

Lucjan S. Wyrwicz^{1,2}, Zbigniew I. Nowecki¹

¹Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Samodzielna Pracownia Bioinformatyki i Biologii Systemowej Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Panitumumab i hamowanie sygnalizacji osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego

Panitumumab and inhibition of the epidermal growth factor receptor signaling in the treatment of metastatic colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Lucjan S. Wyrwicz
 Samodzielna Pracownia Bioinformatyki
 i Biologii Systemowej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. M. Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: (+48 22) 546 29 33
 e-mail: lucjan@bioinfo.pl

STRESZCZENIE

Panitumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym nakierowanym na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), zarejestrowanym do stosowania u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Obecnie stosowanie panitumumabu ogranicza się do leczenia chorych po niepowodzeniu chemioterapii z wykorzystaniem irynotekanu i oksaliplatyny. Wyniki opublikowanych w 2010 badań III fazy pozwoliły na wykazanie korzyści klinicznych ze stosowania panitumumabu w połączeniu z chemioterapią w pierwszej i drugiej linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami, jednocześnie potwierdzając w badaniach prospektywnych korzyść z leczenia anti-EGFR wyłącznie w grupie pacjentów, u których nie występuje mutacja w obrębie KRAS.

W niniejszym artykule przedstawiono wyniki tych badań, a także omówiono wybrane doniesienia z konferencji ASCO 2010 i WCGI 2010 dotyczące problematyki leczenia anti-EGFR w przerzutowym raku jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, terapia celowana, leczenie anti-EGFR, panitumumab

ABSTRACT

Panitumumab is a human monoclonal antibody that targets epidermal growth factor receptor (EGFR) approved for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). The current use of panitumumab is, however, restricted to the management of patients who have failed chemotherapy with irinotecan and oxaliplatin. The results of a phase III studies published in 2010 made it possible to demonstrate clinical benefit from using panitumumab in combination with first- or second-line chemotherapy in mCRC, at the same time confirming in prospective setting the benefits of using anti-EGFR treatments only in the group of patients without the KRAS mutation.

We present the results of these studies and discuss selected communications from ASCO 2010 and WCGI 2010 related to anti-EGFR treatment in mCRC.

Key words: colorectal cancer, targeted therapy, anti-EGFR treatment, panitumumab

Wstęp

W związku ze znaczną chorobowością rak jelita grubego stanowi jedno z większych wyzwań onkologii. Dostępność 7 substancji aktywnych o działaniu przeciwnowotworowym o uznanej skuteczności w leczeniu raka jelita grubego, a także synergistyczny wpływ poszczególnych leków, w powiązaniu z możliwością szerokiego doboru sposobu dawkowania dla jednego z leków (5-fluorouracyl), powodują, iż w praktyce klinicznej w leczeniu paliatywnym raka jelita grubego istnieje możliwość zastosowania niemal 20 standardowych programów leczenia [1]. Warto nadmienić, iż wszystkie leki wykorzystywane w terapii raka jelita grubego z przerzutami wykazują aktywność także w drugiej linii leczenia, a zastosowanie w dalszych liniach leczenia wykazano w odniesieniu do leków nakierowanych na 4 z 5 wykorzystywanych mechanizmów działania przeciwnowotworowego.

Wydaje się, iż najważniejszą zaletą związaną z dysponowaniem dużym wachlarzem leków jest możliwość doboru odpowiedniej strategii leczenia w zależności od konkretnych potrzeb klinicznych. W przypadku chorych wymagających intensywnego leczenia zasadne jest stosowanie wysoce aktywnej terapii od pierwszej linii terapii [2]. Choć brakuje jednoznacznych kryteriów optymalnego doboru chorych do leczenia aktywnego, bez wątpienia największą korzyść z terapii mogą odnieść pacjenci z dużą dynamiką choroby czy chorobą objawową, a także osoby, u których możliwa jest radykalna resekcja ognisk przerzutowych po poprzedniej chemioterapii [3]. *A contraria* — większość chorych kierowanych do leczenia paliatywnego raka jelita grubego może nie wymagać intensyfikacji leczenia w pierwszej linii [1]. Tym samym, uwzględniając takie parametry, jak jakość życia pacjenta, można założyć, iż leczenie sekwencyjne jest istotną alternatywą w terapii raka jelita grubego, a tu bardzo istotne jest założenie *a priori* wykorzystania wszystkich dostępnych punktów uchwytu leków o uznanym działaniu w celu maksymalizacji korzyści, jakie pacjent może uzyskać z leczenia.

W niniejszym opracowaniu omówiono problem leczenia nakierowanego na receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) z zastosowaniem panitumumabu w dalszym leczeniu paliatywnym chorych na raka jelita grubego.

Cel terapeutyczny i mechanizm działania panitumumabu

Szlak sygnałowy EGFR należy do podstawowych szlaków promitogennych komórek nabłonkowych. Nie dziwi więc fakt, iż EGFR jest obecny na większości komórek raka jelita grubego; odczyn błonowy w badaniu

immunohistochemicznym obserwuje się w około 80% kolejnych biopsji tego nowotworu. Za istotnością szlaku EGFR w onkogenezie raka jelita grubego przemawia pośrednio także profil mutacji somatycznych obecnych w komórkach raka jelita grubego [4]. Mutacje somatyczne są zmianami stwierdzanymi w materiale genetycznym guza nowotworowego i stanowią jeden z podstawowych mechanizmów nabywania fenotypu komórki nowotworowej, warunkując między innymi niepoahamowany podział komórki. Pamiętając, iż produkty białkowe genów tworzą swoistego rodzaju sieci sygnalizacyjne, w których zaburzenia pojedynczych elementów mogą powodować podobny efekt biologiczny, o roli szlaku sygnalizacji poniżej EGFR w karcynogenezie może stanowić fakt, iż dwa spośród pięciu najczęściej mutowanych onkogenów stanowią geny powiązane bezpośrednio z przekazywaniem sygnału z EGFR [4]. Jak wykazały badania z ostatnich lat, protoonkogeny *KRAS* i *BRAF* są zmutowane w odpowiednio 40% oraz około 10% kolejnych raków jelita grubego [4, 5]. Mając na uwadze, że wymienione mutacje stanowią zmiany praktycznie wzajemnie się wykluczające oraz uwzględniając, iż stanowią one wczesne zaburzenia molekularne występujące w trakcie nowotworzenia raka jelita grubego, można przyjąć, że aktywacja szlaku EGRF w wyniku mutacji położonych poniżej receptora ściśle wiąże się z powstawaniem blisko połowy wszystkich raków jelita grubego [6].

Panitumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym nakierowanym na zewnątrzkomórkową domenę białka EGFR. Jako przeciwciało monoklonalne funkcjonuje poprzez specyficzną interakcję z fragmentem białka (w tym przypadku EGFR), powodując niekowalencyjne związanie substancji aktywnej (leku) z celem terapeutycznym (EGFR) na powierzchni komórki. Interakcja ta uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie EGFR, którego mechanizm można w największym skrócie przedstawić jako indukowane związaniem ligandu (np. EGF) połączenia dwóch cząsteczek receptora aktywujące sygnalizację promitogenną. Sam efekt biologiczny aktywacji EGFR uzyskiwany jest wewnątrz komórki. W przypadku fizjologicznej aktywacji EGFR połączenie dwóch cząsteczek receptora (dimeryzacja) wywołuje zbliżenie domen wewnątrzkomórkowych posiadających aktywność kinazy tyrozynowej, odpowiedzialnych za zjawisko fosforylacji — czyli przeniesienia reszt fosforanowych z uniwersalnego nośnika energii (ATP) na białko (tu: na drugą cząsteczkę EGFR). Zablockowanie dimeryzacji po związaniu przeciwciałem monoklonalnym uniemożliwia wzajemną aktywację cząsteczek białka EGFR. Co ważne, podanie przeciwciała anty-EGFR nie wywołuje efektu wyłącznie w obrębie komórek nowotworowych, receptor EGFR jest obecny także na prawidłowych komórkach nabłonkowych organizmu.

