ERLOTINIB U LIJEČENJU BOLESNIKA S UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PLUĆA NEMALIH STANICA: ISKUSTVO KLINIČKE BOLNICE ZA PLUĆNE BOLESTI »JORDANOVAC«

ERLOTINIB IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: EXPERIENCE OF CLINICAL HOSPITAL FOR LUNG DISEASES »JORDANOVAC«

SANJA PLEŠTINA, MIROSLAV SAMARŽIJA, STJEPKO PLEŠTINA, NABIL CHALFE, ERVIN ŽULJEVIĆ*

Deskriptori: Karcinom pluća nemalih stanica – farmakoterapija; Tumori pluća – farmakoterapija; Receptor za epidermalni faktor rasta – antagonisti i inhibitori; Protein-tirozin kinaze – antagonisti i inhibitori; Kinazolini – terapijska upotreba; Inhibitori proteinske kinaze – terapijska upotreba; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba

Sažetak. Inhibitori tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta posljednjih su godina doveli do produljenja preživljenja i poboljšanja kvalitete života bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica, nakon neuspjeha liječenja najmanje jednom linijom kemoterapije. U Klinici za plućne bolesti »Jordanovac« erlotinibom smo liječili 36 bolesnika u III.B i IV. stadiju bolesti. U 4 bolesnika (11%) za liječenja erlotinibom došlo je do potpune regresije mjerljivog tumora, u petero (14%) potvrđena je djelomična regresija tumora, dok je stabilnu bolest imalo 14 bolesnika (39%). Evidentnu kliničku korist primijenjenog liječenja erlotinibom imala su, dakle, ukupno 23 bolesnika, odnosno njih 64%. Podnošljivost liječenja bila je pritom vrlo dobra. Ovi su rezultati prvo hrvatsko iskustvo, a u skladu su s podacima objavljenim u literaturi, unekoliko ih čak i nadmašuju. Primjena erlotiniba velik je napredak u liječenju bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica u Hrvatskoj.

Descriptors: Carcinoma, non-small cell lung – drug therapy; Lung neoplasms – drug therapy; Receptor, epidermal growth factor – antagonists and inhibitors; Protein-tyrosine kinases – antagonists and inhibitors; Quinazolines – therapeutic use; Protein kinase inhibitors – therapeutic use; Antineoplastic agents – therapeutic use

Summary. Treatment with erlotinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptors, has significantly improved the overall survival rate and quality of life in patients with non-small cell lung cancer who had failed the standard first- or second-line chemotherapy. In Clinical hospital for lung diseases »Jordanovac« a total of 36 patients were treated with erlotinib. The response rate was as follows: in four patients (11%) complete response was achieved, in five (4%) partial response, while fourteen patients (39%) had stable disease. Hence, the evident clinical benefit of treatment with erlotinib was registered in 23 patients (64%) altogether. The treatment was well tolerated and it was not associated with significant toxicity. Our results confirm the antitumour efficacy of erlotinib and show a clear treatment benefit for patients with non-small cell lung cancer in our country.

Liječ Vjesn 2007;129:387–390

Karcinom pluća je desetljećima vodeći po učestalosti među malignim bolestima u muškaraca, dok se u žena svrstava na 2. ili 3. mjesto. Godišnje u svijetu od njega umire više od milijun ljudi. Oko 80% karcinoma pluća ima obilježja karcinoma nemalih stanica (NSCLC), a pri otkrivanju većina je bolesnika u uznapredovaloj fazi bolesti.

Učinci liječenja karcinoma pluća nemalih stanica standardnim citostatskim kemoterapijskim protokolima dosegli su posljednjih godina plato. Otkriće novih necitotoksičnih lijekova kao »ciljane« terapije, posebice malih molekula inhibitora tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta, donijelo je nove pomake u liječenju.

Erlotinib je malena molekula koja inhibira enzim tirozin-kinazu unutarstaničnog dijela receptora za epidermalni čimbenik rasta. Receptor za epidermalni čimbenik rasta je transmembranski glikoprotein koji pripada skupini HER I/ErbB-receptora koji imaju ključnu ulogu u rastu i životnom ciklusu stanice. U tumorima čovjeka su prekomjerno izraženi i/ili mutirani, što je u karcinomu pluća nemalih stanica izraženo u rasponu od 43% do 83%. Više je studija pokazalo da je u tom slučaju ishod bolesti klinički lošiji odnosno preživljenje bolesnika kraće. Obilježje cijele skupine receptora jest zajednička građa, koja se sastoji od izvanstanične domene na koju se veže ligand, dijela koji prolazi kroz staničnu membranu te citoplazmatske domene koja sadržava enzim tirozin-kinazu (TK). Tirozin-kinaza je bjelančevina koja sudjeluje u brojnim unutarstaničnim signalnim putovima koji omogućuju i fiziološki i poremećen rast stanice. Vezanje liganda na receptor za epidermalni čimbenik rasta potiče dimerizaciju receptora i aktivaciju enzima tirozin-kinaze. Posljedično tomu dolazi do autofosforilacije receptora kojom započinju signalni putovi koji dovode do proliferacije stanice, inhibicije apoptoze i stimulacije angio-

