

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

POLONA MARINKO
MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

POLONA MARINKO

**PREGLED ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z NAPREDOVALIM
NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM Z MUTACIJAMI V RECEPTORJU
ZA EPIDERMALNI RASTNI DEJAVNIK MED LETI 2010 IN 2014 NA
UNIVERZITETNI KLINIKI GOLNIK**

**REVIEW OF THE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG
CANCER PATIENTS WITH MUTATIONS IN THE EPIDERMAL GROWTH
FACTOR RECEPTOR DURING THE YEARS OF 2010 AND 2014 AT THE
UNIVERSITY CLINIC GOLNIK**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Lee Knez, mag. farm, spec. klin. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos, mag. farm. in somentorici dr. Lei Knez, mag. farm, spec. klin. farm. za nasvete, strokovno usmerjanje in prijetno vzdušje med pisanjem magistrske naloge.

Hvala tudi vsem zaposlenim na Univerzitetni kliniki Golnik, ki so tako ali drugače pripomogli k nastanku magistrske naloge.

Zahvala gre tudi vam, moji domači in prijatelji, za spodbudne besede in lepe trenutke tekom študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Lee Knez, mag. farm, spec. klin. farm.

Ljubljana, november 2016

Polona Marinko

Predsednik komisije: prof. dr. Franc Vrečer, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Nace Zidar, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	III
ABSTRACT	IV
KLJUČNE BESEDE	V
KEY WORDS	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1 UVOD.....	1
1.1 PLJUČNI RAK	1
1.2 ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA	2
1.3 ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA	4
1.4 RECEPTOR ZA EPIDERMALNI RASTNI DEJAVNIK	5
1.5 TARČNO ZDRAVLJENJE USMERJENO PROTI EGFR.....	7
1.6 ZAVIRALCI EGFR TIROZIN-KINAZE	9
1.6.1 Indikacije in odmerjanje zaviralcev EGFR tirozin-kinaze	9
1.6.2 Neželeni učinki zdravljenja zaviralcev EGFR tirozin-kinaze	10
1.6.3 Interakcije zaviralcev EGFR tirozin-kinaze z ostalimi zdravili	11
2 NAMEN DELA	13
3 BOLNIKI IN METODE	14
3.1 Obravnava bolnikov s pljučnim rakom na Univerzitetni kliniki Golnik	14
3.2 Bolniki v študiji	14
3.3 Metode	15
3.3.1 Zbiranje demografskih in kliničnih podatkov	15
3.3.2 Priprava seznama interakcij.....	18
3.3.3 Statistična obdelava podatkov	19
4 REZULTATI	22
4.1 Splošni podatki o bolnikih	22
4.2 Splošni podatki o sistemskega zdravljenju.....	23
4.3 Prvo zdravljenje z zaviralci EGFR tirozin-kinaze	29
4.4 Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci EGFR tirozin-kinaze.....	31
4.5 Interakcije med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in zdravili v kronični terapiji	34
4.6 Prvo zdravljenje s kemoterapijo	34

4.7	Klinični izidi zdravljenja	35
5	RAZPRAVA.....	43
5.1	Bolniki	43
5.2	Sistemsko zdravljenje	44
5.3	Zdravljenje z zaviralci EGFR tirozin-kinaze	45
5.4	Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci EGFR tirozin-kinaze.....	48
5.5	Interakcije med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in zdravili v kronični terapiji	49
5.6	Klinični izidi zdravljenja	53
5.7	Omejitve raziskave	55
6	SKLEP.....	56
7	LITERATURA	58
	PRILOGE	I
1	Obrazci za zbiranje demografskih in kliničnih podatkov bolnikov.....	I
2	Seznami potencialnih interakcij med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in ostalimi zdravili.....	V

POVZETEK

V preteklem desetletju smo bili deležni velikih sprememb v sistemskem zdravljenju napredovelega nedrobnoceličnega pljučnega raka, in sicer z uvedbo tarčnega zdravljenja. Tako danes bolniki s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik prejmejo tarčno zdravljenje z zaviralci tirozin-kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik.

Z retrospektivno opazovalno raziskavo smo pregledali zdravljenje in klinične izide zdravljenja 81 bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijami v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik, ki so se med leti 2010 in 2014 zdravili na Univerzitetni kliniki Golnik. Podatke o zdravljenju smo zbrali s pregledom zdravstvene dokumentacije, podatke o smrti pa iz Centralnega registra prebivalstva. Pri statistični analizi smo uporabili metode osnovne opisne statistike in metode analize preživetja.

Usmerjeno tarčno zdravljenje je prejelo 97,5% bolnikov, večina kot prvo linijo sistema zdravljenja. Srednji čas napredovanja bolezni bolnikov, ki so se prvič zdravili z zaviralcem tirozin-kinaze, je znašal 12 mesecev, srednje celokupno preživetje pa 20 mesecev. Značilno daljše celokupno preživetje so imeli bolniki, ki so po prvem zdravljenju s zaviralcem tirozin-kinaze nadaljevali s sistemskim zdravljenjem (26 proti 16 mesecev, log-rank test, $p=0,033$), bolniki s pogostimi aktivirajočimi mutacijami – delecija v eksonu 19 in/ali mutacija L858R (22 proti 5 mesecev, log-rank test, $p=0,011$), bolniki, ki so se več kot enkrat zdravili s tarčnim zdravljenjem (36 proti 16 mesecev, log-rank test, $p=0,003$), in tisti z boljšim stanjem telesne zmogljivosti (22 proti 10 mesecev, log-rank test, $p=0,001$). Relativno velik delež bolnikov (36,4%) je prejel samo eno linijo sistema zdravljenja. Pri vseh bolnikih smo zaznali neželene učinke tarčnega zdravljenja, vendar je bila velika večina (86,0%) blage stopnje. Najpogostejši neželeni učinki so bili kožna toksičnost, utrujenost, zmanjšanje apetita in diareja.

Ugotovili smo, da je velika večina bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijami v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik na Univerzitetni kliniki Golnik deležna tarčnega zdravljenja, kar je skladno s priporočili. Klinični izidi zdravljenja so primerljivi z objavljenimi v literaturi. Z raziskavo smo identificirali tudi nekaj možnosti za izboljšanje zdravljenja.

ABSTRACT

Over the past decade important changes have been introduced in systemic treatment of advanced non-small-cell lung cancer such as target cancer therapy. As a result, nowadays patients with activating epidermal growth factor receptor mutations are treated with targeted therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors.

We retrospectively reviewed the treatment and the clinical outcomes of 81 advanced non-small-cell lung cancer patients with mutations in the epidermal growth factor receptor during the years of 2010 and 2014 at the University clinic Golnik. We collected the data with medical documentation review. Data about deaths was gathered from Central Population Register of Slovenia. For statistical evaluation we used basic descriptive statistics and survival analysis methods.

In our study, 97.5% of patients were treated with targeted therapy, in most cases as a first line of systemic treatment. For patients treated with tyrosine kinase inhibitor for the first time, median progression-free survival was 12 months and median overall survival was 20 months. Significantly longer overall survival was observed among patients who continued the systemic treatment after the first treatment with tyrosine kinase inhibitor (26 vs. 16 months, log-rank test, $p=0,033$), patients with common activating mutations – deletion in exon 19 and/or L858R mutation (22 vs. 5 months, log-rank test, $p=0,011$), patients which were treated with tyrosine kinase inhibitor more than once (36 vs. 16 months, log-rank test, $p=0,003$) and patients with better performance status (22 vs. 10 months, log-rank test, $p=0,001$). Relatively high proportion of patients (36,4%) was treated with only one line of systemic treatment. All patients experienced adverse effects characteristic of targeted therapy. However, most of them (86,0%) were mild. Most common adverse effects were skin toxicity, fatigue, decreased appetite and diarrhoea.

We found out that at the University clinic Golnik the majority of advanced non-small-cell lung cancer patients with mutations in the epidermal growth factor receptor have been treated with targeted therapy which is in line with guidelines. Clinical outcomes are comparable to the ones published in the literature. Our study also detected some possibilities for treatment improvement.

KLJUČNE BESEDE

Napredovali nedrobnocelični pljučni rak

Epidermalni rastni dejavnik

Sistemsko zdravljenje raka

Zaviralci tirozin-kinaze

KEY WORDS

Advanced non-small-cell lung cancer

Epidermal growth factor

Cancer systemic treatment

Tyrosine kinase inhibitors

SEZNAM OKRAJŠAV

AST/ALT – aspartat-/alanin-aminotransferaza

CYP – citokrom P450

EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik

EGFR TKI – zaviralec tirozin-kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik

EIO – enota za internistično onkologijo

GIT – gastrointestinalni trakt

INR – mednarodni normaliziran odnos

KT – kemoterapija

mOS – srednje celokupno preživetje (angl. *median overall survival*)

mPFS – srednji čas brez napredovanja bolezni (angl. *median progression-free survival*)

NDPR – nedrobnocelični pljučni rak

NUZ – neželeni učinki zdravljenja

OS – celokupno preživetje (angl. *overall survival*)

PFS – čas brez napredovanja bolezni (angl. *progression-free survival*)

SmPC – povzetek glavnih značilnosti zdravila

TKI – zaviralec tirozin-kinaze

ZPČ – zaviralec protonske črpalke

1 UVOD

1.1 PLJUČNI RAK

Pljučni rak je v svetu med rakavimi boleznimi tako po incidenci kot po smrtnosti na prvem mestu (1). Tudi v Sloveniji sodi rak pljuč med najpogostejše vrste raka – po incidenci je na četrtem, po smrtnosti pa je, tako kot v svetu, na prvem mestu (2). Rak pljuč se pogosteje pojavlja pri moških kot pri ženskah, v celotni populaciji pa največ ljudi zbolijo med 70. in 75. letom starosti (3–5). Glavni etiološki dejavnik, ki pripomore k pojavu pljučnega raka, je aktivno kajenje (3–5). Kar 85-90% bolnikov, ki so diagnosticirani s pljučnim rakom, so aktivni ali pasivni kadilci (5). Večji ogroženosti so izpostavljeni tudi tisti, ki so v vsakdanjem življenju izpostavljeni azbestu, radonu, težkim kovinam, arzenu,... (3–5). Vzrok za visoko smrtnost pljučnega raka sta agresivnost in hitra rast pljučnega raka ter težavna zgodnja diagnostika (4–6). V zgodnjih stadijih pljučni rak običajno ne povzroča simptomov (7). Tako je večina primerov diagnosticiranih naključno, ob neznačilnih težavah kot so kašelj, težje dihanje, bolečine v prsih, hujšanje, vročina,... (3, 7). Na žalost pa je ponavadi takrat bolezen že razširjena in so za večino primerov razpoložljiva le omejeno učinkovita zdravljenja, kar doprinese k slabšemu preživetju (4, 6).

Pljučni rak delimo na drobnocelični in nedrobnocelični tip (4, 8). Približno 85% primerov pljučnega raka je nedrobnoceličnega tipa (4, 6). Nedrobnocelični pljučni rak (NDPR) nadalje delimo glede na histologijo na epidermoidni karcinom ali ploščatocelični rak, adenokarcinom ali žlezni rak in neopredeljen nedrobnocelični rak pljuč (angl. *not otherwise specified*) (4, 7, 8). Tumorji so pogosto mešani, tako da je težko določiti le en podtip (4, 7). Največji delež NDPR predstavljajo adenokarcinomi (9, 10). Hiter razvoj področja molekularne onkologije v zadnjih letih je omogočil bolj podrobno poznavanje pljučnega raka (6). Z odkritjem novih molekularnih označevalcev tumorjev lahko danes NDPR dodatno delimo tudi na več molekularnih podtipov (6). Taka sta na primer NDPR s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*; EGFR) in NDPR s prisotnimi prerazporeditvami v genu za receptor za anaplastično limfomsko kinazo (6). Oba označevalca se že določata v vsakodnevni klinični praksi pri vseh adenokarcinomih.

1.2 ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Pri zdravljenju pljučnega raka se lahko uporablja več načinov zdravljenja: kirurško zdravljenje, obsevanje oziroma radioterapijo in sistemsko zdravljenje z zdravili (3). Ti načini se lahko uporabijo hkrati ali posebej, v različnih obdobjih bolezni, in so danes izbrani individualno za vsakega bolnika (3). Kateri način zdravljenja bo izbran je odvisno od značilnosti tumorja (histološki tip pljučnega raka, stadij, prisotnost molekularnih označevalcev,...) in bolnika (starost, stanje telesne zmogljivosti, spremljajoče bolezni,...) (3). O načinu zdravljenja odloča multidisciplinarni konzilij, ki ga sestavljajo strokovnjaki s področja onkologije (internist onkolog, internisti drugih specialnosti, usmerjeni v onkologijo, kirurg, onkolog radioterapevt, radiolog, molekularni biolog, patolog, specialist paliativne medicine in drugi) (3, 8). Skupaj se odločijo, katero zdravljenje je za bolnika najbolj primerno (3, 8).

Kirurško zdravljenje in radioterapija sta obliki lokalnega zdravljenja in se uporabljata predvsem takrat, ko bolezen še ni razširjena, in tako omogočata ozdravitev bolezni (3). Kirurško zdravljenje je najstarejša oblika zdravljenja raka, pri kateri z operacijo odstranijo tumorsko tkivo (3). Radioterapija pa temelji na uporabi ionizirajočega sevanja, s katerim želimo doseči uničenje tumorskih celic ali zmanjšanje tumorja (3). Uporabimo jo takrat, kadar zaradi spremljajočih bolezni tumorja ne moremo operirati ali če želimo večje tumorje pred operacijo zmanjšati (3). Radioterapijo uporabljamo tudi pri razširjeni bolezni v primeru simptomatskih zasevkov, npr. v možganih, kosteh,... (3). S tem preprečimo nadaljne težave ali odpravimo simptome, ki jih ti zasevki povzročajo (3). Takšno zdravljenje imenujemo paliativno obsevanje. (3)

Sistemsko zdravljenje je zdravljenje z zdravili, ki delujejo na vse rakaste celice v telesu (3). Ima osrednjo vlogo pri zdravljenju razširjene bolezni, sicer pa se vključuje tudi v ostala zdravljenja. Poznamo več vrst sistemskega zdravljenja:

1. Neoadjuvantno zdravljenje, ki ga uporabimo kot prvo zdravljenje omejene rakaste bolezni, pri kateri operacija, radioterapija ali oboje ne zadostujeta. Namen neoadjuvantnega zdravljenja je zmanjšanje tumorja in s tem omogočiti operativno zdravljenje raka (3, 8).
2. Adjuvantno zdravljenje, ki je dopolnilno zdravljenje po kirurškem posegu ali obsevanju (ali obema). S tem želimo zmanjšati verjetnost ponovitve bolezni (3, 8).

3. Osnovno zdravljenje razširjene bolezni, s katerim želimo podaljšati čas do napredovanja bolezni in čas preživetja, blažiti simptome ter izboljšati kakovost življenja (3, 8).

V sistemsko zdravljenje raka pljuč spadata zdravljenje s citostatiki oziroma kemoterapija (KT), zdravljenje s tarčnimi zdravili in zdravljenje z imunoterapijo (3).

Zdravljenje s citostatiki uporabljamo pri zdravljenju raka že od druge polovice 20. stoletja (11). Večina citostatikov deluje na delitev celic, posledično so prizadete tako tumorske kot zdrave celice, še posebej tiste, ki se hitro delijo (3). Zdravljenje s KT je zelo zahtevno, saj imajo citostatiki ozko terapevtsko okno (ozek razpon med učinkovitim in ne več varnim odmerkom) ter resne neželene učinke, ki so lahko tudi življenje ogrožujoči (3). Med pogostimi neželenimi učinki, ki so skupni večini citostatikov, je gotovo mielosupresija, ki zajema anemijo, trombocitopenijo, nevtropenijo in febrilno nevtropenijo, slabost/bruhanje in vnetja sluznic, ostali pa so značilni za posamezne skupine citostatikov. (12). Zdravljenje s KT lahko poteka ambulantno ali v sklopu krajše hospitalizacije (3). V okviru zdravljenja s kemoterapijo bolnik prejema zdravila v oblikah krogov v rednih razmikih. Število krogov je običajno omejeno. V vsakem krogu bolnik prejme nov odmerek citostatika. Razmik med aplikacijami citostatikov je potreben, ker citostatiki delujejo tudi na nekatere zdrave celice (npr. celice kostnega mozga, krvne celice), ki se morajo v tem vmesnem času opomoči in obnoviti. Pred vsakim krogom zdravljenja zdravnik oceni, ali je bolnik sposoben prejeti nov krog KT (ocena splošnega stanja, krvnih in biokemičnih parametrov, prisotnost neželenih učinkov). Glede na to oceno lahko zdravnik prilagodi odmerek, aplikacijo zdravil prestavi ali pa zdravljenje prekine.

Pri **tarčnem zdravljenju** uporabljamo zdravila, ki delujejo na točno določene molekule (tarče), ki nastajajo ali pa se izražajo večinoma v rakavih celicah in imajo posledično manjši vpliv na zdrave, normalne celice (13). Tarče so ponavadi receptorji za rastne dejavnike na površini celice ali pa signalne poti v tumorski celici, ki so prepoznane kot ključne za rast in razvoj tumorja (8, 11). Posledica zaviranja tovrstnih procesov je, da se celica ne deli več ali pa gre v apoptozo (13). Zaradi večje specifičnosti tarčnih zdravil je to zdravljenje praviloma bolj učinkovito, ima pa tudi manj neželenih učinkov v primerjavi s KT (13). Predpogoj za učinkovitost pa je prisotnost tarče v tumorju bolnika, ki jo je potrebno pred začetkom zdravljenja določiti z metodami molekularne onkologije. Med

tarčnimi zdravili poznamo monoklonska protitelesa (reverzibilno ali ireverzibilno zasedejo receptor ali pa se vežejo z ligandom in tako prekinejo signalno pot) in male molekule (delujejo na signalne poti znotraj celice) (14). Nadalje tarčna zdravila razdelimo glede na tarčo, na katero delujejo npr. male molekule, ki delujejo na tarčo EGFR imenujemo zaviralci EGFR tirozin-kinaze (14).

Imunoterapija delujejo na nivoju bolnikovega imunskega sistema z namenom, da bi bil bolj učinkovit pri prepoznavanju in odstranjevanju rakavih celic (3, 15, 16). Čeprav v to skupino uvrščamo več podskupin zdravil, so se pri zdravljenju pljučnega raka v zadnjem času kot najobetavnejša izkazala zdravila iz skupine zaviralcev imunskih stikal (angl. *checkpoint inhibitors*), ki se že uporabljajo v klinični praksi (15). Zaviralci imunskih stikal delujejo na molekule na imunskih celicah (angl. *checkpoints*), ki so kot nekakšna stikala, katerih aktivacija sproži imunski odziv (16). Rakave celice lahko namreč ta stikala zaklenejo in posledično jih imunski sistem ne more prepoznati in odstraniti. Zaviralci imunskih stikal pa to zaklepanje onemogočijo (16).

1.3 ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Večina bolnikov z NDPR (80-85%) je diagnosticirana z napredovalo boleznijo (stadij IIIb in IV) (3, 17). Pri teh bolnikih je osnova zdravljenja sistemsko zdravljenje z zdravili. Pri bolnikih z napredovalim NDPR lahko s sistemskim zdravljenjem dosežemo le zazdravitev, kar pomeni podaljšanje časa preživetja, ne moremo pa bolnika ozdraviti (3).

Desetletja je bila KT s platino edino sistemsko zdravljenje napredovelega NDPR, s katero je bilo doseženo srednje celokupno preživetje (angl. *median overall survival*; mOS) med 8 in 10 meseci (6, 13). S prilagajanjem izbora KT glede na histologijo tumorja, npr. kot v primeru pemetrekseda pri neskavmozem pljučnem raku, in glede na odgovor na prve štiri cikle KT, npr. z nadaljevanjem z vzdrževalnim zdravljenjem s KT, so nekoliko izboljšali izide zdravljenja, s srednjimi celokupnimi preživetji okoli 13 mesecev (6). Največji preskok v izboljšanju preživetij pa se je zgodil z odkritji molekularne biologije raka in s tem odkritje novih tarčnih zdravil za vodilne molekularne označevalce NDPR (6). Danes se v klinični praksi zdravljenja napredovelega NDPR uporabljajo zdravila usmerjena v dve tarči – aktivirajoče mutacije v genu za EGFR in prerazporeditve v genu za receptor za

anaplastično limfomsko kinazo, v preizkušanju pa so še zdravila, usmerjena v druge tarče (18).

Kljub zelo uspešnemu razvoju na področju tarčnega zdravljenja lahko tega ponudimo le bolnikom, ki imajo tarče prisotne. V primeru napredovalega NDPR ima tarče (aktivirajoče mutacije v genu za EGFR in prerazporeditve v genu za receptor za anaplastično limfomsko kinazo) prisotne le približno polovico bolnikov v azijski populaciji in komaj desetina Kavkazijcev (6). Pri teh bolnikih je prva izbira zdravljenje z ustreznim tarčnim zdravilom, bodisi zaviralec EGFR tirozin-kinaze ali zaviralec tirozin-kinaze receptorja za anaplastično limfomsko kinazo. Zato ostaja nespecifična KT standardna oblika zdravljenja za veliko večino bolnikov z napredovalim NDPR (6). Pri bolnikih s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR pa KT pogosto uporabimo ob napredovanju bolezni kot eno izmed možnosti nadaljevanja zdravljenja. KT je pri zdravljenju napredovalega NDPR ponavadi v obliki kombinacije dveh citostatikov (3). Osnova je cisplatin ali karboplatin z dodatkom enega od novejših citostatikov (npr. pemetreksed, gemcitabin, vinorelbin, taksani) (3). Bolniki, ki so v slabšem splošnem stanju lahko dobijo tudi manj agresivno zdravljenje s samo enim citostatikom (3).

V zadnjih letih se je pokazalo, da poleg tarčnega zdravljenja veliko obeta tudi imunoterapija. Izkazali so se predvsem zaviralci imunskih stikal. Nekaj zdravil je že v klinični uporabi (npr. nivolumab, pembrolizumab), veliko zdravilnih učinkovin pa je še v fazi kliničnih preskušanj (6).

