

Я.В. Шпарик

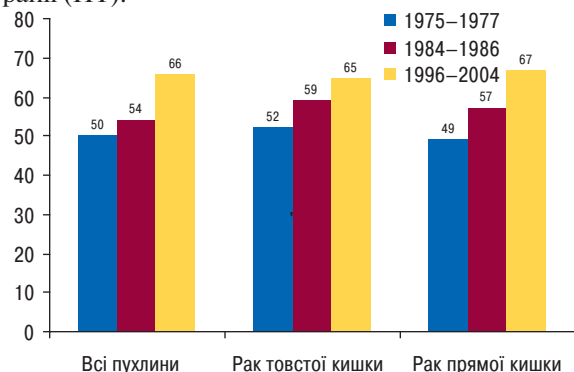
Львівський Державний  
онкологічний регіональний  
лікувально-діагностичний  
центр, Львів, Україна

**Ключові слова:** колоректальний  
рак, цілеспрямована (таргетна)  
терапія, панітумумаб

## МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК: ПАНІТУМУМАБ

**Резюме.** Рецептор епідермального фактора росту (EGFR) належить до групи *erbB*, для якої доведено надмірну експресію при більшості солідних пухлин. Панітумумаб (Vestibix® Amgen) є чисто людським моноклональним антитілом (МкАТ), що блокує зовнішньоклітинний домен EGFR. Підсумовано преклінічні та клінічні дослідження ефективності панітумумабу при колоректальному раку. Панітумумаб позитивно впливає на показники виживаності при застосуванні разом із хіміотерапією, подібно до бевацизумабу та цетуксимабу.

Колоректальний рак (КРР) — одне з найпоширеніших злоякісних захворювань не лише в Україні, але й у цілому світі. Зокрема, щороку в нашій країні реєструють близько 10 тис. нових випадків раку ободової кишки (РОК) і понад 9 тис. — раку прямої кишки (РПК). Майже по 6000 хворих на рак обох відділів товстої кишки помирають від цих захворювань. Дуже тривожним є те, що понад 1/3 хворих помирають упродовж першого року після встановлення діагнозу. За прогнозами спеціалістів Національного інституту раку смертність від КРР (більшою мірою це стосується РПК) буде зростати в нашій країні впродовж найближчого десятиліття [1]. У США захворюваність на КРР становить 10% від усіх випадків злоякісних пухлин як серед чоловіків, так і серед жінок. Смертність приблизно на тому ж рівні — 9% загальної онкологічної летальності серед хворих обох статей. Важливо відзначити, що рівень смертності від КРР в США вже упродовж понад 10 років доволі відчутно знижується. Рівень 5-річної виживаності підвищився в США за останні 30 років майже у 3 рази, особливо при РПК (рис. 1) [2], на що вплинули головним чином зміни в техніці оперативних втручань та в ширшому застосуванні передопераційної променевої терапії (ПТ).



**Рис. 1.** Динаміка 5-річної виживаності хворих на КРР в США [2]

З огляду на тактику радикального лікування доцільним є поділ КРР на РОК і РПК. Для першого типовим є проведення радикального оперативного втручання

і ад'ювантної хіміотерапії (ХТ) (на III стадії і в частини хворих на II стадії). При РПК найчастіше проводиться передопераційна ПТ або ХПТ, тоді як роль «чистої» ад'ювантної ХТ обмежена. З 1990-х рр. набув популярності поділ КРР на проксимальний та дистальний з умовною границею по селезінковому куту ободової кишки [3]. Цей поділ ґрунтується на суттєвих відмінностях ембріонального органогенезу, морфологічних і біохімічних характеристиках, а також на різниці експресії генів у процесі канцерогенезу [4]. На дистальний рак частіше хворіють чоловіки, тоді як проксимальний більше характерний для жінок. У хворих на дистальний рак частіше трапляються комплексні хромосомні аномалії. Для практичних же онкологів важливою клінічною відмінністю є реакція на лікування фторпіримідинами: проксимальний рак відносно чутливий до ХТ, тоді як дистальний — резистентний [5].

Якщо тактика радикального лікування при РОК і РПК має суттєві відмінності, то з точки зору паліативної медикаментозної терапії абсолютно обґрунтованим є об'єднання цих локалізацій раку в одну групу КРР. Слід зауважити, що необхідність у паліативній медикаментозній терапії при КРР трапляється доволі часто. Наприклад, для США це не лише близько 20% хворих, у яких первинна пухлина виявляється на IV стадії (рис. 2), але й не менше 1/3 хворих, у яких віддалені метастази (М) виникають, незважаючи на оптимальне радикальне лікування [2]. Тобто можна припустити, що близько половини хворих на КРР підлягають паліативній медикаментозній терапії. Історично склалося так, що з кінця 1950-х рр. з цією метою відносно успішно почали застосовувати цитостатик флуороурацил (ФУ), який дотепер залишається важливою складовою різних комбінацій ХТ при КРР. Тривалі пошуки медикаментозних засобів, які б підвищили ефективність ФУ, призвели до того, що з 1970-х рр. для модуляції дії цього цитостатика застосовується кальцій фолінат (КФ). Дуже важливим досягненням 1990-х рр. було запровадження двох нових цитостатиків — іринотекану та оксаліплатину, а також найрізноманітніших комбінацій, що включають принаймні один з цих засобів разом

## КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

з ФУ та КФ (найвідомішими є режими FOLFIRI або FOLFOX у багатьох дозових модифікаціях) (рис. 3). Останнє десятиліття відзначилося запровадженням у клінічну практику кількох препаратів цілеспрямованої молекулярної дії, зокрема, з групи МкАТ (бевацизумаб, цетуксимаб, панітумумаб). Все це дало можливість суттєво поліпшити результати лікування КРР (рис. 4).

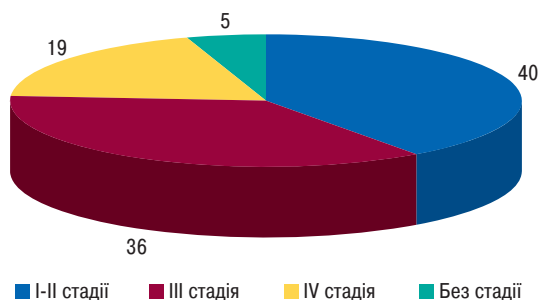


Рис. 2. Розподіл первинних хворих на КРР за стадіями [2]

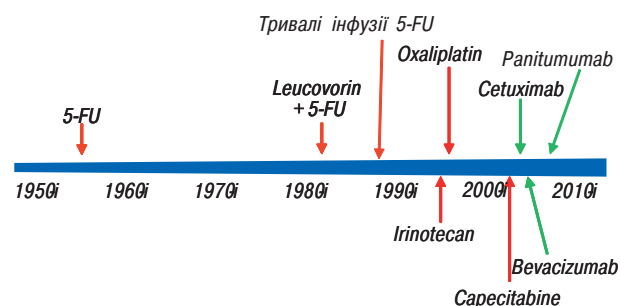


Рис. 3. Хронологія розвитку ХТ при КРР (на рис. 3, 4: 5-FU — флуороурацил, LV — кальцій фоліант, OX — оксалиплатин, BV — бевацизумаб)

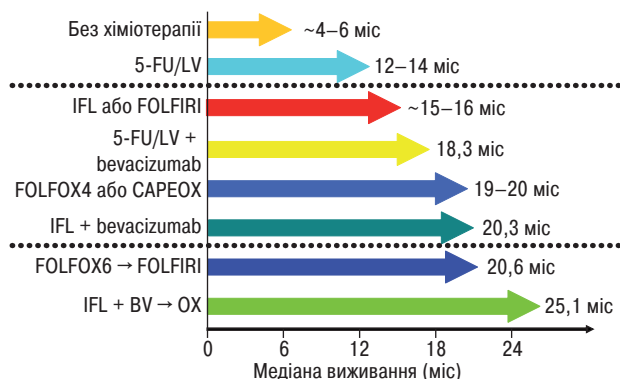


Рис. 4. Медіана виживаності при метастатичному КРР

Цитостатичні засоби діють головним чином на клітини, які активно діляться, пошкоджуючи різними способами ДНК. При цьому нерідко страждають і здорові клітини з високою проліферативною активністю. Цим і зумовлена більшість побічних ефектів ХТ (мієлотоксичність, мукозити, алопеція тощо). За останні два десятиліття стався колосальний прогрес у розумінні молекулярних процесів, які відбуваються в здорових і пухлинних клітинах. Це дало можливість виділити ті процеси, що більше характерні для злоякісно трансформованих клітин. Селективний вплив на такі процеси різними медикаментозними

засобами став основою цілеспрямованої або так званої мішеневої (таргетної, targeted) терапії. Мішеней для останньої сьогодні відомо чимало. Це молекули, які приймають участь у каскадах (шляхах) передачі мітогенних, мотогених, апоптогенних та інших сигналів від відповідних рецепторів на клітинній мембрані, що призводить до стимуляції проліферації, зростання метастатичного потенціалу або, навпаки, до пригнічення загибелі клітини шляхом апоптозу.

Розробки молекулярних біологів стали теоретичною основою і для запровадження нових медикаментів проти КРР. Зокрема, американський вчений В. Vogelstein у 1990 р. з'ясував карту послідовних мутацій, асоційованих із розвитком РПК. Важливу роль відіграють гени сімейства *RAS*, продукти яких належать до родини G-білків (так званих малих ГТФаз). Білки *RAS* зв'язані з мембраною клітини і беруть участь у передачі сигналів від різних рецепторів, зв'язуючись з ГТФ і перетворюючи її в ГДФ. Вони здійснюють один із перших етапів передачі сигналу ззовні клітин і регулюють їх проліферацію і диференціювання. В нормальних клітинах баланс між активною (*RAS*-ГТФ) і неактивною (*RAS*-ГДФ) формами *RAS* строго регулюється. Специфічні мутації генів родини *RAS* призводять до перманентного збереження комплексів *RAS*-ГТФ і постійної активації відповідних сигнальних шляхів. Це сприяє, зокрема, проліферації клітин, а в кінцевому підсумку їх злоякісній трансформації, росту пухлини, метастазуванню.