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb** (mr. sc. Sanja Pleština, dr. med.: doc. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.; Nabil Chalfe, dr. med.; Ervin Žuljević, dr. med.), **Klinika za onkologiju KBC-a, Zagreb** (doc. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Pleština, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

Primljeno 3. svibnja 2007., prihvaćeno 29. studenoga 2007.

geneze, a disregulacija ovih putova povezuje se s onkogenezom i tumorskom progresijom.

Učinak erlotiniba u liječenju bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica ispitivan je brojnim kliničkim studijama. Studija faze III, BR. 21 dokazala je statistički značajno produljenje preživljenja u odnosu na najbolju potpornu terapiju u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica za 42,5% te je posljedično erlotinib odobren kao monoterapija u drugoj ili trećoj liniji liječenja tih bolesnika.

Obilježja liječenih bolesnika

Tijekom 2005. i 2006. godine u Kliničkoj bolnici za plućne bolesti »Jordanovac« liječili smo erlotinibom ukupno 36 bolesnika, bijele rase, od toga 17 žena (47%) i 19 muškaraca (53%). Medijan dobi liječenih bolesnika bio je 61 godina (u rasponu od 37 do 77 g.). Većinom su bili pušači ili bivši pušači (25 bolesnika, tj. 69%), dok je nepušača bilo 11 (31%). Kod njih čak 89% (32 bolesnika) bolest je bila u IV. stadiju, dok je preostalih 11% (4 bolesnika) imalo lokalno uznapredovalu inoperabilnu bolest III.B stadija. Tri četvrtine bolesnika primale su erlotinib u trećoj liniji liječenja (27 bolesnika, tj. 75%), dok je četvrtina (9, tj. 25%) prije erlotiniba liječena samo jednom linijom kemoterapije uobičajenim protokolima na bazi platine. Većina bolesnika bila je dobrog kliničkog statusa prema kriterijima ECOG (ECOG 0: 5 bolesnika, odnosno 14%; ECOG 1: 25 bolesnika, odnosno 69%), a 17% bolesnika imalo je ECOG 2 (6 bolesnika). Veći broj liječenih bolesnika imao je citološki ili histološki dokazan adenokarcinom (24 bolesnika, tj. 67%), od toga troje bronhioloalveolarni tip. Osam bolesnika (22%) imalo je, pak, planocelularni karcinom, jedan bolesnik (3%) adenoplanocelularni karcinom, dok je u tri (8%) postavljena dijagnoza karcinoma nemalih stanica (tablica 1).

Tablica 1. *Obilježja bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica liječenih erlotinibom tijekom 2005. i 2006. u KB »Jordanovac«*

Table 1. *Characteristics of patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib in Clinical hospital »Jordanovac« in 2005 and 2006*

Broj pacijenata / No. of patients:	36
Spol / Gender (%):	žene / female 17 (47) muškarci / male 19 (53)
Dob (godine) / Age range (years):	37–77
Medijan dobi (godine) / Median age (years):	61
Pušački status / Smoking (%):	pušači i bivši pušači / smokers and ex-smokers: 25 (69) nepušači/ never smokers: 11 (31)
Stadij bolesti / Stage (%):	III. B – 4 (11) IV. – 32 (89)
Linija liječenja / Therapy line (%):	druga linija / second-line – 9 (25) treća linija / third-line – 27 (75)
Histološki tip / Histology type (%):	adeno / adenocarcinoma 24 (67); BAC 3 adenoplano / adenosquamous 1 (3) plano / squamous cell carcinoma 8 (22) nemale stanice / non-small cell 3 (8)
Klinički status / Performance status – ECOG (%):	0 – 5 (14) 1 – 25 (69) 2 – 6 (17) 3 – 0 (0)