1.4 RECEPTOR ZA EPIDERMALNI RASTNI DEJAVNIK

EGFR je transmembranski glikoprotein, ki se nahaja tako na površini zdravih kot tudi tumorskih celic različnih rakov (9, 13). Pripada družini proteinov HER/ErbB, ki vključuje 4 tirozin-kinazne receptorje: EGFR/ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4) (9, 13). Sestavljen je iz zunajceličnega dela, kjer se veže ligand, transmembranskega dela in znotrajceličnega dela s tirozin-kinazno aktivnostjo (9, 13). Ko se veže ligand (npr. epidermalni rastni dejavnik), pride do dimerizacije receptorja, aktivira se tirozin-kinazna domena in na receptorski kinazni predel se veže ATP (9, 13). Temu sledi avtofosforilizacija, ki aktivira različne signalne poti, ki povzročijo celično delitev, izognitev apoptozi in zasevanje tumorskih celic ter stimulacijo angiogeneze (9, 13). Na to signalno pot lahko vplivamo z monoklonskimi molekulami, ki preprečujejo vezavo

rastnega dejavnika na sam receptor, ali pa z malimi molekulami, ki zavirajo tirozin-kinazno aktivnost receptorja (zaviralci tirozin-kinaze, angl. *tyrosine kinase inhibitors*; TKI), in sicer tako, da se vežejo na predel, kjer se veže ATP (3).

Pri rakavih celicah, med drugim tudi pri celicah NDPR, je lahko aktivnost EGFR povečana, in sicer zaradi mutacij v genu, amplifikacij gena in prekomerne izraženosti receptorja (9, 19). Kar 40-80% bolnikov z NDPR ima prekomerno izraženo aktivnost EGFR (9, 13). Zato so leta 2003 začeli z raziskovanjem potencialnega zdravljenja napredovalega NDPR z zaviralci EGFR tirozin-kinaze (EGFR TKI) (13). Začetne raziskave zdravljenja napredovalega NDPR z EGFR TKI so pokazale, da so se nekateri bolniki na zdravljenje z EGFR TKI odzvali bolje kot drugi (13). Razlog se je skrival v aktivirajočih mutacijah v genu za EGFR, ki so bile prisotne pri teh bolnikih in so jih odkrili leta 2004 (10, 13, 19). Aktivirajoče mutacije v genu za EGFR namreč spremenijo znotrajcelični tirozin-kinazni del EGFR, kjer se veže ATP in poteče avtofosforilizacija (13). S tem povzročijo, da so signalne poti aktivirane neodvisno od vezave liganda in posledično je EGFR stalno aktiven (13). Najbolj pogosti aktivirajoči mutaciji sta delecije v eksonu 19 in L858R točkovna mutacija v eksonu 21 (9, 10, 19, 20). Ti dve mutaciji predstavljata približno 85% vseh mutacij v genu za EGFR pri NDPR (9, 10, 19, 20). Manj pogosti sta še G719X mutacija v eksonu 18 (3-5% vseh mutacij pri NDPR) in L861Q mutacija v eksonu 21 (2% vseh mutacij pri NDPR) (20). Aktivirajoče mutacije v genu za EGFR so bolj pogoste pri bolnikih z adenokarcinomom, ženskah, Azijcih in nekadilcih. Pri Kavkazijcih z NDPR so aktivirajoče mutacije prisotne v približno 10%, pri Azijcih pa v 50% in so pridobljene (5, 13).

Poznamo tudi rezistenčne mutacije v genu za EGFR, ki so lahko prisotne že ob diagnozi, ponavadi pa se pojavijo tekom zdravljenja z EGFR TKI (5, 13, 17, 21). Rezistenčne mutacije povzročijo odpornost na zdravljenje z EGFR TKI, saj povečajo afiniteto tirozin-kinaznega dela EGFR za ATP in tako zmanjšajo učinkovitost EGFR TKI. To so predvsem T790M mutacije (5, 10, 13, 20–26). Mutacija T790M je prisotna pri kar 60% bolnikov ob napredovanju bolezni po začetnem zdravljenju z EGFR TKI (5, 26, 27).

1.5 TARČNO ZDRAVLJENJE USMERJENO PROTI EGFR

Pri bolnikih z napredovalim NDPR z aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR se danes kot standardno sistemsko zdravljenje uporabljajo EGFR TKI, saj so se aktivirajoče mutacije izkazale za značilen napovedni dejavnik odziva na zdravljenje z EGFR TKI (10, 13). Predpogoj za začetek zdravljenja z EGFR TKI je izbor primernih bolnikov, torej tistih, pri katerih dokažemo prisotnost aktivirajočih mutacij v genu za EGFR. Smernice zdravljenja NDPR (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®])) močno priporočajo določanje mutacij v genu za EGFR pri bolnikih z napredovalim pljučnim adenokarcinom (5, 28). Določanje mutacij se že izvaja v rutinski praksi, običajno v tumorskem tkivu, v začetnih fazah je tudi določanje mutacij v periferni krvi. Testiranje opravi patolog ali molekularni biolog v sklopu diagnostičnega postopka (13, 29). Za dokazovanje mutacij se uporabljajo različne metode. Z neposrednim sekveniranjem ugotavljamo vse mutacije in zanj potrebujemo večji delež tumorskega tkiva, saj je metoda manj občutljiva (13). Z nekaterimi drugimi metodami (npr. reverzna transkripcija in verižna reakcija s polimerazo z uporabo različnih sond, specifičnih za posamezno mutacijo) ugotavljamo le vnaprej določene, ponavadi klinično pomembne mutacije, za katere potrebujemo manjši delež tumorskega tkiva (bolj občutljive metode) (13). Za njihovo določanje so na tržišču dostopni validirani diagnostični testni kiti.

Smernice zdravljenja NDPR priporočajo, da pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja dokazane aktivirajoče mutacije v genu za EGFR, v prvi liniji sistema zdravljenja izberemo enega izmed EGFR TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib) (5). Študije so namreč pokazale, da je srednji čas brez napredovanja bolezni (angl. *median progression-free survival*; mPFS) boljši pri zdravljenju z EGFR TKI v primerjavi z nespecifično KT (5, 21, 26, 28). Poleg tega je srednje celokupno preživetje pri bolnikih z napredovalim NDPR, ki se zdravijo s KT, približno 8-10 mesecev, pri bolnikih z napredovalim NDPR s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR, ki jih zdravimo z EGFR TKI, pa je srednje celokupno preživetje lahko dolgo kar 20-35 mesecev (6, 13). V eni izmed študij so kot prvo linijo sistema zdravljenja primerjali EGFR TKI in KT (30). Opazili so, da veliko (28,5%) bolnikov, ki so se najprej zdravili z nespecifično KT, sploh ni prišlo do možnosti zdravljenja z EGFR TKI v drugi liniji sistema zdravljenja zaradi poslabšanja stanja ali smrti (30). Tudi zato je zdravljenje z EGFR TKI prva izbira pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR, saj lahko le tako zagotovimo, da so bolniki

deležni tarčnega zdravljenja (6, 31). Poleg tega imajo ta zdravila v primerjavi s KT manj neželenih učinkov in s tem povezano boljše kakovost življenja (5, 21, 26, 28). Če so aktivirajoče mutacije dokazane šele med prvo linijo zdravljenja s KT, potem smernice priporočajo, da zdravljenje s KT nadaljujemo ali pa ga prekinemo, temu pa naj v drugi liniji systemskega zdravljenja sledi zdravljenje z EGFR TKI (5). Podatki namreč kažejo, da ima zdravljenje z EGFR TKI v drugi liniji primerljivo učinkovitost kot zdravljenje z EGFR TKI v prvi liniji (5, 28).

Kljub dobremu odzivu na zdravljenje z EGFR TKI, je napredovanje bolezni neizbežno (6). Vzrok je lahko v razvoju rezistence na zdravljenje z EGFR TKI, ki se ponavadi pojavi 1 – 2 leti po začetku zdravljenja (6). Rezistenca se lahko pojavi zaradi različnih vzrokov: genske spremembe tarče (rezistenčne mutacije), aktivacija alternativnih signalnih poti, histološka transformacija NDPR v drobnocelični pljučni rak,... (5, 6, 10, 22). Obstaja še mnogo možnih mehanizmov nastanka rezistence, ki pa jih še vedno raziskujejo. Zaradi zelo različnih mehanizmov nastanka je ob napredovanju bolezni priporočljivo narediti rebiopsijo in na podlagi le te izbrati nadaljnje zdravljenje (5, 6). Z željo, da bi rezistenco premostili, poskušajo razviti nove zdravilne učinkovine. V primeru pojava rezistenčne mutacije T790M se je že izkazalo kot učinkovito zdravljenje z EGFR TKI tretje generacije npr. osimeritinb, ki so danes že dostopne in predstavljajo prvo izbiro v primeru te bolezni. Ostale možnosti zdravljenja s tarčnimi zdravili so še v fazah raziskav, zato KT pogosto ostaja prvi izhod v primeru nepotrjene mutacije T790M ob progresu bolezni.

S kakšnim zdravljenjem bomo nadaljevali ob napredovanju bolezni je torej odvisno od večih dejavnikov: prisotnosti metastaz, z rebiopsijo dokazanih rezistenčnih mutacij T790M, bolnikovega stanja,... Ob napredovanju bolezni bolnikov z aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR, ki se zdravijo v prvi liniji systemskega zdravljenja z EGFR TKI, smernice dopuščajo različne možnosti nadaljevanja zdravljenja v drugi liniji:

1. EGFR TKI tretje generacije, npr. osimeritinb, ampak le v primeru dokazane mutacije T790M (rezistenca),
2. eden izmed EGFR TKI brez ali z lokalnim zdravljenjem (npr. obsevanje glave ob možganskih metastazah),
3. KT ali
4. imunoterapija (5, 28, 29).

Do sedaj ni dokončnih zaključkov, kaj je najboljša izbira nadaljnega zdravljenja, kadar rezistenčna mutacija T790M ni prisotna. Vemo pa, da lahko prekinitev zdravljenja z EGFR TKI privede do nekontroliranega in pospešenega napredovanja bolezni, ki je lahko življenje ogrožujoč (angl. *flare up* fenomen) (5, 26, 28, 32, 33).

1.6 ZAVIRALCI EGFR TIROZIN-KINAZE

EGFR TKI uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z napredovalim NDPR s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR. EGFR TKI so male molekule, ki se vežejo na mutirani tirozin-kinazni del receptorja, na mesto vezave ATP (10). Vezava EGFR TKI zavre avtofosforilizacijo in s tem aktivacijo receptorja ter nadaljno signalno pot (10). Posledica je celični zastoj in/ali smrt.

Prvo generacijo EGFR TKI predstavljata **gefitinib (Iressa®)** in **erlotinib (Tarceva®)**, ki se reverzibilno in z visoko afiniteto vežeta na znotrajcelično tirozin-kinazno domeno EGFR (10, 34, 35). S tem kompetitivno zavirata vezavo ATP-ja (10, 34, 35).

Ker se je pri zdravljenju z EGFR TKI prve generacije kot velika ovira pokazal razvoj rezistence, so raziskovalci začeli iskati nove zdravilne učinkovine, s katerimi bi lahko rezistenco premostili. Tako so se razvili EGFR TKI druge in tretje generacije. Iz druge generacije EGFR TKI se pri zdravljenju uporablja **afatinib (Giotrif®)**, ki pa je žal pokazal le omejeno učinkovitost pri bolnikih, ki so razvili rezistenco ob zdravljenju z EGFR TKI prve generacije (36). Afatinib je ireverzibilni zaviralec celotne družine ErbB proteinov (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 in ErbB4) (10, 37).

Tretja generacija EGFR TKI predstavlja novejšo zdravilno učinkovino, ki so ireverzibilni, selektivni zaviralci EGFR tirozin-kinaze, usmerjeni hkrati proti aktivirajočim mutacijam v genu za EGFR in rezistenčnim mutacijam T790M (17, 21, 38). Do sedaj je najdlje v razvoju **osimeritinib (Tagrisso™)**, ki je že registriran s strani FDA (angl. *Food and Drug Administration*) in EMA (angl. *European Medicines Agency*).

1.6.1 Indikacije in odmerjanje zaviralcev EGFR tirozin-kinaze

Erlotinib, gefitinib in afatinib se uporabljajo v prvi liniji sistemskega zdravljenja napredovelega, ponavljajočega ali metastatskega NDPR z dokazanimi aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR (34, 35, 37). Ob napredovanju bolezni, pri bolnikih brez večih sistemskih simptomatskih lezij, lahko z vsemi tremi zdravljenje tudi nadaljujemo (5, 34,

35, 37). Začetni odmerki so različni. Pri gefitinibu je to 250 mg, pri erlotinibu 150 mg in pri afatinibu 40 mg (34, 35, 37). Pri vseh treh lahko odmerki tudi znižamo, pri afatinibu pa je na voljo tudi večji odmerek. Bolniki jih jemljejo peroralno in sicer vsakodnevno, eno tableto na dan (34, 35, 37).

Osimeritinib se uporablja za zdravljenje metastatskega NDPR z dokazano rezistenčno mutacijo T790M (39). Zdravilo je bilo v Evropi pogojno registrirano šele v začetku leta 2016 (40). Na voljo je v obliki 80 mg tablet, ki se jemljejo peroralno, vsakodnevno, eno tableto na dan (39, 40).

1.6.2 Neželeni učinki zdravljenja zaviralcev EGFR tirozin-kinaze

Kljub temu da so EGFR TKI manj toksični v primerjavi s KT, se tudi pri njih pojavljajo določeni značilni neželeni učinki zdravljenja (NUZ) (41, 42). NUZ se pojavijo, ker EGFR TKI kljub tarčnemu delovanju niso popolnoma specifični za rakave celice, saj so EGFR prisotni tudi v zdravih celicah organizma (14). EGFR so izraženi predvsem v celicah epiteljskega izvora, med drugim v celicah kože in gastrointestinalnega trakta (GIT) (41, 43, 44).

V celicah kože naj bi imel epidermalni rastni dejavnik ključno vlogo pri rasti in keratinizaciji kožnega epitelija (42). Pri zdravljenju z EGFR TKI se tako lahko pojavijo različne kožne spremembe kot so kožni izpuščaji, suha koža, srbečica (pruritus), alopecija, spremembe nohtov (paronihija) (42). Najpogosteje se pri bolnikih pojavi kožni izpuščaj, ki je aknastega videza (akniformni izpuščaj oziroma folikulitis), in sicer po obrazu, zgornjem delu prsnega koša in hrbta, ramah in lasišču (42, 43, 45). Glede na podatke III. faze kliničnih študij naj bi se pojavil pri 37-89% bolnikov, in sicer najpogosteje po dveh tednih zdravljenja (42, 45). Lahko se pojavi ali poslabša zaradi izpostavljenosti soncu (46). Kožni izpuščaj je značilen tako za prvo kot drugo generacijo EGFR TKI. Pri paronihiji, ki se tudi pogosto pojavi ob zdravljenju, lahko pride do vnetja obnohtnega tkiva in se ponavadi pojavi šele po več tednih ali celo mesecih zdravljenja. Redkejša je pri prvi generaciji EGFR TKI (45, 46).

Ob zdravljenju z EGFR TKI se pogosto pojavi tudi diareja, vendar mehanizem nastanka ostaja nejasen. Glede na podatke III. faze kliničnih študij, naj bi se pri 25-95% bolnikov pojavila diareja in pri kar do 25% bolnikov v hujši obliki (46).

Med tipične NUZ spada tudi hepaptotoksičnost. Ta naj bi bila posledica delovanja EGFR TKI na hepatocite, ki imajo močno izražene EGFR. Pojavi se pri približno 10% bolnikov (43). Pri bolnikih se lahko pojavi tudi vnetje očesne veznice, vnetje vek (blefaritis) in povečano solzenje (45). Ob zdravljenju z EGFR TKI se lahko pojavi tudi pnevmonitis (vnetje pljučnega tkiva), ki je zelo redek, a življenje ogrožujoč neželeni učinek (32).

V večini primerov so NUZ blagi, lahko pa pride tudi do hujših oblik. Med zdravljenjem je zelo pomembno spremljanje NUZ in pravilno ukrepanje ob njihovem pojavu, saj s tem v prvi vrsti omogočamo nadaljevanje zdravljenja in posledično boljše klinične izide (43, 44). Večina NUZ je običajno obvladljivih že z ustrezno nego in zdravljenjem simptomov NUZ, manj pogosto je potrebno zmanjšanje odmerka ali menjava EGFR TKI z drugim EGFR TKI. Redko je potrebna prekinitve zdravljenja z vsemi EGFR TKI – ponavadi pri zelo hudih NUZ. Problem pri prekinitvi je ta, da lahko vodi v pospešeno napredovanje bolezni (43, 44).

1.6.3 Interakcije zaviralcev EGFR tirozin-kinaze z ostalimi zdravili

EGFR TKI se jemljejo peroralno in preden pridejo v sistemski krvni obtok, se morajo raztopiti v prebavnem traktu, kjer poteče absorpcija (47). Hitrost raztapljanja prve generacije EGFR TKI (erlotinib, gefitinib) je zelo odvisna od pH, saj se pri visokem pH njihova topnost močno omeji, s tem pa se zmanjša tudi njihova absorpcija in biološka uporabnost (21, 47). Posledica je slabša učinkovitost (47). Zato sočasno jemanje zdravil, ki povišajo pH v želodcu (antacidi, H₂-antagonisti, zaviralci protonske črpalke) ni priporočljivo. Kadar pa so ta zdravila nujno potrebna, je potrebno poskrbeti, da se zdravili zaužije z ustreznim razmikom (47). Drugače je pri afatinibu, ki je dobro topen v celotnem fiziološkem pH območju v prebavnem traktu (pH 1-7,5), zato pri njem interakcije z zdravili, ki povišajo pH v želodcu, niso prisotne (21). Osimeritinib, ki spada med novejšše, selektivne EGFR TKI tretje generacije, prav tako ne stopa v interakcije z zdravili, ki povišajo pH želodcu (39).

Ker so tudi EGFR TKI, tako kot večina zdravil, podvrženi metabolizmu v jetrih, stopajo v interakcije z zdravilnimi učinkovinami, ki se presnavljajo prek istih encimov in prenašalnih proteinov. EGFR TKI prve generacije se presnavljata z encimi družine citokromov P450 (CYP). Gefitinib se metabolizira preko CYP3A4 in v manjši meri preko CYP2D6 in CYP3A5 (21). Erlotinib se metabolizira preko CYP3A4/3A5 in v manjši meri preko

CYP1A1/1A2 (21). Zato je potrebna pazljivost pri sočasni uporabi ostalih zdravil, ki se presnavljajo z istimi encimi ali pa so induktorji/zaviralci le teh. Močni zaviralci encimov CYP lahko zaradi zmanjšanja obsega presnove povečajo plazemske koncentracije zdravilne učinkovine in s tem povzročajo hude neželene učinke (21, 47). Sočasno jemanje močnih induktorjev encimov CYP pa lahko zaradi povečanega obsega presnove vodi v zmanjšanje plazemske koncentracije zdravilne učinkovine in manjšo učinkovitost zdravljenja (21, 47). Afatinib se presnavlja na drugačen način, in sicer je substrat in zaviralec za prenašalne proteine (npr. P-glikoprotein, rezistenten protein raka dojke (BCRP)), ki sodelujejo pri izločanju zdravilnih učinkovin iz telesa (47). Vendar tudi v tem primeru velja enaka pazljivost pri sočasni uporabi induktorjev/zaviralcev prenašalnih proteinov, saj se enako lahko zmanjša/poveča plazemska koncentracija zdravilne učinkovine. Osimeritinib se metabolizira preko CYP3A4/3A5, poleg tega je tudi kompetitivni zaviralec rezistentnega proteina raka dojke (BCRP) (39). Študije so pokazale, da so problematične predvsem interakcije z induktorji CYP3A4 in substrati rezistentnega proteina raka dojke (39).

2 NAMEN DELA

Danes je tarčno zdravljenje z EGFR TKI pri bolnikih z napredovalim NDPR s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR uveljavljeno v vsakdanji klinični praksi kot prva izbira zdravljenja. Še pred desetletjem se je tarčno zdravljenje uporabljalo na neizbrani populaciji in v kombinaciji s KT. Šele leta 2009, po objavi študije IPASS (IRESSA Pan-Asia Study) in drugih raziskav, ki so v podanalizi bolnikov z napredovalim NDPR s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR dokazale prednost zdravljenja z EGFR TKI v prvi liniji sistemskega zdravljenja v primerjavi s KT, se je zdravljenje z EGFR TKI dokončno uveljavilo kot zdravljenje prvega izbora pri tej podskupini bolnikov (6).

Zaradi navedenih sprememb v zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom z mutiranim EGFR smo v magistrski nalogi želeli z retrospektivno opazovalno raziskavo pregledati zdravljenje in klinične izide zdravljenja bolnikov z napredovalim NDPR z mutacijami v genu za EGFR, ki so se med leti 2010 in 2014 zdravili na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik (v nadaljevanju Univerzitetna klinika Golnik). Podatke o zdravljenju smo zbirali do septembra 2015. Raziskava je potekala v sklopu širše raziskave z naslovom »Molekularni in drugi označevalci raka pljuč in mezotelioma« in je bila odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. soglasja: 40/04/12) dne 28.4.2012.

Cilji raziskave so bili:

- Opredeliti zdravljenje bolnikov po posameznih vrstah sistemskega zdravljenja – KT, tarčno zdravljenje z EGFR TKI in imunoterapija.
- Pregledati zdravljenje ob napredovanju bolezni ob prvem zdravljenju z EGFR TKI.
- Opisati klinične izide tarčnega zdravljenja z EGFR TKI, in sicer čas brez napredovanja bolezni (angl. *progression-free survival*; *PFS*) in celokupno preživetje (angl. *overall survival*; *OS*).
- Pregledati neželene učinke zdravljenja z EGFR TKI.
- Pregledati prisotne potencialne interakcije med EGFR TKI in zdravili v kronični terapiji.

