

Panitumumab ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่

ชลลดา รัตนธรรณ, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย และทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ความตายได้ สามารถเกิดได้จากพันธุกรรม การมีภาวะอักเสบของลำไส้ สภาวะแวดล้อม หรือการบริโภค การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่อาจทำได้โดยการผ่าตัด รังสีรักษา หรือการใช้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามนั้น พบว่าการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน รวมถึงการให้ยาเพื่อรักษาแบบมุ่งเป้า มีบทบาทสำคัญ และมีประสิทธิภาพในการเพิ่ม overall survival หรือ progression-free survival ให้แก่ผู้ป่วยได้

Panitumumab เป็น recombinant human monoclonal immunoglobulin G2 antibody ในกลุ่มยาที่มีฤทธิ์รักษาแบบมุ่งเป้า ออกฤทธิ์เป็น anti-epidermal growth factor receptor ใช้เป็นยารักษาเดี่ยว หรือร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ประกอบด้วย oxaliplatin หรือ irinotecan ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย ชนิด rat sarcoma wild-type ทั้งนี้พบว่ามีประสิทธิภาพทั้งใน first line หรือ second line ของการรักษา

ขนาดของยา panitumumab ที่มีการแนะนำ คือ 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ให้ยาทุกๆ 2 สัปดาห์ มีรายงานอาการข้างเคียงที่สามารถพบได้บ่อยคือ การเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยา และปฏิกิริยาผื่นทางผิวหนัง

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer, CRC) เป็นมะเร็งที่พบได้มากเป็นอันดับ 3 ของโรคมะเร็ง¹ โดยพบผู้ป่วยร้อยละ 20 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer, mCRC) ตั้งแต่เริ่มแรก และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะเริ่มต้น ก็มีถึงร้อยละ 30 ที่พัฒนาต่อไปเป็นขั้นแพร่กระจาย²⁻³

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่นั้น สามารถเกิดได้จากพันธุกรรม ประมาณร้อยละ 20 โดยจะมีความเสี่ยงสูงเมื่อพบประวัติในครอบครัว ที่มีญาติสายตรงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี

หรือญาติสายตรง 2 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ ที่อายุใดๆก็ตาม ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การเป็น inflammatory bowel disease (ulcerative colitis หรือ Crohn's disease) การสูบบุหรี่ การบริโภคเนื้อแดง การดื่มแอลกอฮอล์ การเป็นโรคเบาหวาน การมีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) สูง เป็นต้น⁴

ลำไส้ใหญ่ แบ่งออกเป็น 3 ส่วน คือ ตัวลำไส้ใหญ่ (colon), ส่วนที่เชื่อมระหว่าง colon และ rectum (sigmoid colon) และ ลำไส้ตรง (rectum) อาการและอาการแสดงที่บ่งบอกถึงมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด (พบบ่อยที่สุดจากมะเร็งในช่วงของ rectum และ sigmoid) การถ่ายอุจจาระเป็นลำ

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

เล็กลง ปวดท้อง ท้องผูกสลับท้องเสีย คลำก้อนได้ในท้อง คลื่นไส้หรืออาเจียน อ่อนเพลีย อย่างไรก็ตามจะต้องมีการประเมินด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางทวารหนัก (PR; per rectal exam) เมื่อมีรอยโรคที่บริเวณ rectum ส่วนล่าง เพื่อดูลักษณะและการลุกลามของโรค รวมถึงการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคโดยการทำ colonoscopy การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และจัดระยะโรค โดยการใช้ Computerized Tomography scan (CT scan), ultrasound หรือ x-ray⁴

