB2 + VEGFR ингибитор вандетаниб (Зактима®). Не отмечено подобного эффекта у ингибитора ErbB2 трастузумаба (Герцептин®). Необходимо также отметить, что патогенез истинно угревой и связанной с анти-EGFR-терапией сыпи различен, поэтому большинство исследователей при описании последней советуют не использовать термин «угревидная» [38].

В целом описывают несколько групп дерматологических реакций, связанных с ингибированием EGFR [39, 40].

Со стороны кожи: угревидная сыпь; сухость, трещины, экзема; кожный зуд и гиперпигментация.

Со стороны слизистых оболочек: сухость во рту и мукозит.

Со стороны ногтей: паронихии.

Со стороны волос: трихомегалия и гипертрихоз.

Показано, что степень выраженности побочных эффектов со стороны наружных покровов в процессе проведения терапии МКА к EGFR меняется (рис. 3).

Акнеформный дерматит и угреподобная сыпь

Как правило, этот вид токсичности развивается в первые недели от начала терапии, нередко сразу же после введения первой дозы препарата (см. рис. 1) и часто служит необоснованной причиной отсрочки очередного введения или полного отказа от лечения.

Международный междисциплинарный консенсус, рассматривавший вопросы анти-EGFR-ассоциированной кожной токсичности, рекомендует различать 3 степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожных покровов: легкую, умеренную и тяжелую [41] (таблица). По критериям NCI-CTC выделяют 4 степени (включена еще очень тяжелая — IV степень — отслаивающийся или язвенный дерматит). Эти

Алгоритм действий при возникновении угреподобной сыпи

Угреподобная сыпь			
Степень	I (легкая)	II (умеренная)	III (тяжелая)
Определение	Макулярная или папулярная сыпь или эритема без связанных симптомов	Макулярная или папулярная сыпь или эритема с зудом или другими связанными симптомами; или местное шелушение или другая патология, занимающая < 50 % поверхности тела	Симптомная генерализованная эритродермальная, макулярная, папулярная или везикулярная сыпь или шелушение > 50 % поверхности тела
Действия			
Отложить панитумумаб	Нет	Нет	Да*
Местное лечение	На усмотрение	Да	Да
Системное лечение	На усмотрение	Да	Да

* Отложить, пока не снизится до степени II и меньше.

критерии используются при проведении клинических исследований, однако в рутинной практике более удобно пользоваться 3-степенной классификацией.

Согласно принятому алгоритму, при I–II степени кожной токсичности анти-EGFR-терапия продолжается в соответствии со стандартным режимом, причем в дальнейшем выраженность угревой сыпи, как правило, уменьшается. В случае первого эпизода нежелательных явлений III степени (а это поражение более 50 % поверхности тела) лечение прерывается и возобновляется с уменьшением токсичности до I–II степени без редукции дозы препарата. При возникновении 2-го эпизода кожной токсичности III степени лечение вновь приостанавливается, последующая доза препарата редуцируется на 50 % (см. таблицу).

В качестве местного лечения может быть рекомендовано:

- применение местных антибиотиков (эритромицин, клиндамицин, гентамицин гель, крем или лосьон), метронидазол гель или крем;
- препараты против обыкновенных или розовых угрей: бензоилпероксид гель или крем (Базирон) и др.;
- обработка груди/спины салициловой кислотой в спиртовом лосьоне;
- мазь с карбамидом (мочевинной), например, кератолан;
- местные кортикостероиды (гидрокортизон, триамцинолон и др.), как правило, кратковременно, для борьбы с кожным зудом, при длительном применении могут усилить сухость кожи.

Интенсивное местное лечение может подсушивать кожу, и необходимо тщательно наблюдать за пациентом, чтобы не утяжелять ксероз. Если угревая сыпь бледнеет, целесообразно перейти на увлажняющие кремы вместо спиртового лосьона. Применение ретиноидов при связанной с анти-EGFR-терапией сыпи не рекомендовано из-за возможного влияния на активность EGFR-ингибиторов, а также из-за схожего токсического профиля (потенциальный риск развития суперинфекции *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), ксероз, паронихии, фотосенсибилизация).

Системное лечение:

- антибиотики (как правило, пероральные тетрациклины: доксициклин 100 мг × 1–2 раза в сут, миноциклин 100 мг × 1 раз в сут длительно, при развитии токсичности III степени доза антибиотика на короткое время повышается; реже используются цефалексин 250–500 мг 4 раза в сут или эритромицин 250–500 мг × 4 раза в сут);
- антигистаминные препараты — для снятия кожного зуда;
- анальгетики — при III–IV степени токсичности, например, прегабалин (Лирика);
- системные кортикостероиды — редко при III, как правило, при IV степени (могут вызывать появление стероидных угрей).