Гени *RAS* вперше ідентифіковані як трансформуючі онкогени в пухлинах щурів (*RAS* — rat sarcoma) при зараженні вірусами саркоми Харві та Кірстен (онкогени *HRAS* і *KRAS* відповідно) в Національному інституті раку США. У 1982 р. ці гени були виявлені в ракових клітинах людини незалежно одразу в 3 різних лабораторіях (Соорер G.M. з Гарвардського університету, Barbacid M. і Aaronson S.A. з Національного інституту раку США та Weinberg R. з Масачусетського технологічного інституту). Нарешті при дослідженні клітин нейробластоми було відкрито третій ген *RAS* людини (*NRAS*). Мутації у генах родини *RAS* трапляються в середньому у 20–25% пухлин людини, варіюючи від поодиноких випадків при раку грудної залози до 95% випадків раку підшлункової залози. На сьогодні найбільший практичний інтерес онкологів викликає мутація гена *KRAS*. Він розташований в короткому плечі 12-ї хромосоми; мутації локалізуються в 12-, 13- і 61-му кодонах гена, що призводить до змін в первинній структурі його білка (заміна амінокислот у відповідних позиціях), зумовлює розлади трансдукції і врешті решт трансформуючі властивості *KRAS*. Мутація цього гена спостерігається при лейкеміях, КРР (у половини хворих), раку підшлункової залози (до 90%), раку легені. Цікаво, що при аденомах товстої кишки розміром до 1 см мутації гена виявляються у 10% хворих, а при розмірах понад 1 см — у 50%. Зрозуміло, що гени сімейства *RAS* (зокрема, *KRAS*) стали активно досліджувати на предмет можливого медикаментозного впливу

на них, як на мішень, характерну для злоякісних пухлин. Підтвердженням актуальності цієї проблеми є, зокрема, і те, що на щорічній конференції ASCO почесна щорічна лекція, присвячена реалізації наукових досягнень у практиці, називалася «Success and Failure on the RAS Pathway» («Успіхи і невдачі на шляхах RAS»). Її прочитав F. McCormick — американський вчений і бізнесмен (зокрема, у 1992 р. він створив відому біотехнологічну компанію Onyx Pharmaceuticals).

Принципово більшість таргетних препаратів можна розділити на 2 групи: 1-ша — це так звані малі молекули, які діють всередині клітини (блокують кінази); 2-га — це МкАТ, які блокують рецептори ззовні (зв'язують їх позаклітинні домени). До препаратів 1-ї групи (у їх міжнародній назві є суфікс «-ніб») належать, наприклад, імаїніб, ерлотиніб, сорафеніб, сунітиніб, лапатиніб, ефективність яких доведена при захворюванні на рак нирки, легені, грудної залози, печінки, деяких лейкозах. Але дотепер для жодного з них не підтверджена дія при КРР, хоча великих клінічних досліджень у цій галузі проводилося чимало. Натомість принаймні для 3 засобів з групи МкАТ (у їх міжнародній назві є суфікс «-маб», таблиця) вже переконливо доведено ефективність у певних підгрупах пацієнтів з КРР.

Таблиця

## Міжнародна номенклатура МкАТ (INN, 1997)

Позначення мішені	Позначення джерела	Суфікс
-co(l)- КРР	-u- людина	-mab
-me(l)- меланома	-o- миші	-mab
-ma(r)- пухлини грудної залози	-a- щурі	-mab
-go(t)- пухлини яєчок	-e- хом'яки	-mab
-go(v)- пухлини яєчників	-i- примати	-mab
-pr(o)- пухлини простати	-xi- химерні	-mab
-tu(m)- різні пухлини	-zu- гуманізовані	-mab

Приклади: Ce-tu-xi-mab – різні пухлини, химерне; Pani-tum-u-mab – різні пухлини, людське.