3 BOLNIKI IN METODE

3.1 Obravnava bolnikov s pljučnim rakom na Univerzitetni kliniki Golnik

Sistemsko zdravljenje raka se na Univerzitetni kliniki Golnik izvaja na Enoti za internistično onkologijo (EIO), kjer delo poteka multidisciplinarno. Na EIO se izvaja tudi aplikacija zdravila za bolnike, ki se zdravijo s parenteralnimi zdravili. Vsi bolniki prihajajo med zdravljenjem na EIO tudi na kontrole, po zaključenem sistemske zdravljenju pa obiskujejo ambulanto za sledenje bolezni, ki bolniku omogoča povratek v sistem aktivnega zdravljenja, če je to potrebno.

Zdravstvena dokumentacija bolnikov zajema odpustnice, izvide različnih preiskav in klinično pot sistemskega zdravljenja raka in, v primeru zdravljenja s KT, še list aplikacije sistemskega zdravljenja, v katerih so zbrani vsi podatki o sistemske zdravljenju in sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili. Dokumentacija je zbrana v papirni in elektronski (e-bolnišnični informacijski sistem BIRPIS) obliki.

3.2 Bolniki v študiji

V raziskavo smo vključili 84 bolnikov. Bolniki v raziskavi so morali ustrezati naslednjim vključitvenim kriterijem:

- bolniki, ki so bili diagnosticirani med letoma 2010 in 2014,
- bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijami v genu za EGFR,
- bolniki z napredovalim pljučnim rakom – diagnosticirani s stadijem IIIb ali IV,
- bolniki zdravljeni na Univerzitetni kliniki Golnik.

Po pregledu dokumentacije bolnikov smo iz raziskave izključili 3 bolnike zaradi naslednjih razlogov:

- dva bolnika nista prišla na dogovorjeno zdravljenje, saj je prej prišlo do smrti,
- en bolnik je bil prvič diagnosticiran že leta 2006, leta 2011 pa je prišlo le do ponovitve adenokarcinoma.

Vključitvenim kriterijem je tako ustrezalo 81 bolnikov.

3.3 Metode

3.3.1 Zbiranje demografskih in kliničnih podatkov

Po pregledu literature in zdravstvene dokumentacije nekaj bolnikov smo določili, kateri podatki so pomembni za doseg ciljev raziskave. Na podlagi teh podatkov smo sestavili obrazec, s katerim smo podatke iz zdravstvene dokumentacije pridobili na čim bolj pregleden in smiseln način. Hkrati smo pri določenih podatkih določili kriterije, kje bomo podatke iskali in kako jih bomo ovrednotili oziroma določili. Podatke o zdravljenju smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije (list aplikacije systemskega zdravljenja, klinična pot systemskega zdravljenja, izvidi, odpustnice) in e-bolnišničnega informacijskega sistema BIRPIS (odpustnice, izvidi). Pred začetkom zbiranja podatkov smo s pomočjo obrazca poskusno zbrali podatke treh bolnikov in obrazec dodatno popravili in dopolnili. V končno obliko obrazca smo vključili:

1. Osnovne podatke o bolniku in o pljučnem raku bolnika (Priloga 1)

- a. Spol in datum rojstva. Pridobili smo ju iz zdravstvene dokumentacije.
- b. Stanje telesne zmogljivosti. Pridobili smo ga iz zdravstvene dokumentacije (klinična pot systemskega zdravljenja), kjer je bil ocenjen s strani lečečega zdravnika ob začetku zdravljenja s pomočjo petstopenjske ECOG lestvice (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group scale of performance status*) (48): 0 – normalna aktivnost (bolnik sposoben opravljati vsakodnevna opravila, ki jih je tudi pred nastopom bolezni), 1 – bolnik zmožen opravljati le lažja vsakodnevna opravila (ambulantna obravnava), 2 – bolnik sposoben poskrbeti sam zase, ampak nezmožen opravljati vsakodnevna opravila (v postelji < 50% časa), 3 – bolnik sposoben samo delno poskrbeti sam zase, v postelji > 50% časa, 4 – bolnik ni sposoben poskrbeti sam zase, 100% vezan na posteljo, 5 – mrtev.
- c. Datum diagnoze. Upoštevali smo datum prvega histološkega ali citološkega izvida.
- d. EGFR status in vrste mutacij. Podatek o EGFR statusu smo pridobili iz histoloških in citoloških izvidov. Vključili smo aktivirajoče mutacije (delecije v eksonu 19, L858R točkovne mutacije v eksonu 21), rezistentne mutacije (T790M, insercije v eksonu 20) in možnost dopisa drugih mutacij, ki so še bile določene.

- e. TNM stadij tumorja. Pridobili smo ga iz zdravstvene dokumentacije (klinična pot sistemskega zdravljenja), kjer je bil ocenjen s strani lečečega zdravnika ob začetku zdravljenja.
 - f. Stadij bolezni. Določili smo ga s pomočjo tabele iz smernic za nedrobnocelični pljučni rak (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) – Non-Small Cell Lung Cancer) (5), ki določuje, kateri TNM stadiji spadajo v kateri stadij bolezni. Ker je bil vključitveni kriterij za našo študijo napredovali pljučni rak, smo bolnike razvrstili v stadij IIIB ali IV.
 - g. Prisotnost metastaz ob diagnozi. Podatek o prisotnosti metastaz smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije (klinična pot sistemskega zdravljenja), kjer je bil zabeležen s strani lečečega zdravnika ob začetku zdravljenja.
2. **Podatke o morebitni operaciji/radioterapiji prsnega koša pred začetkom sistemskega zdravljenja** (Priloga 1)
 3. **Podatke o zdravlilih v kronični terapiji in o prisotnih potencialnih interakcijah** (Priloga 2)
 - a. Zdravila v kronični terapiji. Podatke smo pridobili iz lista sočasnega zdravljenja in odpustnic.
 - b. Prisotne potencialne interakcije. Zanimala nas je prisotnost potencialnih interakcij pri zdravljenju z EGFR TKI, zato smo podatke preverili za vsako linijo tarčnega zdravljenja, ki jo je bolnik prejel. Pri ugotavljanju prisotnosti interakcij smo uporabili sezname možnih interakcij posameznih tarčnih zdravil, ki smo jih sestavili za namen raziskave (Poglavje 3.3.2.).

V nadaljnjih analizah smo potencialne interakcije pregledali ločeno po zdravilnih učinkovinah EGFR TKI (afatinib, erlotinib, gefitinib), saj nas je zanimalo ali je kateri EGFR TKI pogosteje vstopal v interakcije in s katerimi zdravili v kronični terapiji so EGFR TKI sploh vstopali v interakcije med vključenimi bolniki. V primeru, da je bolnik določen EGFR TKI v celotnem zdravljenju prejel večkrat, smo pregledali vsa zdravljenja s tem EGFR TKI in podatke za ta EGFR TKI potem gledali skupaj.
 4. **Podatke o posamezni liniji sistemskega zdravljenja** (Priloga 3 in 4)
 - a. Datum začetka zdravljenja. Pridobili smo ga iz zdravstvene dokumentacije (klinična pot sistemskega zdravljenja).

- b. Začetni odmerek EGFR TKI. Pridobili smo ga iz zdravstvene dokumentacije (klinična pot sistemskega zdravljenja). Klasificirali smo ga kot polni odmerek (0), znižan odmerek (-1 ali -2) ali zvišan odmerek (+1)
- c. Prekinitev zdravljenja in znižanje/zvišanje odmerka. Podatka smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije (klinična pot sistemskega zdravljenja). Zabeležili smo ju le v primeru, če sta bili prekinitev ali zvišanje/znižanje dokončni.
- d. Odgovor na zdravljenje. Pridobili smo ga iz zdravstvene dokumentacije (klinična pot sistemskega zdravljenja), kjer je bil ocenjen s strani lečečega zdravnika s pomočjo RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) lestvice (49): popolni odgovor (angl. *complete response*; CR), delni odgovor (angl. *partial response*; PR), stabilna bolezen (angl. *stable disease*; SD), napredovanje bolezni (angl. *progressive disease*; PD) (3). V primeru, kadar zdravnik zaradi določenih razlogov odgovora ni mogel oceniti, smo to zabeležili kot NA, angl. *not applicable*. Takšni primeri so bili bolniki, ki so se zdravili zelo kratek čas (le nekaj tednov), ko odgovora na zdravljenje po definiciji ne moremo še ocenjevati.
- e. NUZ. Podatke smo pridobili iz lista sistemskega zdravljenja, kjer so bili ocenjeni s strani lečečega zdravnika tekom zdravljenja. Zabeležili smo, kateri NUZ so bili prisotni v posamezni liniji ter zraven navedli stopnje po petstopenjski CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lestvici, kjer so z 1 ocenjeni blagi NUZ, s 4 pa živlensko ogrožujoči NUZ (stopnja 5 predstavlja smrt zaradi NUZ) (50). Navedli smo tisto stopnjo, ki je bila v celotni liniji zdravljenja najhujša.

Zbrane NUZ smo v nadaljnjih analizah ločili glede na zdravilne učinkovine EGFR TKI (afatinib, erlotinib, gefitinib). V primeru, da je bolnik določen EGFR TKI v celotnem zdravljenju prejel večkrat (več linij zdravljenja z določenim EGFR TKI), smo pregledali vsa prejeta zdravljenja skupaj in podatke o NUZ združili tako, da smo na koncu za posamezno zdravilno učinkovino ugotovili pogostost pojavljanja in najhujšo stopnjo izraženosti določenega NUZ. Zanimalo nas je tudi koliko znižanj odmerka, zamenjav ali prekinitev zdravljenja z EGFR TKI so povzročili NUZ, zopet ločeno po zdravilnih učinkovinah.

- f. Datum napredovanja bolezni. Upoštevali smo datum odpustnice, v kateri je zdravnik potrdil, da je prišlo do napredovanja bolezni.
- g. Rebiopsija. Podatke smo pridobili iz histoloških in citoloških izvidov.
- h. Datum zaključka zdravljenja. Pri zdravljenju s KT smo upoštevali datum, ko je bolnik zadnjič prejel KT (odpustnica), pri tarčnem zdravljenju pa datum zapisa, ki potrjuje zaključek zdravljenja (odpustnica ali list zdravljenja iz hospitalizacije). V primeru, da datuma ni bilo mogoče določiti, smo dopisali datum zadnje odpustnice, kjer je še pisalo, da naj bi bolnik zdravilo jemjal naprej.
- i. Razlog zaključka zdravljenja. Pridobili smo ga iz zdravstvene dokumentacije (odpustnice).

5. Podatke o smrti (Priloga 1)

- a. Datum smrti. Pridobili smo ga iz Registra prebivalstva, in sicer smo preverbo opravili dne 4.6.2015. Če do smrti še ni prišlo, smo zabeležili datum zadnje preverbe v Registru prebivalstva.

Kjer določenega podatka nismo uspeli pridobiti iz zgoraj omenjenih virov, smo to tudi zabeležili, in sicer z oznako: ni podatka (NP).

Ker so lahko bolniki v celotnem zdravljenju dobili različno število linij systemskega zdravljenja, smo podatke zbirali za vsako linijo ločeno. Poleg tega so bolniki dobili različne tipe systemskega zdravljenja, npr. tarčno zdravljenje ali zdravljenje s kemoterapijo, v različnih zaporedjih, zato smo sestavili poseben del obrazca za tarčno zdravljenje (Priloga 3) in za zdravljenje s KT (Priloga 4).

V primeru, kadar je bolnik tarčno zdravljenje prekinil zaradi hudih NUZ in nato nadaljeval z drugim tarčnim zdravilom, smo obe zdravljenji upoštevali kot eno linijo zdravljenja. Če se je bolnik zdravil s kombinacijo dveh in je nato prešel na vzdrževalno zdravljenje z enim citostatikom, smo obe zdravljenji upoštevali kot eno linijo zdravljenja.

3.3.2 Priprava seznama interakcij

Zanimale so nas le potencialne interakcije med tarčnimi zdravili in ostalimi zdravili v kronični terapiji, zato smo za pripravo seznama interakcij najprej pregledali Povzeteke glavnih značilnosti zdravila (SmPC-je) tarčnih zdravil za systemsko zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka z aktivirajočo mutacijo v genu za EGFR – EGFR TKI-

jev: Iresse® (gefitinib), Giotrifa® (afatinib) in Tarceve® (erlotinib). Podatke o interakcijah iz SmPC-jev smo preverili in dopolnili s pomočjo spletnih baz interakcij: Lexicomp® (51), Drugs.com™ (52) in Stockley's Drug Interactions (53). Na koncu smo iz vseh štirih virov zajeli vse potencialne interakcije, pri čemer smo pri interakcijah na nivoju encimov CYP in prenašalnih proteinov (P-glikoproteina in rezistentnega proteina raka dojke (BCRP)), upoštevali le interakcije z močnimi in zmernimi zaviralci/induktorji citokromov.

Seznam potencialnih interakcij (Priloga 5) je vključeval zaščitena imena zdravil, kar nam je omogočilo hitrejši pregled potencialnih interakcij pri bolnikih, saj smo ob pregledu zdravstvene dokumentacije bolnikov preverili le, ali so zdravila, ki jih bolnik prejema v kronični terapiji, na seznamu potencialnih interakcij ali ne.

3.3.3 Statistična obdelava podatkov

Zbrane podatke smo vnesli v statistični program SPSS 21.0, kjer smo oblikovali bazo podatkov. Osnovne demografske in klinične podatke smo najprej obdelali s pomočjo opisne statistike – določili smo frekvenco, mediano, minimum, maksimum, medkvartilni razmik. Z dobljenimi rezultati smo lahko opisali glavne značilnosti vključenih bolnikov in njihovega sistemskega zdravljenja.

Nato smo bolj podrobno pregledali in analizirali prvo zdravljenje z EGFR TKI (bolniki, ki so EGFR TKI dobili prvič oziroma prva linija EGFR TKI). Večina bolnikov je namreč dobila EGFR TKI le enkrat v celotnem zdravljenju, saj jih je po prvem zdravljenju z EGFR TKI zelo malo nadaljevalo s sistemskim zdravljenjem. Posledično je bil vzorec bolnikov, ki so se z EGFR TKI zdravili dvakrat ali večkrat zelo majhen. Predvsem nas je zanimalo zdravljenje ob napredovanju bolezni ob prvem zdravljenju z EGFR TKI. Pregledali smo, ali so v tem primeru bolniki nadaljevali s sistemskim zdravljenjem in kakšna vrsta zdravljenja je bila izbrana.

Podatke o sistemskem zdravljenju smo analizirali tudi s testno statistiko, kjer smo za analizo časovnih spremenljivk uporabili analizo preživetja (Kaplan – Meierjeva metoda in log-rank test). Analiza preživetja (angl. *survival analysis*) je posebna veja statistike, ki se ukvarja z obravnavo določenih časovnih intervalov – čas do dogodka (angl. *time to event*) (3). V raziskavah na področju raka raziskovalce ponavadi zanimajo določeni dogodki, ki so se bolnikom zgodili med zdravljenjem, npr. napredovanje bolezni ali smrt (3). Če je

obravnava dogodek smrt (vzrok nas ne zanima), govorimo o celokupnem preživetju (angl. *overall survival; OS*), kadar pa nas kot dogodek zanima napredovanje bolezni, potem govorimo o času brez napredovanja bolezni (angl. *progression-free survival; PFS*) (3). S tema dvema parametroma raziskovalci opisujejo in ocenjujejo učinkovitost zdravljenja (54).

Pri analizi preživetja imamo nekatere podatke krnjene (3), kar se ponavadi uporabi za bolnike, ki:

- do zaključka raziskave še niso doživeli preučevanega dogodka,
- so bili med raziskavo »izgubljeni« v sledenju in posledično nimamo podatka o dogodku ali pa
- so med raziskavo doživeli nek drug dogodek in zato nadaljnje sledenje ni mogoče (55).

Krnimo zato, ker nočemo, da podatki bolnikov, pri katerih so časi do dogodka neznani, vplivajo na skupen rezultat (54). Ostali bolniki, ki so dogodek doživeli v času raziskave, niso krnjeni (55).

Pri analizi preživetja podatke obdelamo s Kaplan – Meierjevo metodo, ki oceni verjetnost preživetja (angl. *survival probability*) glede na čas in nam to oceno prikaže v obliki preživetvene funkcije/krivulje (preživetje v odvisnosti od časa) (3, 55). Končni rezultat analize preživetja predstavlja srednji čas preživetja (angl. *median survival time*), ki pomeni čas, v katerem je živa točno polovica bolnikov oziroma čas v katerem pri polovici bolnikov še ni prišlo do dogodka (3, 56).

Z analizo preživetja smo v naši raziskavi analizirali srednji čas brez napredovanja bolezni (angl. *median progression-free survival; mPFS*) in srednje celokupno preživetje (angl. *median overall survival; mOS*), za kar smo prav tako uporabili na začetku omenjen statistični program. Pri mPFS smo določali čas od začetka sistemskega zdravljenja do napredovanja bolezni ali smrti ne glede na vzrok. Bolniki, pri katerih ni prišlo do napredovanja bolezni/smrti, so bili krnjeni. mPFS smo določili za skupino bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI in skupino bolnikov, ki so se prvič zdravili s KT. Pri mOS smo določali čas od postavljene diagnoze do smrti. mOS smo določili za vse vključene bolnike in bolnike, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI. Krnjeni so bili tisti bolniki, ki v času trajanja raziskave še niso umrli. Pri obeh kliničnih izidih smo določili mediano časa

preživetja in 95% interval zaupanja. S pomočjo statističnega programa smo podatke analize preživetja prikazali tudi v obliki preživetvene krivulje.

Analizirali smo tudi potencialne povezave različnih dejavnikov (značilnosti bolnikov, značilnosti pljučnega raka, neželeni učinki zdravljenja, interakcije,...) s kliničnimi izidi zdravljenja. Iskali smo tiste dejavnike, kjer bi bilo testiranje povezav vsebinsko (možna dejanska povezava) in statistično (dovolj podatkov za analizo) smiselno. Najbolj so nas zanimale razlike v kliničnih izidih zdravljenja pri bolnikih z ali brez pogostih aktivirajočih mutacij v genu za EGFR (delecije v eksonu 19 in L858R točkovna mutacija v eksonu 21). Predvidevali smo, da bosta tako mPFS in mOS pri bolnikih s pogostimi aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR daljša, saj so ravno aktivirajoče mutacije tarča EGFR TKI. Za testiranje smo uporabili log-rank test. Kot mejo statistične značilnosti smo vzeli 0,05 ($p < 0,05$).

4 REZULTATI

4.1 Splošni podatki o bolnikih

V raziskavo smo vključili 81 bolnikov, med katerimi je bilo 58 (71,6%) žensk in 23 (28,4%) moških. Bolniki so bili večinoma starejši – mediana je bila 68 let. Bolnikov, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem, je bilo vsako leto med 10 in 20. Večina bolnikov je imela ob diagnozi dobro stanje telesne zmogljivosti. Stanje telesne zmogljivosti, ocenjeno z 0 ali 1, je imelo 63 (77,8 %) bolnikov. Velika večina, 77 (95,1%) bolnikov, je imela ob diagnozi IV stadij pljučnega raka. Enako število bolnikov je imelo ob diagnozi prisotne tudi metastaze.

Vseh 81 bolnikov je imelo ob diagnozi določen pozitiven EGFR status (povečana izraženost EGFR). Pri 80 bolnikih so bile mutacije v genu za EGFR tudi specificirane, pri enem bolniku pa ne. Od 80 bolnikov s prisotnimi mutacijami v genu za EGFR je imelo prisotne samo aktivirajoče mutacije 70 (86,5%) bolnikov, samo rezistenčne mutacije pa 7 (8,6%) bolnikov. 3 (3,7%) bolniki so imeli hkrati prisotne aktivirajoče in rezistenčne mutacije. Pogoste aktivirajoče mutacije (delecije v eksonu 19 in L858R točkovne mutacije v eksonu 21) je imelo prisotne skupaj 68 (83,9%) bolnikov.

Bolj podrobni podatki zgoraj opisanih splošnih demografskih in kliničnih značilnosti vključenih bolnikov so zbrani v Preglednica I.

Pred začetkom sistemskega zdravljenja sta 2 bolnika imela operacijo tumorja, 2 bolnika radioterapijo prsnega koša, 1 bolnik pa operacijo in radioterapijo prsnega koša.

Preglednica I: Splošni demografski in klinični podatki vključenih bolnikov (N=81).

Značilnosti (N=81)	N	%	
SPOL	moški	23	28,4
	ženski	58	71,6
STAROST (leta)	mediana	68 let	
	razpon	41 - 89 let	
	medkvartilni razmik	62 – 77 let	
LETO DIAGNOZE	2010	14	17,3
	2011	21	25,9
	2012	16	19,8
	2013	20	24,7
	2014	10	12,3
STANJE TELESNE ZMOGLJIVOSTI ob diagnozi	0	22	27,2
	1	41	50,6
	2	16	19,8
	3	1	1,2
	ni podatka	1	1,2
STADIJ ob diagnozi	IIIb	4	4,9
	IV	77	95,1
MESTO METASTAZ ob diagnozi	izven CŽS	57	70,4
	CŽS	1	1,2
	CŽS in izven CŽS	19	23,5
	ni metastaz	4	4,9
MUTACIJE V GENU ZA EGFR ob diagnozi	samo aktivirajoče mutacije	70	86,5
	<i>ekson 19 delecije</i>	37	45,7
	<i>L858R</i>	29	35,8
	<i>G719X</i>	4	5,0
	samo rezistenčne mutacije	7	8,6
	<i>T790M</i>	0	0,0
	<i>ekson 20 insercije</i>	7	8,6
	hkrati aktivirajoče in rezistenčne mutacije	3	3,7
	<i>ekson 19 del.+T790M</i>	1	1,2
	<i>L858R+T790M</i>	1	1,2
	<i>G719X+ekson 20 ins.</i>	1	1,2
ni podatka	1	1,2	

4.2 Splošni podatki o sistemskega zdravljenju

Po pregledu dokumentacije smo ugotovili, da se je od 81 vključenih bolnikov dejansko zdravilo na Univerzitetni kliniki Golnik 80 bolnikov. En bolnik je sicer prišel na dogovorjeno zdravljenje, a je pred začetkom zdravljenja umrl. Pri ostalih 80 bolnikih, se je sistemsko zdravljenje razlikovalo v številu prejetih linij sistema zdravljenja in zaporedju uporabljenih vrst sistema zdravljenja.