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักสำหรับมะเร็งลำไส้ระยะเริ่มต้น รวมถึงการให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ด้วยสูตรยา infusion 5-FU/LV (fluorouracil, leucovorin), FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) หรือ CAPEOX (capecitabine, oxaliplatin) โดยขึ้นกับระยะของโรคและความเสี่ยงของผู้ป่วย⁴ แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจายนั้น จะใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก โดยให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ด้วยสูตรยา FOLFOX, FOLFIRI (fluorouracil, leucovorin, irinotecan), CAPEOX, infusion 5-FU/LV, FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin) หรือให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับยาที่มีฤทธิ์รักษาแบบมุ่งเป้า⁴ ส่วนมะเร็งลำไส้ที่มีรอยโรคอยู่บริเวณ rectum นั้น จะมีการรักษาโดยใช้รังสีร่วมด้วย⁵

การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน รวมถึงการให้ยาเพื่อรักษาแบบมุ่งเป้าในช่วง 10 กว่าปีที่ผ่านมา ทำให้สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (median overall survival, OS) ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย จากเดิม 9 เดือน เป็น 30 เดือน⁶⁻⁷ อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยใน 5 ปี ยังคงมีเพียงร้อยละ 5 ถึง 15 เท่านั้น จึงยังคงมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาการรักษาใหม่ๆ ที่จะช่วยยืดอายุผู้ป่วย

ให้นานขึ้น⁸

การรักษาแบบมุ่งเป้าที่ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจายในปัจจุบันนี้ออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไกหลักๆ คือ vascular endothelial growth factor (VEGF) และ epidermal growth factor (EGF) pathway ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของมะเร็ง

Panitumumab เป็นยาที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่ ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับที่ EGF pathway (anti-epidermal growth factor receptor; anti-EGFR) ซึ่งการยับยั้งนั้นจะได้ประสิทธิภาพเมื่อมะเร็งไม่มีการกลายพันธุ์ที่ Kristen rat sarcoma (KRAS mutation) และการกลายพันธุ์ที่ neuroblastoma rat sarcoma (NRAS mutation) เท่านั้น ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดของ panitumumab ต่อไป⁹

ข้อมูลการกลายพันธุ์ที่ KRAS และ NRAS สามารถใช้ทำนายการตอบสนองต่อยาได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์จะไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยาในกลุ่ม anti-EGFR ซึ่ง KRAS mutation สามารถพบได้ร้อยละ 35 ถึง 45¹⁰ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย ในขณะที่ NRAS mutation จะพบเพียงร้อยละ 3 ถึง 5¹¹ การให้ยา panitumumab จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี RAS wild-type (RAS-WT) เท่านั้นซึ่งจะพบการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 20¹²

ข้อมูลทั่วไปของ panitumumab¹³

ชื่อสามัญ : Panitumumab

ชื่อการค้า : Vectibix®

ผู้แทนจำหน่าย : บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด

สูตรโมเลกุล : Monoclonal immunoglobulin G₂ (IgG₂) antibody ประกอบด้วย gamma heavy chain (C₂₁₇₁H₃₃₆₅N₅₇₃O₆₇₂S₁₈) 2 สาย และ kappa light chain (C₁₀₂₈H₁₅₉₂N₂₇₄O₃₃₆S₆) 2 สาย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สูตรโมเลกุลของยา panitumumab¹³

ผลิตภัณฑ์ยา panitumumab¹³

รูปแบบยา : Recombinant human monoclonal IgG₂ antibody

ผลิตภัณฑ์ยา : เป็นสารละลายเข้มข้น สี ไม่มีสี ที่ต้องเจือจางเป็นสารละลายใช้หยดเข้าหลอดเลือดดำ บรรจุใน vial ขนาด 5, 10 และ 20 มิลลิลิตร ประกอบด้วยยา panitumumab 20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ : Sodium chloride, sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid (สำหรับปรับ pH), water for injection