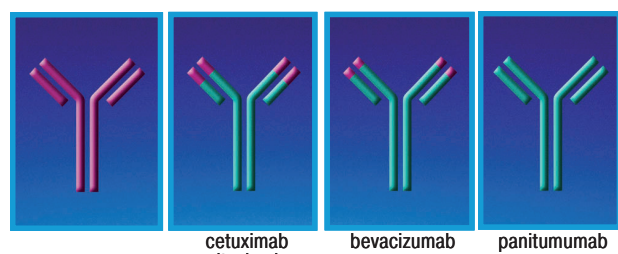
У лютому 2004 р. бевацизумаб, який блокує рецептори фактора росту ендотелію судин (VEGF(A)), був після оголошення результатів клінічного дослідження E3200 дозволений FDA для застосування в 2-й лінійній терапії при КРР, який прогресує після ХТ [6], а згодом почав застосовуватися і в 1-й лінійній паліативної терапії при КРР у комбінації з режимами типу FOLFOX чи FOLFIRI [7]. Майже одночасно результати 2 великих рандомізованих досліджень (OPUS та CRYSTAL), у яких брали участь і онкологічні клініки України, стали підставою для реєстрації ще одного засобу — МкАТ проти рецептора епідермального фактора росту (EGFR) цетуксимабу у хворих на метастатичний КРР [8, 9]. Припускалося, що МкАТ проти EGFR можуть бути ефективними тільки тоді, коли пухлина експресує названий антиген у достатній кількості. Тому важливим критерієм для призначення цетуксимабу вважали саме експресію EGFR на поверхні клітин пухлини. Проте невдовзі з'ясували, що цей фактор не є дуже важливим для ефективності цетуксимабу.

На початку 2000-х рр. вчені в лабораторіях компанії Abgenix та Amgen створили принципово нові МкАТ проти EGFR — ABX-EGF [10]. Відомо, що МкАТ можна поділити за складом на чисто мишачі

(100% мишачого білка), чисто людські (100% людського білка), а також так звані химерні і гуманізовані. Зрозуміло, що чим більше в складі антитіл ксеногенних білків, тим частіше відбуваються виражені імуногенні реакції, які не лише вимагають ретельної профілактики (рис. 5), але й знижують ефект. Тому оптимальними вважаються чисто людські МкАТ. Їх синтез став можливим після розробки унікальної біотехнології XenoMouse®. Вже у 2001 р. з'явилися перші публікації, які присвячені чисто людському МкАТ проти EGFR — ABX-EGF (нині — панітумумаб, Vectibix® Amgen). Тоді, зокрема, вказувалося, що ABX-EGF активно пригнічує ріст клітин, які експресують 17 тис. і більше рецепторів EGFR, але менш ефективно при нижчій їх густині. ABX-EGF має значно вищу спорідненість до EGFR, ніж цетуксимаб (принаймні у 8 разів) і природний EGF (у 100 разів). Тоді ж було чітко доведено, що завдяки повністю людській природі цей засіб має суттєво довший період напіврозпаду в організмі людини (8–15 днів, у цетуксимабу — 3–7) і практично не викликає імуногенних (у т.ч. алергічних) реакцій навіть без застосування профілактичних засобів [10], які обов'язкові при введенні, наприклад, цетуксимабу (див. рис. 5). За матеріалами 10 досліджень з'ясовано, що інфузійні реакції 3-го ступеня відмічаються лише у 4 хворих із 920 (понад 7 тис. інфузій), тобто менше, ніж в 1 з 200 хворих. У дослідженнях I фази з'ясована ефективність цього засобу при КРР, недрібноклітинному раку легені, раку підшлункової залози тощо [11]. У 2006 р. на конференції ASCO оголошено перші результати двох досліджень II фази у хворих на КРР, у яких настало прогресування, незважаючи на оптимальну ХТ фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. Препарат застосовували в дозі 6 мг/кг кожні 2 тиж. У частині хворих відмічався ефект, а токсичність була незначною [12, 13]. Це стало підставою для проведення реєстраційного дослідження III фази. У ньому панітумумаб застосовували як «терапію порятунку» (фактично це була 3-тя лінія лікування) у пацієнтів, для яких на час проведення дослідження не існувало прийнятної лікування — вони отримували всі 3 цитостатики (фторпіримідини, оксаліплатин та іринотекан), а бевацизумаб на початку дослідження ще не був зареєстрований. Тому етично виправданою була контрольна група, яка отримувала лише симптоматичну терапію (на початку 2000-х рр. кілька таргетних препаратів не показали ефективності в таких хворих). Важливим критерієм включення у дослідження була наявність EGFR на поверхні хоча б 1% пухлинних клітин (у ¼ зі скринюваних пацієнтів цих клітин було менше 1%). Часткова регресія відзначена у 10% хворих, які отримували панітумумаб; медіана часу до прогресування хвороби становила 13,8 в основній групі проти 8,5 тиж у контрольній (рис. 6). Загальна виживаність в обох групах була однаковою, тому що пацієнти, у яких хвороба прогресувала при симптоматичній терапії, почали отримувати панітумумаб (а таких було ¼ в контрольній групі),

## КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

причому в більшості випадків це лікування розпочалося вже після першого радіологічного контролю, тобто за 8 тиж [14].