Prva linija sistemskega zdravljenja

Od 80 bolnikov, ki so se sistemsko zdravili, je večina, 74 (92,5%) bolnikov, v prvi liniji sistemskega zdravljenja prejela EGFR TKI, 6 (7,5%) bolnikov pa KT. Od teh 80 bolnikov:

- 10 (12,5%) bolnikov še ni zaključilo z zdravljenjem v prvi liniji,
- 15 (18,8%) bolnikov smo izgubili v sledenju,
- 25 (31,3%) bolnikov je po prvi liniji sistemskega zdravljenja zaključilo s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem raka,
- 30 (37,5%) bolnikov pa je nadaljevalo s sistemskim zdravljenjem v drugi liniji.

Druga linija sistemskega zdravljenja

Od 30 bolnikov, ki so zdravljenje nadaljevali v drugi liniji sistemskega zdravljenja, je 19 (63,3%) bolnikov prejelo KT, 11 (36,7%) bolnikov pa EGFR TKI. Od teh 30 bolnikov:

- 1 (3,3%) bolnik še ni zaključil z zdravljenjem v drugi liniji,
- 3 (10,0%) bolnike smo izgubili v sledenju,
- 11 (36,7%) bolnikov je po drugi liniji sistemskega zdravljenja zaključilo s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem raka,
- 15 (50,0%) bolnikov je nadaljevalo s sistemskim zdravljenjem v tretji liniji.

Tri linije sistemskega zdravljenja ali več

Od 15 bolnikov, ki so zdravljenje nadaljevali, je tri linije sistemskega zdravljenja dobilo 9 (11,3%), štiri linije ali več pa 6 (7,5%) od 80 bolnikov.

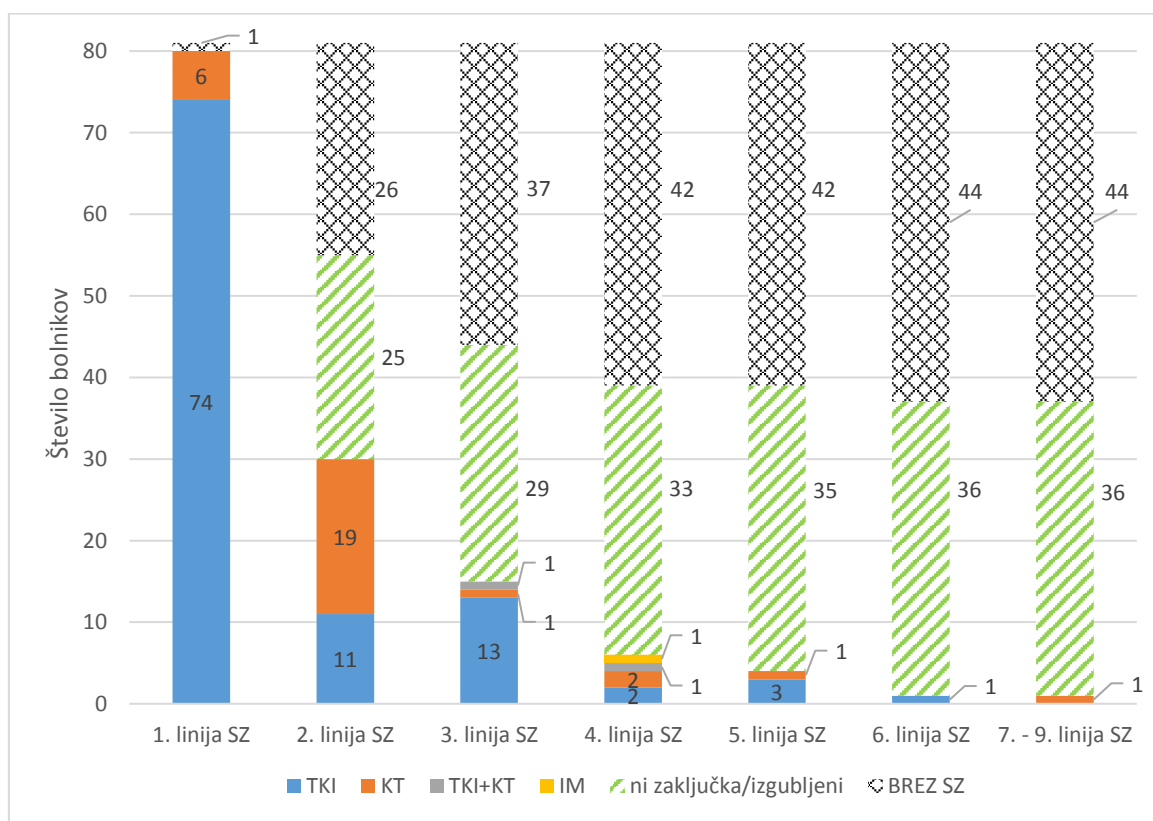
Sistemsko zdravljenje z EGFR TKI, kemoterapijo in imunoterapijo

EGFR TKI je vsaj enkrat v celotnem zdravljenju (prvo zdravljenje z EGFR TKI – ne nujno kot prva izbira zdravljenja v 1. liniji sistemskega zdravljenja in ne nujno samo enkrat v okviru celotnega zdravljenja) dobila velika večina, 78 (97,5%) od 80 bolnikov. Od tega je 74 bolnikov EGFR TKI prejelo kot prvo izbiro sistemskega zdravljenja (prva linija sistemskega zdravljenja), ostali 4 pa v drugi liniji sistemskega, po začetnem zdravljenju s KT. 19 (23,8%) od 80 bolnikov je bilo več kot enkrat zdravljenih z EGFR TKI (ne nujno takoj po prvem zdravljenju z EGFR TKI). Dva bolnika nista bila nikoli zdravljenja z EGFR TKI. Bolniki, ki so se zdravili z EGFR TKI, so prejeli afatinib, erlotinib ali gefitinib.

KT je vsaj enkrat v celotnem zdravljenju (prvo zdravljenje s KT) dobilo 26 (32,5%) od 80 bolnikov. Velika večina, 19 (23,8%), v drugi liniji, po začetnem zdravljenju z EGFR TKI. 6 (7,5%) bolnikov je s KT začelo v prvi liniji, 1 (1,3%) bolnik pa je KT dobil po dveh linijah EGFR TKI. Pri KT je bila največkrat uporabljena kombinacija cisplatina in pemetrekseda – med 26 bolniki, ki so se prvič zdravili s KT je to kombinacijo prejelo kar 20 (76,9%) bolnikov.

Imunoterapijo je dobil le 1 (1,3%) bolnik, kar je povezano tudi z razpoložljivostjo zdravljenja z imunoterapijo šele od sredine leta 2015. Prejel je zdravilo nivolumab in sicer v četrti liniji sistemskega zdravljenja, po predhodnem zdravljenju z EGFR TKI in KT.

Zgoraj opisane podatke o sistemskega zdravljenju vključenih bolnikov prikazujeta tudi Slika 1 in Preglednica II.



Slika 1: Število bolnikov v posamezni liniji sistemskega zdravljenja (SZ), ločeno po posameznih vrstah sistemskega zdravljenja (TKI – EGFR TKI, KT – kemoterapija, TKI+KT – EGFR TKI in kemoterapija, IM – imunoterapija), številu bolnikov, ki so bili v določeni liniji brez sistemskega zdravljenja (BREZ SZ), številu bolnikov, ki še niso zaključili z zdravljenjem in številu bolnikov, pri katerih nismo dobili podatka o zaključku (ni zaključka/izgubljeni).

Preglednica II: Pregled zdravljenja vključenih bolnikov po posameznih vrstah sistemskega zdravljenja (zdravljenje z EGFR TKI, kemoterapijo (KT) in imunoterapijo (IM)).

SISTEMSKO ZDRAVLJENI BOLNIKI (N=80)		N	%
Zdravljenje z EGFR TKI	kadarkoli v zdravljenju EGFR TKI	78	97,5
	EGFR TKI kot 1. linija SZ	74	92,5
	EGFR TKI kot 2. linija SZ	11	13,8
	prvič* zdravljeni z EGFR TKI	78	97,5
	drugič zdravljeni z EGFR TKI	19	23,8
	tretjič zdravljeni z EGFR TKI	6	7,5
	četrtič zdravljeni z EGFR TKI	2	2,5
	več kot enkrat zdravljeni z EGFR TKI	19	23,8
Zdravljenje s KT	kadarkoli v zdravljenju KT	26	32,5
	KT kot 1. linija SZ	6	7,5
	KT kot 2. linija SZ	19	23,8
	prvič* zdravljenji s KT	26	32,5
	drugič zdravljenji s KT	5	6,3
	tretjič zdravljenji s KT	1	1,3
	četrtič zdravljenji s KT	1	1,3
	petič zdravljenji s KT	1	1,3
Zdravljenje z IM	kadarkoli v zdravljenju IM	1	1,3

*prvič = bolnik se je prvič zdravil z EGFR TKI/KT = 1. linija EGFR TKI/KT (ne nujno kot prva izbira zdravljenja v 1. liniji sistemskega zdravljenja in ne nujno samo enkrat v okviru celotnega zdravljenja)

Sistemskega zdravljenja se je med bolniki zelo razlikovalo. Slika 2 prikazuje nekaj izbranih različnih načinov zdravljenja, in sicer v obliki časovnic, ki prikazujejo linije sistemskega zdravljenja in vrsto uporabljenega zdravljenja v določeni liniji. Prikazanih je sedem primerov:

1. Prvi primer prikazuje bolnika, ki je prvo linijo sistemskega zdravljenja začel z EGFR TKI. Takšnih bolnikov je bilo v naši študiji kar 74 (92,5%) od 80 bolnikov, ki so se sistemskega zdravili. Prikazan bolnik je bil v celotnem zdravljenju tudi večkrat zdravljen z EGFR TKI. Takšnih bolnikov, ki so bili z EGFR TKI zdravljeni več kot enkrat, je bilo v naši študiji 19 (23,8%) od 80 bolnikov.
2. Drugi primer prikazuje bolnika, pri katerem je prišlo do menjave EGFR TKI z drugim EGFR TKI zaradi hudih NUZ. Takšnih bolnikov je bilo v študiji 8 (10,0%) od 80 bolnikov.
3. Tretji primer prikazuje bolnika, ki je prvo linijo sistemskega zdravljenja začel s KT. Takšnih bolnikov je bilo v študiji 6 (7,5%) od 80 bolnikov.
4. Četrty primer prikazuje bolnika, ki je imel v svojem zdravljenju tudi imunoterapijo in je bil edini tak primer.

5. Peti primer prikazuje bolnika, katerega zdravljenje je trajalo najdlje, in sicer ves čas z EGFR TKI. Podatka o zaključku zdravljenja tega bolnika nismo dobili, saj smo ga izgubili v sledenju.
6. Šesti primer prikazuje bolnika, ki je prejel največ linij zdravljenja, in sicer kar 9 linij systemskega zdravljenja. Tak primer je bil samo eden, večina bolnikov se je namreč zdravila le z eno ali dvema linijama systemskega zdravljenja.
7. Sedmi primer prikazuje bolnika, ki se je zdravil le z eno linijo systemskega zdravljenja, in sicer z EGFR TKI. Takšnih bolnikov je bilo v študiji kar 25 (31,3%) od 80 bolnikov. Pri tem bolniku se je zdravljenje zelo hitro zaključilo, že po treh tednih. Število bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI manj kot en mesec je bilo 6 (7,5%) od 80 bolnikov. Vzroki hitrega zaključka so bili poslabšanje zdravstvenega stanja, napredovanje bolezni ali hudi NUZ. Sicer pa je bil povprečen čas prvega zdravljenja z EGFR TKI 10,6 meseca.

Rebiopsija

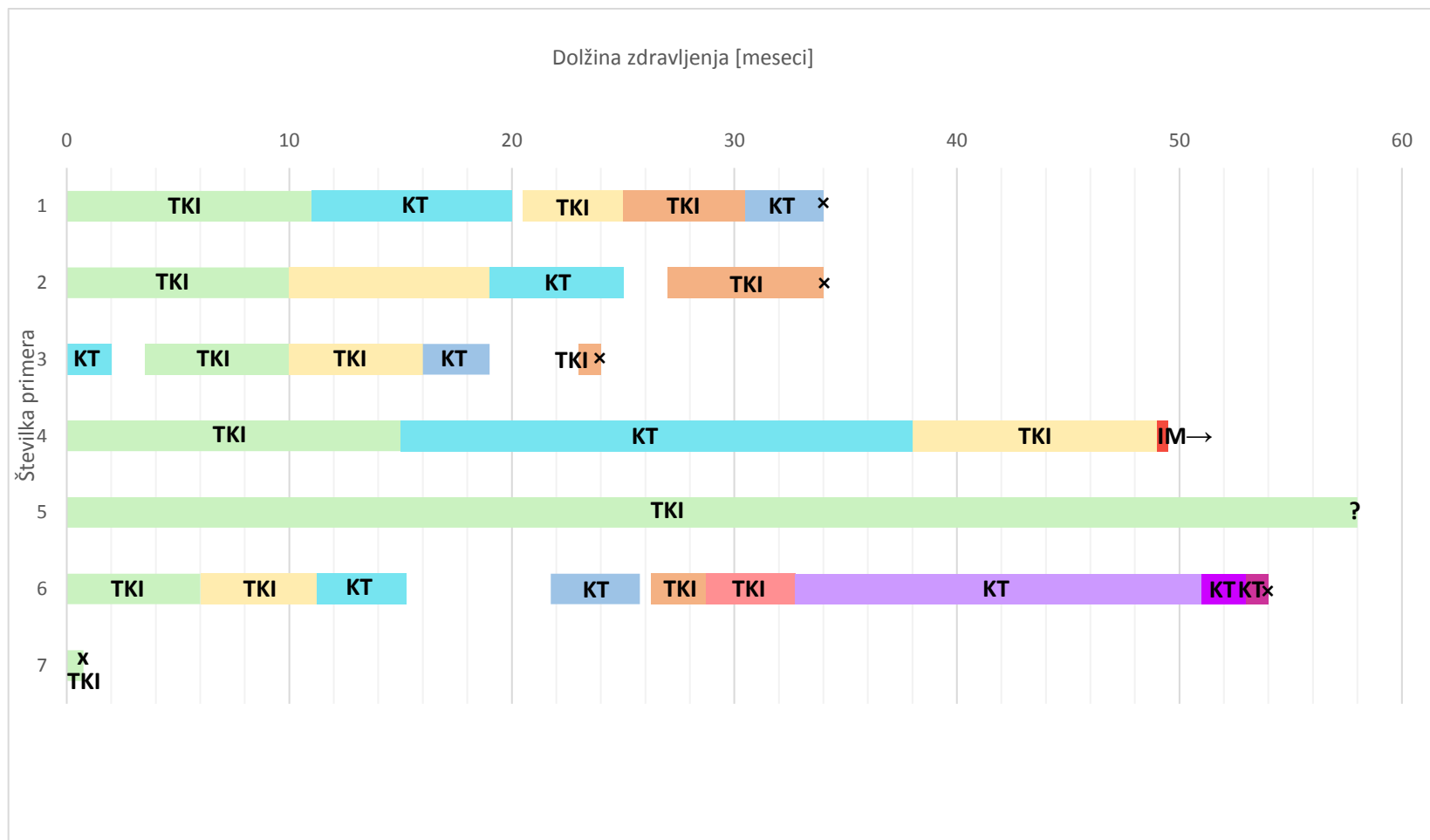
Tekom zdravljenja je 12 (15,0%) od 80 bolnikov imelo rebiopsijo. Pri 7 (58,3%) od 12 bolnikov je bil rezultat rebiopsije drugačen kot ob diagnozi – poleg mutacij v genu za EGFR, ki so bile določene ob diagnozi, so ob rebiopsiji dodatno določili še rezistenčno mutacijo T790M.

Zaključek systemskega zdravljenja

V časovnem okviru naše študije je od 80 bolnikov:

- 12 (15,0%) bolnikov še nadaljevalo s sistemskim zdravljenjem,
- 23 (28,8%) bolnikov smo izgubili v sledenju,
- 45 (56,3%) bolnikov pa je zaključilo s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem raka.

Izračunali smo povprečen čas systemskega zdravljenja pri bolnikih, ki so s sistemskim zdravljenjem zaključili v okviru naše študije, in sicer čas od začetka prve linije systemskega zdravljenja do zaključka zadnje prejete linije systemskega zdravljenja. Mediana časa zdravljenja je bila 16,8 meseca. Najkrajši čas zdravljenja je bil manj kot 1 mesec, najdaljše zdravljenje pa je trajalo kar 58 mesecev, ki pa je morda trajalo še dlje, saj smo tega bolnika izgubili v sledenju. Na podlagi podatkov iz Registra prebivalstva je v času izvajanja študije od 81 vključenih bolnikov umrlo 59 (72,8%) bolnikov, 22 (27,2%) pa jih je še živel.



Slika 2: Časovnice izbranih različnih načinov sistemskega zdravljenja (TKI – EGFR TKI, KT – kemoterapija, IM – imunoterapija, x – zaključek zdravljenja, ? – nimamo podatka o zaključku zdravljenja, → - zdravljenje se je nadaljevalo).

4.3 Prvo zdravljenje z zaviralci EGFR tirozin-kinaze

V raziskavi so nas bolj zanimala tarčna zdravila – EGFR TKI, zato smo bolj podrobno pogledali, kakšni so bili določeni parametri pri bolnikih, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI (prva linija EGFR TKI; ne nujno kot prva izbira zdravljenja v prvi liniji sistemskega zdravljenja in ne nujno samo enkrat v okviru celotnega zdravljenja), kar hkrati pomeni, da so ti bolniki vsaj enkrat v celotnem zdravljenju prejeli EGFR TKI. Takšnih bolnikov je bilo v naši študiji 78 (97,5%) od 80 bolnikov, ki so se sistemsko zdravili.

Demografski in klinični podatki

Od 78 bolnikov je bilo 57 (73,1%) žensk in 21 (26,9%) moških. Mediana starosti bolnikov je bila 69,5 let. Večina, 60 (76,9%) bolnikov, je imela stanje telesne zmogljivosti ocenjeno z 1. Kar 72 (92,3%) od 78 bolnikov je imelo ob diagnozi prisotne aktivirajoče mutacije v genu za EGFR. Pogoste aktivirajoče mutacije (delecije v eksonu 19 in L858R točkovne mutacije v eksonu 21) je imelo prisotne 67 (85,9%) bolnikov.

Podatki o zdravljenju

Bolniki, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI, so v večini, 64 (82,1%), prejeli gefitinib. Erlotinib je prejelo 14 (17,9%) bolnikov, afatiniba pa nihče. 75 (96,2%) bolnikov je zdravljenje začelo s polnim odmerkom, 3 (3,8%) pa z znižanim odmerkom. Večina, 64 (82,1%) od 78 bolnikov, je odgovorila na zdravljenje (popoln (CR), delni (PR) odgovor ali stabilna bolezen (SD)). Le pri 3 (3,8%) bolnikih je bil odgovor na zdravljenje ocenjen kot napredovanje bolezni (PD).

Med zdravljenjem je pri 58 (74,4%) od 78 bolnikov prišlo do napredovanja bolezni, in sicer pri večini, 44 (56,4%) bolnikov, izven CŽS. Vendar od 20 bolnikov, pri katerih ni prišlo do napredovanja bolezni, 4 bolniki z zdravljenjem z EGFR TKI še niso zaključili, 10 bolnikov pa smo izgubili v sledenju in zato podatka o njihovem napredovanju bolezni nimamo. Po napredovanju bolezni je 44 (56,4%) bolnikov prvo zdravljenje z EGFR TKI zaključilo, 14 (17,9%) bolnikov pa se je še naprej zdravilo z istim EGFR TKI. Ti so v povprečju (mediana) zdravljenje nadaljevali 2,5 meseca, najdaljše nadaljevanje pa je trajalo kar 24 mesecev.

V časovnem okviru naše študije, od 78 bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI:

- 8 (10,3%) bolnikov prvega zdravljenja z EGFR TKI še ni zaključilo,

- 16 (20,5%) bolnikov smo izgubili v sledenju,
- 54 (69,2%) bolnikov pa je zdravljenje zaključilo.

Od 54 bolnikov, ki so zdravljenje zaključili, je bil pri večini, 44 (81,5%) bolnikov, razlog zaključka napredovanje bolezni. 10 (18,5%) bolnikov je zdravljenje zaključilo zaradi zapleta ob zdravljenju (hudi NUZ) ali poslabšanja zdravstvenega stanja (hospitalizacija, hude zdravstvene težave, smrt). Po zaključku zdravljenja zaradi kateregakoli razloga, 26 (33,3%) s sistemskim zdravljenjem ni nadaljevalo, 19 (24,4%) jih je nadaljevalo s KT in 9 (11,5%) z drugim EGFR TKI. Po zaključku prvega zdravljenja z EGFR TKI zaradi napredovanja bolezni 16 od 44 bolnikov (36,4%) s sistemskim zdravljenjem ni nadaljevalo, 19 (43,2%) jih je nadaljevalo s KT in 9 (20,5%) z drugim EGFR TKI. Vse zgoraj opisane podatke prikazuje tudi Preglednica III.

Preglednica III: Podatki o sistemskem zdravljenju bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI (N=78).