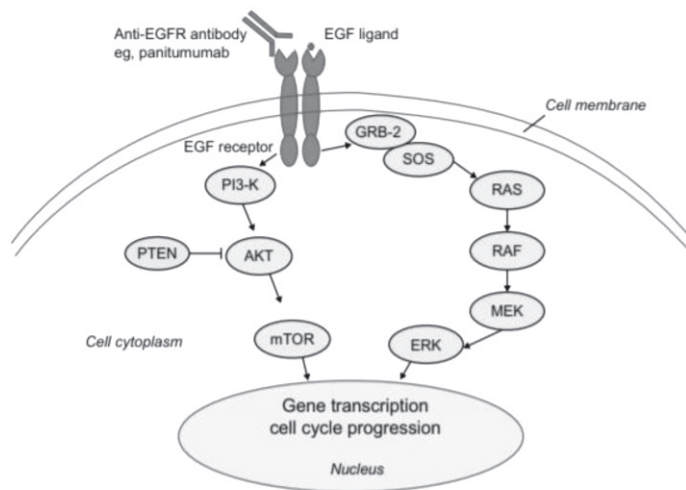
ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา : เก็บในตู้เย็น (2-8 °ซ) ห้ามแช่แข็ง เก็บ vial ไว้ในกล่องกระดาษเพื่อป้องกันแสง ห้ามเขย่า ตัวยาไม่ได้ใส่สารต้านจุลินทรีย์ หรือสารยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ จึงควรใช้ยาทันทีหลังการเจือจาง หากไม่ได้นำไปใช้ทันที ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์ : Panitumumab เป็น re-

combinant human monoclonal IgG₂ antibody ที่มีความชอบจับสูงกับ ligand binding domain ของ epidermal growth factor receptor (EGFR) ของมนุษย์ และยับยั้งแบบแข่งขันกับ receptor autophosphorylation ซึ่งถูกกระตุ้นได้โดย EGFR ligands ทุกชนิดที่ทราบจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง การเพิ่มยา panitumumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด การฉายแสง หรือยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อเป้าหมาย ทำให้ฤทธิ์ต้านมะเร็งเพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับเมื่อให้ยาเคมีบำบัด หรือยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อเป้าหมายเพียงอย่างเดียว¹³

Panitumumab จับกับ extracellular domain ของ EGFR ยับยั้งการเกิด phosphorylation และการส่งสัญญาณต่อไปยัง KRAS-RAF-mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway หรือ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway ส่งผลให้ไม่เกิดการ activate ที่ mammalian target of rapamycin (mTOR) ตามด้วยการเกิด apoptosis autophagy รวมถึงยับยั้งการสร้างหลอดเลือดต่างๆ ที่ทำให้มะเร็งไม่สามารถเจริญต่อไปได้ (รูปที่ 2)¹⁴



รูปที่ 2 Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway¹⁴

(EGF = epidermal growth factor, EGFR = epidermal growth factor receptor, mTOR = mammalian target of rapamycin, PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase)

เภสัชจลนศาสตร์¹⁵

เมื่อให้ยา panitumumab เพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เภสัชจลนศาสตร์ของยา panitumumab เป็นแบบ nonlinear และ linear พบว่าหลังจากให้ยา panitumumab ที่ขนาด 0.75-2.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว เพียงครั้งเดียวโดยการหยดยานาน 1 ชั่วโมง พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC) จะเพิ่มขึ้นมากกว่าที่ควรจะเป็นไปตามสัดส่วนขนาดยา (nonlinear) แต่เมื่อให้ยาที่ขนาดมากกว่า 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ค่า AUC ของ panitumumab จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยา (linear)

ในขณะที่การขจัด panitumumab จะลดลงเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น จากการที่มีกลไกการสลายตัวหลายแบบของการจับกันของ panitumumab กับตัวรับ EGF นั้น ทำให้เกิด mAb target complex internalization และเมื่อเกิดการอิ่มตัว การสลายตัวของยาจะสัมพันธ์แบบผกผันกับขนาดยาที่ได้รับ (dose-dependent) ค่า

ครึ่งชีวิตของการขจัดยา ($t_{1/2}$) มีค่าประมาณ 7.5 วันโดยเฉลี่ย (ช่วงระหว่าง 3.6 ถึง 10.9 วัน)

มีการทำการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรเพื่อดูผลของตัวแปรร่วมต่างๆ ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ panitumumab ผลการวิเคราะห์แสดงว่า อายุ (21 - 88 ปี) เพศ เชื้อชาติ การทำงานของตับ การทำงานของไต ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และ EGFR membrane staining intensity (1+, 2+, 3+) ในเซลล์มะเร็งไม่ปรากฏผลที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ panitumumab

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ panitumumab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การเปรียบเทียบยาในกลุ่ม anti-EGFR

ปัจจุบันมียาในกลุ่ม anti-EGFR ที่ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ เพียง 2 ชนิด ได้แก่ cetuximab และ panitumumab ซึ่งมีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1¹⁶

ตารางที่ 1 คุณสมบัติเปรียบเทียบของยาในกลุ่ม anti-EGFR¹⁶

คุณสมบัติ	Cetuximab	Panitumumab
โครงสร้าง	Chimeric IgG-1 (30% murine)	Fully humanized: IgG-2
ปฏิกิริยาจากการหยดยา	3%	1%
ค่าครึ่งชีวิต	5 วัน	7.5 วัน
รอบการรักษา	ทุก 1 - 2 สัปดาห์	ทุก 2 สัปดาห์
การกระตุ้น antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)	กระตุ้น Fc Domain of IgG-1	ไม่มีรายงาน

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยังไม่มีข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง panitumumab กับยาอื่นๆ¹³

การศึกษาทางคลินิก

การใช้ panitumumab เป็นยารักษาเดี่ยว (monotherapy)

การศึกษาแบบ open-label phase III เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย panitumumab ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง กับการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยทั้งหมด 463 คน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน กล่าวคือ มีการรื้อหน้าของโรคในขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือน้อยกว่า 6 เดือนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX หรือ FOLFIRI ซึ่งเป็นสูตรมาตรฐาน และมี EGFR membrane stain มากกว่าร้อยละ 1 พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย panitumumab ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองมี PFS (progression free survival) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$) โดยมีค่า median PFS ที่ 8 เดือน (95% CI=7.9 ถึง 8.4 และ response rate ร้อยละ 10) เทียบกับ 7.3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองอย่างเดียว (95% CI=7.1 ถึง 7.7 และ response rate ร้อยละ 0) อาการข้างเคียงของ panitumumab ที่พบ

บ่อยในการศึกษาได้แก่ อาการทางผิวหนัง ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และท้องเสีย ในส่วนของปฏิกิริยาจากการหยดยา (infusion reactions) นั้นพบอาการเพียงเล็กน้อย¹⁷

การศึกษา ASPECCT¹⁸ แบบ randomised, open-label, phase III, head to head เปรียบเทียบการใช้ panitumumab กับการใช้ cetuximab ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม anti-EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย 1,010 คน จากทวีปอเมริกาเหนือ อเมริกาใต้ ยุโรป เอเชีย แอฟริกา และออสเตรเลีย ที่มี KRAS-WT (Kirsten rat sarcoma-wild type) และล้มเหลวจากการรักษาที่มี irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based พบว่า panitumumab ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจาก cetuximab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (non-inferior : Z score -3.19; $P=0.0007$) โดยมีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 10.4 เดือน (95% CI=9.4 ถึง 11.6) ในกลุ่ม panitumumab และ 10.0 เดือน (95% CI=9.3 ถึง 11.0) ในกลุ่ม cetuximab อุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงของทั้งสองตัวยามีความใกล้เคียงกัน โดยจะพบอาการทางผิวหนัง ที่รุนแรง (เกรด 3-4) 62 คน (ร้อยละ 13) ในกลุ่ม panitumumab และ 48 คน (ร้อยละ 10) ในกลุ่ม cetuximab ในขณะที่ปฏิกิริยาจากการหยดยาที่รุนแรง คือ เกรด 3-4 นั้น พบในกลุ่ม panitumumab น้อยกว่ากลุ่ม cetuximab โดยพบ 1 คน (น้อยกว่าร้อยละ 0.5) ในกลุ่ม panitumumab และ