Istotą aktywności panitumumabu jest zahamowanie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej poniżej receptora EGFR. Fakt ten pociąga za sobą trzy istotne implikacje kliniczne:

1. Wynik leczenia stwierdza się wyłącznie wobec nowotworów, w których aktywność mitotyczna zależy od prawidłowej (indukowanej ligandem) aktywacji EGFR.
2. W przypadku podtypu choroby, w którym nie istnieje zależność pomiędzy sygnalizacją z EGFR a aktywnością odpowiedniego szlaku sygnałowego, istnieje pierwotna oporność na leczenie anty-EGFR (np. w wyniku mutacji aktywującej szlak sygnałowy poniżej receptora).
3. Nabywanie przez nowotwór nowych zaburzeń molekularnych wywołujących alternatywne sposoby aktywacji promitogenego szlaku sygnałowego poniżej EGFR powoduje wtórną oporność na leczenie anty-EGFR [4, 5].

Dotychczas nie opisano odpowiedniego biomarkera wskazującego, u których pacjentów zahamowanie EGFR może wywołać w pełni pożądaną efekt (czyli biomarkera pierwotnej wrażliwości opisanego w powyższym pkt 1). Natomiast w odniesieniu do definiowania pierwotnej oporności na leczenie (pkt 2) opisano zmiany molekularne w guzie nowotworowym, które wywołują bezwzględną oporność na leczenie. Największym wydarzeniem konferencji *American Society of Clinical Oncology 2008* (ASCO 2008) bez wątpienia było wykazanie, iż aktywność leczenia nakierowanego na hamowanie EGFR ogranicza się do pacjentów, u których nie występuje mutacja w obrębie *KRAS* [7], co powszechnie nazywa się, choć nie do końca poprawnie, „*KRAS typu dzikiego*” (określenie typ dziki opisuje prawidłowy wariant genu, ale stosuje się je jako zaprzeczenie występowania konkretnego mutanta w izolacie hodowlanym lub ustabilizowanej linii komórkowej; określenia tego używa się sporadycznie w kontekście genetyki człowieka).

Mutacja *KRAS* występuje w niemal 40% kolejnych raków jelita grubego, zazwyczaj jest zlokalizowana w egzonie drugim, w obrębie kodonów 12. i 13. [8]. Przyczyną ograniczonego repertuaru zmian molekularnych jest fakt, iż wspomniana mutacja musi mieć charakter aktywujący, a nie upośledzający aktywność produktu tego genu. Tym samym białko powstałe na matrycy tak zmienionego genu będzie posiadać niepożądaną aktywność (nie będzie podlegać adekwatnej pętli regulacyjnej). Ostatecznie repertuar możliwych mutacji wywołujących nabycie nowej funkcji (*gain of function*) jest wybitnie ograniczony. Tak specyficzna zmiana powoduje, iż badanie obecności mutacji w obrębie *KRAS* jest relatywnie tanie, można je wykonać za pomocą różnych technik analitycznych z zakresu biologii molekularnej, a uzyskane wyniki są wiarygodne

i powtarzalne, nawet w przypadku zdegradowanego materiału genetycznego guza pochodzącego z białaczki parafinowej [7, 8].

Informację tę w kolejnych doniesieniach poszerzono o dane na temat aktywnych mutacji somatycznych warunkujących podobną aktywację szlaków sygnałowych, czyli dodatkowe regiony *KRAS* (kodony 61. i 146.), inne elementy rodziny RAS (*NRAS*) [9, 10] czy położony dystalnie względem *KRAS* w tym szlaku sygnałowym protoonkogen *BRAF* [11]. Co więcej, poszerzając listę badanych zmian do łącznie czterech genów (*KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*), wprowadzono termin „poczwornie ujemnych” raków jelita grubego (*quadruple negative*) [12]. Sartore-Bianchi i wsp. ocenili, iż w przypadku niestwierdzenia mutacji w żadnym z czterech wymienionych genów odpowiedź uzyskiwano u 51% analizowanych chorych leczonych panitumumabem czy cetuksymabem, co wyraźnie kontrastowało z odsetkiem uzyskiwanym w przypadku pojedynczej mutacji wynoszącym 2%. Nie odnotowano odpowiedzi na leczenie u żadnego chorego, u którego w guzie nowotworowym występowały dwie lub więcej mutacji w zakresie analizowanych czterech genów. Co więcej, nie tylko w kontekście terapii celowanej, część z tych zmian odgrywa także rolę niekorzystnego czynnika prognostycznego w IV stopniu zaawansowania klinicznego, także przy optymalnym leczeniu konwencjonalnym [12]. Dodatkowo w przypadku mutacji *BRAF* ustalono, iż stanowi ona niekorzystny czynnik prognostyczny także w II i III stopniu zaawansowania klinicznego [13].

Tym samym można przyjąć, iż nadmierna aktywność sygnałowa w obrębie szlaku EGFR jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym raka jelita grubego, a co się z tym wiąże skuteczne hamowanie sygnalizacji z EGFR powinno powodować „korektę” tego stanu promitogenego.

Jak wynika z praktyki klinicznej, zazwyczaj chorzy, u których uzyskuje się obiektywną odpowiedź na leczenie nakierowane na EGFR, najczęściej po upływie kilku miesięcy nabywają wtórną oporność na leczenie. W przypadku stosowania panitumumabu w monoterapii mediana czasu do progresji choroby w grupie pacjentów, u których stwierdzono pierwotnie stabilizację lub częściową remisję choroby, wynosi około 5 miesięcy. Dotychczas do końca nie poznano mechanizmów wtórnej oporności na leczenie. Wydaje się, że istotnym mechanizmem nabywania wtórnej oporności na hamowanie sygnalizacji zależnej od EGFR może być nie tylko wtórna mutacja wymienionych protoonkogenów [14], choć ograniczone dowody wskazują, że mechanizm ten jest raczej rzadki [15], ale rekrutacja (indukcja) innych receptorów powierzchniowych komórki zdolnych do aktywacji zbliżonej kaskady sygnałowej [16]. Obecnie uznaje się, iż receptorem przejmującym rolę EGFR jest receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu

(IGF1R, *insuline-like growth factor receptor*) i w związku z tym prowadzone są badania kliniczne wczesnych faz nad możliwością jednoczesowego lub sekwencyjnego hamowania EGFR i IGF1R w leczeniu paliatywnym raka jelita grubego [17].