Značilnosti (N=78)		N	%
IZBRAN EGFR TKI	gefitinib	64	82,1
	erlotinib	14	17,9
POLNOST	poln	75	96,2
ODMERKA	znižan	3	3,8
ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE*	CR	2	2,6
	PR	49	62,8
	SD	13	16,7
	PD	3	3,8
NAPREDOVANJE BOLEZNI	prišlo do napredovanja	58	74,4
	<i>v CŽS</i>	8	10,3
	<i>izven CŽS</i>	44	56,4
	<i>v CŽS in izven CŽS</i>	6	7,7
	brez napredovanja	6	7,7
	ni podatka	14	17,9
NADALJEVALI Z ISTIM EGFR TKI PO NAPREDOVANJU BOLEZNI	da	14	24,1
	<i>čas nadaljevanja (mesece)</i>	<i>mediana: 2,5</i> <i>medkvartalni razmik: 1 – 6,8</i> <i>razpon.: 1 – 24</i>	
	ne	44	75,9
ZAKLJUČEK ZDRAVLJENJA IN RAZLOGI	zaključeno zdravljenje	54	69,2
	<i>napredovanje bolezni</i>	44	56,4
	<i>NUZ</i>	4	5,1
	<i>hospitalizacija</i>	3	3,8
	<i>druge težave</i>	2	2,6
	<i>smrt</i>	1	1,3
	ni podatka o zaključku zdravljenja še nadaljevali	8	10,3
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PO ZAKLJUČKU (katerikoli razlog)	nič	26	33,3
	KT	19	24,4
	drug EGFR TKI	9	11,5
	ni podatka/nadaljevali z zdr.	24	30,8

*CR=popoln odgovor, PR=delni odgovor, SD=stabilna bolezen, PD=napredovanje bolezni

4.4 Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci EGFR tirozin-kinaze

Od 78 bolnikov, ki so se vsaj enkrat v celotnem zdravljenju zdravili EGFR TKI, smo podatke o NUZ dobili pri 75 bolnikih. Pri treh bolnikih podatkov nismo dobili, ker je njihovo zdravljenje z EGFR TKI trajalo prekratek čas, da bi zdravnik pojav NUZ lahko ocenil. NUZ smo nato pregledali ločeno glede na zdravilne učinkovine, saj je bolnik v celotnem zdravljenju lahko prejel več različnih EGFR TKI. 8 bolnikov je kadarkoli v

celotnem zdravljenju prejelo afatinib, 67 bolnikov gefitinib in 32 bolnikov erlotinib. Skupno je bilo torej v naši študiji 107 zdravljenj s katerikoli EGFR TKI.

Pri vseh treh zdravilnih učinkovinah so bili NUZ zelo pogosti – pojavli so se pri 99 (92,5%) od 107 zdravljenj s katerikoli EGFR TKI. Manj pogosto so se pojavljali NUZ stopnje 3 ali 4 – pri le 15 (14,0%) zdravljenjih. Hujši NUZ so v večini bili kožna toksičnost, diareja in povišane vrednosti aspartat- in alanin-aminotransferaz (AST/ALT). Pri enem primeru zdravljenja z erlotinibom se je pojavil tudi NUZ stopnje 5, in sicer pnevmonitis. Pri vseh treh zdravilnih učinkovinah so se najpogosteje pojavljali kožna toksičnost (85 (79,4%) zdravljenj), utrujenost (84 (78,5%) zdravljenj), diareja (69 (64,5%) zdravljenj) in zmanjšanje apetita (61 (57,0%) zdravljenj).

Zelo malo je bilo znižanj odmerka (pri 7 (9,0%) zdravljenjih), zamenjav EGFR TKI z drugim EGFR TKI (pri 10 (12,8%) zdravljenjih) ali prekinitvev zdravljenja (pri 5 (6,4%) zdravljenjih). Do prekinitvev zdravljenja je prišlo bodisi zaradi hude diareje, hudih kožnih sprememb ali vnetja ustne sluznice. Pri enem bolniku, ki se je zdravil z erlotinibom, pa je bil razlog za prekinitvev zdravljenja sum na pnevmonitis. Opisani podatki so bolj podrobno predstavljeni v Preglednica IV.

Preglednica IV: Podatki o NUZ EGFR TKI glede na celotno zdravljenje s katerikoli EGFR TKI in ločeno za posamezno zdravilno učinkovino.

	kadarkoli AFATINIB (N=8 bolnikov)		kadarkoli GEFITINIB (N=67 bolnikov)		kadarkoli ERLOTINIB (N=32 bolnikov)		kadarkoli katerikoli EGFR TKI (N=107 zdravljenj)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
katerikoli NUZ	7	87,5	66	98,5	26	81,3	99	92,5
katerikoli NUZ stopnje 3 ali 4	2	25,0	9	13,6	4	12,5	15	14,0
kožna toksičnost	6	75,0	57	85,1	22	68,8	85	79,4
kožna toksičnost stopnje 3 ali 4	2	25,0	1	1,5	2	6,3	5	4,7
diareja	6	75,0	47	70,0	16	50,0	69	64,5
diareja stopnje 3 ali 4	0	0,0	2	3,0	1	3,1	3	2,8
AST/ALT*	2	25,0	37	55,2	8	25,0	47	43,9
AST/ALT* stopnje 3 ali 4	0	0,0	4	5,9	0	0,0	4	3,7
paronihija	0	0,0	5	7,5	3	9,4	8	7,5
alopecija	3	37,5	32	47,8	12	37,5	47	43,9
vnetje ustne sluznice	3	37,5	23	34,3	12	37,5	38	35,5
utrujenost	5	62,5	59	88,1	20	62,5	84	78,5
zmanjšanje apetita	4	50,0	42	62,7	15	46,9	61	57,0
slabost, bruhanje	4	50,0	24	35,8	10	31,3	38	35,5
znižanje odmerka EGFR TKI zaradi NUZ	1	12,5	0	0,0	6	18,8	7	9,0
zamenjava EGFR TKI zaradi NUZ	0	0,0	7	10,5	3	9,4	10	12,8
prekinitvev zdravljenja z EGFR TKI zaradi NUZ	1	12,5	3	4,5	1	3,1	5	6,4

*AST/ALT=aspartat-/alanin-aminotransferaza

4.5 Interakcije med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in zdravili v kronični terapiji

Tudi interakcije med EGFR TKI in ostalimi zdravili v kronični terapiji smo pregledali glede na zdravilne učinkovine: afatinib (kadarkoli tekom zdravljenja prejelo 8 bolnikov), gefitinib (kadarkoli tekom zdravljenja prejelo 67 bolnikov), erlotinib (kadarkoli tekom zdravljenja prejelo 32 bolnikov). Pri teh podatkih je potrebno upoštevati, da je bolnik lahko tekom celotnega sistemskega zdravljenja prejel več različnih EGFR TKI. Pri afatinibu so bili vsi bolniki brez prisotnih interakcij. Pri gefitinibu so bile interakcije prisotne pri 40 (59,7%) bolnikih, pri erlotinibu pa pri 21 (65,6%) bolnikih. Večino interakcij so predstavljale interakcije z zaviralci protonske črpalke (ZPČ), in sicer so bile pri gefitinibu interakcije z ZPČ prisotne pri 38 (56,7%) bolnikih, pri erlotinibu pa pri 18 (56,3%) bolnikih. Zgoraj opisani podatki in interakcije z ostalimi zdravili so prikazani v Preglednica V.

Preglednica V: Interakcije med EGFR TKI in ostalimi zdravili v kronični terapiji.

	kadarkoli ERLOTINIB (N=32 bolnikov)		kadarkoli GEFITINIB (N=67 bolnikov)		kadarkoli AFATINIB (N=8 bolnikov)	
	N	%	N	%	N	%
prisotne interakcije	21	65,6	40	59,7	0	0,0
zaviralci protonske črpalke	18	56,3	38	56,7	-	-
ranitidin	2	6,3	-	-	-	-
statini	3	9,4	-	-	-	-
ciprofloksacin	1	3,1	-	-	-	-
azitromicin	1	3,1	-	-	-	-
varfarin	1	3,1	1	1,5	-	-
verapamil/trandolapril	-	-	1	1,5	-	-
karbamazepin	-	-	1	1,5	-	-

4.6 Prvo zdravljenje s kemoterapijo

Posebej smo pogledali tudi skupino bolnikov, ki so se prvič zdravili s KT (ne nujno kot prva izbira sistemskega zdravljenja), kar pomeni, da so vsaj enkrat v celotnem zdravljenju prejeli KT. Takšnih bolnikov je bilo v naši študiji 26 (32,5%) od 80 vključenih bolnikov, ki so se sistemsko zdravili.

Demografski in klinični podatki

Od 26 bolnikov je bilo 20 (25,0%) žensk in 6 (7,5%) moških. Mediana starosti je bila 61,5 let. Vseh 26 bolnikov je imelo ob diagnozi stanje telesne zmogljivosti ocenjeno z 1.

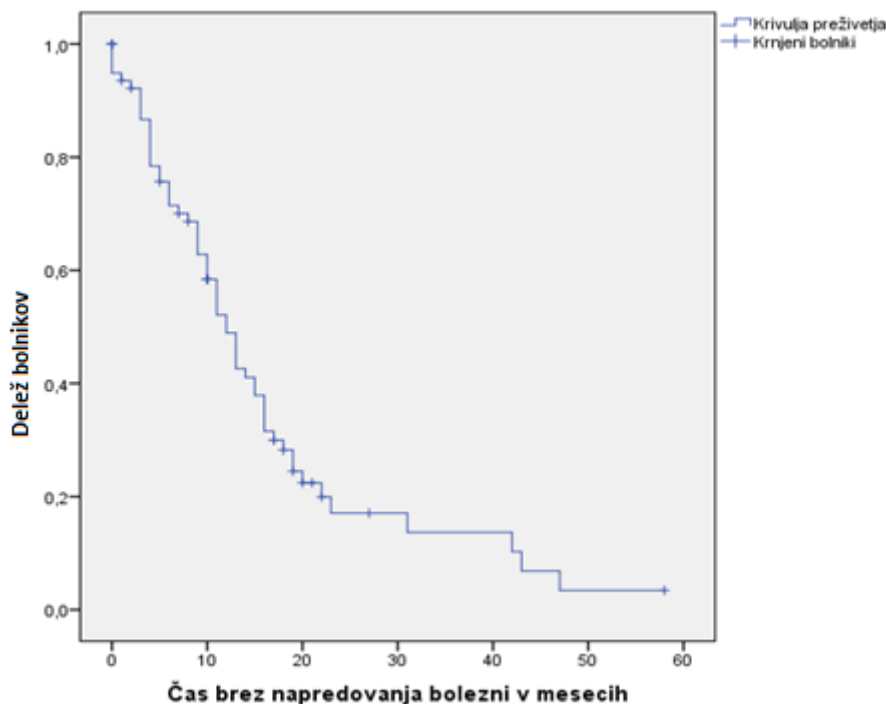
Podatki o zdravljenju

Med bolniki, ki so se prvič zdravili s KT, je večina bolnikov, 20 (76,9%) od 26 bolnikov, prejela kombinacijo cisplatina in pemetrekseda. Ostali bolniki so dobili: kombinacijo karboplatina in pemetrekseda (2 bolnika), kombinacijo cisplatina in gemcitabina (1 bolnik), kombinacijo karboplatina in gemcitabina (1 bolnik), pemetreksed (1 bolnik), vinorelbin (1 bolnik). Pri 6 (23,1%) bolnikih odgovora na zdravljenje ni bilo možno oceniti, pri 1 (3,9%) bolniku pa podatka nismo našli. Ostalih 19 (73,1%) bolnikov, je na zdravljenje odgovorilo (odgovor ocenjen kot delni odgovor (PR) ali stabilna bolezen (SD)). Med zdravljenjem je pri 18 (69,2%) od 26 bolnikov prišlo do napredovanja bolezni. 25 (96,2%) bolnikov je zdravljenje zaključilo, enega bolnika pa smo izgubili v sledenju in podatka o zaključku nimamo.

4.7 Klinični izidi zdravljenja

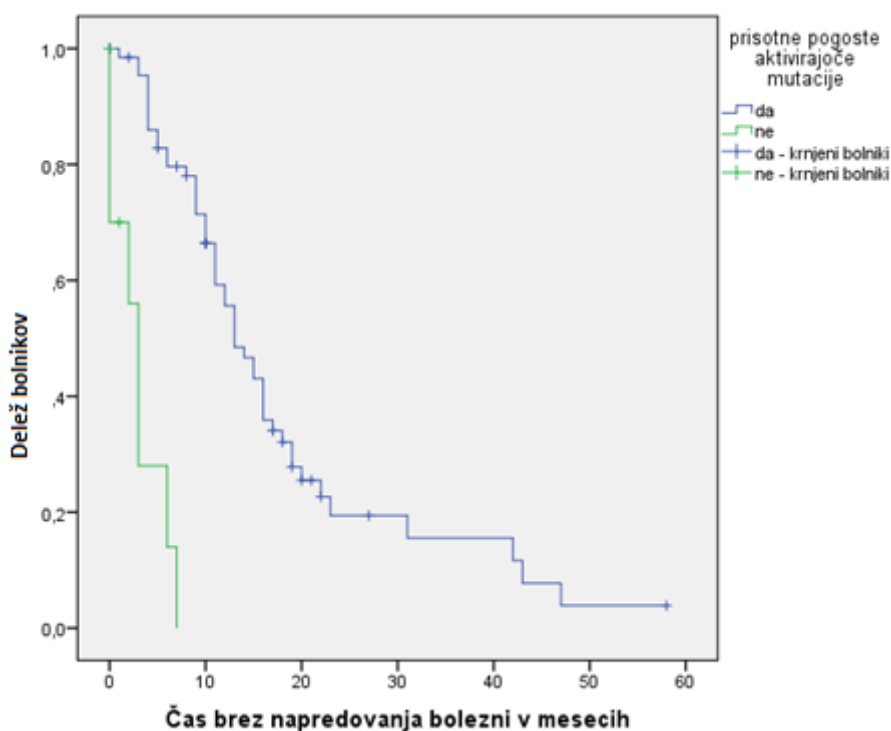
Čas brez napredovanja bolezni

mPFS bolnikov, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI (prva linija EGFR TKI; ne nujno kot prva izbira zdravljenja v prvi liniji sistemskega zdravljenja in ne nujno samo enkrat v okviru celotnega zdravljenja), je znašal 12 mesecev (95% IZ: 9,8 – 14,3). Slika 3 prikazuje preživetveno krivuljo oziroma Kaplan – Meierjev graf za mPFS zgoraj opisane skupine bolnikov.



Slika 3: Kaplan – Meierjev graf, ki prikazuje krivuljo preživetja brez napredovanja bolezni za bolnike, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI.

Pri pregledu potencialnih povezav različnih dejavnikov z mPFS bolnikov, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI, se je kot najbolj pomemben dejavnik izkazala prisotnost pogostih aktivirajočih mutacij v genu za EGFR ob diagnozi. Bolniki s pogostimi mutacijami v genu za EGFR, bodisi delecije v eksonu 19 ali L858R točkovne mutacije v eksonu 21, so imeli značilno daljši mPFS, in sicer 13 mesecev, v primerjavi z bolniki z ostalimi mutacijami, kjer je bil mPFS 3 mesece (log rank, $p < 0,001$, 95% IZ: 9,8-14,3). Slika 4 prikazuje preživetveno krivuljo oziroma Kaplan – Meierjev graf zgoraj opisane povezave.



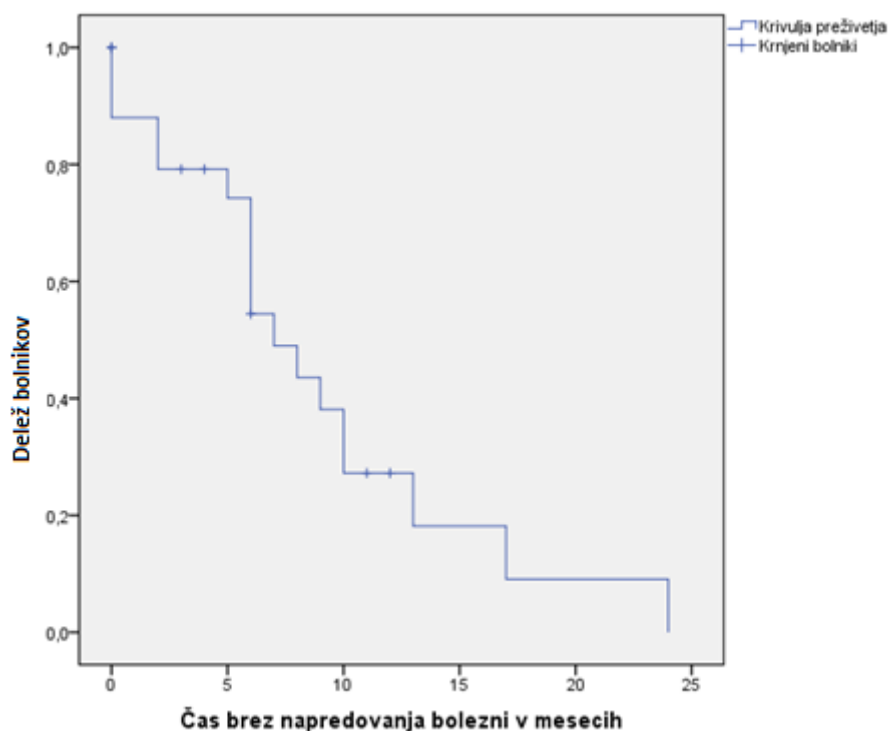
Slika 4: Kaplan – Meierjev graf, ki prikazuje krivulji preživetja brez napredovanja bolezni glede na prisotnost pogostih aktivirajočih mutacij v genu za EGFR.

Statistično pomembne razlike v mPFS med obema tipoma pogostih mutacij v genu za EGFR nismo ugotovili. Bolniki z delecijami v eksonu 19 so imeli mPFS dolg 15 mesecev, bolniki z L858R točkovno mutacijo v eksonu 21 pa 13 mesecev (log rank, $p = 0,955$, 95% IZ: 9,9-16,1). Tudi pri primerjavi ostalih parametrov (prisotnost interakcij, interakcij z ZPČ, NUZ stopnje 3 ali 4) nismo ugotovili statistično pomembnih razlik. Opisani podatki o mPFS in rezultati analiz potencialnih povezav so prikazani v Preglednici VI.

Preglednica VI: Podatki o srednjih časih brez napredovanja bolezni (mPFS) bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI (N=78).

Parametri		mPFS [meseči]	95% interval zaupanja	Vrednost p (log rank test)
bolniki, prvič zdravljeni z EGFR TKI (N=78)		12	9,8-14,3	/
PRISOTNOST POGOSTIH AKTIVIRAJOČIH MUTACIJ ob diagnozi	da (n=67)	13	9,8-14,3	<0,001
	ne (n=10)	3		
ekson 19 delecije ali L858R	ekson 19 del. (n=38)	15	9,9-16,1	0,955
	L858R (n=29)	13		
INTERAKCIJE	prisotne (n=46)	11	9,8-14,3	0,744
	niso prisotne (n=32)	13		
INTERAKCIJE Z ZPČ	prisotne (n=42)	11	9,8-14,3	0,180
	niso prisotne (n=36)	13		
NUZ stopnje 3 ali 4	prisotni (n=11)	19	9,8-14,2	0,236
	niso prisotni (n=63)	11		

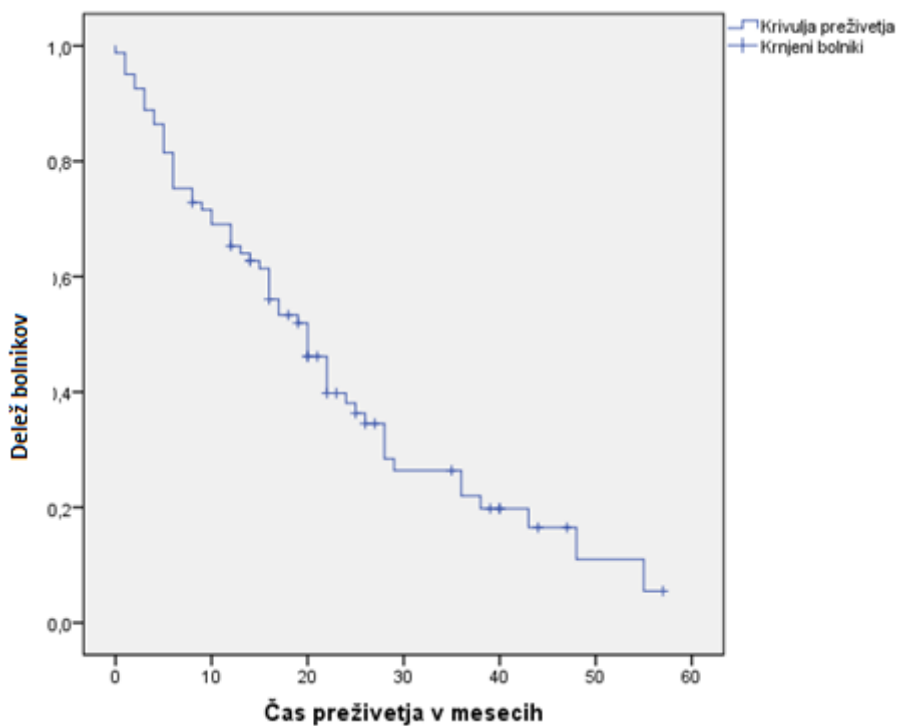
Zanimal nas je tudi mPFS bolnikov, ki so se prvič zdravili s KT. Pri tej skupini bolnikov je mPFS znašal 7 mesecev (95% IZ: 4,9 – 9,1). Slika 5 prikazuje preživetveno krivuljo oziroma Kaplan – Meierjev graf za zgoraj opisano skupino bolnikov.