9 คน (ร้อยละ 2) ในกลุ่ม cetuximab ส่วนภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำเกรด 3-4 นั้น พบในกลุ่ม panitumumab มากกว่ากลุ่ม cetuximab โดยพบ 35 คน (ร้อยละ 7) ในกลุ่ม panitumumab และ 13 คน (ร้อยละ 3) ในกลุ่ม cetuximab ดังแสดงในตารางที่ 2

การใช้ panitumumab เป็น second-line ในการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย 1,186 คน ที่มี KRAS-WT และล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย fluoropyrimidine-based ร่วมกับ oxaliplatin หรือ bevacizumab โดยเปรียบเทียบการให้ panitumumab ร่วมกับ FOLFIRI กับการให้ FOLFIRI เพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ panitumumab ร่วมกับ FOLFIRI สามารถเพิ่ม median PFS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 6.7 เดือน เทียบกับ 4.9 เดือน (HR 0.82, 95% CI=0.69

ถึง 0.97, $P=0.023$) และมีแนวโน้มของอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า คือ 14.5 เดือน เทียบกับ 12.5 เดือน (HR 0.92, 95% CI=0.78 ถึง 1.10, $P=0.37$) นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่ม response rate จากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 36 ($P < 0.0001$) และพบอาการข้างเคียงทางผิวหนัง เกรด 2-4 ในกลุ่มที่ได้รับ panitumumab ร่วมกับ FOLFIRI ในขณะที่ พบอาการทางผิวหนัง เกรด 0-1 ในกลุ่มที่ได้รับ FOLFIRI เพียงอย่างเดียว¹⁹

การใช้ panitumumab เป็น first-line ในการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

การศึกษา PRIME study²⁰ ในผู้ป่วย 1,183 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย และยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ panitumumab ร่วมกับ FOLFOX4 เทียบกับ FOLFOX4 เพียงอย่างเดียว พบว่าในผู้ป่วยที่มี KRAS-WT มี median PFS 10.0 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงของ panitumumab และ cetuximab จากการศึกษา ASPECCT¹⁸

อาการข้างเคียง	Panitumumab (N=496)	Cetuximab (N=503)
อาการทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน		
ทั้งหมด	430 (86.7%)	440 (87.5%)
เกรด 3	60 (12.1%)	48 (9.5%)
เกรด 4	2 (0.4%)	0
ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ		
ทั้งหมด	143 (28.8%)	95 (18.9%)
เกรด 3	27 (5.4%)	10 (2.0%)
เกรด 4	9 (1.8%)	3 (0.6%)
ปฏิกิริยาจากการหยดยา		
ทั้งหมด	14 (2.8%)	63 (12.5%)
เกรด 3	1 (0.2%)	5 (1.0%)
เกรด 4	0	4 (0.8%)
ท้องเสีย		
ทั้งหมด	91 (18.3%)	89 (17.7%)
เกรด 3	7 (1.4%)	9 (1.8%)
เกรด 4	3 (0.6%)	0

panitumumab ร่วมกับ FOLFOX4 เทียบกับ 8.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ FOLFOX4 โดยมีค่า hazard ratio (HR) = 0.80 (95% CI=0.67 ถึง 0.95, P=0.01) ส่วนอัตรา การรอดชีวิตมีค่า 23.8 เดือน เทียบกับ 19.4 เดือน ตาม ลำดับ โดยมีค่า HR = 0.83 (95% CI=0.70 ถึง 0.98, P=0.03)