	<b>cetuximab</b> rituximab	<b>rituxi-</b> <b>mab</b>	<b>bevaci-</b> <b>zumab</b>	<b>panitu-</b> <b>mumab</b>
Премедикація	Антигістаміни + стероїди (обов'язково при першій, рекомендовані для наступних інфузій)	Стероїди (рекомендовані)	Не треба	Не треба
Інфузійні реакції	—	—	—	—
Всіх ступенів	20%	>50%	<3%	2% (3 ступінь)
Виразені	5%	10%	<1%	<1%

Рис. 5. Типи МкАТ

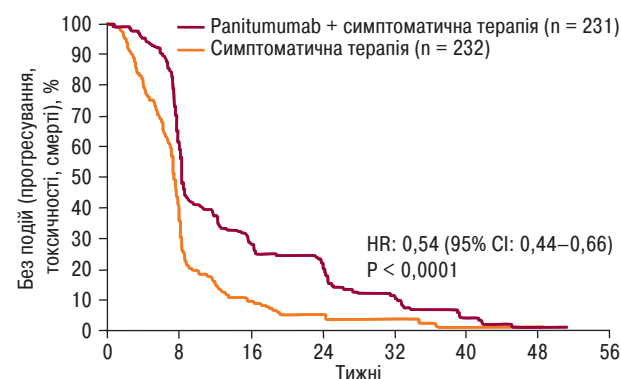


Рис. 6. Панітумумаб проти симптоматичної терапії при EGFR-позитивному КРР: виживання без прогресування [14]

Вже у 2005–2006 рр. стало зрозумілим, що інтенсивність експресії EGFR на клітинах пухлин не є основним фактором, який передбачає ефективність МкАТ (цетуксимабу та панітумумабу). Зокрема, ефект панітумумабу був майже однаковим у групах, які містили < 1%, 1–10% і > 10% клітин з наявністю EGFR [12, 13]. Здійснювались пошуки інших факторів ефективності, зокрема, серед молекул, які входять до сигнальних каскадів цього рецептора (KRAS, NRAS, BRAF, PI3K, LKB, EGFR, MAPK, STAT тощо). У 2007 р. майже одночасно було повідомлено результати ретроспективного аналізу досліджень II фази, які з'ясували, що цетуксимаб та панітумумаб практично не діють у випадку мутації гена KRAS — ефективність сягала 10–40% у групі немутаного (його називають «диким») гена та 0–6% при його мутації. Це стало підставою для ретроспективного аналізу реєстраційного дослідження ефективності панітумумабу щодо її залежності від стану гена KRAS. Як і в попередніх дослідженнях було переконливо доведено, що панітумумаб ефективний лише у хворих з «диким» типом гена, про що свідчать криві виживаності без прогресування хвороби (рис. 7),

які у випадку мутаного KRAS не відрізняються від контрольної групи (медіани вказаного показника 7,3–7,4 тиж) [15]. Показники загальної виживаності свідчать про кращий прогноз у випадку немутаного гена, бо застосування при прогресуванні панітумумабу поліпшує прогноз і в групі, яка розпочинала з симптоматичної терапії (рис. 8) [14, 15].

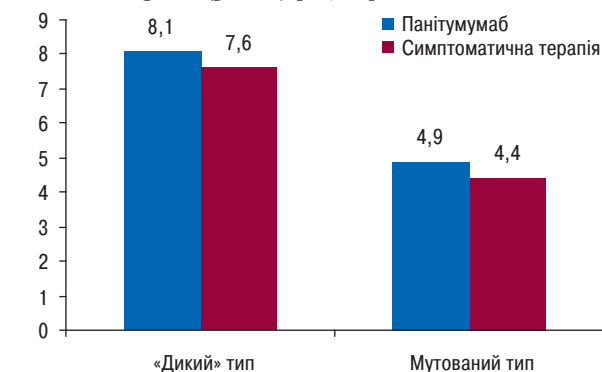


Рис. 7. Медіана виживаності залежно від типу гена KRAS

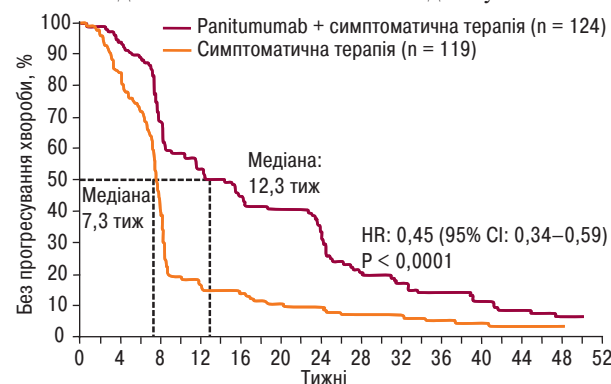


Рис. 8. Панітумумаб проти симптоматичної терапії при КРР з немутаним KRAS: виживання без прогресування [15]