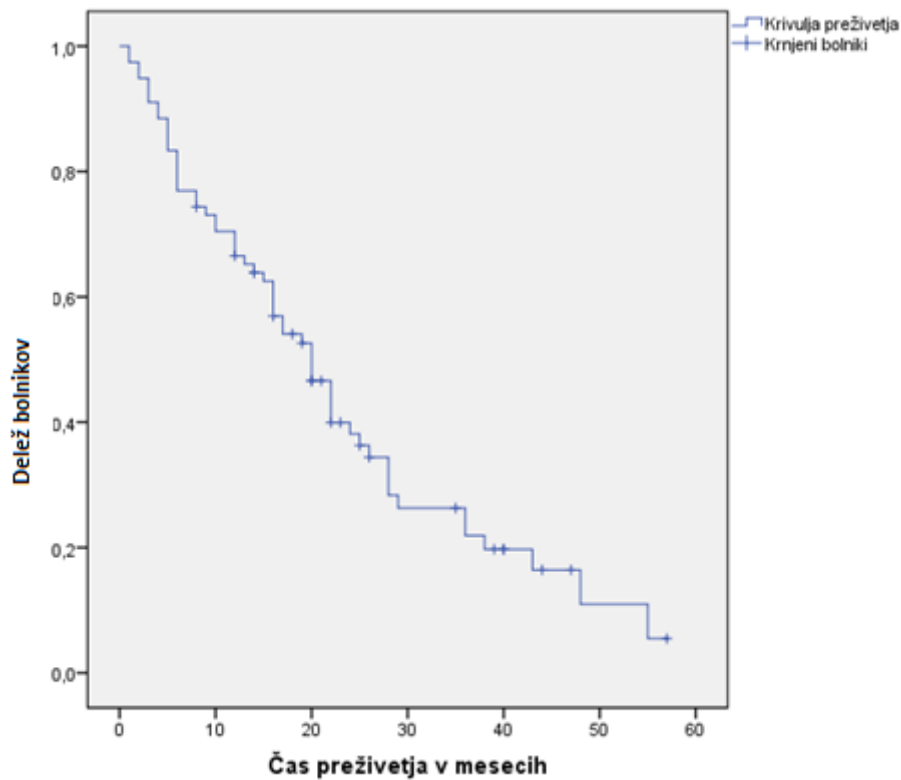
Slika 5: Kaplan – Meierjev graf, ki prikazuje krivuljo preživetja brez napredovanja bolezni za bolnike, ki so bili prvič zdravljeni s KT.

Celokupno preživetje

mOS vseh vključenih bolnikov je bil 20 mesecev (95% IZ: 15,9-24,1), kar je razvidno tudi iz Slika 6. Prav tako je bil mOS 20 mesecev (95% IZ: 16,0-24,0) tudi pri bolnikih, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI (Slika 7).

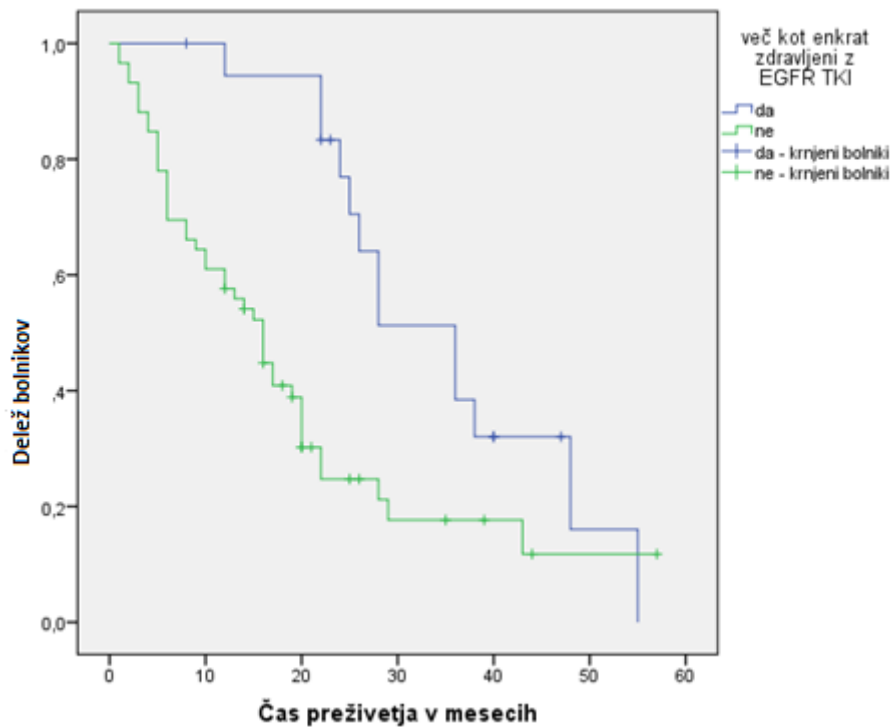


Slika 6: Kaplan – Meierjev graf, ki prikazuje krivuljo preživetja vseh vključenih bolnikov.



Slika 7: Kaplan – Meierjev graf, ki prikazuje krivuljo preživetja bolnikov, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI.

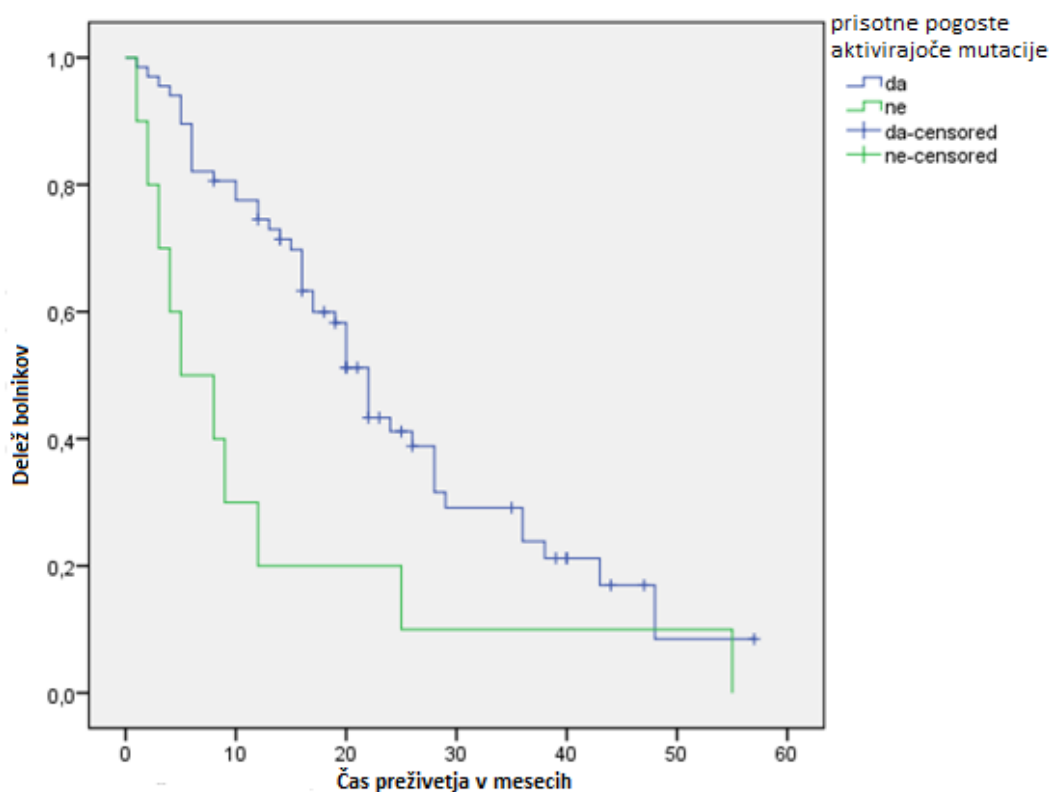
Pri pregledu potencialnih povezav z mOS bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI, se je kot statistično pomembno izkazalo večkratno zdravljenje z EGFR TKI. Bolniki, ki so se več kot enkrat zdravili z EGFR TKI, so namreč imeli značilno daljši mOS, in sicer 36 mesecev, v primerjavi z mOS 16 mesecev bolnikov, ki so v celotnem zdravljenju prejeli EGFR TKI le enkrat (log rank, $p=0,003$, 95% IZ: 16,0-24,1). Slika 8 prikazuje Kaplan – Meierjev graf zgoraj opisane povezave.



Slika 8: Kaplan – Meierjev graf, ki prikazuje krivulji preživetja bolnikov glede na to, ali so bolniki bili več kot enkrat zdravljeni z EGFR TKI.

Analize so tudi pokazale, da so imeli bolniki s stanjem telesne zmogljivosti 0 ali 1 statistično daljši mOS, in sicer 22 mesecev, bolniki s stanjem 2 ali več pa 10 mesecev (log rank, $p=0,001$, 95% IZ: 16,0-24,0).

Kakor pri mPFS smo tudi pri pregledu potencialnih povezav z mOS ugotovili, da so imeli bolniki s pogostimi mutacijami v genu za EGFR značilno daljši mOS, in sicer 22 mesecev, v primerjavi z mOS 5 mesecev bolnikov z ostalimi mutacijami (log rank, $p=0,011$, 95% IZ: 16,0-24,0). Na Slika 9 je prikazan Kaplan – Meierjev graf zgoraj opisane povezave. Statistično pomembne razlike med mOS obeh tipov pogostih mutacij nismo ugotovili. Bolniki z delecijami v eksonu 19 so imeli OS dolg 24 mesecev, bolniki z L858R točkovno mutacijo v eksonu 21 pa 20 mesecev (log rank, $p=0,271$, 95% IZ: 19,5-24,6).



Slika 9: Kaplan – Meierjev graf, ki prikazuje krivulji preživetja bolnikov glede na prisotnost pogostih aktivirajočih mutacij v genu za EGFR.

Tudi nadaljevanje s kakršnimkoli sistemskim zdravljenjem po prvem zdravljenju z EGFR TKI se je izkazalo za statistično pomemben dejavnik, saj so imeli bolniki, ki so nadaljevali s sistemskim zdravljenjem, značilno daljši mOS, in sicer 26 mesecev, bolniki, ki niso nadaljevali (torej tisti, ki so zaključili s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem) pa 16 mesecev (log rank, $p=0,033$, 95% IZ: 16,0-24,1).

Pri primerjavi ostalih parametrov (starost, prisotnost interakcij, interakcij z ZPČ, NUZ stopnje 3 ali 4) nismo ugotovili statistično pomembnih razlik. Zgoraj opisani podatki o mOS in rezultati analiz potencialnih povezav so prikazani tudi v Preglednica VII. V Preglednica VIII pa so zbrani podatki o mOS različnih skupin bolnikov, ki smo jih analizirali.

Preglednica VII: Podatki o srednjih celokupnih preživetjih (mOS) za skupino bolnikov, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI (N=78).

Parametri		mOS [meseci]	95% interval zaupanja	Vrednost p (log rank test)
bolniki, prvič zdravljeni z EGFR TKI (N=78)				
PRISOTNOST POGOSTIH AKTIVIRAJOČIH MUTACIJ ob diagnozi	da (n=67)	22	16,0-24,0	<u>0,011</u>
	ne (n=10)	5		
ekson 19 delecije ali L858R	ekson 19 del. (n=38)	24	19,5-24,6	0,271
	L858R (n=29)	20		
STANJE TELESNE ZMOGLJIVOSTI	0-1 (n=60)	22	16,0-24,0	<u>0,001</u>
	≥2 (n=17)	10		
STAROST (leta)	≤60 (n=15)	24	16,0-24,1	0,079
	61-70 (n=27)	22		
	71-80 (n=22)	16		
	≥81(n=14)	20		
INTERAKCIJE	prisotne (n=53)	20	16,0-24,1	0,973
	niso prisotne (n=25)	20		
INTERAKCIJE Z ZPČ	prisotne (n=48)	19	16,0-24,1	0,938
	niso prisotne (n=30)	20		
NUZ stopnje 3 ali 4	prisotni (n=14)	36	17,4-22,7	0,159
	niso prisotni (n=60)	20		
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PO ZAKLJUČKU 1. ZDRAVLJENJA Z EGFR TKI	da (n=28)	26	16,0-24,1	<u>0,033</u>
	ne (n=50)	16		
VEČ KOT ENKRAT ZDRAVLJENI Z EGFR TKI	da (n=19)	36	16,0-24,1	<u>0,003</u>
	ne (n=59)	16		

Preglednica VIII: Podatki o srednjih celokupnih preživetjih (mOS) različnih skupin bolnikov.

Skupina bolnikov	mOS [meseci]	95% interval zaupanja
Vsi vključeni bolniki (N=81)	20	15,9 – 24,1
Bolniki, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI (N=78)	20	16,0 – 24,0
Bolniki, ki so bili prvič zdravljeni z EGFR TKI + prisotne pogoste aktivirajoče mutacije v genu za EGFR (N=67)	22	19,5 -24,6
Bolniki, ki so bili več kot enkrat zdravljeni z EGFR TKI (N=19)	36	26,7 – 45,3

5 RAZPRAVA

V magistrski nalogi smo pregledali zdravljenje in klinične izide zdravljenja 81 bolnikov z napredovalim NDPR z mutacijami v genu za EGFR, ki so se med leti 2010 in 2014 zdravili na Univerzitetni kliniki Golnik. Po pregledu dokumentacije smo ugotovili, da se je od 81 vključenih bolnikov dejansko zdravilo na Univerzitetni kliniki Golnik 80 bolnikov. Podatki so pokazali, da je večina vključenih bolnikov zdravljenje v prvi liniji sistemskega zdravljenja začela z EGFR TKI, v drugi liniji pa nadaljevala s KT. Večina bolnikov se je zdravila le z eno ali dvema linijama sistemskega zdravljenja. Ugotovili smo, da jih je EGFR TKI vsaj enkrat v celotnem zdravljenju prejelo kar 97,5%. mPFS bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI je znašal 12 mesecev, mOS pa 20 mesecev.

Ob zdravljenju z EGFR TKI so bili NUZ prisotni pri vseh bolnikih, pri katerih smo lahko podatek o NUZ dobili – pojavili so se pri 99 (92,5%) od 107 zdravljenj s katerikoli EGFR TKI. Zelo malo je bilo hujših NUZ, stopnje 3 ali 4. NUZ, ki so se najpogosteje pojavljali so bili: kožna toksičnost, utrujenost, zmanjšanje apetita in diareja. Potencialne interakcije so bile prisotne pri malo manj kot dveh tretjinah bolnikov, in sicer samo pri gefitinibu in erlotinibu. Večina prepoznanih interakcij je bila z ZPČ.

5.1 Bolniki

Večji delež vključenih bolnikov so predstavljale ženske (71,6%), kar je pričakovano, saj so EGFR mutacije pri ženskah bolj pogoste (9, 10, 19, 20). Vključeni bolniki so bili večinoma starejši (mediana je bila 68 let), kar je posledica dejstva, da incidenca pljučnega raka narašča s starostjo (3). Stanje telesne zmogljivosti je večina bolnikov (77,8 %) imela ocenjeno z 0 ali 1, kar je zelo dobro, glede na to, da so bili v študijo vključeni le bolniki z napredovalo boleznijo in je večina bolnikov (95,1%) ob diagnozi imela IV stadij pljučnega raka.

Ob diagnozi je imelo 83,9% bolnikov prisotne pogoste aktivirajoče mutacije v genu za EGFR (delecije v eksonu 19 in L858R točkovne mutacije v eksonu 21), kar je primerljivo s podatki iz literature, kjer navajajo, da ti dve mutaciji predstavljata 85% vseh mutacij v genu za EGFR pri bolnikih z EGFR pozitivnim NDPR (5, 20, 22). Prisotnost pogostih aktivirajočih mutacij je zelo pomembna, saj so poznan napovedni dejavnik za zdravljenje z EGFR TKI (10, 13).

V raziskavi sta imela le dva bolnika že ob diagnozi prisotno rezistenčno mutacijo T790M, hkrati pa sta imela prisotno tudi eno izmed pogostih aktivirajočih mutacij. Mutacija T790M se običajno razvije tekom zdravljenja z EGFR TKI, kot pridobljena odpornost na zdravljenje z EGFR TKI, redkeje pa je prisotna že ob diagnozi. Raziskave, v katerih so primerjali klinične izide zdravljenja bolnikov z NDPR s prisotno mutacijo T790M in brez prisotne rezistenčne mutacije (prisotne le pogoste aktivirajoče mutacije) pred začetkom zdravljenja z EGFR TKI, so pokazale, da so izidi zdravljenja z EGFR TKI (PFS, OS) pri bolnikih s prisotno mutacijo T790M že ob diagnozi, slabši (27, 57). Torej kljub temu, da sta bolnika imela ob diagnozi prisotno tako rezistenčno kot eno izmed pogostih aktivirajočih mutacij, odgovora na zdravljenje z EGFR TKI ne pričakujemo. V preteklosti so bili taki bolniki vseeno zdravljeni z EGFR TKI, saj takrat zgoraj opisane ugotovitve še niso bile znane in ker še ni bilo na voljo bolj specifičnih EGFR TKI primernih za zdravljenje bolnikov s prisotno rezistenčno mutacijo T790M (npr. osimeritinib), ki jih poznamo danes.

5.2 Sistemsko zdravljenje

Od 80 bolnikov, ki so se sistemsko zdravili, se je veliko (45%) bolnikov zdravilo le z eno ali dvema linijama systemskega zdravljenja. 36,4% bolnikov je prejelo le eno linijo systemskega zdravljenja raka in potem zaključilo s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem. Ob navedbi tega podatka pa moramo upoštevati, da v času raziskave kar 12,5% bolnikov z zdravljenjem v prvi liniji še ni zaključilo, 18,8% pa smo jih izgubili v sledenju. Prav tako v času raziskave z zdravljenjem v drugi liniji še ni zaključilo 3,3% bolnikov, 10,0% pa smo jih izgubili v sledenju. Za te bolnike torej ne vemo, kakšno bo oziroma je bilo nadaljevanje zdravljenja – koliko linij zdravljenja bodo/so prejeli in koliko časa se bodo/so se zdravili.

Večina bolnikov (92,5%) je zdravljenje v prvi liniji systemskega zdravljenja začela z EGFR TKI, kar priporočajo tudi smernice zdravljenja bolnikov z NDPR z aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR (5). Nekaj bolnikov (7,5%) je zdravljenje v prvi liniji systemskega zdravljenja začelo tudi s KT, je pa res, da je večina teh bolnikov zdravljenje v drugi liniji systemskega zdravljenja nadaljevala z EGFR TKI. Skupno je tako EGFR TKI vsaj enkrat v celotnem zdravljenju dobilo kar 97,5% bolnikov. Smernice zdravljenja sicer dajejo prednost zdravljenju z EGFR TKI v prvi liniji systemskega zdravljenja, vendar dosedanje raziskave poročajo, da ima zdravljenje z EGFR TKI v drugi liniji primerljivo

učinkovitost kot zdravljenje z EGFR TKI v prvi liniji (5, 28). Najpomembnejše je, da bolniku z aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR čim prej ponudimo zdravljenje z EGFR TKI.

Izmed vključenih bolnikov, dva bolnika nista bila nikoli zdravljenja z EGFR TKI. Ta dva bolnika sta se v prvi liniji sistemskega zdravljenja zdravila s KT, potem pa zaključila s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem raka. Kadar bolnika najprej zdravimo s KT, lahko zmanjšamo možnosti, da bo bolnik kasneje prejel EGFR TKI, saj ob zdravljenju s KT tvegamo, da bo bolnik oslabil ali imel resne, morda celo smrtne zaplete in ne bo zmožen nadaljevanja zdravljenja z EGFR TKI. V eni izmed raziskav so primerjali EGFR TKI in KT kot prvo linijo zdravljenja pri bolnikih z NDPR (30). Veliko (28,5%) bolnikov, ki so se najprej zdravili s KT, ni dobilo možnosti zdravljenja z EGFR TKI v drugi liniji sistemskega zdravljenja zaradi poslabšanja stanja ali smrti. Zato je bolje, da zdravljenje s KT pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR izberemo šele po začetnem zdravljenju z EGFR TKI. V naši raziskavi je večina bolnikov (19 od 26 bolnikov, ki so kadarkoli v zdravljenju prejeli KT) KT prejela v drugi liniji sistemskega zdravljenja, po začetnem zdravljenju z EGFR TKI, kar pomeni, da se je zdravljenje izvajalo v skladu z zgoraj omenjenim priporočilom in da je klinična praksa dobra.

Imunoterapijo je prejel le en bolnik, in sicer v četrti liniji sistemskega zdravljenja, po predhodnem zdravljenju z EGFR TKI in KT. Zdravljenje NDPR z imunoterapijo je bilo v Sloveniji na razpolago šele pred kratkim, kar je razlog, da takšne oblike sistemskega zdravljenja ni prejelo več bolnikov. Zagotovo pa imunoterapija v prihodnosti predstavlja eno izmed možnosti zdravljenja, saj je poleg zdravil, ki so zdaj že v klinični uporabi, veliko zdravilnih učinkovin še v fazi kliničnih preizkušanj.

5.3 Zdravljenje z zaviralci EGFR tirozin-kinaze

Zaradi sprememb v zdravljenju bolnikov z EGFR pozitivnim NDPR v bližnji preteklosti, nas je v raziskavi bolj podrobno zanimalo zdravljenje z EGFR TKI. Ker je večina bolnikov prejela le eno ali dve liniji sistemskega zdravljenja, smo pregledali zdravljenje bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI (ne nujno kot prva izbira zdravljenja v prvi liniji sistemskega zdravljenja in ne nujno samo enkrat v okviru celotnega zdravljenja). Takšnih bolnikov je bilo 78. Ugotovili smo, da se je večina bolnikov (82,1%) v prvem zdravljenju z EGFR TKI zdravila z gefitinibom, z erlotinibom se jih je zdravilo 17,9%, nihče pa z

afatinibom, kar je povezano s tem, da je bil afatinib registriran šele leta 2013 (58). Ti podatki so skladni s časom registracije zdravil in spreminjanjem njihovih indikacij. Erlotinib in gefitinib sta bila namreč registrirana že prej, v letih 2005 in 2009, in sicer najprej za neselekcionirano populacijo NDRP in šele nato za bolnike z molekularno selekcionirano podskupino.

Zdravljenje ob napredovanju bolezni

Podatki so pokazali, da je v času opazovanja pri večini bolnikov (74,4%), ki so se prvič zdravili z EGFR TKI, prišlo do napredovanja bolezni. Vendar moramo upoštevati, da pri ostalih bolnikih podatka o napredovanju bolezni nimamo, ker z zdravljenjem z EGFR TKI še niso zaključili ali pa smo jih izgubili v sledenju. Ugotovili smo, da so bolniki v naši raziskavi ob napredovanju bolezni bodisi

- takoj zaključili z zdravljenjem v liniji in nadaljevali z novim sistemskim zdravljenjem (nova linija zdravljenja) bodisi
- v celoti zaključili s kakršnikoli sistemskim zdravljenjem ali pa so
- zdravljenje nadaljevali z istim EGFR TKI (še vedno v okviru iste linije sistemskega zdravljenja kot ob napredovanju) in šele kasneje zaključili z zdravljenjem ter prešli na novo izbrano sistemsko zdravljenje.

