

PANITUMUMAB ALKALMAZÁSA AZ ÁTTÉTES VASTAG- ÉS VÉGBÉLRÁKOS BETEGEK KEZELÉSÉBEN

Pikó Béla

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza,
Megyei Onkológiai Központ, Gyula

Az áttétes vastag- és végbélrákban szenvedő betegek kezelésében a panitumumab a biológiai célpontokra ható készítmények új csoportját jelenti, mint teljesen humán monoklonális antitest, mely sem speciális előkezelést, sem telítő adagolást nem igényel. Az epidermális növekedési faktor receptorán keresztül hat, és a törzskönyvezés alapjául szolgáló klinikai vizsgálatban szereplő betegcsoport utólagos elemzése a K-ras biológiai hatásának meggyőző bizonyítékát szolgáltatja: vad típusban a medián progressziómentes túlélés 16 hét volt (a legjobb szupportív kezelés 8 hetével szemben). A K-ras mutációja esetén a panitumumab gyakorlatilag hatástalannak bizonyult, ugyanakkor a mellékhatások gyakoribbak és súlyosabbak voltak. Az alkalmazási előírásnak megfelelően a készítmény EGFR-pozitív és K-ras vad típusú áttétes colorectalis rákban adható, monoterápiaként, fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotecan-tartalmú kemoterápiás protokollok sikertelenségét követően. A mellékhatások az EGFR-gátlók alkalmazása során általában tapasztaltaknak megfelelőek: bőrtünetek (rash), tüdőinfiltrátum, hasmenés, vese-eredetű ioneltérések alakulhatnak ki. A panitumumab a korábbi, méltányossági eljárásban való hozzáférés után jelenleg a Homogén Betegségcsoportok körében elszámolva alkalmazható. Magyar Onkológia 53:135–142, 2009

Kulcsszavak: panitumumab, EGFR, K-ras, humán monoklonális antitest, citosztatikus kezelés utáni monoterápia

In the molecular target treatment strategy of metastatic colorectal cancer patients panitumumab represents a new class of drugs due to its fully human nature, and no need for premedication and loading dose. Panitumumab binds to epidermal growth factor receptor (EGFR) selectively. In registration pivotal studies the analysis of patient subgroups for KRAS status gives strong evidence for the important role of RAS oncogene: median progression-free survival was 16 weeks on panitumumab arm in KRAS wild-type patients (8 weeks in best supportive care), while in KRAS mutant patients panitumumab showed no efficacy, however adverse events were more frequent and severe. According to SmPC, panitumumab is indicated as monotherapy for the treatment of patients with EGFR expressing metastatic colorectal carcinoma with non-mutated (wild-type) KRAS after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. Adverse events are similar as with other EGFR inhibitors: skin symptoms (rash), lung infiltrates, diarrhoea, ion abnormalities of renal origin. The drug was formerly available via named patient reimbursement, and now is financed by diagnosis-related group (DRG) system. Pikó B. Panitumumab-treatment of metastatic colorectal cancer. Hungarian Oncology 53: 135–142, 2009

Keywords: panitumumab, EGFR, K-ras, fully human monoclonal antibody, therapy after chemotherapy-treatment failure

Közlésre érkezett:
2009. március 16.

Elfogadva:
2009. május 12.

Levelezési cím:
Dr. Pikó Béla
Békés Megyei
Képviselőtestület
Pándy Kálmán Kórháza
Megyei Onkológiai
Központ
5700 Gyula
Semmelmweis u. 1.
Telefon: (06-66) 526-526;
(06-30) 207-6193
Fax: (06-66) 526-662;
(06-66) 561-650
E-mail:
piko_bhome@freemail.hu
piko_b@pandy.hu

A közleményben leírtak a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium által a Vectibix® (panitumumab) társadalombiztosítási befogadásához benyújtott elemzés egyik forrásaként szolgáltak.

VASTAG- ÉS VÉGBÉLRÁKOK ELŐFORDULÁSA, PROGNOZTIKAI TÉNYEZŐI ÉS A KEZELÉS ALAPELVEI

A colorectalis carcinoma komoly népegészségügyi problémát jelent. Mind férfiaknál, mind nőknél a halálozási lista elejére kerültek, általában a 2–3. helyen állnak (2, 45, 65). Évente 8800 körüli a megbe-

tegedések száma (78) és mintegy 4600 főre tehető a halálozás (45, 50). Az egymást követő évek adatainak trendjeit figyelembe véve úgy tűnik, hogy a morbiditás növekedésével nem mozog párhuzamosan a csaknem változatlan halálozás. Ez a daganat biológiai jellegzetességei (2) mellett (megfelelő hazai szűrőprogramok hiányában) (9, 61, 84) a kezelési eredmények javulására utalhat.

Szövettanilag a daganat az esetek meghatározó részében (96–98%-ban) adenocarcinoma (2, 47). A differenciáltság – mely a jól differenciált (Grade I) tumortól a rosszul differenciáltig (Grade III), illetve a differenciálatlanig (Grade IV) terjed – fontos prognosztikai tényező (2, 21, 22). Hasonlóképpen lényeges faktor a túlélés szempontjából a daganat lokális, lokoregionális kiterjedése, a távoli áttétek hiánya vagy fennállása. Ezt a szokásos TNM-klasszifikáció (41) szerint is megadhatjuk, de a gyakorlatban sokkal elterjedtebbek a „sebészeti” stádiumbeosztások (Dukes-, illetve Astler-Coller-féle osztályozás) (17, 53). A korszerű szemlélet már genetikai tényezők (mikroszatellita-stabilitás, K-ras- és BRAF-mutáció, PTEN-gén) szerepét is figyelembe veszi a várható kórlefolyás megítélésében, illetve a terápia kiválasztásában (10, 47, 49, 55, 63, 81, 83, 87).