Яскраві успіхи комбінованої ХТ при КРР (FOLFOX, FOLFIRI та ін.) у другій половині 1990-х рр., а також поліпшення цих результатів при застосуванні бевацизумабу стали обґрунтуванням ідеї комбінації мішеневих препаратів різного механізму дії разом з оптимальною ХТ. Цьому було присвячено дослідження PACCE (Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation), у якому в первинних хворих на метастатичний КРР застосовували комбінації на основі оксаліплатину або іринотекану та бевацизумабу ± панітумумабу. З'ясувалося, що в групі без панітумумабу (бевацизумабу і ХТ на основі оксаліплатину) медіана часу до прогресування хвороби була дещо кращою — 11,6 проти 9,6 міс. Відмічали навіть тенденцію до погіршення загальної виживаності у випадку комбінації двох МкАТ — 24,5 проти 19,4 міс. Частіше відмічали випадки токсичності 3–4 ступеня — 60% (з панітумумабом) проти 38% (без нього). Тому зроблено висновок про недопустимість застосування одночасно бевацизумабу та панітумумабу при КРР [16]. Слід зазначити, однак, що цитоване дослідження не дає відповіді на досить важливе з клінічної точки зору питання: яка комбінація ефективніша — ХТ + бевацизумабу чи ХТ + панітумумабу? Відповідь зможе

дати дослідження II фази PEAK (Panitumumab Plus mFOLFOX6 vs Bevacizumab Plus mFOLFOX6 for First Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Subjects With Wild-Type KRAS Tumors) [17]. За даними дослідження PRECEPT (Panitumumab regimen evaluation in colorectal cancer to estimate primary response to treatment) комбінація панітумумабу з FOLFIRI виправдала очікування щодо ефективності в групі хворих, які в 1-й лінії отримували комбінацію бевацизумабу і FOLFOX [18].

Панітумумаб відносно добре переноситься хворими. Однак нерідко надокучливою є шкірна токсичність. Дослідження STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) було проспективно присвячено саме цій проблемі. З'ясувалося, що профілактичне лікування упродовж перших 6 тиж ХТ призводить до значного зниження частоти виражених шкірних реакцій — 29 проти 62% у групі хворих, яким таке лікування застосовували лише після розвитку таких реакцій [19].

Клінічне вивчення ефективності панітумумабу активно продовжується. На конференції ASCO в червні 2010 р. повідомляли результати кількох десятків досліджень на цю тему. Зупинимось лише на кількох з них. Дуже важливим з клінічної точки зору є дослідження PRIME (Panitumumab Randomized Trial In Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy). Це перше проспективне дослідження, метою якого було підтвердження ролі немутованого статусу *KRAS* щодо ефективності МкАТ (раніше (дослідження CRYSTAL, OPUS, PACCE) докази отримували на ретроспективному матеріалі). З'ясовано, що панітумумаб суттєво поліпшує медіану часу до прогресування хвороби, коли застосовується в 1-й лінії ХТ у хворих з немутованим *KRAS* разом з режимом FOLFOX — 9,6 проти 8 міс ( $p = 0,02$ ). Це транлюється в тенденцію до поліпшення загальної виживаності — 23,9 проти 19,7 міс ( $p = 0,07$ ). Натомість у групі з мутованим *KRAS* відмічається суттєве зменшення показника виживаності до прогресування хвороби при застосуванні панітумумабу разом з FOLFOX — 7,3 проти 8,8 міс ( $p = 0,02$ ) і тенденція до скорочення загальної виживаності — 15,5 проти 19,3 міс ( $p = 0,07$ ). Механізм цього негативного ефекту поки невідомий. Ще один важливий для практикуючих онкологів висновок з цього дослідження — у хворих з вираженою шкірною токсичністю панітумумабу (ступені 2–4) показники безрецидивної і загальної виживаності були суттєво кращими, ніж при незначній токсичності (ступені 0–1), причому незалежно від наявності мутації гена *KRAS* (рис. 9) [20]. За результатами великого дослідження Amgen 20050181 (понад 1000 хворих, у тому числі з кількох онкологічних установ України) доведено аналогічні результати для 2-ї лінії терапії — панітумумаб суттєво поліпшує медіану часу до прогресування хвороби (рис. 10), коли застосовується разом з FOLFIRI у хворих з «диким» типом *KRAS* після невдачі лікування комбінацією FOLFOX (5,9 проти 3,9 міс,  $p = 0,004$ ),

що також було передумовою тенденції до поліпшення загальної виживаності. На відміну від дослідження PRIME, панітумумаб разом з FOLFIRI не мав негативного впливу на показники лікування при мутованому *KRAS* [21].