V naši raziskavi je bilo takšnih bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z istim EGFR TKI tudi po napredovanju bolezni 17,9%. Po določenem času (mediana nadaljevanja je bila 2,5 meseca, najdaljše nadaljevanje pa je trajalo kar 24 mesecev) so tudi ti bolniki zaključili z zdravljenjem.

Od 78 bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI, je na koncu v času raziskave 69,2% bolnikov zaključilo prvo zdravljenje z EGFR TKI (30,8% bolnikov z zdravljenjem z EGFR TKI še ni zaključilo ali pa smo jih izgubili v sledenju). Pri večini bolnikov (81,5%), ki so zdravljenje zaključili, je bil razlog zaključka napredovanje bolezni. Danes smernice zdravljenja, kot možnosti nadaljevanja zdravljenja ob napredovanju bolezni po prvi liniji zdravljenja z EGFR TKI, predlagajo zdravljenje s KT, zdravljenje z enim izmed EGFR TKI – brez ali z lokalnim zdravljenjem (npr. obsevanje glave ob možganskih metastazah) ali zdravljenje z osimeritinibom (v primeru dokazane rezistenčne mutacije T790M) (5). Do sedaj ni na voljo podatkov, ki bi primerjali, ali je po napredovanju bolezni ob prvem zdravljenju z EGFR TKI bolje nadaljevati zdravljenje z istim EGFR TKI v isti liniji

sistemskega zdravljenja ali je bolje z EGFR TKI prekiniti in izbrati drug način zdravljenja – bodisi KT, bodisi drug EGFR TKI. Poleg tega, v primeru, da z zdravljenjem z EGFR TKI ob napredovanju bolezni zaključimo in se odločimo nadaljevati z novo linijo sistemskega zdravljenja, do sedaj nimamo dokončnih zaključkov, kaj je najboljša izbira – KT ali drug EGFR TKI. Izjema je zdravljenje z osimeritinibom, ki je prva izbira zdravljenja v primeru dokazane rezistenčne mutacije T790M. V naši raziskavi je 43,2% bolnikov, ki so zaključili prvo zdravljenje z EGFR TKI, zdravljenje nadaljevalo s KT, 20,5% bolnikov je nadaljevalo z drugim EGFR TKI, nihče pa z osimeritinibom. Razlog, da v naši raziskavi nihče ni prejel osimeritiniba, je v tem, da je bila indikacija za osimeritinib kot prvo izbiro zdravljenja pri bolnikih z rezistenčno mutacijo T790M s strani EMA (angl. *European Medicines Agency*) potrjena šele v letu 2016, ko je večina v našo raziskavo vključenih bolnikov že zaključila z zdravljenjem (40).

Danes smernice zdravljenja tudi priporočajo, da se ob napredovanju bolezni naredi rebiopsija, saj se pri več kot polovici bolnikov po zdravljenju z erlotinibom ali gefitinibom pojavi rezistenčna mutacija T790M, lahko pa se pojavijo tudi drugi mehanizmi rezistence. Rezistenca se kaže v neučinkovitosti zdravljenja in posledično napredovanju bolezni (5, 22). Rebiopsija nam omogoča detekcijo določenih tipov rezistenc npr. detekcijo rezistenčne mutacije T790M. Na podlagi rezultatov rebiopsije se nato izbere najprimernejše nadaljnje zdravljenje. V primeru dokazane rezistenčne mutacije T790M je prva izbira zdravljenja zdravljenja osimeritinib. Ugotovili smo, da je v naši raziskavi imelo le 15% bolnikov tekom celotnega zdravljenja rebiopsijo. Razlog za tako majhen delež je v tem, da v času raziskave rebiopsija ni bistveno doprinesla k izbiri nadaljnjega zdravljenja, saj takrat še ni bilo na voljo ustreznih zdravil. Na primer bolniku, ki bi mu dokazali rezistenčno mutacijo T790M, takrat ne bi mogli ponuditi ustreznega zdravljenja z osimeritinibom.

Ugotovili smo tudi, da je veliko bolnikov (36,4%), ki so zaključili prvo zdravljenje z EGFR TKI zaradi napredovanja bolezni, zaključilo s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem raka. Ker je narava študije retrospektivna, točnih razlogov za zaključek specifičnega sistemskega zdravljenja nimamo. V dokumentaciji, ki nam je bila na razpolago, namreč ni zapisanega pojasnila za takšno odločitev. Poleg tega lahko pravilnost odločitve ovrednoti le zdravnik onkolog, ki ima dovolj znanja na tem področju. Popolen zaključek celotnega specifičnega sistemskega zdravljenja je problematičen. Iz literature je

namreč znano, da lahko prekinitev zdravljenja z EGFR TKI brez uvedbe novega zdravljenja privede do nekontroliranega in pospešenega napredovanja bolezni, ki je lahko življenje ogrožujoč (angl. *flare up* fenomen) (5, 26, 28, 32, 33). Po podatkih študije, ki je preučevala pojav »flare up fenomena« po prekinitvi zdravljenja z EGFR TKI, naj bi se »flare up« (upoštevani sta bili hospitalizacija ali smrt) v povprečju pojavil že po 8 dneh po prekinitvi zdravljenja z EGFR TKI. (33) Zato je nadaljnje zdravljenje nujno potrebno, če bolnikovo stanje le to dopušča. V naši raziskavi pojava »flare up« fenomena nismo preučevali, saj v zdravstveni dokumentaciji niso bili na voljo dovolj podrobni podatki o napredovanju bolezni po prekinitvi zdravljenja z EGFR TKI, ki bi omogočili spremljanje tega pojava. Dognanja o tem fenomenu so dokaj nova, zato v našem začetnem opazovalnem obdobju ni bilo strogo določenega spremljanja napredovanja bolezni po prekinitvi zdravljenja z EGFR TKI.

5.4 Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci EGFR tirozin-kinaze

Neželeni učinki zdravljenja z EGFR TKI so bili prisotni pri vseh bolnikih, pri katerih smo podatek o NUZ lahko dobili. Pri treh bolnikih podatka o NUZ namreč nismo dobili, ker je njihovo zdravljenje z EGFR TKI trajalo prekratek čas, da bi zdravnik lahko ocenil pojavnost NUZ. Od 107 zdravljenj s katerim koli EGFR TKI, so se NUZ pojavili pri 92,5% zdravljenj. Manj pogosti so bili NUZ ocenjeni s stopnjo 3 ali 4 (14% zdravljenj). Glede na podatke III. faze kliničnih študij naj bi se NUZ stopnje 3 ali 4 pojavljali celo pri manjšem deležu bolnikov – 6 do 9% bolnikov (34, 35, 37). Je pa res, da so bolniki v kliničnih študijah ponavadi v boljšem stanju telesne zmogljivosti kot bolniki v rutinski klinični praksi. NUZ, ki so se tekom zdravljenja z EGFR TKI najpogosteje pojavljali, so bili kožna toksičnost (79,4%), utrujenost (78,5%), diareja (64,5%) in zmanjšanje apetita (57,0%). Tudi po podatkih iz literature spadata kožna toksičnost in diareja med najpogostejše NUZ. Glede na podatke III. faze kliničnih študij naj bi se kožna toksičnost pojavila pri 37-89%, diareja pri 25-95% bolnikov, utrujenost pri 27-52% bolnikov in zmanjšanje apetita pri 20-52% bolnikov (34, 35, 37). Podatki o pojavnosti kožne toksičnosti in diareje so primerljivi s podatki iz III. faze kliničnih študij, medtem ko sta se utrujenost in zmanjšanje apetita v naši raziskavi pojavljala v veliko večjih deležih. V naši raziskavi so pri 15,4% zdravljenj znižali odmerek ali prekinili zdravljenje, kar je malce več kot v podatkih iz kliničnih študij, kjer navajajo, da se znižanja in prekinitve pojavljajo pri do 6% bolnikov (34, 35, 37).

Čeprav naš majhen vzorec in neenakomerna razporeditev zdravilnih učinkovin skoraj onemogočata primerjavo profila NUZ po zdravilnih učinkovinah, lahko iz naše raziskave izpostavimo nekaj glavnih opazk:

- bolj izražena paronihija pri erlotinibu,
- bolj izraženo vnetje ustne sluznice pri erlotinibu in afatinibu,
- bolj izražena diareja in slabost/bruhanje pri afatinibu in
- bolj izražena kožna toksičnost, povišane vrednosti AST/ALT, alopecija, utrujenost, zmanjšanje apetita pri gefitinibu.

V metanalizi, kjer so naredili pregled večih objavljenih randomiziranih kliničnih študij zdravljenja napredovalega NDPR z gefitinibom, erlotinibom in afatinibom, so primerjali toksičnost med zdravilnimi učinkovinami (nobena od študij ni direktno primerjala dve zdravilni učinkovini) (60). Primerjali so več različnih NUZ in podatke primerjali tudi glede na stopnjo izraženosti (blažji NUZ in hujši NUZ ocenjeni s stopnjo 3 ali 4). Ugotovili so, da med gefitinibom in erlotinibom ni pomembnih razlik v toksičnosti in zaključujejo, da iz vidika toksičnosti, nobeno od zdravil nima prednosti pri izbiri (60). Poleg tega je pregled pokazal, da so kožna toksičnost, diareja, paronihija in stomatitis pri afatinibu bolj pogosti kot pri gefitinibu in erlotinibu, vendar zaključujejo, da bi bile potrebne še nadaljnje študije, ki bi to potrdile (60).

5.5 Interakcije med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in zdravili v kronični terapiji

Potencialne interakcije so bile prepoznane samo pri gefitinibu (59,7% bolnikov) in erlotinibu (65,6% bolnikov). Pri afatinibu ni bilo prepoznanih interakcij. Afatinib namreč vstopa v interakcije po drugem mehanizmu (je substrat in zaviralec za prenašalne proteine) kot gefitinib in erlotinib, ki v interakcije vstopata predvsem z različnimi zaviralci/induktorji CYP. Poleg tega afatinib za razliko od gefitiniba in erlotiniba ne vstopa v interakcije z ZPČ in ostalimi zdravili, ki zvišujejo pH v GIT. Potrebno je tudi upoštevati, da je afatinib kadarkoli v zdravljenju prejelo le 8 bolnikov.

Interakcije z zaviralci protonske črpalke

Večina potencialnih interakcij (56,7% pri gefitinibu in 56,3% pri erlotinibu) je bila z ZPČ, najverjetneje zaradi pogoste uporabe teh zdravil. Spletni bazi interakcij Lexicomp® in Drugs.com™ navajata, da imajo interakcije z ZPČ v primeru gefitiniba srednji (interakcija tipa D/ moderate) in v primeru erlotiniba (interakcija tipa X/major) velik kliničen pomen

(51, 52). ZPČ zvišajo pH v GIT, kar zmanjša topnost obeh zdravilnih učinkovin, s tem pa se zmanjša njuna absorpcija in biološka uporabnost (znižanje plazemske koncentracije), kar posledično lahko ogrozi učinkovitost zdravljenja (21, 34, 35, 47). Po podatkih iz SmPC-ja erlotiniba se na primer pri sočasnem jemanju erlotiniba in omeprazola površina pod krivuljo (AUC) zmanjša za 46%, maksimalna koncentracija zdravilne učinkovine v plazmi pa za kar 61% (35).

Spletni bazi interakcij v primeru sočasnega jemanja gefitiniba in ZPČ priporočata spremljanje bolnikovega farmakološkega odziva na zdravljenje (51, 52). Toda to je v praksi nemogoče oziroma nesmiselno izvajati, saj bi se ta interakcija zaradi manjše učinkovitosti EGFR TKI klinično izrazila v napredovanju bolezni, takrat pa imamo le omejene možnosti nadaljnjega zdravljenja. Poleg tega spremljanje koncentracije EGFR TKI v klinični praksi ne obstaja. Zato se je taki kombinaciji zdravljenja najbolje izogniti. V primeru erlotiniba spletni bazi interakcij in SmPC priporočajo izogibanje sočasnemu zdravljenju z ZPČ (35, 51, 52).

ZPČ imajo zelo dolg čas delovanja (po 24 urah je 50-80% bazalnega izločanja želodčne kisline še vedno inhibiranega), posledično je pH v GIT povišan daljše časovno obdobje in zato možna rešitev v zamiku jemanja ZPČ in gefitiniba/erlotiniba ni dovolj (61). V primeru nujnega zdravljenja, spletni bazi interakcij in SmPC priporočajo namesto ZPČ uporabo antacidov (gefitiniba/erlotinib zaužiti dve uri pred ali štiri ure po zaužitju antacida) ali H₂-antagonistov v manjših odmerkih (gefitiniba/erlotinib zaužiti dve uri pred ali deset ur po zaužitju H₂-antagonista) (34, 35, 51, 52). Antacidi in H₂-antagonisti imajo namreč krajši čas delovanja na pH v GIT v primerjavi z ZPČ, razmiki pa so določeni glede na ta čas delovanja.

Ostale prepoznane interakcije

Ostale potencialne interakcije, ki smo jih prepoznali, so bile interakcije z ranitidinom, statini, varfarinom, karbamazepinom, verapamilom, azitromicinom in ciprofloksacinom. Te interakcije so bile med vključenimi bolniki manj pogoste – prisotne so bile pri 11 zdravljenjih. Razlog je v tem, da so bila ta zdravila manj pogosto predpisana med vključenimi bolniki in jih zato v našem majhnem vzorcu nismo tako pogosto zasledili. Po podatkih iz spletnih baz interakcij, so te ostale prepoznane potencialne interakcije z gefitinibom ali erlotinibom srednje ali manj klinično pomembne (51, 52). Potrebno pa je

poudariti, da interakcije, ki so bile prepoznane tekom naše raziskave, še zdaleč niso vse možne interakcije, ki lahko nastopijo ob sočasnem zdravljenju z EGFR TKI, in da imajo tudi nekatere izmed preostalih možnih interakcij lahko velik ali srednji kliničen pomen.

Sočasno jemanje H₂-antagonistov (v naši raziskavi **ranitidin**) ima enake posledice kot sočasno jemanje ZPČ zaradi enakega delovanja (povišanje pH v GIT), vendar imajo ti krajši čas delovanja. Pri gefitinibu je v spletnih bazah interakcij priporočeno le spremljanje farmakološkega odziva, pri erlotinibu pa je priporočljivo H₂-antagoniste zaužiti z razmikom (dve uri pred ali deset ur po zaužitju H₂-antagonista) (52).

V SmPC-ju erlotiniba navajajo, da pri sočasnem jemanju erlotiniba s **statini** lahko pride do povečanega tveganja za nastanek s statini inducirane miopatije (rabdomiolize), kar pa naj bi bilo redko (35). Statini in erlotinib se namreč presnavljajo preko istega encima CYP3A4. Erlotinib je zaviralec CYP3A4 zaradi česar se lahko ob sočasnem zdravljenju s statini njihova plazemska koncentracija poveča, kar poveča tudi možnost pojava NUZ statinov. V spletnih bazah interakcij so zdravljenje s statini ni prepoznano med interakcijami s katerikoli EGFR TKI.

Erlotinib in gefitinib povečata plazemske koncentracije **varfarina**, vendar točen mehanizem te interakcije ni znan. Posledično se lahko poveča antitrombotični učinek, kar se kaže v povišanih vrednostih mednarodnega normaliziranega odnosa (angl. *international normalized ratio*; INR) in večjih možnosti za krvavitve, zato je v takem primeru nujno spremljanje INR (34, 35, 51, 52). V primeru povečanega INR spletni bazi interakcij priporočata prilagoditev odmerjanja varfarina, sprememba odmerka erlotiniba/gefitiniba ali pa prekinitvev zdravljenja z erlotinibom/gefitinibom (51, 52). V klinični praksi se ponavadi bolnike z varfarinom prevede na zdravljenje z nizkomolekularnimi heparini in tako se tej interakciji izognemo.

Zaviralci CYP3A4 (v naši raziskavi **verapamil**) zmanjšajo metabolizem gefitiniba in erlotiniba, kar posledično poveča plazemske koncentracije zdravilne učinkovine. To se se lahko kaže v povečani izraženosti NUZ, zato je potrebno biti previden pri souporabi teh zdravil in ob pojavu NUZ prilagoditi odmerjanje. Spletni bazi interakcij priporočata spremljanje povečanega farmakološkega odziva (51, 52).

Induktorji CYP3A4 (v naši raziskavi **karbamazepin**) povečajo metabolizem gefitiniba in erlotiniba ter s tem zmanjšajo plazemske koncentracije zdravilne učinkovine. Pri gefitinibu spletne baze interakcij priporočajo spremljanje farmakološkega odziva na zdravljenje pri bolniku in prilagoditev odmerjanja, pri erlotinibu pa priporočajo izogibanje sočasnemu zdravljenju s temi zdravili (34, 35, 51, 52).

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP1A2 (v naši raziskavi **ciprofloksacin**) pride do povišanih plazemskih koncentracij zdravilne učinkovine, saj se erlotinib in gefitinib delno presnavljata tudi s CYP1A2. To se se lahko kaže v povečani izraženosti NUZ, zato je potrebno biti previden pri souporabi teh zdravil in ob pojavu NUZ prilagoditi odmerjanje erlotiniba (34, 35, 51, 52).

V SmPC-ju erlotiniba omenjajo tudi možne interakcije pri sočasnem zdravljenju z erlotinibom in zaviralci P-glikoproteina (v naši raziskavi **azitromicin in verapamil**), ki lahko spremenijo porazdelitev in izločanje erlotiniba, ki je substrat za ta prenašalni protein (35). Posledice te interakcije še niso povsem znane, priporočljivo pa je spremljanje bolnikovega odziva na zdravljenje.

S pregledom vseh možnih interakcij smo ugotovili, da EGFR TKI vstopajo v interakcije z zdravili predvsem na farmakokinetičnem nivoju. Kljub priporočilom, ki so navedena v spletnih bazah interakcij, je v klinični praksi interakcije potrebno prepoznati že pred začetkom zdravljenja z EGFR TKI in zdravljenje v kronični terapiji ustrezno spremeniti, saj se prilagoditev zdravljenja glede na plazemske koncentracije zdravilne učinkovine (s pomočjo spremljanja plazemskih koncentracij – *angl.* therapeutic drug monitoring; TDM) v rutinski praksi ne izvaja. Farmakološko spremljanje pa je nesmiselno oziroma neizvedljivo zaradi zamika v izražanju učinkov in resnosti bolezni. Interakcija, ki posledično zmanjša plazemsko koncentracijo EGFR TKI se namreč izrazi v napredovanju bolezni, takrat pa imamo le omejene možnosti nadaljnjega zdravljenja. Interakcija, ki poveča plazemsko koncentracijo EGFR TKI se lahko izrazi v zelo hudih NUZ, zaradi katerih smo lahko primorani prekiniti zdravljenje.

5.6 Klinični izidi zdravljenja

Čas brez napredovanja bolezni

Ugotovili smo, da je mPFS bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI (večina v prvi liniji sistemskega zdravljenja – 74 od 78 bolnikov), znašal 12 mesecev. Podobne podatke za zdravljenje z EGFR TKI v prvi liniji sistemskega zdravljenja navajajo tudi različne randomizirane klinične študije, ki so primerjale zdravljenje napredovalega NDPR z EGFR TKI in s KT v prvi liniji sistemskega zdravljenja, in sicer mPFS od 9 do 13 mesecev (6).

Pri pregledu potencialnih povezav z mPFS bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI, se je statistično pomembna razlika pokazala pri primerjavi mPFS bolnikov s prisotnimi pogostimi aktivirajočimi mutacijami (mPFS 13 mesecev) in bolnikov brez pogostih aktivirajočih mutacij (mPFS le 3 mesece). Podobne rezultate so dobili tudi v opazovalni prospektivni kohortni študiji, kjer so primerjali mPFS pri bolnikih s pogostimi (angl. *common mutations*; delecije 19, L858R) in nepogostimi mutacije (angl. *rare mutations*; G719X, L861Q, S768I, T790M, insercije 20) v genu za EGFR (62). mPFS pri bolnikih s pogostimi mutacijami je bil v tej študiji 15,5 meseca, pri bolnikih z nepogostimi pa 3,9 meseca ($p < 0,001$). Ti podatki nakazujejo, kako pomemben napovedni dejavnik za zdravljenje z EGFR TKI so prisotne pogoste aktivirajoče mutacije in odpirajo vprašanje, ali so EGFR TKI najboljša izbira zdravljenja pri bolnikih z nepogostimi mutacijami. Vseeno pa do danes ni na voljo dovolj podatkov in rezultatov študij, ki bi raziskale učinkovitost zdravljenja bolnikov z nepogostimi mutacijami.

Pri bolnikih, ki so se prvič zdravili s KT (večina – 19 od 26 bolnikov – v drugi liniji sistemskega zdravljenja, po začetnem zdravljenju z EGFR TKI) je mPFS znašal 7 mesecev. Podoben podatek o mPFS navaja tudi raziskava, ki je analizirala učinkovitost zdravljenja s KT po začetnem zdravljenju z EGFR TKI, torej v drugi liniji sistemskega zdravljenja, in sicer 5 mesecev (63).

Celokupno preživetje

mOS je bil pri vseh vključenih bolnikih in pri bolnikih, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI, 20 mesecev. Razlog v enakem času je v tem, da se je prvič zdravilo z EGFR TKI 78 bolnikov, kar so praktično vsi vključeni bolniki. Preživetje je primerljivo s podatki, ki jih navajajo različne randomizirane klinične študije, ki so primerjale zdravljenje napredovalega NDPR z EGFR TKI in s KT v prvi liniji sistemskega zdravljenja, in sicer

mOS od 19 do 36 mesecev (6). Pri gefitinibu so po podatkih iz teh kliničnih študij preživetja dolga od 21,6 do 35,5 mesecev, pri erlotinibu od 19,3 do 22,7 mesecev, pri afatinibu pa od 22,1 do 27,3 mesecev.