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ¹³

Black Box warning

จากการศึกษาของ Van Cutsem และคณะ¹⁷ พบอาการข้างเคียงทางผิวหนังถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย ทั้งหมดที่ได้รับยา panitumumab และมีผู้ป่วยร้อยละ 15 ที่มีอาการทางผิวหนังรุนแรง (NCI-CTC เกรด 3 หรือมากกว่า) อาการทางผิวหนังนี้ได้แก่ acneiform dermatitis, pruritus, erythema, rash, skin exfoliation, paronychia, dry skin, and skin fissures ควรเฝ้าสังเกตผู้ป่วยที่เกิดอาการทางผิวหนังหรือความผิดปกติของเนื้อเยื่ออ่อนขณะได้รับยา panitumumab อย่างใกล้ชิดเพื่อระวังการพัฒนาไปสู่การอักเสบหรือ ติดเชื้อ ควรหยุดการใช้ยา panitumumab เมื่ออาการทางผิวหนังมีการติดเชื้อหรือภาวะแทรกซ้อนจากการ ติดเชื้อรุนแรงที่อันตรายถึงชีวิต ได้แก่ necrotizing fasciitis, abscess, sepsis, bullous mucocutaneous disease with blisters, erosions และ skin sloughing อาการทางผิวหนังเหล่านี้ยังไม่แน่ชัดว่าเกิดจากการ ยับยั้ง EGFR โดยตรง หรืออาจเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (เช่น Stevens-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis)

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่มีรายงานบ่อยซึ่ง เกิดขึ้นในผู้ป่วยไม่ต่ำกว่าร้อยละ 20 ได้แก่

- ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการท้องเสีย ร้อยละ 50 คลื่นไส้ ร้อยละ 41 อาเจียน

ร้อยละ 27 ท้องผูก ร้อยละ 23 และปวดท้อง ร้อยละ 23

- ความผิดปกติโดยทั่วไป ได้แก่ เหนื่อยล้า ร้อยละ 37 มีไข้ ร้อยละ 20

- ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม และภาวะ โภชนาการ ได้แก่ อาการไม่ยอมอาหาร ร้อยละ 27

- การติดเชื้อ และปรสิต ได้แก่ เนื้อเยื่อรอบเล็บ อักเสบ ร้อยละ 20

- ความผิดปกติของผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ได้แก่ ผื่น ร้อยละ 45 ผื่นอักเสบคล้ายเป็นสิว ร้อยละ 39 อาการคัน ร้อยละ 35 ผื่นหนังร้อนแดง ร้อยละ 30 และผิวแห้ง ร้อยละ 22

ข้อบ่งใช้¹³

Panitumumab มีข้อบ่งใช้ดังนี้

- มะเร็งลำไส้ที่มีการแพร่กระจาย (mCRC) ชนิด wild-type RAS โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ ประกอบด้วย oxaliplatin หรือ irinotecan เป็นหลัก

- ใช้เป็นยาการรักษาเดี่ยว ในโรคมะเร็งลำไส้ที่มีการ แพร่กระจาย (mCRC) ชนิด wild-type RAS หลังจาก ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน

ขนาดยาและวิธีการให้ยา¹³

ขนาดยา

ขนาดยา panitumumab ที่แนะนำ คือ 6 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ให้ยาทุกๆ 2 สัปดาห์ ก่อนการหยุดยา ต้องนำไปเจือจางในสารละลายยา โซเดียมคลอไรด์ 0.9% จนได้ความเข้มข้นสุดท้ายไม่เกิน 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ควรผสมสารละลายเจือจาง ด้วยการกลับขวดยาไปมาเบาๆ ห้ามเขย่า

วิธีการให้ยา

- ต้องให้ยา panitumumab โดยการหยุดยาเข้า หลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัว กรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนได้น้อย (low protein

binding in-line filter) ขนาด 0.2 หรือ 0.22 ไมโครเมตร ให้ผ่านสาย peripheral หรือ indwelling catheter ระยะเวลาในการหยดยาที่แนะนำ คือ ประมาณ 60 นาที ยกเว้นขนาดยาขนาดสูงกว่า 1,000 มิลลิกรัม ควรหยดยานานประมาณ 90 นาที ควรชำระล้าง (flush) สายหยดยาด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ทั้งก่อนและหลังการให้ยา เพื่อหลีกเลี่ยงการผสมกับยาตัวอื่นๆ หรือสารละลายที่ให้ทางหลอดเลือดดำ