Warto nadmienić, że istnieje pewna nieścisłość pomiędzy koncepcyjnym mechanizmem działania leczenia nakierowanego na EGFR a obserwacjami klinicznymi. Z założenia leczenie to powinno być skuteczne wyłącznie u chorych, u których na powierzchni guza wykazuje się ekspresję EGFR. Jak jednak wykazano w wielu badaniach, obecność EGFR na powierzchni guza nie stanowi czynnika prognostycznego dla leczenia przeciwciałami nakierowanymi na EGFR [18–20]. Jednocześnie trzeba pamiętać, iż ekspresja EGFR to warunek rejestracyjny stosowania zarówno panitumumabu, jak i cetuksymabu, ale w praktyce klinicznej w niektórych krajach, a także w licznych obecnie prowadzonych badaniach klinicznych nie prowadzi się oceny statusu EGFR przed rozpoczęciem leczenia. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyny braku ścisłego związku między ekspresją EGFR a odpowiedzią na leczenie nakierowane bezpośrednio na EGFR.

W farmakopei istnieje kilka leków nakierowanych na zahamowanie osi EGFR. W leczeniu raka jelita grubego poza wspomnianym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 (panitumumabem) zarejestrowany jest także cetuksymab — chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1. Na podstawie badań klinicznych wczesnych faz ustalono dawkę panitumumabu w monoterapii wynoszącą 6 mg na kg masy ciała (mc.), podawane co 2 tygodnie [21], co odróżnia ten lek od cetuksymabu, w przypadku którego konieczne jest podawanie co tydzień, pierwszą dawką wysycającą — 400 mg/m² powierzchni ciała (pc.), zamienianą w kolejnych tygodniach na dawkę 250 mg/m² pc. [22]. Ponadto zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi w przypadku przerwania leczenia cetuksymabem konieczne jest ponowne podanie dawki wysycającej. Różnice w rytmie podawania wynikają z odrębnego charakteru tych leków biotechnologicznych: panitumumab jest ludzkim przeciwciałem rekombinowanym, podczas gdy cetuksymab jest białkiem chimerycznym złożonym z komponenty ludzkiego białka oraz fragmentów charakterystycznych dla gryzoni. Obecność białka o sekwencji obcogatunkowej warunkuje krótszy okres półtrwania leku oraz zwiększa możliwość wystąpienia reakcji poinfuzyjnych, a co się z tym wiąże wymaga stosowania premedykacji przed każdym podaniem przeciwciała [23]. W przypadku podawania przeciwciał chimerycznych opisywano tworzenie przeciwciał przeciwko obcogatunkowemu komponentom białka-leku w tak zwanym mechanizmie HACA (*human anti-chimeric antibodies*). Powoduje on obwodowe usuwanie leku, przyczyniając się do odkładania się kompleksów przeciwciało-lek podobnie jak w przypadku choroby

posurowiczej oraz zmniejszając skuteczność leczenia przeciwciałami chimerycznymi [24]. Mimo że reakcja HACA nie występuje u wielu chorych leczonych cetuksymabem [23], obcogatunkowa komponenta cetuksymabu pociąga za sobą dalsze implikacje kliniczne. W piśmiennictwie można odnaleźć kilka niezależnych opisów grup pacjentów leczonych cetuksymabem, w przypadku których na skutek rozwinięcia nietolerancji (głównie ciężkie reakcje poinfuzyjne) konieczna była zmiana leczenia na terapię panitumumabem [25–27].

Toksyczność panitumumabu

Warto podkreślić, że toksyczność panitumumabu jest w zasadzie podobna do obserwowanej w przypadku stosowania preparatów nakierowanych na EGFR i jest zbliżona do profilu toksyczności cetuksymabu.

Jak wspomniano wcześniej, ze względu na duże rozpowszechnienie EGFR na komórkach nabłonkowych aktywność panitumumabu nie jest ograniczona wyłącznie do guza nowotworowego. Korzystnie na profil toksyczności wpływa fakt, iż dla większości tkanek EGFR nie stanowi nieodzownego mechanizmu sygnałowego odpowiedzialnego za odtwarzanie puli komórkowej nabłonka. W odniesieniu do leczenia skojarzonego terapii celowanej z chemioterapią cytotoksyczną istotny jest fakt, iż zahamowanie osi EGFR nie wiąże się z toksycznością hematologiczną typową dla większości pozostałych leków stosowanych w raku jelita grubego. Do najczęstszych toksyczności przeciwciał nakierowanych na EGFR należą: toksyczność skórna, toksyczność słuzówkowa i hipomagnezemia [28].

Toksyczność skórna po leczeniu anty-EGFR występuje u większości pacjentów; w części badań stwierdzano ją nawet u około 89% chorych poddanych leczeniu, przy czym u około 12% osób występowała toksyczność w 3. lub wyższym stopniu według klasyfikacji *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC). Zmiany skórne pojawiające się w przebiegu leczenia anty-EGFR mają charakter wysypki trądzikopodobnej (reakcji grudkowo-krostkowej), zmian okołopaznokciowych, rumienia, świądu, suchości, zmian charakteru owłosienia czy teleangiektazji [29]. Występowanie tak nietypowego obrazu klinicznego wymagało nie tylko nowego sposobu podejścia do takiej toksyczności, ale także zaproponowania wprowadzenia odmiennego sposobu oceny stopnia toksyczności skórnej [30].

Złożoność problematyki leczenia toksyczności skórnej po lekach anty-EGFR wykracza poza ramy niniejszego opracowania. Warto podkreślić, iż wysoki odsetek występowania toksyczności istotnie wpływającej na jakość życia zachęcił do przeprowadzenia badania prospektywnego oceniającego możliwość zmniejszenia występowania toksyczności skórnej w stopniu 2. lub

wyższym, a tym samym brak konieczności odraczania kolejnych kursów leczenia. W prospektywnym badaniu STEPP, prowadzonym z udziałem pacjentów leczonych panitumumabem, wykazano przewagę terapii profilaktycznej nad leczeniem reaktywnym. Postępowanie o udowodnionym działaniu obejmuje doustną profilaktykę doksycykliną, nawilżanie skóry, miejscowe stosowanie kortykosteroidów oraz zmniejszenie ekspozycji na UV [31]; tym samym leczenie profilaktyczne można uznać za standard postępowania [32]. Warto podkreślić, że w badaniu STEPP zakładano dawkowanie 100 mg doksycykliny co 12 godzin. W prowadzonym w Klinice Nowotworów Układu Pokarmowego Centrum Onkologii prospektywnym badaniu jednoramiennym oceniającym skuteczność leczenia profilaktycznego mniejszą dawką doksycykliny (100 mg raz na dobę) u pacjentów poddanych leczeniu anti-EGFR (panitumumab i cetuksymab w monoterapii i w połączeniu z chemioterapią) dotychczas nie zaobserwowano toksyczności skórnej 3. stopnia. Pełne wyniki skuteczności takiego leczenia zostaną podsumowane w 2011 roku (Agnieszka Byszek, Zbigniew I. Nowecki, Lucjan S. Wyrwicz — nieopublikowane dane).