Кроме того, для снижения проявлений кожной токсичности, кроме местного и системного применения кортикостероидов и антибактериальных препаратов, рекомендованы кремы, содержащие витамин K1 [42, 43]. Быстрому подавлению воспалительного процесса могут способствовать солевые компрессы (15 мин 2–3 раза в день), симптоматическим эффектом обладают кремы с ментолом. При подтверждении суперинфекции *S. aureus* немедленно должна быть назначена терапия цефуроксимом или флуоксациллином.

Важно предупредить больного о простых мерах профилактики: избегать травм, солнечных лучей, мытья мылом и чистящих средств, по возможности исключить макияж, использовать мягкие моющие средства и увлажнители. Необходимо также отметить, что динамика проявлений сыпи зависит от лекарственного препарата и его дозы, однако отмечается существенная вариабельность между пациентами. После прекращения терапии сыпь исчезает, и это может происходить в течение месяца.

При выраженном кожном зуде и сухости кожи необходимо ограничить водные процедуры (принимать не более одного короткого теплого душа в день), исключить мыло, использовать смягчающие средства.

Еще одним нередким побочным эффектом цетуксимаба являются изменения со стороны ногтей. В исследованиях пациентов с распространенным КРР эти изменения наблюдались у 44 (12 %) больных, получавших препарат в комбинации с иринотеканом, и 46 (16 %) пациентов, получавших монотерапию цетуксимабом, и проявлялись воспалением паронихии с сопутствующим отеком латеральных ногтевых складок на пальцах ног и рук. Чаще всего поражались большие пальцы конечностей [27], степень тяжести большинства подобных явлений была легкой или умеренной (I или II).

Основную роль в предотвращении паронихий также играют простые меры профилактики: больные должны быть предупреждены о необходимости избегать травм кутикулы, исключить обрезной маникюр и искусственные ногти, носить свободную удобную обувь, избегать раздражителей и химических веществ, не парить ноги и руки в воде, пользоваться хлопчатобумажными перчатками и увлажняющими кремами и антисептическими растворами. Целесообразно применять подсушивающие пасты, содержащие антисептики (например, хлоргексидин), противогрибковые препараты (например, нистатин) и/или местные кортикостероиды; в случае пиогенной гранулемы — нитрат серебра.

При паронихии II степени (отек ногтевого валика или эритема с болью; ассоциируется с расслоением и отслойкой ногтевой пластины; ограничение активности при оценке способности к самообслуживанию) показано проведение местной терапии, кроме того может быть рекомендовано назначение пероральных

лекарственных препаратов (антибиотики и противогрибковые препараты). При паронихии III степени показано хирургическое вмешательство или назначение в/в антибиотиков.

A. Score et al. [44] оценили возможность профилактики кожной токсичности в процессе проведения терапии цетуксимабом. Из 48 включенных пациентов 24 были рандомизированы в группу профилактической терапии миноциклином и 24 в группу плацебо, местно на правую или левую половину лица применяли ретиноид тазаротен. Профилактическая терапия миноциклином стартовала в день первого введения цетуксимаба и продолжалась в течение 8 недель. К 4-й неделе кожная токсичность II степени и более была зарегистрирована у 20 % больных профилактической и у 50 % больных контрольной группы ($p = 0,05$), к 8-й неделе различия несколько уменьшились. Из-за сыпи III степени тяжести лечение прерывалось у 4 больных только в контрольной группе, всем пациентам группы миноциклином полностью проведены запланированные вве-

дения. Клинической пользы от аппликаций тазаротена не зарегистрировано (ранее мы говорили, что применение ретиноидов в процессе анти-EGFR-терапии на сегодняшний день не рекомендовано).