- ห้ามให้ยาโดยวิธี IV push หรือ bolus

- ให้หยุดหยดยาทันทีหากเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาอย่างรุนแรงหรือปฏิกิริยาที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต และอาจพิจารณาให้เลิกใช้ยา panitumumab ตลอดไปโดยขึ้นกับความรุนแรงและ/หรือความคงอยู่ของปฏิกิริยา

การปรับขนาดยาเมื่อเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยา

- ให้ลดอัตราการหยดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาเล็กน้อยหรือปานกลาง (เกรด 1 หรือ 2) ตลอดระยะเวลาของการหยดยาครั้งนั้น ให้หยุดหยดยาหากเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาอย่างรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพิ่มเติมหรือปฏิกิริยาที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต และอาจพิจารณาให้เลิกใช้ยา panitumumab ตลอดไปโดยขึ้นกับความรุนแรงและ/หรือความคงอยู่ของปฏิกิริยา ดังแสดงใน

ตารางที่ 3

ข้อห้ามใช้¹³

Panitumumab มีข้อห้ามใช้ดังนี้

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา panitumumab หรือส่วนประกอบอื่นๆ ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้

- ห้ามใช้ panitumumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย oxaliplatin เป็นหลักในผู้ป่วย mCRC ที่มีการกลายพันธุ์ ของ RAS หรือผู้ที่ทราบสถานะการกลายพันธุ์ของ RAS

การใช้ยาในเด็ก¹³

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ panitumumab ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี

การใช้ยาในผู้สูงอายุ¹³

ไม่พบความแตกต่างด้านความปลอดภัยหรือประสิทธิผลโดยรวมในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ ≥ 65 ปี) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา panitumumab เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม มีจำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา panitumumab ร่วมกับ irinotecan หรือยาเคมีบำบัดที่ประกอบ

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาเมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง¹³

ปรากฏอาการแสดงทางผิวหนัง $\geq$ เกรด 3	การให้ยา panitumumab	ผลลัพธ์	หลักเกณฑ์การให้ยา
ปรากฏอาการครั้งแรก	ให้หยุดยา 1 หรือ 2 ครั้ง	ดีขึ้น (< เกรด 3) ไม่ดีขึ้น	ให้ยาต่อที่ขนาดร้อยละ 100 ของขนาดยาเดิม เลิกใช้ยา
ปรากฏอาการครั้งที่สอง	ให้หยุดยา 1 หรือ 2 ครั้ง	ดีขึ้น (< เกรด 3) ไม่ดีขึ้น	ให้ยาต่อที่ขนาดร้อยละ 100 ของขนาดยาเดิม เลิกใช้ยา
ปรากฏอาการครั้งที่สาม	ให้หยุดยา 1 หรือ 2 ครั้ง	ดีขึ้น (< เกรด 3) ไม่ดีขึ้น	ให้ยาต่อที่ขนาดร้อยละ 100 ของขนาดยาเดิม เลิกใช้ยา
ปรากฏอาการครั้งที่สี่	เลิกใช้ยา	-	-

ด้วย oxaliplatin เป็นหลัก เปรียบเทียบกับเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง¹³

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของ panitumumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง¹³

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของ panitumumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร¹³

Pregnancy risk factor : C

การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์แสดงถึงผลกระทบต่อรอบประจำเดือนและลดการเจริญพันธุ์ของลิงเพศเมีย panitumumab จึงอาจส่งผลต่อความสามารถในการตั้งครรภ์ของสตรี การศึกษาในสัตว์แสดงถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ แต่ยังไม่ทราบถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อมนุษย์ EGFR มีส่วนร่วมในการควบคุมการพัฒนาของทารกในครรภ์ และอาจจำเป็นต่อการสร้างอวัยวะตามปกติ การเพิ่มจำนวนเซลล์และการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ต่างๆ ในการพัฒนาของเอ็มบริโอ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ยา panitumumab จะสามารถทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ยาแก่สตรีตั้งครรภ์