Przez dłuższy czas mechanizm powstawania hipomagnezemu w przebiegu leczenia anti-EGFR nie był jasny [33]. Jak wykazali Groenestege i wsp., mechanizmem wywołującym hipomagnezemię jest nieprawidłowa aktywacja kanału dla jonów magnezu (TRPM6, *transient receptor potential ion channel associated with hypomagnesemia with secondary hypocalcemia*) [34]. Według zaleceń rejestracyjnych toksyczność ta nie wymaga szczególnego postępowania poza regularną kontrolą stężenia magnezu w surowicy krwi i ewentualnym leczeniem substytucyjnym w przypadku wystąpienia niedoboru. Jak wskazuje praktyka kliniczna z pojedynczego ośrodka, hipomagnezemia wywołana leczeniem anti-EGFR u części pacjentów może wiązać się z koniecznością zastosowania suplementacji dożylną siarczanem magnezu 3 razy w tygodniu [35]. Toksyczność ta związana ze zwiększoną utratą magnezu ma charakter przemijający i ulega normalizacji po około 2 miesiącach od zaprzestania leczenia [35].

Toksyczność śluzówkowa zazwyczaj nie ma charakteru ciężkiego i przebiega pod postacią biegunek (w badaniu rejestracyjnym obserwowanych w 1. i 2. stopniu u 21% chorych) czy zapalenia śluzówek jamy ustnej (we wszystkich stopniach ciężkości stwierdzanych łącznie u 7% chorych). Zaburzenia te zwykle ustępują w ciągu kilku dni od zaprzestania stosowania leczenia anti-EGFR.

Zastosowanie kliniczne panitumumabu

Według wskazań rejestracyjnych panitumumab obecnie dopuszczono do stosowania w przerzuto-

wym raku jelita grubego po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem oksaliplatyny, irynotekanu i fluoropirymidyny [36]. Tym samym zaleca się podawanie go w minimum trzeciej linii leczenia, ewentualnie w drugiej linii w przypadku stosowania oksaliplatyny w terapii uzupełniającej [1].

Kolejnym warunkiem rejestracyjnym jest ocena biomarkerów odpowiedzi na panitumumab, czyli brak mutacji w *KRAS* (w praktyce przyjęto wyłącznie ocenę miejsc najczęstszych mutacji, czyli kodonów 12. i 13. [8]) oraz ekspresja błonowa EGFR w barwieniu immunohistochemicznym. Warto nadmienić, iż w odniesieniu do ekspresji EGFR brakuje jednoznacznych wytycznych, jaki stopień ekspresji uznaje się za wystarczający do wdrożenia leczenia i w praktyce klinicznej za punkt odcięcia przyjęto obecność odczynu błonowego w minimum 1% komórek nowotworowych.

Pierwotne badanie rejestracyjne panitumumabu [37] zakładało zastosowanie go u chorych, u których chemioterapia cytotoksyczna (minimum trzecia linia leczenia, po zastosowaniu oksaliplatyny, irynotekanu i fluoropirymidyn) była nieskuteczna. W badaniu tym chorych losowo przydzielano do grupy, w której podawano panitumumab w monoterapii (6 mg/kg mc. co 2 tygodnie) z leczeniem wspomagającym (n = 231); w grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie wspomagające (n = 232). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*); drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), odpowiedź obiektywna (RR, *relative response*) oraz toksyczność leczenia. Odpowiedź na leczenie oceniano co 8 tygodni. W badaniu wykazano istotne wydłużenie czasu do progresji choroby [$p < 0,0001$; współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,54, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,44–0,66] na korzyść grupy leczonej eksperymentalnie (mediana PFS — 8 tygodni; 95% CI: 7,9–8,4) względem ramienia kontrolnego (mediana PFS — 7,3 tygodnia; 95% CI: 7,1–7,7). Średni czas do progresji choroby wynosił 13,8 tygodnia w grupie leczonej panitumumabem vs. 8,5 tygodnia w grupie kontrolnej; przy różnicy pod względem stopnia odpowiedzi obiektywnej wynoszącej 10% w grupie chorych stosujących panitumumab i 0% w grupie stosującej wyłącznie terapię wspomagającą ($p < 0,0001$). Na ocenę niniejszego badania wpływa istotny fakt, że założono w nim możliwość przejścia pacjenta z grupy kontrolnej do grupy leczonej eksperymentalnie (*cross-over*) w przypadku wystąpienia progresji choroby. Ostatecznie w trakcie badania *cross-over* zastosowano u 76% chorych pierwotnie przydzielonych do grupy terapii wspomagającej. Tym samym najpewniej w wyniku krzyżowania grup chorych w badaniu nie zaobserwowano wydłużenia przeżycia całkowitego w poszczególnych grupach chorych (HR: 1,0; 95% CI: 0,82–1,22). W niezależnej ocenie wyników

przeprowadzonej przez Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) określono, iż uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność panitumumabu, a obserwowany stopień odpowiedzi jest zbliżony do innych aktywnych substancji stosowanych w tej linii leczenia [38].

Wyniki badania rejestracyjnego potwierdzono w otwartym, jednoramiennym badaniu obserwacyjnym z panitumumabem stosowanym w monoterapii u chorych po niepowodzeniu chemioterapii [39]. W tym badaniu obejmującym 176 pacjentów pierwszorzędownym punktem końcowym były bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. Podobnie jak w badaniu rejestracyjnym chory dobrze tolerowali leczenie. Opisano trzy epizody powikłań w 4. stopniu (2% pacjentów) oraz nie odnotowano reakcji poinfuzyjnych po zastosowaniu leku. Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 1 chorego (0,6%), odpowiedź częściową u 19 chorych (11%), a stabilizację choroby u kolejnych 58 chorych (33%). Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 9,4 tygodnia (95% CI: 8,0–13,4), a mediana czasu całkowitego przeżycia — 6,3 miesiąca (95% CI: 5,1–6,8 miesiąca). Mimo że nie należy dokonywać porównania wyników leczenia pomiędzy poszczególnymi badaniami, trzeba jednak odnotować, iż rezultaty uzyskane w trzeciej linii leczenia dla obserwowanych wyznaczników odpowiedzi obiektywnej oraz PFS są bardzo zbliżone do uzyskiwanych w wyniku stosowania chemioterapii irynotekaniem w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu oksaliplatiną (np. grupa kontrolna badania AMGEN 20050181 [40]), co pozwala na określenie leczenia anty-EGFR w tej grupie chorych jako terapii umożliwiającej uzyskanie istotnej korzyści klinicznej.

W związku z wykazaniem na przełomie 2007 i 2008 roku wpływu obecności mutacji w *KRAS* na wyniki leczenia [41, 42] przeprowadzono dodatkowe analizy rezultatów terapii w zależności od stanu *KRAS*. W ponownej analizie materiału z badania rejestracyjnego ustalono status *KRAS* u 92% chorych (427 spośród 463 chorych; 208 pacjentów z grupy eksperymentalnej, 219 pacjentów z grupy kontrolnej), stwierdzając obecność mutacji u 43% osób [43]. Warto podkreślić, że wpływ panitumumabu na PFS był istotnie większy ($p < 0,0001$) w grupie bez mutacji w *KRAS* (HR: 0,45; 95% CI: 0,34–0,59) niż w grupie z mutacją (HR: 0,99; 95% CI: 0,73–1,36). Mediana PFS w pierwszej z grup wynosiła 12,3 tygodnia vs. 7,3 tygodnia w grupie z mutacją w *KRAS*, a odpowiedź obiektywną stwierdzano odpowiednio w 17% (*KRAS* typ dziki) i 0% (mutacja *KRAS*). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 7,9 tygodnia (zakres 7,0–15,6 tygodnia), a medianę długości odpowiedzi określono na 19,7 tygodnia (zakres 7,9–88,7 tygodnia). Zaobserwowano także wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w grupie bez mutacji *KRAS* (HR: 0,67; 95% CI: 0,55–0,82; analiza

obu grup uwzględniająca chorych z grupy kontrolnej przeniesionych do grupy leczonych eksperymentalnie po progresji choroby).