Rezultati

Na primijenjenu je terapiju u 4 bolesnice (11%) potvrđena klinička i radiološka potpuna regresija maligne bolesti. Među njima, dvije bolesnice su primale erlotinib kao drugu, a dvije kao treću liniju liječenja. Djelomičnu je regresiju maligne bolesti, pak, imalo 5 bolesnika (14%). Kod 14 bolesnika (39%) nije došlo do značajnijeg smanjenja vidljivog tumora prema kriterijima RECIST, no istodobno je zaustavljena daljnja progresija bolesti, uz smanjenje kliničkih simptoma te je postignuta tzv. stabilna bolest. Kod 12 bolesnika (33%) liječenje erlotinibom nije imalo učinka, te je bolest progredirala usprkos primijenjenoj terapiji. Jedan je bolesnik samoinicijativno prekinuo terapiju zbog pojave osipa pa je učinak liječenja ostao nepoznat. Ukupnu kliničku korist od liječenja erlotinibom imala su, dakle, 23 od 36 liječenih bolesnika, što iznosi 64% (bolesnici koji su imali potpunu ili djelomičnu regresiju tumora ili zaustavljenu progresiju bolesti, tj. stabilnu bolest).

Srednje trajanje liječenja erlotinibom bilo je 4,7 mjeseci, uz široki raspon od 1 do čak 18 mjeseci. Razlog prekida liječenja bila je progresija bolesti u svim slučajevima, osim onog u kojem je bolesnik samoinicijativno prekinuo liječenje zbog nastanka kožnih nuspojava.

Od kolovoza 2005. godine pa do veljače 2006. godine započeta je terapija erlotinibom u 19 bolesnika. Od tih bolesnika danas je živih 8 (42%) te njih 6 još prima terapiju dulje od godinu dana. Kod 11 umrlih bolesnika (58%) srednje preživljenje iznosilo je 7,1 mjesec.

Bolesnici su liječenje erlotinibom vrlo dobro podnosili, a primijećene nuspojave bile su i učestalošću i prema svojim obilježjima u okvirima očekivanih prema podacima iz literature. U ukupno 26 bolesnika (72%) razvile su kožne nuspojave. Nuspojave blagoga prvog stupnja imao je 21 bolesnik, tj. 58%, umjerenog intenziteta drugog stupnja uočene su kod 4 bolesnika, tj. 11%, dok je samo jedna bolesnica imala kožne nuspojave trećeg stupnja. Probavne nuspojave blagog i umjerenog stupnja imalo je 12 bolesnika, tj. 33% ukupno liječenih. Ni kod jednog bolesnika nije bilo potrebno smanjivati ordiniranu dozu erlotiniba zbog bilo koje evidentirane nuspojave (tablica 2).

Tablica 2. *Učinak i podnošljivost liječenja bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica liječenih erlotinibom u KB »Jordanovac« tijekom 2005. i 2006. godine*

Table 2. *Treatment efficacy and adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib in Clinical hospital »Jordanovac« in 2005 and 2006*

Učinak liječenja / Treatment efficacy (%)	
Potpuna regresija / Complete response	4 (11)
Djelomična regresija / Partial response	5 (14)
Stabilna bolest / Stable disease	14 (39)
Progresivna bolest / Progressive disease	12 (33)
Nepoznati ishod / Unknown	1 (3)
Trajanje liječenja / Treatment duration (mj./mos)	1–18
Srednje trajanje liječenja / Median treatment duration (mj./mos)	4,7
Nuspojave / Adverse events (%)	
Kožne / Skin toxicity	
gr. I	21 (58)
gr. II	4 (11)
gr. III	1 (6)
gr. IV	0
ukupno / all	26 (72)
Gastrointestinalne / Gastrointestinal	
gr. 1–2	12 (33)
gr. 3–4	0

Rasprava

Iako je utvrđeno da prisutnost određenih tumorskih EGFR-mutacija povećava stopu odgovora na erlotinib, ono nije indikativno za produljenje preživljenja,[1] a rezultati su

brojnih ispitivanja još uvijek kontradiktorni. Kako, stoga, nema jasnih stavova glede rutinske kliničke primjene određivanja mutacija EGFR-a, tako one i nisu bile predmetom našeg interesa te nije učinjena analiza tumora s obzirom na izraženost i/ili određivanje mutacija EGFR-a.