A kezelésben – amennyiben ennek feltételei fennállnak – vitathatatlan a sebészi megoldás elsődlegessége, mely a primer daganat és a regionális nyirokcsomók eltávolítása mellett egyes esetekben a távoli áttétek műtéti megoldását is jelenti (2, 12, 44, 79, 86). A sugárkezelés (mind gyakrabban radiokemoterápia) szerepe a végbélrákos betegek neoadjuváns, adjuváns és palliatív kezelésében, illetve az agy- és csontáttétek esetében jelentős (2, 20, 51, 52, 56, 92). Az egyéb kezelési technikákkal – terjedelmi okokból – a közlemény nem foglalkozik.

A későbbiekben – a panitumumab alkalmazási előírásának (24) megfelelően – részletesen a távoli áttétekben szenvedő betegek kezelése kerül bemutatásra. A disszeminált betegség ellátása általában szisztémás kezelést igényel, melyben rutinszerűen citosztatikumokat (5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, capecitabine), biológiai célpontokra ható szereket (bevacizumab, cetuximab), illetve ezek kombinációit alkalmazzuk (2, 8, 13, 15, 19–22, 31, 80).

A PANITUMUMAB JELLEMZŐI ÉS HATÁSMECHANIZMUSA

A colorectalis carcinoma sejteinek felszínén elhelyezkedő epidermális növekedési faktor receptorok (epidermal growth factor receptor; EGFR) három elemből épülnek fel: a sejthártyán kívüli ektodomén, mely fogadja a jelet (ligandot), a transzmembrán rész, melyen keresztül a jel a citoplazmatikus tirozinkináz doménhez kerül, ami a jelet foszforiláció útján közvetíti más fehérjék felé (33, 43, 48). A panitumumab a sejten kívüli, ligandkötő részhez kapcsolódva gátolja meg a jel átvételét, és így a sejten belüli hatás kifejtését. A K-ras gén a RAS protoonkogének családjába tartozik. A gén által kódolt K-ras fehérje fontos szerepet játszik a jelátviteli mechanizmusokban, s ezáltal a sejtek szaporodásában. Abban az esetben, ha az EGF-receptorra „jel” érkezik, akkor a K-ras is aktiválódik, illetve az EGFR gátlásakor a K-ras sem fejt ki hatást. Alapvető jelentőségű az a tény, hogy ez a szoros összefüggés csak a K-ras „ép” (azaz nem mutálódott, „vad” típusú, „wild type”) formájára vonatkozik; a K-ras mutáns

formái a receptoriális szabályozás alól kiszabadulva serkentik a sejtek proliferációját. A K-ras-mutáció tehát nem „funkcióvesztő” génhiba, hanem ellenkezőleg, a RAS állandóan „bekapcsolt” állapotban marad (azaz fennmarad a foszforilált állapot), s így az EGFR-től függetlenül funkcionál, speciális jel érkezése nélkül is reprodukálja azokat a jelpályákat, melyeket a növekedési faktor receptora szabályozna (1, 49, 55, 82, 83).

A K-ras-mutáció gyakoriságát a colorectalis carcinomában 30–50%-ra becsülik (1, 4, 23, 49, 55). Ebből következően a betegek mintegy fele-kétharmada esetében várható a jel és jelátvitel szabályozott hatásának fennmaradása, illetve nyílik mód a K-ras-úton keresztül ható gyógyszerek eredményes alkalmazására.

A panitumumab rekombináns, teljes mértékben humán monoklonális IgG2 antitest, melyet emlős (CHO, kínai hörcsög petefészek) sejtvonalban állítanak elő. A humán EGFR-hez nagy affinitással és specifikusan kötődik, a ligandkötő doménhez kapcsolódva gátolja a receptor-autofoszforilációt. A panitumumab EGFR-hez kötődésének eredményeként a receptor a sejt belsőjébe kerül (internalizáció), így gátlódik a sejtnövekedés, apoptózisindukció lép fel, továbbá csökken az interleukin-8 és a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) termelése (24).

A panitumumab – a világon elsőként előállított – nem „humanizált” (azaz nem ember-állat „kiméra”), hanem teljesen humán monoklonális antitest, mely csak emberi aminosav-szekvenciákat tartalmaz. Ez javítja a toleranciát, és az ellenanyag-termelést csökkenti, alkalmazása nem igényel a kezelés során sem telítő dózist, sem előkezelést (14, 24, 25, 27, 37, 38). A panitumumabot intravénás infúzióban kell beadni, infúziós pumpával, alacsony fehérjekötésű, 0,2 vagy 0,22 µm-es soros szűrővel ellátott szerelékkel, perifériás vénán vagy tartós vénabiztosítással kialakított kanülön keresztül. Az infúzió ajánlott időtartama kb. 60 perc (24). Felmerül a kérdés, hogy a tumorelles immunitás indukálása (43) mennyiben játszik szerepet a monoklonális ellenanyagok hatásában, és ebben szerepet játszanak-e a nem humán aminosavak, de a panitumumabbal foglalkozó legújabb közlemények sem említik ezt a tényezőt (37, 38, 57, 82, 88, 90).

A PANITUMUMABBAL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A fázis I vizsgálatok során Figlin és mtsai (26) 2002-ben az ASCO-kongresszuson számoltak be egy újonnan kifejlesztett monoklonális antitest (ABX-EGF; a későbbi panitumumab) hatásáról, melyet különböző tumorkban (vesesejtes rák, prosztata-, nem kisesejtes tüdő-, hasnyálmirigy-, nyelőcső- és colorectalis carcinoma) vizsgáltak. Megállapították, hogy fő mellékhatása a jellegzetes bőrtünet (rash), nem termelődnek vele szemben antitestek, és egyes esetekben igen hosszú túlélést eredményez. Rowinsky és mtsai (73) 2004-ben már egyetlen

1. táblázat. A panitumumabbal kiegészített legjobb palliatív kezelés és a legjobb szupportív kezelés eredményeinek összehasonlítása a K-ras-mutáció függvényében (1, 24)