Wnioski z prospektywnych badań klinicznych połączenia panitumumabu z chemioterapią

Dodatkowych danych na temat perspektyw zastosowania dostarczają badania trzeciej i drugiej fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panitumumabu w połączeniu z chemioterapią w pierwszej i drugiej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego.

W odniesieniu do pierwszej linii leczenia w opublikowanym dotychczas w formie doniesień zjazdowych [44, 45] badaniu PRIME (AMGEN 20050203) analizowano połączenie chemioterapii z zastosowaniem oksaliplatiną (FOLFOX4) z panitumumabem (6 mg/kg mc.) w porównaniu z wyłącznie chemioterapią. Celem badania była ocena wpływu dodania panitumumabu na czas wolny od progresji choroby (PFS) w zależności od statusu *KRAS*. Należy wspomnieć, że w analizowanej grupie obejmującej 1183 pacjentów ocenę statusu *KRAS* przeprowadzono u 93% chorych. Wykazano, że w grupie bez mutacji w *KRAS* PFS był istotnie dłuższy: 9,6 miesiąca w grupie chorych leczonych eksperymentalnie vs. 8 miesięcy w grupie kontrolnej ($p = 0,02$; HR: 0,80; 95% CI: 0,66–0,97). Jednocześnie mimo niemal 4 miesięcy różnicy w zakresie mediany różnice pod względem czasu przeżycia całkowitego były nieistotne statystycznie (OS odpowiednio 23,9 i 19,7 miesiąca; $p = 0,07$; HR: 0,83; 95% CI: 0,67–1,02), co może wynikać także z możliwości leczenia anty-EGFR w kolejnych liniach terapii pacjentów w grupie kontrolnej (dokładnych danych na ten temat nie upubliczniono).

W przypadku chorych z mutacją w obrębie *KRAS* opisywano istotne skrócenie PFS w grupie leczonej eksperymentalnie (mediana PFS 7,3 miesiąca dla grupy stosującej panitumumab z chemioterapią oraz 8,8 miesiąca dla grupy kontrolnej; $p = 0,02$; HR: 1,29; 95% CI: 1,04–1,62). Skrócenie PFS wiązało się ze skróceniem OS, wartości te nie były istotne statystycznie (15,5 vs. 19,3 miesiąca; $p = 0,07$; HR: 1,24; 95% CI: 0,98–1,57). Mechanizm powodujący, że połączenie panitumumabu z chemioterapią FOLFOX4 u pacjentów z mutacją w obrębie *KRAS* jest nie tylko nieskuteczne, ale powoduje skrócenie czasu do progresji choroby, pozostaje nieznany. Warto nadmienić, iż analogicznej obserwacji dokonano wcześniej w badaniu porównującym cetuksymab w połączeniu z chemioterapią FOLFOX4 w pierwszej linii leczenia (badanie OPUS; w podgrupie z mutacją w *KRAS* zaobserwowano krótszy

PFS u osób leczonych eksperymentalnie w porównaniu z grupą kontrolną [46]).

W analizie toksyczności wykazano dobrą tolerancję leczenia panitumumabem. Obserwowano typową dla terapii anty-EGFR toksyczność skórą występującą w 3. lub 4. stopniu u około 34% oraz wyższy odsetek hipomagnezemii, a odsetek reakcji poinfuzyjnych po zastosowaniu tego leku wynosił mniej niż 1% (2 chorych z toksycznością 3. stopnia na 539 chorych leczonych panitumumabem).

W badaniu 20050181 oceniano skuteczność panitumumabu (6 mg/kg mc.) w zestawieniu ze schematem FOLFIRI względem wyłącznie FOLFIRI w drugiej linii leczenia [40, 47]. W badaniu z randomizacją 1:1 oceniano niezależnie PFS i OS, w stratyfikacji w zależności od statusu *KRAS*. W kryteriach włączenia założono progresję choroby występującą w czasie krótszym niż 6 miesięcy od wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidyny oraz uprzednie niestosowanie irynotekanu. Status *KRAS* oceniono u 91% chorych, uwzględniano 7 najczęstszych mutacji w obrębie kodonów 12. i 13. *KRAS*. U pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji w *KRAS*, zaobserwowano istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej eksperymentalnie — mediana PFS 5,9 miesiąca (95% CI: 5,5–6,7) względem 3,9 miesiąca w grupie kontrolnej (95% CI: 3,7–5,3) i była to różnica znamienna (HR: 0,73; 95% CI: 0,59–0,90; $p = 0,004$). W zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w tej grupie chorych nie wykazano istotności (14,5 vs. 12,5 miesiąca; HR: 0,85; 95% CI: 0,70–1,04; $p = 0,12$). Za skutecznością badanego leczenia przemawia także znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi obiektywnych w grupie chorych bez mutacji w *KRAS* (drugorzędowy punkt końcowy; 35% w grupie leczonej eksperymentalnie vs. 10% u chorych leczonych schematem FOLFIRI; $p < 0,001$). W odróżnieniu od badania PRIME w omawianym badaniu nie stwierdzono skrócenia PFS w grupie leczonej eksperymentalnie u pacjentów z mutacją *KRAS*.

Istotnym zagadnieniem ocenianym w badaniu 20050181 jest toksyczność leczenia. Zgodnie z oczekiwaniami podstawową różnicą w profilu toksyczności jest występowanie toksyczności skórnej (u 37% chorych z grupy bez mutacji w *KRAS* w grupie leczonej eksperymentalnie odnotowano toksyczność skórą minimum 3. stopnia) oraz wyższy odsetek pacjentów z biegunkami 3.–4. stopnia (14% w grupie eksperymentalnej, 10% w grupie kontrolnej). Reasumując, w badaniu tym bezspornie potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo połączenia panitumumabu z chemioterapią w programie FOLFIRI, a także prospektywnie zweryfikowano rolę *KRAS* jako czynnika predykcyjnego. Ze szczegółową analizą wyników tego badania, a także badania PRIME, należy jednak poczekać do ostatecznych publikacji wyników.

Wybrane doniesienia z konferencji ASCO 2010 i WCGI 2010 dotyczące zastosowania leczenia skierowanego na EGFR

Toksyczność skórna

W opublikowanym jako doniesienie zjazdowe na konferencji ASCO 2010 przeglądzie systematycznym i metaanalizie toksyczności skórnej po leczeniu panitumumabem podsumowano wyniki toksyczności pochodzące z 11 badań II i III fazy, dotyczące zarówno monoterapii, jak i leczenia skojarzonego (łącznie analizą objęto 2503 pacjentów) [48]. Wysypkę skórą niezależnie od stopnia nasilenia stwierdzano u 80,3% chorych, przy czym toksyczność tę w stopniu ciężkim (minimum 3. stopień) stwierdzano u 8,6% chorych. Dodatkowo określono, iż leczenie panitumumabem z chemioterapią wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki w minimum stopniu 3. w porównaniu z monoterapią (RR = 2,51, 95% CI: 1,75–3,60, $p < 0,001$).