Uobičajeno liječenje uznapredovalog karcinoma pluća nemalih stanica u prvoj liniji uključuje polikemoterapijske protokole bazirane na platini (cisplatini ili karboplatini), rjeđe dvojnu terapiju bez platine ili pak monoterapiju gemcitabinom ili paklitakselom. Primjena citotoksičnih lijekova, u bolesnika koji su ih s obzirom na kliničko stanje i komorbiditet uopće mogli primati, donosi poboljšanje preživljenja u odnosu na najbolje potporno liječenje. Tako se srednje preživljenje produžava s 4,7 mjeseci uz simptomatsku terapiju na 7 do 11 mjeseci uz primijenjenu prvu liniju kemoterapijskog liječenja. Monoterapija docetakselom ili pemetreksedom smatra se kemoterapijskim standardom u drugoj liniji liječenja za bolesnike koji ili nisu reagirali na prvu liniju, ili je došlo do ponovne progresije bolesti. Primjena druge standardne linije liječenja dovodi do daljnjeg produljenja preživljenja bolesnika u odnosu na najbolje potporno liječenje te se uz nju srednje preživljenje kreće od 7 do 8 mjeseci. Bolesnici s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica uobičajeno se liječe i palijativnom iradijacijskom terapijom, s ciljem lokalne kontrole bolesti (rasta tumora) i/ili antidoloroznog djelovanja u sklopu simptomatskog liječenja.[2]

Napredak u razumijevanju biologije tumora doveo je do prepoznavanja mnogih molekularnih putova koji sudjeluju u rastu tumora. Jedan od tih putova započinje aktivacijom receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR). Dvije su temeljne mogućnosti kočenja učinka receptora za epidermalni čimbenik rasta: sprječavanje vezanja liganda na izvanstaničnu domenu receptora ili blokiranje unutarstanične aktivnosti enzima tirozin-kinaze.[3]

Učinak male molekule erlotiniba, inhibitora tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta, u liječenju bolesnika s uznapredovalim stupnjem karcinoma pluća nemalih stanica ispitivan je u brojnim studijama. Studija druge faze, koja nije bila kontrolirana placebom, uključivala je bolesnike prethodno liječene barem jednom linijom kemoterapije na bazi platine. Postignuti su rezultati pokazali ukupnu objektivnu stopu odgovora na liječenje (kompletna i parcijalna regresija) od 12,3%, stabilnu bolest imalo je 35,1% bolesnika te je kontrola bolesti (potpuna i djelomična regresija te stabilna bolest) postignuta ukupno u 51% ispitivanih bolesnika. Srednje preživljenje uključenih bolesnika bilo je 8,4 mjeseca, a jednogodišnje preživljenje 40%.[4]

Erlotinib je također ispitivan u dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebom kontroliranoj studiji treće faze (studija BR. 21) koja je uključivala bolesnike nakon prethodno provedene jedne ili dvije linije kemoterapije. Bolesnici su podijeljeni u dvije vrlo dobro po obilježjima ujednačene skupine u omjeru 2:1 te su primali 150 mg erlotiniba odnosno placebo. Primarni je cilj studije bio ispitivanje učinka liječenja erlotinibom na preživljenje. Studija je pokazala statistički značajno produljenje preživljenja u erlotinskoj skupini za 42,5%, odnosno srednje preživljenje je povećano s 4,7 mjeseci u skupini koja je liječena najboljom potpornom terapijom na 6,7 mjeseci u skupini koja je primala erlotinib. Jednogodišnje preživljenje je u skupini koja je primala placebo bilo 21%, dok je u skupini s erlotinibom ono iznosilo 31%. U bolesnika koji su imali mjerljivu bolest, stopa antitumorskog odgovora na erlotinib iznosila je 9% (kompletna i parcijalna regresija), a stabilnu bolest imalo je 35% ispitanika. Daljnja progresija bolesti uz erlotinib zabilježena je u 38% bolesnika, dok u preostalih 18% ispitanika učinak nije bilo moguće evaluirati. Rezultati navedene, kao i kasnije provedenih studija, te analiza učinaka liječenja erlotinibom upućuju na to da erlotinib ima bolji učinak kod nekih podskupina ispitanika, ovisno o rasi i spolu, histološkom tipu tumora ili biološkim pokazateljima te pušačkom statusu. Tako je, primjerice, uočen bolji učinak terapije kod osoba ženskog spola, bolesnika s adenokarcinomom pluća (posebice bronhioloalveolarnog tipa), onih koji nikada nisu pušili, kao i u ispitanika žute rase.[5]