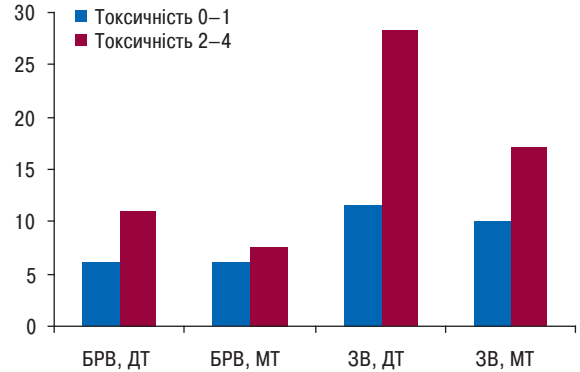


Рис. 9. Виживаність при лікуванні панітумумабом і шкірна токсичність [20]. БПВ — безрецидивна виживаність, ЗВ — загальна виживаність, ДТ — немутований («дикий») тип *KRAS*, МТ — мутований тип *KRAS*

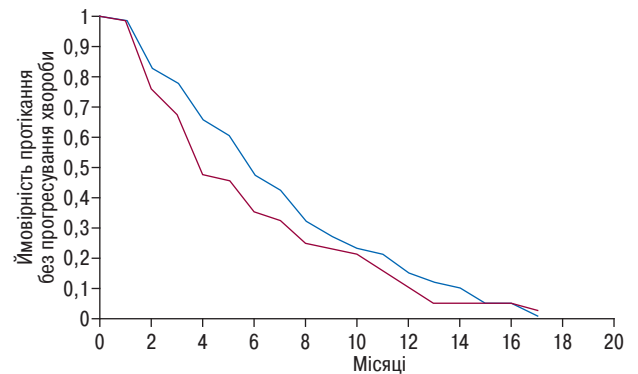


Рис. 10. Друга лінія терапії при КРР: медіана часу до прогресування хвороби при немутованому типі *KRAS* [21]

Цікавим для клініцистів є питання щодо порівняння ефективності панітумумабу та цетуксимабу (разом з ХТ). Це має за мету вирішити дослідження ASPECCT (A Study of Panitumumab Efficacy and Safety Compared to Cetuximab in Subjects With *KRAS* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer), яке стартувало навесні 2010 р. У дослідженні SPIRITT (Second-Line Panitumumab Irinotecan Treatment Trial) — панітумумаб разом з FOLFIRI порівнюють з комбінацією бевацизумабу і FOLFIRI після невдачі комбінації ХТ на основі оксаліплатину і бевацизумабу [22]. У дослідженні PANERB (Panitumumab after cetuximab (Erbix) based regimen failure) доведено, що панітумумаб є корисним для близько 75% хворих, у яких розвинулося прогресування при лікуванні цетуксимабом [23].

Відносно нова проблема поставлена на порядок денний у дослідженні FOxTROT (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin & Targeted Receptor pre-Operative Therapy for Colon Cancer) — комбінація ХТ та МкАТ для неоад'ювантної терапії при ПОК [24]. Було з'ясовано, що для ефективності панітумумабу (за деякими даними, і цетуксимабу) необхідний дикий тип не лише *KRAS*, але й *BRAF* [25].

Таким чином, на прикладі панітумумабу можна чітко прослідкувати багато тенденцій медикаментозного лікування при КРР. Ще двадцять років для лікування цього захворювання застосовували лише фторпіримідини, які дали можливість досягнути медіани виживаності при метастатичних процесах близько 12 міс, що удвічі перевищило показники симптоматичної терапії. Від середини 1990-х рр. і дотепер цей показник підвищився ще удвічі, що було досягнуто завдяки застосуванню 2 нових цитостатиків і 3 таргетних засобів. Панітумумаб відкрив новий етап в лікуванні КРР — стала можлива медикаментозна терапія 3-ї лінії, досягнуто поліпшення результатів лікування 1-ї та 2-ї лінії. Уточнюються показання до застосування панітумумабу, зокрема, на основі молекулярно-біологічних досліджень (визначення стану генів *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN* та ін.) (рис. 11) [26]. Хоча недавні результати заперечують роль деяких МкАТ (бевацизумабу та цетуксимабу) в ад'ювантній терапії КРР, не виключено, що буде виділено групи хворих, у яких таке лікування буде ефективним. Є підстави передбачати, що у найближчий час клініцисти отримають додаткові докази, що свідчитимуть про ефективність панітумумабу не лише у хворих на КРР, але й при інших типах пухлин.

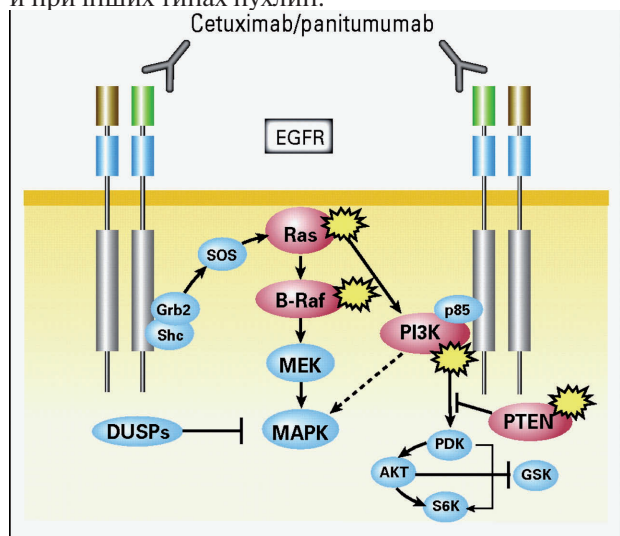


Рис. 11. Схема взаємодії цетуксимабу та панітумумабу з EGFR і опосередкованими сигнальними шляхами в клітині [26]

### ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України. Київ, 2009; 10: 105 с.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *Cancer J Clin Oncol* 2009; 59: 225–49.
3. Buffill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Int Med* 1990; 113: 779–88.
4. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 63–9.
5. Hoda D, Simon GR, Garrett CR. Targeting colorectal cancer with anti-epidermal growth factor receptor antibodies: focus on panitumumab. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(6): 1221–7.
6. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin

(FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1539–44.