Molekularne i kliniczne czynniki predykcyjne

W uzupełnionej analizie prezentowanej na konferencji ASCO 2010 wykazano, iż ekspresja EGFR nie wpływa istotnie zarówno na czas wolny od progresji choroby, jak i przeżycie całkowite chorych leczonych panitumumabem [49]. Analogicznie jak w przypadku badania PRIME także w dodatkowej analizie wyników badania 20050181 nie zaobserwowano wpływu statusu ekspresji błonowej EGFR ocenianego w barwieniach immunohistochemicznych na wyniki leczenia [50].

Natomiast w odróżnieniu od statusu EGFR istotnym klinicznym czynnikiem prognostycznym wydaje się być występowanie indukowanej leczeniem toksyczności skórnej. W nieplanowanej pierwotnie w ramach badania PRIME analizie skuteczności leczenia w podgrupach według nasilenia występowania toksyczności skórnej [51] ustalono, iż w grupie pacjentów bez mutacji w *KRAS* zarówno czas wolny od progresji choroby (10,8 vs. 6,0 miesięcy; HR: 0,63; 95% CI: 0,42–0,93; $p = 0,019$), jak i zwłaszcza przeżycie całkowite (28,3 vs. 11,5 miesiąca; HR: 0,47; 95% CI: 0,32–0,71; $p = 0,0002$) istotnie się różnią pomiędzy grupą chorych, u których stwierdzano toksyczność w 2.–4. stopniu, i grupą z toksycznością w 1. stopniu, na korzyść chorych, u których stopień toksyczności skórnej jest wyższy. Ponadto znamiennej statystycznie zależność zaobserwowano także w odniesieniu do pacjentów z mutacją w *KRAS*, którzy z założenia nie odnoszą korzyści z dołączenia panitumumabu, co wymaga dalszych badań translacyjnych na temat zależności pomiędzy toksycznością skórą a skutecznością leczenia anty-EGFR.

W pełni zgodne obserwacje poczyniono także w odniesieniu do badania 20050181 (FOLFIRI ± panitumumab w drugiej linii leczenia) [52]. U pacjentów bez mutacji w obrębie *KRAS* mediana PFS wynosiła 7,4 miesiąca (toksyczność skórna minimum 2. stopnia) vs. 5,2 miesiąca w przypadku toksyczności 1. stopnia (HR: 0,67; 95% CI: 0,49–0,90, $p = 0,009$). Podobnie mediana czasu przeżycia całkowitego różniła się na korzyść grupy chorych, u których stopień toksyczności skórnej był wyższy (16,5 vs. 10,3 miesiąca; HR: 0,46; 95% CI: 0,33–0,65; $p < 0,0001$). Analogicznie jak w badaniu PRIME także i tu opisano wpływ stopnia toksyczności skórnej na obiektywne wyniki leczenia w grupie chorych z mutacją w *KRAS*.

Połączenie panitumumabu z chemioterapią — badania kliniczne II fazy

Uznając, iż *KRAS* jako biomarker może określać grupę chorych, którzy nie odniosą korzyści z leczenia nakierowanego na EGFR, przeprowadzono jednoramienne badanie II fazy, ze stratyfikacją chorych na podstawie obecności mutacji w *KRAS*. W badaniu 20060314 [53, 54] stosowano połączenie schematu FOLFIRI z panitumumabem (6 mg/kg mc.) w pierwszej linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego. Celem badania była ocena współczynnika odpowiedzi obiektywnej (pierwszorzędowy punkt końcowy), innych parametrów skuteczności (np. PFS) i bezpieczeństwa terapii (drugorzędowe punkty końcowe). Analizie *KRAS* poddano 94% pacjentów włączonych do badania. Wykazano, że u 41% z nich występuje zmutowany wariant genu. We wstępnej analizie wyników badania przedstawionej na konferencji ASCO 2010 odnotowano znaczną różnicę pod względem wskaźnika odpowiedzi obiektywnej (RR; 56,5% vs. 37,9%; wzrost względny o 49%) na korzyść pacjentów bez mutacji w *KRAS* (badanie II fazy, uzyskane wartości nie były istotne statystycznie; analiza w toku). Obserwowano wydłużenie PFS o 1,7 miesiąca (8,9 vs. 7,2 na korzyść grupy bez mutacji w *KRAS*; brak istotności statystycznej), ale należy oczekiwać pełniejszej oceny w kolejnych miesiącach. Podobnie jak w przypadku wymienionego badania terapia panitumumabem także w połączeniu z FOLFIRI w pierwszej linii leczenia paliatywnego jest dobrze tolerowana.

W kolejnym, wielośrodkowym jednoramiennym badaniu II fazy oceniano połączenie irynotekanu z panitumumabem stosowanym co 3 tygodnie u pacjentów bez mutacji w *KRAS* [55]. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR = 22,6%; 95% CI: 12,3–36,2), jednym z punktów drugorzędowych — PFS (5,5 miesiąca, 95% CI: 4,2–8,0). Zwraca uwagę profil obserwowanej toksyczności: aż u 35,8% pacjentów stwierdzono biegunki w 3.–4. stopniu nasilenia, co najpewniej wynika z nakładającego się

spektrum toksyczności leków stosowanych w badaniu oraz dużych dawek jednorazowych podawanych leków (irynotekan — 350 mg/m²pc., panitumumab — 9 mg/kg mc. co 21 dni).

Badanie COIN

Na zakończenie warto omówić wyniki jednego z badań z zastosowaniem cetuksymabu, które podało w wątpliwość skuteczność anty-EGFR w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia. Niejasne jest, dlaczego w badaniu COIN nie wykazano skuteczności dodania cetuksymabu do chemioterapii z zastosowaniem oksaliplatiną w pierwszej linii leczenia (brak wydłużenia OS oraz PFS względem grupy kontrolnej) [56]. Pomimo złożoności konstrukcji badania spodziewano się, iż wykaże ono istotne wydłużenie PFS, analogicznie do wspomnianego już badania OPUS [46]. Jak się wydaje negatywny wynik badania nie zależy bezpośrednio od braku skuteczności dołączenia cetuksymabu, ale raczej jego przyczyn należy upatrywać w niejasnym wpływie wyboru rodzaju chemioterapii o równoważnej w innych sytuacjach klinicznych skuteczności (FOLFOX4 i XELOX; programy równoważne w leczeniu uzupełniającym w stopniu III i pierwszej linii leczenia w stopniu IV [1]). Nieplanowana analiza podgrup sugeruje, iż połączenie kapecytabiny z oksaliplatiną (XELOX) przy jednoczesnym leczeniu anty-EGFR nie jest równie skuteczne jak terapia leukoworyną z przedłużonymi wlewami 5-fluorouracylu stosowane w ramach schematu FOLFOX4. Ze względu na nieplanowany charakter wspomnianej analizy, interpretując badanie COIN, trudno jest wysunąć jednoznaczne wnioski. Możliwą interpretacją tej obserwacji jest fakt, iż nie należy rozszerzająco traktować badań równoważności kapecytabiny z oksaliplatiną w przypadku łączenia tego leczenia z terapią anty-EGFR. Inną możliwą przyczyną tej obserwacji jest istnienie nakładającej się toksyczności mogącej limitować intensywność stosowanego leczenia (wyższy odsetek biegunek w przypadku chemioterapii XELOX względem FOLFOX4) [57]. Ostatecznie ze względu na dowolność w wyborze stosowanych fluoropirymidyn w badaniu COIN tylko 1/3 chorych poddano leczeniu obejmującemu FOLFOX4 z cetuksymabem, tym samym badanie w tym zakresie było zdecydowanie zbyt mało liczne, aby wykazać zakładany punkt końcowy. Ostatecznie wydaje się, iż wynikowy badanie COIN nie można traktować „rozszerzająco” jako rezultat umniejszający efekt grupy leków o działaniu anty-EGFR. Dodatkowo w kontekście zastosowania klinicznego panitumumabu warto nadmienić, iż połączenie tego leku z chemioterapią z wykorzystaniem kapecytabiny nie było testowane w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Podsumowanie