Usporedbom rezultata studija treće faze koje su ispitivale učinkovitost druge linije liječenja uznapredovalog karcinoma pluća nemalih stanica, odnosno analizirajući i kompărirajući rezultate liječenja erlotinibom bolesnika dobroga kliničkog stanja (ECOG 0/1) s rezultatima liječenja standardnim kemoterapijskim protokolima, pokazana je podjednaka učinkovitost primijenjenih terapija. Stopa se odgovora tako, bilo uz monoterapiju docetakselom, pemetreksedom ili erlotinibom, kreće oko 9%, uz srednje preživljenje 7 do 9 mjeseci.[6,7]

Iako se radi o statistički gledano malom broju liječenih bolesnika, analiza rezultata liječenja erlotinibom u Klinici za plućne bolesti »Jordanovac« u jednoipolgodišnjem periodu pokazala je dobru očekivanu antitumorsku učinkovitost erlotiniba, kao i vrlo dobru podnošljivost. Raščlamba rezultata prema podskupinama nije prikazana zbog nedostatne statističke vjerodostojnosti.

Bolesnici liječeni erlotinibom u našoj Klinici imali su visok postotak dobroga kliničkog odgovora na liječenje (potpuna regresija tumora u čak 11%, a djelomična regresija u daljnjih 14% bolesnika). Stopa antitumorskog odgovora je time čak nešto veća u odnosu na relevantne podatke iz literature. Takav se rezultat dijelom može objasniti većom zastupljenošću pojedinih patohistoloških tipova tumora u naših bolesnika, primjerice bolesnika s adenokarcinomom (čak 67%), što je razlika primjerice u odnosu na studiju BR. 21 u kojoj je adenokarcinom imalo 50% bolesnika. Pritom je uzeta u obzir poznata činjenica da podskupina bolesnika s adenokarcinomom pluća (osobito bronhioloalveolarnog tipa) bolje reagira na terapiju inhibitorima tirozin-kinaze od bolesnika s drugim patohistološkim tipovima tumora. Vrlo dobrom učinku liječenja naših bolesnika pridonosi i visok udio bolesnika dobroga općeg stanja (čak 83% bolesnika bilo je procijenjenog kliničkog statusa prema kriterijima ECOG 0/1), dok je primjerice u studiji BR. 21 istog statusa bilo uključeno 65% bolesnika.[8] Treba istaknuti i podatak da je 47% naših bolesnika bilo ženskog spola, dok je, primjerice, u studijskoj populaciji BR. 21 bilo 35% žena. Kako je i ženski spol podskupina koja bolje odgovara na liječenje inhibitorom tirozin-kinaze, to vjerojatno također utječe na naš rezultat. Nažalost, bolesnici liječeni u našoj Klinici su u nešto većem broju pušači ili bivši pušači (69%), što je prema očekivanjima za našu populaciju te je vrlo dobar učinak erlotiniba na nepušačku populaciju zasigurno manje izražen. Svi oboljeli, liječeni u našoj Klinici, kod kojih je uz primjenu erlotiniba došlo do radiološke i kliničke potpune regresije tumora bile su žene. Tri bolesnice nikada nisu pušile, dok je jedna od bolesnica bivši pušač, a što je u skladu s očekivanim podacima iz literature.

Od bolesnika liječenih erlotinibom u našoj Klinici godinu je dana preživjelo 42%, a podaci drugih autora navode jednogodišnje preživljenje od 31% do 40%. Prosječno je preživljenje bolesnika bilo 7,1 mjesec, a medijan preživljenja se prema literaturi opisuje od 6,7 mjeseci do 8,4 mjeseca.

U bolesnika kod kojih je uz terapiju erlotinibom došlo do smanjenja ili čak potpunog nestajanja vidljive tumorske mase, došlo je i do očekivanog povlačenja simptoma aktivne maligne bolesti. No, i onih 39% bolesnika kod kojih nije verificirano mjerljivo smanjenje tumorske mase već je imalo radiološki stacionaran nalaz, imalo je jasnu kliničku korist od liječenja s poboljšanjem kvalitete života odnosno smanjenjem simptoma bolesti te očigledno zaustavljenu ili usporenu progresiju bolesti. To je u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica nakon neuspjeha jedne ili više linija kemoterapije, a bez daljnjeg aktivnog sustavnog liječenja, tj. uz najbolje potporno odnosno palijativno liječenje znatno rjeđe. Korist liječenja erlotinibom u smislu poboljšanja kvalitete života i smanjenja simptoma bolesti, prije svega triju najčešćih simptoma karcinoma pluća – kašlja, dispneje i boli, opisana je i u ranijim studijama,[4,9] a naše je iskustvo s tim u skladu.