Vizsgált paraméter	Panitumumab + legjobb szupportív kezelés		Legjobb szupportív kezelés önmagában	
	K-ras vad típus	K-ras mutáns	K-ras vad típus	K-ras mutáns
Betegszám	124	84	119	100
Medián progressziómentes túlélés	16 hét	8 hét	8 hét	8 hét
Összes mellékhatás	90%	100%		
Grade III–IV mellékhatás	28%	44%		
Kezeléssel kapcsolatos Grade III mellékhatás	12%	25%		

Megjegyzés: Mivel a vizsgálat felépítése lehetővé tette, hogy a legjobb szupportív kezelés mellett progrediáló betegek a panitumumab karra átkerüljenek, a karok közötti különbség a teljes túlélésben nem ad teljesen reális képet a hatásosságról. Amado és mtsai közleménye (1) szerint ilyen körülmények között panitumumab-kezelés mellett a teljes túlélés a K-ras vad típusban 8,1 hónap (32,4 hét), mutáció esetén 4,9 hónap (19,6 hét) volt, míg legjobb szupportív kezelés mellett a megfelelő számok 7,6 hónap (30,4 hét), illetve 4,4 hónap (17,6 hét).

tumorlokalizációban, vesesejtes rákban szenvedő betegek végeztek az ABX-EGF-fel fázis I vizsgálatot. Leggyakoribb mellékhatásként az EGFR-gátlóknál ismert bőrtünetek megjelenését jelezték, melyek a szer dózisától függenek és szorosan korrelálnak a kezelési eredményekkel.

A következő évben, egy fázis II vizsgálat eredményeit bemutatta colorectalis rák irinotecan- és oxaliplatin-kezelése utáni relapsusában szenvedő betegek panitumumab-monoterápia eredményéről számoltak be (54). A vizsgálatban 148 beteg adatai voltak értékelhetők, a progressziómentes túlélés medián időtartama 2,5, a teljes túlélésé 9,4 hónap volt. Nem találtak szignifikáns különbséget az eredményekben aszerint, hogy a tumorok immunhisztokémiai vizsgálattal EGFR-pozitívak vagy -negatívak voltak. Fő mellékhatásként a bőrtüneteket jelezték. Berlin és mtsai (5), illetve Hecht és mtsai (35) a panitumumabot irinotecan-tartalmú kombinációk (IFL: irinotecan bolus leucovorinnal és 5-fluorouracillal, valamint FOLFIRI: irinotecan bolus leucovorinnal, és bolus, majd 22 órás tartós infúziós 5-fluorouracillal) mellett alkalmazták colorectalis rákban, fázis II vizsgálat keretében. A fő mellékhatások a bőrtünetek és a hasmenés voltak. Az IFL karon a betegek 48%-ában a RECIST kritériumoknak megfelelő remisszió következett be, 26%-ban stabil betegséget értek el, a tumorkontroll 74%, míg FOLFIRI-vel kombinálva a remisszió aránya 33%, a stabil betegsége 46%, a teljes tumorkontroll 79% volt. A betegcsoportot szétbontották az EGFR-expresszió szerint negatív vagy alacsony (1–10% alatti) (34), illetve magas (10% és e feletti) (6) alcsoportokra. Szignifikáns különbségeket nem találtak sem a remissziós arányokban, sem a túlélési időben, sem a mellékhatásokban.

A panitumumab és a „legjobb szupportív kezelés” (BSC: best supportive care) összehasonlítására szervezett fázis III vizsgálatról Peeters és mtsai (68), illetve Van Cutsem és mtsai (85) számoltak be: összesen 463, EGFR-expresszálo áttétes colorectalis carcinomában szenvedő beteget kezeltek irinotecan- és oxaliplatin-alapú terápiák kudarcát követően. A betegek vagy panitumumab

és BSC (232 fő), vagy csak BSC (231 fő) kezelésben részesültek (ez utóbbiak progresszió esetén átkerülhettek az aktív karra). A 24. héten a nem progrediáló betegek aránya BSC és panitumumab esetén 18%, a kontroll csoportban 5% volt, ezek a 32. hétre 10%-ra és 4%-ra csökkentek. A teljes tumorválasz a panitumumabot is kapók esetében 36%, BSC esetén 10% volt. A különbségek szignifikánsnak bizonyultak. Igazolódott a bőrtünetek prediktív értéke, azaz a hamarabb kialakuló és súlyosabb „rash” nagyobb hatásossággal társult (7, 24, 32, 69, 85).

A panitumumab és legjobb szupportív kezelés összehasonlításával történt vizsgálat adatait a tumorválasz és a túlélés szempontjából Siena és mtsai (76) ismételten feldolgozták, szétválasztva a kezelésre reagálók csoportját remisszióba kerülőkre és stabilizálódó betegségeikre. Az egyes csoportok közötti különbségek statisztikailag is igazolhatók voltak. Hasonlóképpen elváltak egymástól a terápia eredményességet jelző görbék, akkor is, ha a 8 hetes panitumumab-kezelés után progrediáló és nem progrediáló betegeket hasonlították össze. Az adatok alapján okkal tételezhetők fel, hogy – a minden betegnél kimutatható – EGFR-expresszió kívül valamilyen más tényező (vagy tényezők) meglelte, illetve hiánya (is) befolyásolja a kezelési eredményeket.

