

Противоопухолевая эффективность панитумумаба – полностью гуманизованного моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста

Н.Н. СЕМЕНОВ

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

В настоящее время хорошо показано негативное значение для онкогенеза гиперэкспрессии на опухолевых клетках рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR, HER1, ErbB1). Гиперэкспрессия EGFR коррелирует с плохим прогнозом, быстрым ростом, дедифференцировкой опухолевых клеток путем блокирования апоптоза. Также гиперэкспрессия EGFR связана с усилением неоангиогенеза (1).

В клинической практике используются как пероральные ингибиторы тирозинкиназы EGFR (Гефитиниб и Эрлотиниб), показавшие свою активность при немелкоклеточном раке легкого и поджелудочной железы, так и моноклональные антитела к внеклеточному домену рецептора (Панитумумаб и Цетуксимаб).

Панитумумаб – уникальный в своем роде биотехнологический препарат, который представляет собой полностью гуманизованное моноклональное антитело к рецепто-

рам эпидермального фактора роста, относится к иммуноглобулинам G₂.

При проведении исследований I фазы (L. Weiner et al, 2008) (2) у 96 больных (41% – колоректальный рак, 22% – рак предстательной железы, 16% – рак почки, 15% – немелкоклеточный рак легкого, по 3% – рак поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, 1% – рак анального канала) оценены 3 дозовых режима панитумумаба: 2,5 мг/кг еженедельно, 6 мг/кг каждые 2 недели, 9 мг/кг каждые 3 недели. Максимально переносимая доза не была достигнута. При оценке эффективности через 8 недель установлено, что у больных колоректальным раком в 13% отмечен частичный эффект и у 23% – стабилизация. Основным побочным эффектом была дозозависимая сыпь. Не было зафиксировано образование антител к препарату и инфузионных реакций.

Также в 2009 году J.J. Stephenson et al. (3) были оценены у 86 больных 2 дозовых режима панитумумаба (6 мг/кг каждые 2 недели и 9 мг/кг

каждые 3 недели). Больным, получавшим 6 мг/кг, инфузии панитумумаба вводили 60 мин. или 60 мин. – первая инфузия, а последующие – 30 мин. Различий по частоте побочных эффектов и концентрации в сыворотке у больных, получавших различные дозы и время введения, установлено не было.

Не выявлено влияния на фармакокинетику панитумумаба пола, возраста, почечной и печеночной функции, интенсивности экспрессии EGFR на клетках опухоли.

При оценке всех результатов был рекомендован режим введения панитумумаба: 6 мг/кг каждые 2 недели в течение 60 мин. При дозе панитумумаба более 1000 мг время введения увеличивается до 90 мин. Премедикация не требуется.

С учетом того, что в исследованиях I фазы была показана активность панитумумаба у больных колоректальным раком, были продолжены исследования 2 и 3 фазы при этой нозологии.

J. Hecht et al. (4) оценили эффективность панитумумаба в монотерапии у 150 больных распространенным колоректальным раком, при прогрессировании после химиотерапии с использованием фторпиримидинов, Оксалиплатина и Иринотекана. При оценке эффективности отмечено, что у 4% был зафиксирован частичный эффект и у 32% – стабилизация болезни. Медиана времени до прогрессирования составила 2 месяца, у больных с частичным эффектом или стабилизацией – 6,1 мес. Медиана выживаемости 3,2 мес. и 18,2 мес. соответственно. Побочные эффекты

В 2009 году J.J. Stephenson et al. были оценены у 86 больных 2 дозовых режима панитумумаба (6 мг/кг каждые 2 недели и 9 мг/кг каждые 3 недели). Больным, получавшим 6 мг/кг, инфузии панитумумаба вводили 60 мин. или 60 мин. – первая инфузия, а последующие – 30 мин. Различий по частоте побочных эффектов и концентрации в сыворотке у больных, получавших различные дозы и время введения, установлено не было. Не выявлено влияния на фармакокинетику панитумумаба пола, возраста, почечной и печеночной функции, интенсивности экспрессии EGFR на клетках опухоли.

состояли в развитии кожной сыпи, диарее (III степень у 1 больного), 3 больных имели реакцию гиперчувствительности III степени.

В рандомизированное исследование, проведенное E. Van Cutsem et al. (5) (2007), было включено 463 больных с характеристиками, аналогичными предыдущему исследованию. Больные были рандомизированы на терапию панитумумабом 6 мг/кг, каждые 2 недели + BSC (best supportive care, лучшая поддерживающая терапия) или только на BSC. Больные, получавшие BSC, при прогрессировании могли далее получать панитумумаб.

При оценке эффективности было отмечено, что время до прогрессирования увеличивалось в 1,5 раза (с 8,5 недель до 13,8 недель соответственно), частичный эффект – у 10% против 0% соответственно. Контроль болезни (частичный эффект + стабилизация) составил 36%, медиана времени до прогрессирования у этих больных – 3,9 мес.