Srednja dob bolesnika, kao i srednje trajanje liječenja od 4,7 mjeseci, usporedivi su s istraživanjima drugih autora. Maksimalno trajanje liječenja od 18 mjeseci nezahvalno je evaluirati zbog toga što se u literaturi tek sporadično navode podaci o dugotrajnijem liječenju erlotinibom, jer se radi o lijeku koji je kratko vrijeme u kliničkoj primjeni.

Liječenje inhibitorima tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta uglavnom se vrlo dobro podnosi, s obzirom na visoku specifičnost ciljane terapije te malu sustavnu toksičnost.[10,11] Najčešće su verificirane kožne i probavne nuspojave. No, iako se viđaju kod velikog broja liječenih bolesnika, one su istodobno uglavnom blagog ili umjerenog intenziteta te ne iziskuju sniženje terapijske doze kao ni prekid liječenja. Kožne nuspojave javljaju se u obliku osipa u oko 2/3 bolesnika, a jačeg su intenziteta (gr. 3–4) u 9 – 10% njih. U otprilike 6% potrebno je dozu lijeka reducirati, uzevši u obzir činjenicu da je intenzitet osipa ovisan o dozi. Poznata je pozitivna korelacija između pojave kožnog osipa i antitumorskog učinka inhibitora receptora za epidermalni čimbenik rasta, kao i povezanost s produljenjem preživljenja.[12–14] Kod otprilike 1/3 bolesnika (19 – 35%) liječenih erlotinibom nastaje kseroza kože i sluznica,[15] a nakon dužeg provođenja liječenja primijećene su promjene na noktima, te u rastu kose i dlaka. Probavne nuspojave najčešće se javljaju u obliku proljeva (u 30 – 55% bolesnika), no one jačeg stupnja (gr. ¾) vide se u svega 3 – 6% bolesnika, a u 1% bolesnika dozu lijeka valja sniziti. U nekih bolesnika javlja se osjećaj mučnine i povraćanje. Liječenje erlotinibom ne dovodi do značajnije mijelosupresije (hematološka toksičnost nastaje u manje od 1% liječenih bolesnika), kao ni neuropatije, nefropatije i alopecije, što su uobičajene nuspojave citostatske kemoterapije.

Zaključak

U radu su prikazani rezultati primjene erlotiniba u Klinici za plućne bolesti »Jordanovac«, što je ujedno i prvo hrvatsko iskustvo, u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica inhibitorom tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta, primijenjenim u drugoj ili trećoj liniji liječenja. Bolesnici praćeni tijekom jednoipolgodišnjeg razdoblja imali su vrlo dobar klinički odgovor na primijenjenu terapiju uz minimalnu toksičnost i vrlo dobru podnošljivost liječenja. Time su potvrđeni rezultati kliničkih studija objavljenih u posljednjih nekoliko godina. Za detaljniju analizu naših rezultata bit će potrebno dulje vremensko praćenje, a u budućnosti također još veći broj liječenih bolesnika.

LITERATURA

1. *Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC i sur.* Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005;353:133–44.
2. *Ramalingam S, Sandler AB.* Salvage therapy for advanced non-small-cell lung cancer: factors influencing treatment selection. Oncologist 2006;11:655–65.
3. *Giaccone Giuseppe.* Targeting HER1/EGFR in cancer therapy: experience with erlotinib. Future Oncol 2005;1(4):449–460.
4. *Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA i sur.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:3238–47.
5. *Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T i sur.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353 (2):123–32.
6. *Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i sur.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2095–2103.
7. *Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i sur.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589–97.
8. *Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA i sur*. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:3238–47.
9. *Bezjak A, Tu D, Seymour L i sur.* Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the National Cancer Institute od Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. J Clin Oncol 2006;24:3831–7.
10. *Blackhall FH, Rehman S, Thatcher N.* Erlotinib in non-small cell lung cancer: a review. Expert Opin. Pharmacother. 2005;6:995–1002.
11. *Lacouture ME.* Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Cancer 2006;6:803–12.
12. *Arkadiusz Z. Dudek i sur.* Skin rash and bronchoalveolar histology correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as a therapy for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2006;51:89–96.
13. *Perez-Soler R.* Can rash associated with HER!/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? Oncology 2003;17 (11 Suppl.12): 23–8.
14. *Perez-Soler R.* Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2004;6 (Suppl.1):s20–3.
15. *Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A i sur.* HER1/EGFR Inhibitor-Associated rash: Future Directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor rash management Forum. Oncologist 2005;10:345–56.