Ezt a feltételezett faktort a K-ras-mutáció meghatározásával sikerült igazolni. Amado és mtsai (1) az eredeti betegcsoportban határozták meg a mutáció gyakoriságát. Nem minden beteg szövettani mintája esetében lehetett elvégezni a vizsgálatot, de 184 betegnél mutáció igazolódott, míg 243 betegnél vad típusú („wild type”) volt a K-ras. A kezelési eredményeknek a K-ras-mutációtól való függésén túl (1. táblázat) megállapították, hogy a mutáció és az immunhisztokémiai módszerrel meghatározott EGFR-status között nem lehetett kapcsolatot kimutatni; sem az EGFR-expresszió gyakorisága (alacsony vagy magas gyakoriság), sem a membrán festődésének intenzitása (0 és 3+ pozitivitás) között. Igazolódott tehát, hogy a K-ras korábban ismertetett biológiai szerepének megfelelően a mutációt

2. táblázat. Az EGFR-gátlók által okozott bőrtünetek súlyossági fokozata (62, 69)

Tünet	Súlyosság			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
száraz bőr	tünetmentes	tünetekkel jár, de a mindennapi tevékenységet nem befolyásolja	a mindennapi tevékenységet gátolja	–
köröm-elváltozások	elszíneződés, rovátkoltság, töredezés	a köröm részleges vagy teljes elvesztése, a körömágy fájdalmassága	a mindennapi tevékenységet gátolja	–
viszketés	enyhe vagy körülírt	erős vagy általános	erős vagy általános és a mindennapi tevékenységet gátolja	–
rash/desquamatio	maculosus vagy papulosus kiütések, vagy erythema, kísértő tünetek nélkül	maculosus vagy papulosus eruptiók, vagy erythema, viszketéssel vagy egyéb tünetekkel; lokalizált desquamatio, vagy más elváltozások, melyek a testfelület kevesebb, mint 50%-át érintik	súlyos, generalizált erythroderma vagy maculosus vagy papulosus vagy vesiculosus eruptiók, vagy a testfelület több, mint 50%-át érintő desquamatio	generalizált, exfoliatív vagy ulceratív vagy bullosus dermatitis
rash/acneiform	kezelés nem szükséges	kezelés szükséges	fájdalommal, torzulással, kifehélyesedéssel vagy desquamatióval társul	

hordozó betegek sejtproliferációja a receptorra érkező jel szabályozásától jórészt független, s emiatt ebben a csoportban az EGFR-gátlók hatásossága is jóval alacsonyabb (vagy akár hatástalanok is lehetnek). A kezelés mellékhatásairól beszámolva (1) mutált K-ras gén esetében gyakoribb és súlyosabb nem kívánt következményeket talált. A hatást és a mellékhatást is figyelembe véve bebizonyosodott, hogy a panitumumabot csak a K-ras vad típusban érdemes, illetve megengedhető alkalmazni.

A panitumumab hatását egyéb daganatellenes készítményekkel kombinálva felmérő PACCE („Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation”) vizsgálatban (66) oxaliplatint vagy irinotecant és bevacizumabot adtak az áttétes colorectalis carcinoma első vonalban történő kezelésére, az egyik karon panitumumabbal, a másikon a nélkül (3, 29, 36, 67). Az időközi elemzés alapján az összesen 823 beteg (413 panitumumab-terápiát is kapó és 410 kontroll) 12 hónapos követési adatait figyelembe véve a panitumumab adását 2007 áprilisában leállították, mivel rosszabb eredményeket találtak a kezelt csoportjában a mellékhatások fokozódása mellett.

Ezeket az eredményeket foglalja össze a panitumumab hatályos alkalmazási előírása (24): „EGFR-t expresszáló áttétes colorectalis carcinomás betegek kezelésére javallt monoterápiaként fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotecan-tartalmú kemoterápiás protokollok sikertelenségét követően, ha a daganat nem-mutáns (vad típusú, „wild type”) K-ras-t tartalmaz.”

A PANITUMUMAB MELLÉKHATÁSAI

A mellékhatások közül a jelen közleményben csak a legfontosabbak szerepelnek, súlyossági fokozatuk bemutatásával és a kezelés lehetőségeire is utalva.

Bőrtünetek

A jellegzetes bőrtünetek esetén az EGFR-gátlás révén ható szerek közös farmakológiai hatásáról van szó: az EGFR funkciójának károsodása a bőrben, a haj tüszőiben és a köröm körüli szövetekben a célsejtek (azaz a bazális keratinociták) abnormális proliferációjához, migrációjához és differenciálódásához vezet; a bőr szerkezetének megváltozása, a létrejövő immunológiai reakció (és a későbbi felülfertőződés) „odavonzza” a gyulladásos sejteket (11, 16, 18, 30, 57, 69, 75, 90, 91). A bőrelváltozások súlyosságát a 2. táblázat tartalmazza (62, 69). Ennek a besorolásnak hiányossága, hogy az arcot nem említi „kiemelt fontosságú” területként, pedig az ott jelentkező panaszok és tünetek – mind a beteg, mind környezete általi megítélésben – a százalékban kifejezett testfelület-aránynál jóval jelentősebbek (30).

A bőrön és körmökön kialakult eltéréseket a panitumumab hatékonyságának és a klinikai válasz prediktív markerének tekintik (7, 24, 26, 46, 54, 73). A tünetek általában a kezelés megkezdése után 10 napos medián idővel jelentkeznek, s az utolsó kezelés után medián 28 nappal szűnnek meg (24). Annak ellenére, hogy az elváltozások első pillanatban emlékeztethetnek az acne-ra (ami elnevezésükben is megnyilvánul), elkülönítsük rendkívül lényeges. Az acne klinikailag lehet a comedók talaján kialakult nem gyulladásos elváltozás, illetve gyulladásos papula, pustula vagy nodulus. Az EGFR-gátlók alkalmazásakor fellépő acneiform rash ezzel szemben dominálónan pustulákból áll, gyulladás nélküli comedók soha nem észlelhetők (69). A kezelésben sem szabad alkalmazni az acne ellátásának szokásos módszereit, sőt, gyakran éppen azokkal ellentétes terápiát kell végezni.