Reasumując, wprowadzenie do leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego leczenia nakierowanego na EGFR pociągnęło za sobą istotne implikacje kliniczne z kilku powodów. Zastosowanie panitumumabu w monoterapii w trzeciej linii leczenia [58], przy podawaniu leku co 2 tygodnie i relatywnie małej toksyczności, jest wartościową opcją terapeutyczną, powiązaną z możliwością uzyskania obiektywnej odpowiedzi klinicznej u 17% chorych po uprzednim niepowodzeniu chemioterapii (dotyczy podgrupy pacjentów po preselekcji względem statusu *KRAS*) [43].

Obecność biomarkera pozwalającego znacznie zmniejszyć grupę pacjentów, którzy nie odniosą korzyści z leczenia anty-EGFR, na trwale zmieniła postępowanie w chemioterapii raka jelita grubego. Uwzględniając, iż oznaczenie mutacji w *KRAS* charakteryzuje się dużą powtarzalnością i zgodnością oznaczeń [59], przy relatywnie niskim koszcie i łatwości przeprowadzenia badania, należy dążyć do wdrożenia powszechnego oznaczania statusu mutacji *KRAS* i ekspresji EGFR już na początku leczenia, aby optymalnie prowadzić leczenie przerzutowego raka jelita grubego [1]. W tym zakresie warto podkreślić, iż choć w Polsce prowadzenie oznaczeń *KRAS* nie należy do rutynowej diagnostyki patomorfologicznej, to obecnie sprawnie funkcjonuje sieć pracowni diagnostycznych prowadzących badanie statusu *KRAS*, w których wyniki oznaczeń mutacji somatycznych w obrębie *KRAS* odpowiednio zwalidowano (m.in. 3 zakłady Centrum Onkologii w Warszawie i Gliwicach, Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Katedra Patomorfologii *Collegium Medicum* w Krakowie, Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego) [8].

Niewątpliwie w kontekście wyników badania PRIME i możliwej rejestracji panitumumabu w pierwszej linii leczenia u chorych wymagających intensywnej terapii w pierwszej linii (leczenie z intencją uresekcjonowania, chorzy ze znacznymi objawami wynikającymi z rozległości choroby) konieczne jest zaangażowanie instytucjonalne w celu terminowego przeprowadzenia oceny *KRAS* i EGFR już na tym etapie leczenia (patomorfolog, biolog molekularny, diagnosta laboratoryjny). Dodatkowo, w związku z wynikami badań sugerującymi, iż obecność mutacji w *KRAS* i *BRAF* jest nie tylko czynnikiem predykcyjnym dla leczenia anty-EGFR, ale także może mieć znaczenie rokownicze, należy oczekiwać dalszego umocnienia roli badań molekularnych w opiece nad chorymi z przerzutowym rakiem jelita grubego. Ostatecznie wraz ze wzrostem dostępności do leczenia anty-EGFR od wczesnych linii terapii w najbliższym czasie w przypadku większości chorych z rakiem jelita grubego będzie możliwe uży-

wanie choć częściowych informacji na temat statusu molekularnego tej choroby i wiedza ta będzie miała zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Pomimo zachęcających wyników badania 20050181 rola leczenia anty-EGFR w drugiej linii jest niejasna. W praktyce klinicznej należy się spodziewać, iż kryterium kwalifikacji do leczenia anty-EGFR w drugiej linii będzie definiować raczej niepowodzenie leczenia z zastosowaniem oksaliplatin w pierwszej linii, na przykład w takich sytuacjach klinicznych, jak:

- niepowodzenie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem oksaliplatin (FOLFOX4/XELOX, FLOX), czyli pojawienie się zmian wtórnych w trakcie lub bezpośrednio po leczeniu uzupełniającym, wymagające pierwotnego leczenia aktywnego, co *de facto* odpowiada pierwszej linii leczenia paliatywnego;
- niepowodzenie chemioterapii z zastosowaniem oksaliplatin, której celem było uresekcjonowanie granicznie resekcyjnych przerzutów w wątrobie (jako leczenie po FOLFOX4/XELOX ewentualnie poszerzony o bewacyzumab);
- brak oznaczenia *KRAS* w momencie kwalifikacji do pierwszej linii aktywnego leczenia paliatywnego (wówczas leczeniem aktywnym pierwszej linii jest FOLFOX4/XELOX ± bewacyzumab).

Warto dodać, iż w sytuacjach klinicznych objętych prospektywnymi badaniami klinicznymi panitumumab prezentuje podobną charakterystykę obiektywnych punktów końcowych do cetuksymabu w analogicznych badaniach (czas wolny od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego, odsetki odpowiedzi obiektywnych). Mimo że porównywanie grup eksperymentalnych różnych badań klinicznych jest działaniem nieuprawnionym, to analogie pomiędzy badaniami PRIME i OPUS (FOLFOX4 ± anty-EGFR w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego) czy odsetki odpowiedzi obiektywnych w badaniach AMGEN 20060314 i badaniu CRYSTAL (FOLFIRI ± anty-EGFR w pierwszej linii leczenia), są bardzo zbliżone. Całościowo przy podobnej tolerancji leczenia należy upatrywać podobnego zastosowania klinicznego jak obecnie opisywana rola cetuksymabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Jednak ostateczne miejsce panitumumabu w leczeniu mCRC wynikać będzie ściśle z zakresu przyszłej rejestracji tego leku w terapii tego schorzenia.

Uzupełnienie

Po przekazaniu manuskryptu niniejszego opracowania do druku zostały opublikowane w formie artykułów ostateczne wyniki badania PRIME (AMGEN 20050203) [60] i badania AMGEN 20050181 [61].