Медиана общей выживаемости не различалась, что объясняется проведением терапии панитумумабом после прогрессирования на BSC. Основными побочными эффектами являлись кожная сыпь, диарея и гипонатриемия (без клинических проявлений). Реакций гиперчувствительности III степени отмечено не было.

Полученные результаты послужили основанием для клинических рекомендаций в США и Европе по применению панитумумаба у больных распространенным колоректальным раком при неэффективности стандартной химиотерапии, включавшей фторпиримидины, Оксалиплатин и Иринотекан.

Далее J. Berlin et al. (6) оценили в рандомизированном исследовании эффективность панитумумаба в комбинации с химиотерапией Иринотекан/5-ФУ/ЛВ в I линии у 45 больных. Пациенты получали панитумумаб 2,5 мг/кг еженедельно + Иринотекан/5-ФУ/ЛВ в режиме IFL (5-ФУ болюс) или Иринотекан/5-ФУ/ЛВ в режиме FOLFIRI (длительные инфузии 5-ФУ).

При оценке эффективности оказалось, что режим применения

5-ФУ имел решающее значение. Несмотря на то, что различий в контроле болезни (полная, частичная ремиссии и стабилизация) не было отмечено (74% и 79%), медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости различались значительно: 5,6 мес. против 10,9 мес. и 17 мес. против 22,5 мес. соответственно. Равным образом и побочные эффекты, в основном диарея III-IV степени, значимо чаще сопровождали режим Панитумумаб + IFL – 58% против 25% на фоне панитумумаб + FOLFIRI.

Неожиданные результаты были получены J.R. Hecht et al. (7) при исследовании активности панитумумаба в I линии лечения распространенного колоректального рака у 812 больных. Пациенты получали химиотерапию с включением Оксалиплатина или Иринотекана в сочетании с Бевацизумабом с или без панитумумаба 6 мг/кг каждые 2 недели.

При оценке не было получено статистически значимых различий по времени до прогрессирования (10,0 мес. против 11,4 мес. соответственно). Медиана выживаемости была меньше в группе, получавшей панитумумаб (19,4 мес. против 24,5 мес. соответственно). Также в группе больных получавших панитумумаб (Оксалиплатин-содержащие режимы) значимо усиливалась кожная токсичность (36% против 1%), диарея (24% против 13%). Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном клиническом эффекте сочетания двух биологических препаратов, хотя исследования в этом направлении (сочетание двух-трех таргетных препаратов, действующих на различные молекулярные мишени при разных типах опухолей) продолжают (8).

Интересной является возможность продолжения терапии панитумумабом после развития реакции гиперчувствительности на цетуксимаб. M. W. Saif et al. опубликовали данные о 3 пациентах с гиперчувствительностью к цетуксимабу на фоне стандартной премедикации ингибиторами H1-рецепторов (9). Все больные получали далее панитумумаб без премедикации и без

развития побочных эффектов, связанных с аллергией.

Высокая эффективность панитумумаба у больных диссеминированным колоректальным раком заставляет более тщательно подходить к отбору больных для лечения, оправдывая термин «препарат таргетной терапии».

Самым ранним признаком эффективности препаратов с анти-EGFR активностью были наблюдения, что степень выраженности кожной сыпи прямо коррелирует с эффектом проводимой терапии.

Эти наблюдения оказались справедливыми и по отношению к терапии панитумумабом. J. Berlin et al. обобщили результаты 5 исследований, в которых принимало участие в общей сложности 727 больных распространенным колоректальным раком, резистентным к фторпиримидинам, Иринотекану и Оксалиплатину (10). В оценку включались только больные, получившие лечение в течение месяца (2 инфузии каждые 2 недели или 4 инфузии еженедельно) и более. При оценке взаимосвязи было показано, что результаты лечения (общий эффект, время до прогрессирования и выживаемость) у больных, имевших проявления кожной токсичности II-IV степени, были более благоприятными, чем у больных с минимальными проявлениями этого вида токсичности.

Тем не менее эти наблюдения не дают веских оснований для отбора больных.

В настоящее время наиболее предсказательным для эффекта считается наличие мутаций гена KRAS, что предопределяет резистентность к антителам к EGFR. R.J. Amado et al. в работе, опубликованной в апреле 2008 г., прямо утверждает о необходимости определения мутации этого гена перед назначением панитумумаба (11). При оценке статуса гена KRAS у больных, получавших панитумумаб или BSC (n = 427), мутация гена была определена у 43% больных. Полная и частичная ремиссии были отмечены у 17% больных без мутации гена против 0% у больных с мутированным геном.