7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Cartwright Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335–42.

8. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. The CRYSTAL study: Assessment of the predictive value of KRAS status on clinical outcome in patients with mCRC receiving first-line treatment with cetuximab or cetuximab plus FOLFIRI *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 6): 17.

9. Schuch G, Staroslawska E, Nowacki M, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) in the first-line treatment of mCRC: OPUS, a phase II study. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 7): 18.

10. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38 (1): 17–23.

11. Carteni G, Fiorentino R, Vecchione L, et al. Panitumumab a novel drug in cancer treatment. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 6): 16–21.

12. Berlin J, Neubauer M, Swanson P, et al. Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing 10% epidermal growth factor receptor (EGFR). Presented at: 2006 ASCO Ann Meet, Atlanta, GA, June 2 — June 6, 2006. Abs 3548.

13. Hecht JR, Mitchell E, Baranda J, et al. Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing low (1–9%) or negative (1%) levels of epidermal growth factor receptor (EGFR). Presented at: 2006 ASCO Ann Meet, Atlanta, GA, June 2 — June 6, 2006. Abs 3547.

14. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1658–64.

15. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (10): 1626–34.

16. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (5): 672–80 (PACCE).

17. Schwartzberg LS, Wagner VJ. PEAK: A randomized phase II study to compare the efficacy of panitumumab plus mFOLFOX6 to bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients (pts) with previously untreated, unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing wild-type KRAS. Presented at: 2010 ASCO Ann Meet Chicago, June 3 — June 7, 2010. Abs TPS189.

18. Cohn AL, Smith DA, Neubauer MA, et al. Panitumumab (pmab) regimen evaluation in colorectal cancer to estimate primary response to treatment (PRECEPT): Effect of KRAS mutation status on second-line treatment (tx) with pmab and FOLFIRI. Presented at: 2008 ASCO Ann Meet, Chicago, IL, May 30–June 3, 2008. Abs 4127.

19. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (8): 1351–7.

20. Siena S, Tabernero J, Cunningham D, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial analysis by epidermal growth factor receptor (EGFR) tumor staining. Presented at: 2010 ASCO Ann Meet, Chicago, June 3 — June 7, 2010. Abs 3566.

21. Peeters M, Cervantes-Ruiperez A, Strickland A, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI

*Y.V. Shparyk*

versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis by tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) staining. Presented at: 2010 ASCO Ann Meet, Chicago, June 3 — June 7, 2010. Abs 3565.

22. **Cohn AL, Krishnan K, Hecht JR.** SPIRITT: A multicenter, open-label, randomized, phase II clinical trial evaluating safety and efficacy of FOLFIRI with either panitumumab or bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with wild-type KRAS tumors. Presented at: 2010 ASCO Ann Meet, Chicago, June 3 — June 7, 2010. Abs TPS195.

23. **Metges J, Raoul J, Achour N, et al.** PANERB study: Panitumumab after cetuximab-based regimen failure. Presented at: 2010 ASCO Ann Meet, Chicago, June 3 — June 7, 2010. Abs e14000.

24. **Gray RG, Morton D, Brown G, et al., on behalf of the FOxTROT Collaborative Group.** FOxTROT: Randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy with or without an anti-EGFR monoclonal antibody for locally advanced, operable colon cancer. Presented at: 2010 ASCO Ann Meet, Chicago, June 3 — June 7, 2010. Abs TPS192.

25. **Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al.** Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** (35): 5705–12.

26. **Bardelli A, Siena S.** Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28** (7): 1254–61.

**Summary.** *The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a member of the erbB family overexpressed in most of the solid tumors. Panitumumab (Vectibix® Amgen) is a fully human monoclonal antibody that blocks the extracellular domain of the EGFR. This review summarizes on the pre-clinical and clinical development of panitumumab in colorectal cancer. Panitumumab has been approved for colorectal cancer because of their improvements in progression-free survival and overall survival when associated with chemotherapy, as bevacizumab and cetuximab.*

**Key Words:** colorectal cancer, target therapy, panitumumab.

**Адреса для листування:**

«Дельта-Медікел», 08132, Київська обл.,  
Вишневе, вул. Черновола, 43  
Телефон горячої лінії: 0 800 309 901  
(дзвінки по Україні безкоштовні)  
E-mail: onco@deltamedical.com.ua