Alapvető jelentőségű a betegek megfelelő tájékoztatása a tünetek lehetőség szerinti megelőzése és enyhítése érdekében. A panitumumab-kezelésben részesülőket

nemcsak el kell tiltani a napozástól, hanem óvni is kell a napfénytől (kalap, hosszú ujjú ruha, magas fényvédő faktorú kozmetikumok alkalmazása). A bőr szárazsága és a védő szaruréteg csökkenése miatt kerülni kell a szűk cipő, vagy egyéb, a bőrt irritálni képes ruházat viselését (16, 30, 57, 60). A szappannal vagy más, detergens hatású szerekkel való tisztálkodás és hosszan tartó fürdés helyett zuhanyozás és „mosakodókrém” (Ung. hydrophilicum anionicum FoNo, Ung. hydrophilicum non-ionicum), esetleg olajos tusfürdők (pl. Eucerin, Babé omegás tusfürdő, Derméd), az arc bőr tisztítására mosakodókrém vagy megfelelő kozmetikai szer (pl. Toleriane arctej és arckrém, Effaclar H krém) alkalmazása célszerű. Meg kell szüntetni a bőr szárazságát, melyre Cremor aquosus FoNo, karbamid és acidum lacticum tartalmú magisztrális kenőcs jön szóba. Jól lehet erre a célra is számtalan kitűnő kozmetikum (pl. Linola urea krém, Derméd lipolatio, Lipikar balzsam, Babé omegás testápoló) van forgalomban (16, 30), ezek ára és a kezelendő nagy bőrfelület miatt alkalmazásuk költség-kihatását a beteggel meg kell beszélni. A lokális, szteroid-tartalmú készítményeket csak óvatosan, a tünetek enyhítésére és átmenetileg javasolt használni (a fluorozott vegyületek – triamcinolon, fluocinolon, stb. – kerülendők). Bőrviszketés ellen hasznosak a szisztémásan adott antihisztaminok. Amennyiben a rashhoz felülfertőződés társul, úgy külsőleg clindamycin, mupirucin, belsőleg tetracycline adható (16, 18, 30, 42, 59, 69, 75, 91) (bár ez utóbbi fényérzékenyítő hatására külön fel kell hívni a beteg figyelmét). Amennyiben a bőrön jelentkező mellékhatás Grade 2 (vagy súlyosabb), mindenképpen célszerű bőrgyógyással konzultálni, természetesen jelezve a beteg onkológiai kezelésére vonatkozó részletes adatokat.

Felmerül a kérdés, hogy mennyiben előzhető meg a bőrtünetek kialakulása vagy enyhíthető súlyosságuk preventív kezeléssel. A STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab) megnevezésű kontrollált klinikai vizsgálatban (58) bőrlágyítók, napvédő krém, 1%-os hydrocortison-tartalmú kenőcs és tetracycline adásával a Grade 2 bőrtünetek ritkábban és később jelentkeztek, s rövidebb ideig is tartottak. Más randomizált, kettős vak vizsgálatokban viszont nem sikerült – a hasonló mellékhatásokkal járó cetuximab-terápia esetében vizsgálva a profilaktikus kezelések értékét – sem a helyileg adott tazarotene, sem a mynocyline vagy tetracycline megelőző hatását bizonyítani (42, 74).

Fontos, hogy a rash stádiumainak megfelelően módosítsuk az adagolást, vagy akár fejezzük be a panitumumab adását (16, 18, 24, 30, 59, 62, 69, 90).

Tüdőszövődmények

Az EGFR-gátlókkal végzett kezelések általánosan ismert mellékhatása a tüdőben észlelt toxicitás (intersticiális tüdőbetegség, ILD: interstitial lung disease, intersticiális

pneumonitis, fibrózis) (18, 24, 28, 32, 40, 60). Nemcsak a panitumumab adásának félbeszakítását szükségessé tevő mellékhatásként kell gondolni rá, hanem azért is, mert a mellkas-röntgenfelvételen differenciáldiagnosztikai problémát okozhat. Az ilyen kórképekben szenvedő betegeket eleve kizárták a panitumumab klinikai vizsgálatokból, így az elváltozás gyakoriságáról a szer alkalmazása esetén nincs adat. Mellkasi panaszok (fulladás, száraz köhögés), oxigénhiányra utaló tünetek esetén lehetőségére gondolni kell (62).

Hipomagnazémia, hipokalcémia

A tünetek oka az EGFR-gátlóknak a vesére kifejtett hatása. A veseszövetben erős EGFR-expresszió mutatható ki (elsősorban a Henle-kacsok felszálló ágain, ahol a magnézium és kalcium visszaszívódása történik), ennek gátlása esetén a szérumban koncentrációjuk csökken. A jelenség felismerése után a panitumumab klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeket ellenőrizték a szérumban magnéziumszintjét és 39%-ban találtak eltérést, többnyire enyhe formában (69). A szer adása esetén kéthetenként (és a kezelés befejezése után 8 héttel is) kontrollálni kell a magnézium és a kalcium szintjét. Enyhe eltérések esetén megfelelő szubsztitúció szükséges, kalcium- és magnézium-tartalmú készítmények adagolásával, de erre rezisztens, illetve súlyos klinikai tünetekkel járó esetekben a kezelés befejezésére is sor kerülhet (18, 24, 62, 69).

Hasmenés

Az EGFR-gátlók közös mellékhatása, mely a bőrön jelentkező toxicitáshoz hasonló mechanizmussal a bélnyálkahártya-károsodás jeleként lép fel (18, 24, 28, 69, 89, 90). A K-ras vad típusú tumoros betegeket panitumumab-kezelés mellett az esetek mintegy negyedében fordul elő, ebből 2% súlyos (1, 24). A tünetek súlyosságától függ a kezelés, mely a szokásos (hasmenés elleni szerek, pl. loperamid, bőséges folyadékbevitel, esetleg parenterális folyadék- és ionpótlás). A panitumumab alkalmazhatósága a mellékhatás mértékétől, befolyásolhatóságától és ismétlődésétől függ (24, 59, 62).

Általános tünetek

A fogalom alatt a szervezet számára „idegen fehérje” bevitelkor jelentkező eseményeket (láz, hidegrázás, fulladás) értjük, amiket a beadást követő 24 órán belül „infúziós szövődményeknek” nevezünk (24). Veszélyük az egyes esetekben potenciálisan súlyos és gyors lefolyás (anafilaxia), mely adott esetben azonnali orvosi beavatkozást igényel (62).