Результаты терапии панитумума-



Таблица 1. Эффективность панитумумаба в зависимости от наличия мутаций гена KRAS у больных распространенным колоректальным раком, резистентным к фторпиримидинам, Оксалиплатину и Иринотекану

Автор	n (нативный/ мутированный KRAS)	Эффект		Время до прогрессирования		Общая выживаемость	
		нативный KRAS (%)	мутированный KRAS (%)	нативный KRAS (мес.)	мутированный KRAS (мес.)	нативный KRAS (мес.)	мутированный KRAS (мес.)
Hecht et al. ¹⁴	171 (94:77)	8 (9)	0 (0)	15,0	7,1	13,5	7,3
Freeman et al. ¹⁵	59 (38:21)	6 (16)	0 (0)	16,2	7,4	10,7	5,6
Amado et al. ¹¹	208 (124:84)	21 (17)	0 (0)	12,3	7,4	8,1	4,9

бом в зависимости от статуса гена KRAS представлены в таблице 1, и они также показывают высокую предсказательную способность этого маркера.

С целью повысить предсказательную способность KRAS F. Di Nicolantonio et al. (12) оценили взаимосвязь между статусом BRAF – серин-тионинная киназа, являющейся основным эффектором KRAS, и самим KRAS. Ретроспективно были оценены 113 образцов опухолей большого распространенным колоректальным раком, получавшим Панитумумаб или Цетуксимаб. Мутации KRAS были обнаружены у 30% больных, и эти пациенты имели резистентность к анти-EGFR терапии. Среди больных с немутированным KRAS мутации BRAF V600E были определены у 13,9% больных. Было отмечено, что больные с немутированным KRAS и с мутацией BRAF V600E не отвечали на терапию и имели значимо меньшее время до прогрессирования ($p = 0,011$) и

общую выживаемость ($p < 0,0001$). Таким образом, совместное определение мутаций KRAS и BRAF позволяет значительно повысить эффективность терапии панитумумабом у больных распространенным колоректальным раком.

Показано, что выраженность экспрессии рецепторов EGFR, определенной иммуногистохимически, не коррелировала с эффективностью анти-EGFR антител. A. Sartore-Bianchi et al. (13) при анализе количества копий гена EGFR методом FISH показала зависимость эффекта ингибиторов EGFR от числа копий.

В заключение можно сказать, что терапия панитумумабом у больных распространенным колоректальным раком эффективна при развитии резистентности к химиотерапии. Вероятнее всего, комбинация панитумумаба с химиотерапией (в особенности в Иринотекан-содержащих режимах) повысит эффективность лечения этой группы больных в I и II линиях.

Целесообразность применения панитумумаба при других типах опухолей (плоскоклеточный рак в области головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта) будет изучена в дальнейших клинических исследованиях.

Хотя до настоящего времени не существует строгих регулятивных указаний, требующих определения статуса гена KRAS перед началом терапии панитумумабом, мы считаем, что прогностическая роль KRAS убедительно доказана и что препарат следует применять только у больных с диким типом гена KRAS.

В связи с тем, что панитумумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом, побочные эффекты, связанные с аллергическими реакциями, для него не характерны и встречаются менее чем в 1% случаев, в связи с чем не требуется предварительная премедикация. 

Литература

- J. Mendelson et al. The EGFR receptor family as targets for cancer therapy. *Onogene*. 2000; 19 : 6550-6565.
- L. Weiner et al. Dose and Schedule Study of Panitumumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Malignancies. *Clinical Cancer Research* 14, 502. January 15, 2008.
- J.J. Stephenson et al. An open-label clinical trial evaluating safety and pharmacokinetics of two dosing schedules of panitumumab in patients with solid tumors. *Clin Colorectal Cancer*, January 1, 2009; 8 (1): 29-37.
- J. Hecht 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). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, № 18S (June 20 Supplement), 2006: 3547.
- E. Van Cutsem 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. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 25, № 13 (May 1), 2007; pp. 1658-1664.
- J Berlin et al. Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, March 1, 2007; 6 (6): 427-32.
- J.R. Hecht et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 27, № 5 (February 10), 2009; pp. 672-680.
- Tol J., Koopman M., Cats A. et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 563-72.
- Saif M.W. et al. Successful re-challenge with panitumumab in patients who developed hypersensitivity reactions to cetuximab: report of three cases and review of literature. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008.
- Berlin J. et al. Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) – summary results across clinical studies. *ASCO 2007 Annual Meeting Proceedings*, Abstract 4134.
- Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-1634.
- F. Di Nicolantonio et al. Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* Dec 2008; 26: 5705 – 5712.
- A. Sartore-Bianchi et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Copy Number and Clinical Outcome of Metastatic Colorectal Cancer Treated With Panitumumab. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 25, № 22 (August 1), 2007; pp. 3238-3245.
- Hecht J.R., Mitchell E.P., Baranda J. et al. Panitumumab (pmb) efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with low or undetectable levels of epidermal growth factor receptor (EGFR): Final efficacy and KRAS analyses. Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-28, 2008.
- Freeman D.J., Juan T., ReinerMet al. Association of K-ras mutational status and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab alone. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7: 184-190.