В заключение необходимо сказать, что в целом таргетная терапия имеет значительно более благоприятный профиль безопасности по сравнению с традиционными цитостатиками, а новые типы побочных эффектов, как правило, связаны с мишенями, которые блокируются таргетными агентами. Специфическим и наиболее частым нежелательным явлением в процессе проведения анти-EGFR-терапии является кожная сыпь. Показано, что кожная токсичность II степени и более ассоциирована с увеличением выживаемости больных и может служить своеобразным предиктивным фармакодинамическим маркером эффективности препарата. Своевременная и адекватная симптоматическая терапия является ключевым фактором, улучшающим переносимость противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Center M., Siegel R. and A. Jemal. Global Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2nd ed., 2008.
- Гарин А.М. Рак толстой кишки. М., 1998. 58 с.
- Myers M.H., Gloeckler L.A. Cancer patients survival rates. CA 1989;39:21.
- Wingo P.A., Tong T., Bolden S. Cancer statistics. CA 1995;45:8–30.
- Weitz J., Koch M., Debus J. et al. Colorectal cancer. Lancet 2005;365:153–65.
- Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004;22:1209–14.
- Renouf D.J., Lim H.J., Speers C. et al. Survival for metastatic colorectal cancer in the bevacizumab era: a population-based analysis. Clin Colorectal Cancer 2011; 10(2):97–101.
- Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. Randomized, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Eur J Cancer 2009;7(3 suppl):10LBA.
- Ciardiello F., Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. Clin Cancer Res 2001;7:2958–70.
- Harari P.M., Huang S.M. Searching for reliable epidermal growth factor receptor response predictors: Commentary re M.K. Nyati et al. Radiosensitization by pan-ErbB inhibitor CI-1033 in vitro and in vivo. Clin Cancer Res 2004;10:428–32.
- Moosmann N., Heinemann V. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer. Expert Opin Biol Ther 2007;7(2):243–56.
- Jen J., Powell S.M., Papadopoulos N. et al. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. Cancer Res 1994;54:5523–6.
- Van Engeland M., Roemen G.M., Brink M. et al. K-ras mutations and RASSF1 a promoter methylation in colorectal cancer. Oncogene 2002 May 23;21(23):3792–5.
- Van Cutsem E., Lang I., D'Haens G. et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. Proc Am Soc Clin Oncol 2008;5S:abstr. 2.
- Van Cutsem E., Köhne C.-H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408–17.
- Folprecht G., Gruenberger T., Hartmann J.T. et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or cetuximab plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases (CELIM study). ASCO-GI 2009, abstr 296.
- Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27:663–71.
- Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008 Oct 23;359(17):1757–65.
- Tejpar S. Influence of KRAS mutation on outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. J Clin Oncol 2011, ASCO 2011, Part I, Vol 29, No 15S, abstr 3507.
- Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. Oncologist 2005;10:345–56.
- Elez E., Macarulla T., Tabernero J. Handling side-effects of targeted therapies: safety of targeted therapies in solid tumours. Ann Oncol 2008 (Suppl 7: ed book 33rd ESMO congr): vii 146–52.
- Perez-Soler R., Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? J Clin Oncol 2005;23:5235–46.
- Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer 2006;6:803–12.
- Gullick W.J., Hughes C.M., Mellon K., Neal D.E., Lemoine N.R. Immunohistochemical detection of the epidermal growth factor receptor in paraffin-embedded human tissues. J Pathol 1991;164:285–9.

25. Nicholson R.I., Gee J.M., Harper M.E. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 4):9–15.
26. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
27. Gustafson N.F., Saltz L., Cunningham D. et al. Safety profile of cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2004; abstr 237.
28. Segal S., Tabernero J., Chosidow O. et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;8:599–606.
29. Bosch J., Abella L., Viudez A. et al. Clinical impact on time to progression (TTP) of acneiform skin lesions in cetuximab-based regimens in colorectal cancer. *ASCO* 2008; abstr 15096.
30. O'Callaghan C.J., Tu D., Karapetis C.S. et al. The relationship between the development of rash and clinical and quality of life outcomes in colorectal cancer patients treated with cetuximab in NCIC CTG CO.17. *ASCO* 2008; abstr 4130.
31. Van Cutsem E., Humblet Y. et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRC with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST); preliminary PK and efficacy data of a randomized study. *ASCO* 2007; abstr 237.
32. Saltz L., Rubin M., Hochster H. et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20; abstr 7 and data on file Merck KGaA.
33. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J., Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201–8.
34. Van Cutsem E., Mayer R.J., Gold P. et al. Correlation of acne rash and tumor response with cetuximab monotherapy in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *EORTC-NCI-AACR Symposium* 2004; abstr 279.
35. Xiong H.Q., Rosenberg A., LoBuglio A. et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2610–6.
36. Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M. 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* 2005; 23:5578–87.
37. Saltz L., Kies M., Abbruzzese J.L., Azarnia N., Needle M. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:Abstract 817.
38. Melosky B., Burkes R., Rayson D. et al. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009 Jan;16(1):16–26.
39. Lacouture M.E., Lai S.E. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, itching, dryness due to EGFR inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155(4):852–4.
40. Segal S., van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:425–33.
41. Eaby B., Culkin A., Lacouture M.E. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin J Oncol Nursing* 2008;12(2):283–90.
42. Pilon M., Mailhot M., Comtois A. et al. Evaluation of a protocol algorithm for the treatment of epidermal growth factor receptor inhibitors-induced dermatological side effects (EPIDERM Study). *ASCO* 2008; abstr 20755.
43. Ocivirk J., Rebersek M. Managing cutaneous side effects with K1 vitamine creme reduces cutaneous toxicities induced by cetuximab. *ASCO* 2008; abstr 20750.
44. Scope A., Agero A.L., Dusza S.W. et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007; 25:5390–6.