Mivel a panitumumab csak emberi aminosav-szekvenciákat tartalmaz, az előkezelés és dózis-felépítés

nem szükséges, s a túlérzékenységi reakciók igen ritkák (1–2%). A potenciálisan infúziós reakciók tüneteinek zöme enyhe volt, kezelés nélkül megszűntek, elszigetelt esetként fordultak elő, és nem tették szükségessé a panitumumab adásának változtatását vagy megszakítását; életveszélyes vagy halálos infúziós szövődményt egyetlen betegnél sem tapasztaltak (14, 24, 25, 27, 39).

A PANITUMUMAB A TERÁPIÁS AJÁNLÁSOKBAN

A panitumumab, törzskönyvezését követően, a metasztatikus vastag- és végbélrákok kezelési ajánlásaiban hamar megjelent. El-Deiry (19) 2006-ban, Cirincione és Cagir (13) 2007-ben már terápiás alternatívaként szerepeltették, 2008-ban Pohl és mtsai, (70), valamint Grothey (31) összefoglaló közleményekben ismertették a készítményt, illetve szerepelt az „Alberta Cancer Board” 2008. évi terápiás irányelveiben (71).

A National Comprehensive Cancer Center (NCCN) 2009-ben aktualizált ajánlásában az „intenzív kezelésre alkalmas betegek” esetében – mely fogalmat talán „aktív kezelésre alkalmas”-nak tekinthetünk a hazai szóhasználat szerint – mind a vastag-, mind a végbél áttétes daganataiban szerepel a panitumumab-monoterápia elsősorban harmadvonalban (21, 22). A „Cochrane Collaboration” által ugyancsak idén (37) összeállított anyagban szintén helyet kapott a készítmény.

A hazai irodalomban Tegze és mtsai 2006-ban (80) kísérleti fázisban levő vegyületként utaltak a panitumumabra, Kopper és Tímár 2007-ben kiadott könyvükben már több helyen foglalkoztak a készítmény hatásmechanizmusával és mellékhatásaival (46, 48). 2008-ban az EGFR-gátlókkal és a RAS speciális szerepével Tímár és Láng foglalkoztak részletesen (82), míg a Kásler által szerkesztett onkológiai kézikönyvben az EGFR-gátlók fontossága szerepel, de e hatóanyag nevesítése nélkül (2). A panitumumab helyét az áttétes vastag- és végbélrákos betegek kezelésében az alkalmazási előírás (24) alapján, a hazai terápiás lehetőségeket figyelembe véve, a következőképpen határozhatjuk meg: amennyiben a beteg nem kapott adjuváns kezelésként oxaliplatint, úgy harmadik vonalban, ellenkező esetben már másodvonalban sor kerülhet adására.

A készítmény kezdetben méltányossági eljárás keretében volt hozzáférhető (72), de mostanra a „Nyilvántartott Daganatellenes Terápiák” körébe kerülve az onkológiai centrumokban aktív fekvőbeteg-finanszírozásban, Homogén Betegségcsoportok (HBCs) szerinti elszámolásban alkalmazható (64).

IRODALOM

- Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type K-RAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1–10, 2008
- Balogh Á, Köves I, Láng I. A colorectalis daganatok ellátása. In: A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Szerk. Kásler M. Semmelweis Kiadó, Budapest 2008, pp. 140–164
- Baselga J, Tabernero J. Combined antiangiogenesis and anti-epidermal growth factor receptor targeting in the treatment of cancer. Hold back, we are not there yet. *J Clin Oncol* 25:4516–4518, 2007
- Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 67:2643–2648, 2007
- Berlin J, Malik I, Picus J, et al. Panitumumab therapy with irinotecan, 5-fluorouracil, and leukovorin (IFL) in metastatic colorectal patients. *Proc Eur Soc Med Oncol Abstract* #265PD, 2004
- Berlin J, Neubauer M, Swanson P, et al. Panitumumab antitumor activity in patients with metastatic colorectal cancer expressing greater than 10% EGFR. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* #3548, 2006
- Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of five clinical trials. *J Clin Oncol* 25(Suppl 18): Abstract #4134, 2007
- Bodoky Gy. A vastag- és végbéldaganatok gyógyszeres kezelése. In: Onkofarmakológia. Szerk. Jeney A, Kralovánszky J. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest 2005, pp. 775–790
- Boncz I, Sebestyén A, Dózsa Cs, et al. A colorectalis szűrések egészség-gazdaságtani elemzése. *Magyar Onkológia* 48:111–115, 2004
- Breivik J, Meling GL, Gaida GM, et al. K-ras mutation in colorectal cancer. Relations to patients age, sex and tumour location. *Br J Cancer* 69:367–371, 1994
- Busam KJ, Capodiceci P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 144:1169–1176, 2002
- Choti MA. New paradigm in the treatment of hepatic colorectal metastases: a surgeon's perspective. *Comm Oncol* 5(Suppl):9–14, 2008
- Cirincione E, Cagir B. Rectal Cancer. Updated. Feb 16, 2007 <http://emedicine.medscape.com/article/281237-print>
- Cohenuram M, Saif MW. Panitumumab the first fully human monoclonal antibody from the bench to the clinic. *Anti-Cancer Drugs* 18:7–15, 2007
- Dank M. Colorectalis és anális daganatok. In: Hatóanyagok, készítmények, terápia – fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Szerk. Dank M, Demeter J. Melinda Kiadó és Reklámügynökség, Budapest 2006, pp. 221–229
- Dobozy E. Az Erbitux bőrtünetei és kezelésük. (Előadás) "A fejnyak tumoros betegek Erbitux + sugárterápia kezelése kapcsán felmerülő aktuális kérdések" Szimpózium, Budapest 2009
- Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bact* 35:323–332, 1932
- Eaby B. Nursing Management of Patients Receiving EGFR Inhibitors - Cancer Resources, Nurses' Notes, Nursing Continuing Education, Continuing Education Modules <http://www.oncolink.com/resources/article.cfm?c=16&s=59&ss=224&id=961>
- El-Deiry WS. Colon Cancer, Adenocarcinoma. Updated. Oct 11, 2006. <http://emedicine.medscape.com/article/277496-print>
- Ellenhorn JDI, Cullinane CA, Coia LR, et al. Colon, rectal and anal cancers. In: Cancer Management. A Multidisciplinary Approach – Medical, Surgical & Radiation Oncology. Eds. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al., CMP Healthcare Media LLC, Washington 2005, pp. 343–377
- Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al. (NCCN Colon Cancer Panel Members). Colon cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.I. 2009, National Comprehensive Cancer Network, 2009 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf
- Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al. (NCCN Rectal Cancer Panel Members). Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.I. 2009, National Comprehensive Cancer Network, 2009

- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf
23. Esteller M, Gonzalez S, Risques RA, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 19:299–304, 2001
 24. European Medicines Agency (EMA). Vectibix alkalmazási előírás
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-PI-hu.pdf>
 25. Farese SA, Ochsenbein AF. Monoklonale Antikörpertherapie in der Onkologie. *Schweiz Med Forum* 8:160–165, 2008
 26. Figlin RA, Belldegrun AS, Crawford J, et al. ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) in patients with advanced cancer. Phase 1 clinical results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: Abstract #35, 2002
 27. Froelich W. Targeted Therapies Showing Great Promise Against Colorectal Cancer. 2006
<http://www.medknowledge.de/neu/med/jahr/2006/I-2006-15-panitumumab.htm>
 28. Geissler K. Nebenwirkungen Target-orientierter Therapeutika in der Hämatologie. *ÖGH Newsletter* 2:7–8, 2007
 29. Gil-Bazo I, Rodriguez J, Zarate R, et al. Combining chemotherapy and targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 13:5867–5876, 2007
 30. Gilde K. Az anti-EGFR terápia dermatológiai vonatkozásai. „Amgenius” Tudományos Szimpózium, Visegrád, 2009
 31. Grothey A. The role of chemotherapy in stage IV colorectal cancer. Focus on combinations with biologic agents and conversion therapy. *Commun Oncol* 5(Suppl):3–8, 2008
 32. Grothey A. Recognizing and managing toxicities of molecular targeted therapies for colorectal cancer. *Oncology* 20(14 Suppl 10):21–28, 2006
 33. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocrine-Related Cancer* 11:689–708, 2004
 34. Hecht J, Mitchell E, Barada J, et al. Panitumumab antitumor activity in patients with metastatic colorectal cancer expressing low (1–9%) or negative levels of EGFR. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* #3547, 2006
 35. Hecht J, Posey J, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, and leukovorin (IFL) or FOLF-IRI for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Program of the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; San Francisco, Abstract #237, 2006
 36. Hecht JR. Clinical trial data on panitumumab in metastatic colorectal cancer, Impact of EGFR-targeted therapies on management of carcinoma of the colon and rectum. Satellite symposium held in conjunction with the 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Multidisciplinary Approaches to the Prevention, Diagnosis, and Therapy of GI Cancers, Orlando FL, 2007
http://www.cancerpublications.com/newsletter/colorectal/slide_book/impact_of_egfr_tt/impact_of_egfr_TT.pdf
 37. Herbertson RA, Karapetis C, Pavlakis N, et al. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Protocol). The Cochrane Collaboration. JohnWiley & Sons, 2009
http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD007047/pdf_fs.html
 38. Hoda D, Simon GR, Garrett CR. Targeting colorectal cancer with anti-epidermal growth factor receptor antibodies. Focus on panitumumab. *Ther Clin Risk Manag* 4:1221–1227, 2008
 39. Hoy SM, Wagstaff AJ. Panitumumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs* 66:2005–2014, 2006
<http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/60418>
 40. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 361:137–139, 2003
 41. International Union Against Cancer (UICC). Vastagbél (colon) és végbél (rectum). In: TNM – A rosszindulatú daganatok klasszifikációja, I. rész. TNM-klasszifikáció. Szerk. Sobin LH, Wittekind Ch. Panem Kiadó Kft., Budapest 2004, pp. 50–53
 42. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Does tetracycline prevent/palliate epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? A phase III trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *J Clin Oncol* 25 (Suppl 18), Abstract #LBA9006, 2007
 43. Jeney A. Molekuláris onkofarmakológia. In: Onkofarmakológia. Szerk. Jeney A, Kralovánszky J. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2005, pp. 397–418
 44. Kalmár K, Horváth ÖP. A colorectalis rák korszerű kezelése. *LAM* 18:119–126, 2008
 45. Kásler M, Ottó Sz. Európai és hazai kihívások az onkológiában. *Magyar Onkológia* 52:21–33, 2008
 46. Kopper L, Tímár J. A molekuláris terápia mellékhatásai. In: Molekuláris onkológia. Szerk. Kopper L, Tímár J. Semmelweis Kiadó, Budapest 2007, pp. 247–256
 47. Kopper L, Tímár J. Génhibák gyakoribb daganatokban. In: Molekuláris onkológia. Szerk. Kopper L, Tímár J. Semmelweis Kiadó, Budapest 2007, pp. 124–175
 48. Kopper L, Tímár J. Jelekről, receptorokról, jelátvivőkről és jelutakról. In: Molekuláris onkológia. Szerk. Kopper L, Tímár J. Semmelweis Kiadó, Budapest 2007, pp. 5–41
 49. Kopper L. Onkogenomika. *Magyar Tudomány* 166:954–957, 2005
 50. Központi Statisztikai Hivatal. Demográfiai Évkönyv 2007, Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2008
 51. Landherr L. Sürgősségi, tüneti és palliatív sugárterápia. In: Sugárterápia. Szerk. Németh Gy. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest 2001, pp. 553–559
 52. Leibel SA. Primary and metastatic brain tumors in adult. In: Textbook of Radiation Oncology. Eds. Leibel SA, Phillips ThL. WB. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo 1998, pp 293–324
 53. Li Destri G, Rinzivillo C, Vasquez E, et al. Evaluation of the prognostic accuracy of Astler-Coller's and Jass' classifications of colorectal cancer. *Tumori* 87:127–129, 2001
 54. Malik I, Hecht JR, Patnaik A, et al. Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* #3520, 2005
 55. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes. The first 30 years. *Nat Rev Cancer* 3:459–465, 2003
 56. Mayer Á. A colon, a rectum és az anus daganatai. In: Sugárterápia. Szerk. Németh Gy. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest 2001, pp. 291–298
 57. Melosky B, Burkes R, Rayson D, et al. Management of skin rash during EGFR targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies. Canadian recommendations. *Curr Oncol* 16:18–28, 2009
 58. Mitchell EP, LaCouture M, Shearer H, et al. Updated results of STEPP, a phase 2, open-label study of pre-emptive versus reactive skin toxicity treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients receiving panitumumab+FOLFIRI or irinotecan-only chemotherapy as second-line treatment [abstract O-021]. European Society for Medical Oncology (ESMO) International Symposium. 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2008
www.worldgicancer.com/WCGI/WGIC08/WGIC08_pressinfo_combined.pdf
 59. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 12:756–765, 2007
 60. Nagaria NC, Cogswell J, Choe JK, et al. Side effects and good effects from new chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 23:2423–2428, 2005
 61. Nagy J. Zárókonferencia a vastagbél-szűrésről – szűrni pedig kell! – Bioetikai dilemmák. *Medical Tribune Online*, 2008. 12. 28
<http://www.medicalonline.hu/cikk.php?id=2271>
 62. National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment and Diagnosis (NCI/DVTD). Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), Publish Date. August 9, 2006
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
 63. Oliveira C, Westra JL, Arango D, et al. Distinct patterns of KRAS mutations in colorectal carcinomas according to germline mismatch repair defects and hMLH1 methylation status. *Hum Mol Genet* 13:2303–2311, 2004