Piśmiennictwo

- Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A.; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v93–v97.
- Price T.J., Tebbutt N.C., Karapetis C.S. i wsp. Current Opinion on Optimal Treatment Choices in First-line Therapy for Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Report From the Adelaide Colorectal Tumour Group Meeting; Stockholm, Sweden; September 2008. *Clin. Colorectal Cancer* 2010; 9: 8–14.
- Gallagher D.J., Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology* 2010; 78: 237–248.
- Tol J., Dijkstra J.R., Klomp M. i wsp. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 1997–2009.
- Sartore-Bianchi A., Bencardino K., Di Nicolantonio F. i wsp. Integrated molecular dissection of the epidermal growth factor receptor (EGFR) oncogenic pathway to predict response to EGFR-targeted monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. *Target Oncol.* 2010; 5: 19–28.
- Lièvre A., Blons H., Laurent-Puig P. Oncogenic mutations as predictive factors in colorectal cancer. *Oncogene* 2010; 29: 3033–3043.
- Fakhri M.M. KRAS mutation screening in colorectal cancer: From paper to practice. *Clin. Col. Cancer* 2010; 9: 22–30.
- Tysarowski A., Fabisiowicz A., Kolasa I. i wsp. Walidacja wybranych technik molekularnych oznaczania mutacji w kodonie 12 i 13 genu *K-RAS* przeprowadzona w pięciu ośrodkach badawczo-naukowych Polski. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 4: 232–244.
- De Roock W., Claes B., Bernasconi D. i wsp. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 753–762.
- Irahara N., Baba Y., Noshio K. i wsp. NRAS mutations are rare in colorectal cancer. *Diagn. Mol. Pathol.* 2010; 19: 157–163.
- Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. i wsp. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5705–5712.
- Richman S.D., Seymour M.T., Chambers P. i wsp. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5931–5937.
- Fariña-Sarasqueta A., van Lijnschoten G., Moerland E. i wsp. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann. Oncol.* 2010; 12: 2396–2402.
- Bardelli A., Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1254–1261.
- Bouchahda M., Karaboué A., Saffroy R. i wsp. Acquired KRAS mutations during progression of colorectal cancer metastases: possible implications for therapy and prognosis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010; 66: 605–609.
- Morgillo F., Bareschino M.A., Bianco R., Tortora G., Ciardiello F. Primary and acquired resistance to anti-EGFR targeted drugs in cancer therapy. *Differentiation* 2007; 75: 788–799.
- Kaulfuss S., Burfeind P., Gaedcke J., Scharf J.G. Dual silencing of insulin-like growth factor-I receptor and epidermal growth factor receptor in colorectal cancer cells is associated with decreased proliferation and enhanced apoptosis. *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8: 821–833.
- Qiu L.X., Mao C., Zhang J. i wsp. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis of 22 studies. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 2781–2787.
- Shankaran V., Obel J., Benson A.B. 3rd. Predicting response to EGFR inhibitors in metastatic colorectal cancer: current practice and future directions. *Oncologist* 2010; 15: 157–167.
- Hecht J.R., Mitchell E., Neubauer M.A. i wsp. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 2205–2213.
- Stephenson J.J., Gregory C., Burris H. i wsp. An open-label clinical trial evaluating safety and pharmacokinetics of two dosing schedules of panitumumab in patients with solid tumors. *Clin. Col. Cancer.* 2009; 8: 29–37.
- Fracasso P.M., Burris H. 3rd, Arquette M.A. i wsp. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 986–993.
- Chung C.H. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008; 13: 725–732.
- Afif W., Loftus E.V. Jr, Faubion W.A. i wsp. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1133–1139.
- Power D.G., Shah M.A., Asmis T.R., Garcia J.J., Kemeny N.E. Safety and efficacy of panitumumab following cetuximab: retrospective review of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Invest New Drugs* 2010; 28: 353–360.
- Nielsen D.L., Pfeiffer P., Jensen B.V. Six cases of treatment with panitumumab in patients with severe hypersensitivity reactions to cetuximab. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 798.
- Cartwright T.H., Genter R. Successful administration of panitumumab alone after severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer. *Clin. Col. Cancer* 2008; 7: 202–203.
- Lenz H.J. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(5 suppl. 2): 5–13.
- Lacouture M.E., Melosky B.L. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Lett.* 2007; 12: 1–5.
- Lacouture M.E., Maitland M.L., Segal S. i wsp. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer.* 2010; 18: 509–522.
- Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B. i wsp. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEP), 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: 1351–1357.
- Hassel J.C., Kripp M., Al-Batran S., Hofheinz R.D. Treatment of epidermal growth factor receptor antagonist-induced skin rash: results of a survey among German oncologists. *Onkologie* 2010; 33: 94–98.
- Tejpar S., Piessevaux H., Claes K. i wsp. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 387–394.
- Groenestege W.M., Thébaud S., van der Wijst J. i wsp. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 2260–2267.
- Fakhri M. Anti-EGFR monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 366–367.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf (dostęp 30.08.2010).
- Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. i wsp. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1658–1664.
- Giusti R.M., Shastri K., Pilaro A.M. i wsp. U.S. Food and Drug Administration approval: panitumumab for epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal carcinoma with progression following fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 1296–1302.
- Van Cutsem E., Siena S., Humblet Y. i wsp. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 92–98.
- Peeters M., Price T., Hotko Y. i wsp. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: Patient reported outcomes (PRO). Prezentacja na ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; 22–24 stycznia, 2010; Orlando, Floryda, Stany Zjednoczone. Abstrakt 282.

41. Lièvre A., Bachet J.B., Boige V. i wsp. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 374–379.
42. De Roock W., Plesseaux H., De Schutter J. i wsp. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 508–515.
43. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. i wsp. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
44. Siena S., Cassidy J., Tabernero R.L. i wsp. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. Prezentacja na ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; 22–24 stycznia, 2010; Orlando, Floryda, Stany Zjednoczone. Abstrakt 283
45. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. i wsp. Randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. Prezentacja ustna na 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer; 30 czerwca–3 lipca 2010; Barcelona, Hiszpania. Poster O-0023.
46. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J.T. i wsp. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2008; 26: Abstrakt 4000.
47. Peeters M., Price T., Hotko Y. i wsp. Randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI compared to FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Secondary endpoint results. Prezentacja ustna na 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer; 30 czerwca–3 lipca 2010; Barcelona, Hiszpania. Poster O-0015.
48. Shaker A., Lacouture M.E., Wu S. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with panitumumab — a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): e14079.
49. Siena S., Tabernero J., Cunningham D. i wsp. 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. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): 3566.
50. Peeters M., Cervantes-Ruiperez A., Strickland A. i wsp. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI 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. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): 3565.
51. Douillard J., Cassidy J., Jassem J. i wsp. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): 3528.
52. Price T.J., Sobrero A.F., Wilson G. i wsp. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): 3529.
53. Hofheinz R., Mineur L., Greil R. i wsp. i 20060314 Study Group. Panitumumab (pmab) with FOLFIRI as first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Resections and curative surgery in a phase II single arm, multicenter study (20060314). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): Abstrakt 3545.
54. Hofheinz R., Koehne C.-H., Mineur L. i wsp. Panitumumab with FOLFIRI as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: resections and curative surgery in a phase II single-arm, multicenter study (20060314). Prezentacja ustna na ASCO; 4–8 czerwca 2010; Chicago, Stany Zjednoczone. Poster 3545.
55. Carrato A., Gomez A., Escudero M.P. i wsp. Panitumumab plus irinotecan, both given every 3 weeks (Q3W), as second-line treatment for irinotecan-naïve metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): e14025.
56. Adams R., Meade A., Wasan H., Griffiths G., Maughan T. Cetuximab therapy in first-line metastatic colorectal cancer and intermittent palliative chemotherapy: review of the COIN trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008; 8: 1237–1245.
57. Adams R.A., Meade A.M., Madi A. i wsp. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 251–258.
58. Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A.; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v93–v97.
59. Santini D., Loupakis F., Vincenzi B. i wsp. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist* 2008; 13: 1270–1275.
60. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. i wsp. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4697–705.
61. Peeters M., Price T.J., Cervantes A. i wsp. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4706–4713.