เป็นที่ทราบกันว่า IgG ของมนุษย์สามารถผ่านรกได้ ดังนั้น panitumumab อาจส่งผ่านจากแม่ไปยัง

ทารกในครรภ์ได้ ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้จึงต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาด้วยยา panitumumab และ ภายใน 2 เดือน หลังจากการให้ยาครั้งสุดท้าย หากผู้ป่วยตั้งครรภ์ในระหว่างที่ได้รับยา panitumumab ควรแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงที่จะเกิดการสูญเสียทารกในครรภ์หรือที่อาจเกิดอันตรายกับทารกในครรภ์

การให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่า panitumumab ถูกขับออกทางน้ำนมมารดาหรือไม่ แต่เนื่องจาก IgG ของมนุษย์ถูกขับออกมาในน้ำนมได้ ตัวยาอาจถูกขับออกมาได้เช่นกัน ยังไม่ทราบถึงความเป็นไปได้ว่าหลังจากทารกรับประทานน้ำนมเข้าไปแล้วยาจะถูกดูดซึมและเป็นอันตรายต่อทารกได้หรือไม่

แนะนำให้มารดาหยุดการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองในระหว่างการรักษาด้วยยา panitumumab และ ภายใน 2 เดือน หลังจากการให้ยาครั้งสุดท้าย

บทสรุป

Panitumumab เป็น fully human anti-EGFR monoclonal antibody มีประสิทธิภาพในการเพิ่ม progression-free survival ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย ชนิด wild-type RAS โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐานหรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็น first line หรือ second line ของการรักษา ในส่วนของอาการข้างเคียงเกิดขึ้นในระดับที่ยอมรับได้ ที่สามารถพบได้บ่อย คือ อาการผื่นทางผิวหนัง และมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดอาการแพ้ได้น้อย²¹

เอกสารอ้างอิง

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60:277-300.
2. Schmoll H, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V,

Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012;23:2479-516.

3. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol.* 2015;54:5–16.
4. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer [Internet]. Pennsylvania: USA; updated 2018 October 19; [cited 2018 Dec 22]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
5. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer [Internet]. Pennsylvania: USA; updated 2018 August 7; [cited 2018 Dec 22]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
6. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1065–75.
7. Simmonds P, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 2006;94:982–99.
8. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO-CARE study. *Int J Cancer.* 2012;131:1649–58.
9. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29:2011–9.
10. Andreyev HJN, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Lacopetta BJ, et al. Kirsten RAS mutations in patients with colorectal cancer: The ‘RASCAL II’ study. *Br J Cancer.* 2001;85:692–6.
11. Custodio A, Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: Beyond KRAS mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;85:45–81.
12. Amado RG, Wolf M, Peeters M, van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626–34.
13. Vectibix® (panitumumab) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2016.
14. Tay R, Wong R, Hawkes E. Treatment of metastatic colorectal cancer: Focus on panitumumab. *Cancer Manag Res.* 2015;7:189-98.
15. Ketzer S, Schimmel K, Koopman M, Guchelaar H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the epidermal growth factor receptor inhibitor panitumumab in the treatment of colorectal cancer. *Clin Pharmacokinet.* 2017;57:455-73.
16. Loong HH, Ma BB, Chan ATC. Update in antiepidermal growth factor receptor therapy in the management of metastatic colorectal cancer. *J Oncol.* 2009;2009:1-6.
17. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-64.
18. Price TJ, Peeters M, Kim T, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569-79.
19. Peeters M, Price T, Cervantes A, Sobrero A, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:107-16.
20. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:1346-55.
21. Keating G. Panitumumab. *Drugs.* 2010;70:1059-78.