64. Országos Egészségbiztosítási Pénztár. 7450* Kemoterápia, panitumumab protokoll szerint. http://www.hbcs.hu/jogszabaly/200901/Uj_protokoll_7450_20090114.doc
65. Ottó Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111–117, 2002
66. PACCE. Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation Study. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00115765>
67. Peck P, Zalman AS. ASCO GI. Panitumumab combination doesn't help in metastatic colorectal cancer <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ASCOGI/tb/8146>
68. Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, et al. A Phase 3, multicenter, randomized controlled trial of panitumumab plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res Abstract* 47. A CP-1, 2006
69. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash. Future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum. *Oncologist* 10:345–356, 2005
70. Pohl A, Ahang W, Ning Y, et al. Targeting metastatic colorectal cancer in 2008: a long way from 5-FU. *Oncology* 22: 456–462, 2008
71. Provincial Gastrointestinal Tumor Team. Metastatic Colorectal Cancer. Alberta Cancer Board, Clinical Practice Guideline http://www.cancerboard.ab.ca/NR/rdonlyres/2F452685-4A7E-4BC9-B282-B910DB0D90DB/0/GI_002_metastatic_colorectal_cancer.pdf
72. Rapi K. Körlevél valamennyi onkológiai centrum vezetőjének, *Nyt.* szám. 97-68/2/08 http://www.oep.hu/pls/portal/docs/page/szakma/oepluszak_euszolgygyogyszer/68F%C5%90IG.K%C3%96RLEV%C3%89L%20valamennyi%20ONK.centrumnakvectibix.pdf
73. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 22:3003–3015, 2004
74. Scope A, Agero AL, Dusza SW, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 25:5390–5396, 2007
75. Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 16:1425–1433, 2005
76. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival. Results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer* 97:1469–1474, 2007
77. Stewart SL, Wike JM, Kato I, et al. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. *Cancer* 107:1128–1141, 2006
78. Szilágyi I. A Nemzeti Rákregiszter morbiditási adatai (nem publikált adatok)
79. Takahashi S, Nagai K, Saito N, et al. Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 37:186–192, 2007
80. Tegze B, Tulassay Zs, Győrffy B. Kemoterapeutikumok, terápiás válasz és rezisztencia-mechanismusok a colorectalis carcinoma kezelésében. *Magyar Onkológia* 50:315–323, 2006
81. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. Different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 58:1713–1718, 1998
82. Tímár J, Láng I. Az epidermális növekedési faktor receptorát célzó terápiák RAS paradoxona vastag- és végbélrákban. *Magyar Onkológia* 52:185–191, 2008
83. Tímár J. A daganatos progresszió molekuláris mechanizmusa: az onkológia megoldatlan problémája. *Magyar Tudomány* 166:957–971, 2005
84. Újszászy L, Horváth G, Simon L, et al. A colorectalis carcinoma szűrésének lehetőségei és nehézségei hazánkban. *LAM* 14:313–320, 2004
85. 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* 25:1658–1664, 2007
86. Van Halteren HK, van Geel AN, Hart AA, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest* 107:1526–1531, 1995
87. Watanabe T, Kanazawa T, Tada T, et al. Chemotherapy and survival in colorectal cancer patients with and without microsatellite instability. Can MSI be a prognostic marker? *Gastroenterology* 127:688–689, 2004
88. Weber J, McCormack PL. Panitumumab in metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. *Biodrugs* 22:403–411, 2008
89. Widakowich C, De Castro jr G, De Azambuja E, et al. Side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 12:1443–1455, 2007
90. Winkeljohn DL. Review of panitumumab. A targeted therapy. *Clin J Oncol Nurs* 12:30–32, 2008
91. Without Author. Cutaneous effects. Skin rash associated with targeted therapy, last modified on 10/25/2006 <http://www.managecrc.com/html/side-effect-rash.asp>
92. Zanon E, Aprile G, Tuniz F, et al. Outcome of colorectal cancer (CRC) patients resected for brain metastases (BM). *J Clin Oncol* 25 (Suppl), 14530, 2007