Pri pregledu potencialnih povezav z mOS bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI, smo tako kot pri mPFS ugotovili, da je preživetje bolnikov s prisotnimi pogostimi aktivirajočimi mutacijami daljše (22 mesecev) kot pri bolnikih brez teh mutacij (le 5 mesecev), kar zopet potrjuje prisotnost pogostih aktivirajočih mutacij kot pomemben napovedni dejavnik za zdravljenje z EGFR TKI. Povezavo med pogostimi in nepogostimi mutacijami so ugotovili tudi v že prej omenjeni opazovalni prospektivni kohortni študiji, kjer so primerjali mPFS pri bolnikih s pogostimi in nepogostimi mutacije v genu za EGFR (62). mOS pri bolnikih s pogostimi mutacijami je bil v tej študiji 37,3 meseca, pri bolnikih z nepogostimi pa 17,4 meseca ($p < 0,001$).

Ugotovili smo tudi, da je preživetje bolnikov s stanjem telesne zmogljivosti 0 ali 1 daljše (22 mesecev) kot pri bolnikih s stanjem 2 ali več (10 mesecev), kar je pričakovano, saj bolniki z boljšim stanjem telesne zmogljivosti običajno lahko dobijo več linij zdravljenja, ker ponavadi lažje prenašajo zaplete ob zdravljenju.

Tudi nadaljevanje sistemskega zdravljenja po prvem zdravljenju z EGFR TKI se je izkazalo za statistično pomemben dejavnik, saj so imeli bolniki, ki so nadaljevali s sistemskim zdravljenjem, značilno daljše preživetje (26 mesecev) kot bolniki, ki so s sistemskim zdravljenjem zaključili (16 mesecev). Potrebno je upoštevati, da so za nadaljevanje zdravljenja z novimi linijami sistemskega zdravljenja bolniki morali seveda po prvem zdravljenju z EGFR TKI biti v dovolj dobrem stanju, da so lahko zdravljenje sploh nadaljevali, kar pa ni uspelo vsem bolnikom. Značilno daljše preživetje pri bolnikih, ki so s sistemskim zdravljenjem nadaljevali, izpostavlja problematičnost, da je kar 33,3% bolnikov po prvem zdravljenju z EGFR TKI zaključilo s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem raka.

Največja razlika v mOS bolnikov, ki so se prvič zdravili z EGFR TKI, pa se je pokazala pri bolnikih, ki so EGFR TKI v celotnem zdravljenju prejeli več kot enkrat, saj je bilo preživetje teh bolnikov za kar 20 mesecev daljše (mOS 36 mesecev) kot preživetje bolnikov, ki so EGFR TKI prejeli le enkrat (mOS=16 mesecev). Pri tem so bili imeli vsi

bolniki bolezen diagnosticirano v napredovali fazi. Večkratno zdravljenje z EGFR TKI se je torej izkazalo kot najpomembneši dejavnik, žal pa je bilo v naši študiji le 19 bolnikov, ki so EGFR TKI tekom celotnega sistemskega zdravljenja prejeli večkrat. Potrebno je upoštevati, da je v naši raziskavi večina bolnikov prejela le eno ali dve liniji sistemskega zdravljenja, kar je razlog, da veliko bolnikov ni imelo možnosti prejeti večkratnega zdravljenja z EGFR TKI in kar ponovno izpostavlja prej omenjeno problematičnost o zaključku celotnega specifičnega sistemskega zdravljenja po prvem zdravljenju z EGFR TKI pri velikem številu bolnikov.

5.7 Omejitve raziskave

Zaradi retrospektivne narave raziskave na kakovost pridobljenih podatkov nismo imeli vpliva. Kadar smo med zbiranjem podatkov iz zdravstvene dokumentacije naleteli na manjkajoč podatek, le tega nismo mogli pridobiti npr. s ponovno preiskavo/pregledom/pogovorom z bolnikom. Omejitev raziskave je tudi majhen vzorec. Število v raziskavo vključenih bolnikov je bilo že ob začetku raziskave relativno majhno, tekom pridobivanja podatkov pa smo ugotovili, da je bilo veliko bolnikov tudi izgubljenih v sledenju, kar pomeni, da za velik delež bolnikov nismo mogli pridobiti podatkov o nadaljevanju zdravljenja. Bolnike smo izgubili v sledenju zaradi različnih razlogov, npr. prenehanje s sistemskim zdravljenjem, nadaljevanje zdravljenja v drugi zdravstveni ustanovi. Med zdravstvenimi ustanovami namreč ni urejene izmenjave podatkov v primeru, da bolnik tekom sistemskega zdravljenja zamenja zdravstveno ustanovo in zdravljenje nadaljuje tam. V takšnem primeru Klinika Golnik o tem ni obveščena, kar je problematično, tako z vidika bolnika kot z vidika zdravstvenih delavcev. Problem majhnega vzorca se je pokazal predvsem pri statistični analizi, saj je bilo v nekaterih podskupinah bolnikov število premajhno za izvedbo analize oz. statistično vrednotenje rezultatov. Poleg tega veliko vključenih bolnikov še ni zaključilo z začetnimi linijami zdravljenja, kar pomeni, da pri njih nismo mogli pregledati celotnega zdravljenja – od začetka do zaključka zdravljenja v tisti liniji zdravljenja in za njih tudi ne vemo, kako se bo vnaprej odvijalo njihovo zdravljenje.

6 SKLEP

Pri pregledu zdravljenja bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom s prisotnimi mutacijami v genu za EGFR, ki so zdravljenje prejeli med leti 2010 in 2014 na Univerzitetni kliniki Golnik, smo ugotovili, da se je od 81 vključenih bolnikov na Univerzitetni kliniki Golnik dejansko zdravilo 80 bolnikov. Pomembnejše ugotovitve naše raziskave so:

1. Večina bolnikov (97,5%) je vsaj enkrat v celotnem sistemskem zdravljenju prejela EGFR TKI, pri čemer je večina bolnikov (92,5%) EGFR TKI prejela kot prvo izbiro systemskega zdravljenja, kar je v skladu s sedanjimi priporočili.
2. Velik delež bolnikov (36,4%) je prejel le eno linijo systemskega zdravljenja raka in potem zaključil s celotnim specifičnim sistemskim zdravljenjem, kar nekaterim bolnikom lahko odvzema potencialne dobrobiti nadaljnjih zdravljenj oziroma vodi do pospešenega napredovanja bolezni v primeru prekinitve tarčnega zdravljenja. Zaradi retrospektivne narave študije iz zdravstvene dokumentacije, ki nam je bila na razpolago, nismo mogli pridobiti točnih razlogov za zaključek systemskega zdravljenja.
3. mPFS (12 mesecev) in mOS (20 mesecev) vključenih bolnikov sta primerljiva s podatki iz do sedaj objavljenih raziskav. Značilno daljši mOS so imeli bolniki s pogostimi aktivirajočimi mutacijami v EGFR (delecije v eksonu 19 in L858R), bolniki, ki so nadaljevali s sistemskim zdravljenjem po prvem zdravljenju z EGFR TKI, bolniki, ki so se v celotnem zdravljenju večkrat zdravili z EGFR TKI in bolniki z boljšim stanjem telesne zmogljivosti. Iz navedenega lahko zaključimo, da je priporočljivo nadaljevanje s sistemskim zdravljenjem po prvem zdravljenju z EGFR TKI in večkratno zdravljenje z EGFR TKI v celotnem sistemskem zdravljenju, če seveda bolnikovo stanje to dopušča.
4. Pri zdravljenju z EGFR TKI so se NUZ pojavili pri vseh bolnikih, vendar praviloma v blagi obliki. Najpogostejši NUZ so bili kožna toksičnost (79,4% zdravljenj), utrujenost (78,5% zdravljenj), diareja (64,5% zdravljenj) in zmanjšanje apetita (57,0% zdravljenj). Omenjeni neželeni učinki so dobro obvladljivi in tako nimajo negativnega vpliva na bolnikovo kakovost življenja.
5. EGFR TKI so najbolj pogosto stopali v interakcije z ZPČ. Ob nepopolnoma jasnem kliničnem pomenu te interakcije je pri vseh bolnikih, pri katerih zdravljenje z ZPČ ni nujno, smiselno to zdravilo ukiniti.

V raziskavi smo ugotovili, da je velika večina bolnikov z NDPR z mutacijami v genu za EGFR na Univerzitetni kliniki Golnik deležna tarčnega zdravljenja, kar je skladno s priporočili. Klinični izidi zdravljenja so primerljivi z objavljenimi v literaturi, neželeni učinki zdravljenja so pogosti, ampak praviloma vedno blagi. Raziskava je identificirala tudi nekaj možnosti za izboljšanje zdravljenja, predvsem z izogibanjem prehitri prekinitvi sistemskega zdravljenja, z možnostjo nadaljevanja sistemskega zdravljenja po prvem zdravljenju z EGFR TKI in z večkratnim zdravljenjem z EGFR TKI, če bolnikovo stanje to dopušča. Pomemben je tudi pregled bolnikove kronične terapije pred začetkom zdravljenja z EGFR TKI, da preprečimo ali zmanjšamo vpliv interakcij med zdravili. Vsi ti ukrepi se v večini v tem trenutku na Univerzitetni kliniki Golnik že izvajajo. Kot ena izmed možnosti izboljšav se je nakazala tudi izmenjava dokumentacije med zdravstvenimi ustanovami, ki bi omogočila sledenje bolnikom, ki so se odločili zdravljenje nadaljevati v drugi zdravstveni ustanovi.

7 LITERATURA

1. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. France, 2013. <http://globocan.iarc.fr> (13.1.2016)
2. Register raka Republike Slovenije - Onkološki inštitut Ljubljana; Epidemiologija in register raka 2015. <http://www.onko-i.si/rrs/> (13.1.2016)
3. Novaković S et al.: Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Mladinska knjiga, Ljubljana, 2009: 79-83, 156-183, 284
4. Terčelj M: Zgodnje odkrivanje pljučnega raka. *Radiology and Oncology* 2006; 40: 59–66.
5. National Comprehensive Cancer Network® Clinical Practice Guidelines in Oncology – Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp (14.1.2016)
6. Cufer T, Knez L: Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2014; 14 (10): 1189–203.
7. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik - Opis bolezni in preiskav: pljučni rak. <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/opis-bolezni-in-preiskav/25/> (13.1.2016)
8. Nadja T: Rak pljuč, klinični znaki, diagnostika in načini zdravljenja. Zbornik predavanj 39. strokovnega seminarja sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji: Pacienti in pljučni rak - trendi in novosti, marec 2012; 41–59.
9. Prabhakar CN: Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Translational lung cancer Research* 2015; 4 (2): 110–8.
10. Roengvoraphoj M, Tsongalis GJ, Dragnev KH, Rigas JR: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for non-small cell lung cancer: focus on epidermal growth factor receptor mutation testing and mutation-positive patients. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39 (8): 839–50.
11. Čufer T: Sistemsko zdravljenje raka: Dejstva in pričakovanja. *Zdravniški Vestnik* 2007; 76: 801–6.
12. Pajk Bojana: Neželeni učinki systemskega zdravljenja raka. *Onkologija* 2007; XI (2): 131–9.
13. Čufer T, Ovčariček T, Kern I: Pomen mutacije gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč. *Onkologija* 2011; XV (2): 83–7.
14. Snoj N, Čufer T: Biološko in tarčno zdravljenje karcinomov. *Onkologija* 2007; XI (1): 72–6.
15. Shore ND: Advances in the understanding of cancer immunotherapy. *BJU International* 2015; 116 (3): 321–9.
16. Immunotherapy for non-small cell lung cancer. <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-treating-immunotherapy> (20.5.2016)
17. Tao Jiang CZ: Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer. *Translational lung cancer Research* 2014; 3 (6): 370–2.
18. Čufer T: Internistična onkologija. *Onkologija* 2000; IV (1): 31–4.

19. Gaughan EM, Costa DB. Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2011; 3 (3): 113–25.
20. Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS, Nakayama S, Yamaguchi N, Goldstein MA, et al: BRIEF REPORT: Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; 8 (1): 45–51.
21. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA: Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug–drug interactions. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40 (8): 917–26.
22. Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao W: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (8): 1070–80.
23. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, Rekhtman N, Lau C, Reva BA, et al: EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics. *Molecular Cancer Therapeutics* 2013; 12 (2): 220–9.
24. Ulivi P, Zoli W, Capelli L, Chiadini E, Calistri D, Amadori D: Target therapy in NSCLC patients: Relevant clinical agents and tumour molecular characterisation (Review). *Molecular and Clinical Oncology* 2013; 1 (4): 575–81.
25. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA, Pao W: New Strategies in Overcoming Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 2011; 17 (17): 5530–7.
26. Van Assche K, Ferdinande L, Lievens Y, Vandecasteele K, Surmont V: EGFR Mutation Positive Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Treatment Beyond Progression. *Frontiers in Oncology* 2014; 4: 350.
27. Su K-Y, Chen H-Y, Li K-C, Kuo M-L, Yang JC-H, Chan W-K, et al: Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (4): 433–40.
28. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al: 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 2014; 25 (8): 1475–84.
29. Stanič K: Značilnosti poteka bolezni pri žleznem raku pljuč glede na aktivirajoče mutacije gena za epidermalni rastni faktor - doktorska disertacija. Maribor: Univerza v Mariboru; 2015.
30. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al: First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (24): 3002–11.
31. Mok T, Yang J-J, Lam K-C: Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line--is there a difference? *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (8): 1081–8.
32. Čufer T, Knez L: Tarčna terapija in imunoterapija pljučnega raka. Zbornik predavanj: Prva šola pljučnega raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, 2015; 87–99.
33. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ: Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clinical Cancer Research* 2011; 17 (19): 6298–303.

34. AstraZeneca. Iressa[®] (gefitinib) - povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf (20.5.2016)
35. Roche. Tarceva[®] (erlotinib) - povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf (20.5.2016)
36. Maione P, Sacco PC, Sgambato A, Casaluce F, Rossi A, Gridelli C: Overcoming resistance to targeted therapies in NSCLC: current approaches and clinical application. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2015; 7 (5): 263–73.
37. Boehringer Ingelheim. Giotrif[®] (afatinib) - povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf (20.5.2016)
38. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al: AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discovery* 2014; 4 (9): 1046–61.
39. AstraZeneca. Tagrisso[™] (osimertinib) - povzetek glavnih značilnosti zdravila. <https://www.tagrisso-global.com/> (5.6.2016)
40. AstraZeneca: TAGRISSO[™] (osimertinib) approved in EU as first-in-class treatment for patients with EGFR T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/tagrisso-osimertinib-approved-in-eu-as-first-in-class-treatment-for-lung-cancer-03022016.html> (7.7.2016)
41. Melosky B, Leighl NB, Rothenstein J, Sangha R, Stewart D, Papp K: Management of egfr tki-induced dermatologic adverse events. *Current Oncology* 2015; 22 (2): 123–32.
42. Hirsh V: Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Current Oncology* 2011; 18 (3): 126–38.
43. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, Laber DA: Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *Journal of Oncology* 2009; 2009 (2009): ID članka: 567486.
44. Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, et al: Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs* 2015; 75 (12): 1335–48.
45. Tominc I: Neželeni učinki zdravljenja s tarčnimi zdravili. Zbornik predavanj 42. strokovnega predavanja sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji: Tarčna Zdravila - trendi in novosti, april 2015; 77–85.
46. Melosky B, Hirsh V: Management of Common Toxicities in Metastatic NSCLC Related to Anti-Lung Cancer Therapies with EGFR-TKIs. *Frontiers in Oncology* 2014; 4: 238.
47. Knez L: Interakcije tarčnih zdravil z drugimi zdravili, hrano in prehranskimi dopolnili. Zbornik predavanj 42. strokovnega predavanja sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji: Tarčna Zdravila - trendi in novosti, april 2015; 67–75.
48. ECOG-ACRIN Cancer Research Group: ECOG Performance Status 2015. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> (4.10.2015)
49. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 45: 228–47.
50. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 (junij 2010).

- http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
(4.10.2015)
51. Lexicomp® [online], Lexi-interact™. <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>
(4.10.2015)
 52. Drugs.com™ [online]. http://www.drugs.com/drug_interactions.php (4.10.2015)
 53. Stockley's Drug Interactions. <https://www.medicinescomplete.com/mc/alerts/current/drug-interactions.html> (4.10.2015)
 54. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CCJ, Nussenbaum B, Wang EW: A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2010; 143 (3): 331–6.
 55. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG: Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *British Journal of Cancer* 2003; 89: 232–8.
 56. Kogan AJ, Haren M: Translating cancer trial endpoints into the language of managed care. *Biotechnology Healthcare* 2008; 5 (1): 22–35.
 57. Li H, Hu H, Wang R, Pan Y, Wang L, Li Y, et al: Primary concomitant EGFR T790M mutation predicted worse prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Journal of OncoTargets and Therapy* 2014; 7: 513–24.
 58. European medicines agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu> (7.7.2016)
 59. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K: Survival outcome assessed according to tumor response and shrinkage pattern in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2014; 9 (2): 200–4.
 60. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T: Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015; 20 (4): 400–10.
 61. Duong S, Leung M: Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2011; 17 (4): 448–52.
 62. Arrieta O, Cardona AF, Corrales L, Campos-Parra AD, Sánchez-Reyes R, Amieva-Rivera E, et al: The impact of common and rare EGFR mutations in response to EGFR tyrosine kinase inhibitors and platinum-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 87 (2): 169–75.
 63. Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K, et al: Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. *Clinical and Translational Oncology* 2015; 17 (9): 702–9.

PRILOGE

1 Obrazci za zbiranje demografskih in kliničnih podatkov bolnikov

Priloga 1: Obrazec za zbiranje osnovnih podatkov o bolniku in pljučnem raku bolnika

OSNOVNI PODATKI O BOLNIKU in PLJUČNEM RAKU BOLNIKA	
Matična številka	
Začetnice	
Spol	1) M 2) Ž
Datum rojstva	
Datum diagnoze	
Stanje telesne zmogljivosti ob diagnozi	0 1 2 3 4 NP
Pozitiven EGFR status	1) DA 2) NE
Tip mutacije v genu za EGFR	1) ekson 19 delecija 2) L858R 3) T790M 4) ekson 20 insercija 5) drugo:
TNM klasifikacija	
Anatomski stadij tumorja	1) IIIb 2) IV
Prisotne metastaze ob diagnozi	1) izven CŽS 2) CŽS 3) CŽS in izven CŽS 4) ni metastaz
Operacija prsnega koša	1) DA – datum: 2) NE
Radioterapija prsnega koša	1) DA – datum: 2) NE
Smrt	1) DA – datum smrti: 2) NE – datum zadnje preverbe:

Priloga 2: Obrazec za zbiranje podatkov o potencialnih interakcijah med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in ostalimi zdravili

PRISOTNOST INTERAKCIJ med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in ostalimi zdravili							
LINIJA SZ*	V LINIJI SZ* UPORABLJEN EGFR TKI	UPORABLJEN EGFR TKI (afatinib/ erlotinb/ gefitinib)	MED ZDRAVLJENJEM Z EGFR TKI PRISOTNE INTERAKCIJE	LASTNIŠKO IME ZDRAVILA, ki vstopa v interakcijo z EGFR TKI	ZDRAVILNA UČINKOVINA ZDRAVILA, ki vstopa v interakcijo z EGFR TKI	ODMEREK ZDRAVILA, ki vstopa v interakcijo z EGFR TKI	ČAS ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILOM, ki vstopa v interakcijo z EGFR TKI
1. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
2. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
3. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
4. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
5. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
6. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
7. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
8. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				
9. linija	1) DA 2) NE		1) DA 2) NE				

* SZ=sistemsko zdravljenje

Priloga 3: Obrazec za zbiranje podatkov o sistemskem zdravljenju z EGFR TKI

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE – EGFR TKI						
Linija zdravljenja						
Datum začetka zdravljenja						
Zdravilo		1) Iressa®	2) Giotrif®	3) Tarceva®		
	POLNOST ODMERKA	+1	/	50	/	
		0	250	40	150	
		-1	250/2 dni	30	100	
		-2	/	20	50	
Znižanje/zvišanje odmerka	1) znižanje 2) zvišanje 3) nič	datum: nov odmerek: razlog: 1) NUZ: _____ 2) drugo:				
Odgovor na zdravljenje*	1) CR	2) PR	3) SD	4) PD	5) NA 6) NP	
Neželeni učinki in njihove najhujše stopnje izraženosti	kožne spremembe		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
	diareja		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
	alopacija		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
	vnetje ustne sluznice		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
	utrujenost		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
	paronihija		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
	AST/ALT**		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
	bilirubin		1) DA / 2) NE			
	stopnja		1	2	3	4
zmanjšanje apetita		1) DA / 2) NE				
stopnja		1	2	3	4	
drugo		1) DA / 2) NE				
stopnja		1	2	3	4	
Napredovanje bolezni	1) DA – datum napredovanja: 2) NE – datum zadnje kontrole:					
	1) izven ČŽS 2) ČŽS 3) CNS in izven ČŽS					
Rebiopsija	1) DA / 2) NE					
	datum rebiopsije:					
	pozitiven EGFR status: 1) DA / 2) NE					
	tip mutacije: 1) ekson 19 delecija 2) T790M 3) L858R (ekson 21) 4) ekson 20 insercija 5) druge:					
Zaključek zdravljenja	datum:		razlog: 1) NUZ 2) napredovanje bolezni 3) drugo 4) smrt			

* CR=popoln odgovor, PR=delni odgovor, SD=stabilna bolezen, PD=napredovanje bolezni NA=not applicable, NP=ni podatka

**AST/ALT=aspartat-/alanin-aminotransferaza

Priloga 4: Obrazec za zbiranje podatkov o sistemskega zdravljenju s kemoterapijo

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE - KEMOTERAPIJA		
Linija zdravljenja		
Datum začetka zdravljenja		
Vrsta kemoterapije	zdravilo:	odmerek (AUC/%):
Znižanje/zvišanje odmerka	1) znižanje 2) zvišanje 3) nič	datum: nov odmerek: razlog: 1) NUZ 2) drugo:
Odgovor na zdravljenje*	1) CR 2) PR 3) SD 4) PD 5) NA 6) NP	
Napredovanje bolezni	1) DA – datum napredovanja: 2) NE – datum zadnje kontrole:	
	1) izven CŽS 2) CŽS 3) CŽS in izven CŽS	
Rebiopsija	1) DA / 2) NE	
	datum rebiopsije:	
	pozitiven EGFR status: 1) DA / 2) NE	
	tip mutacije: 1) ekson 19 delecija 2) T790M 3) L858R (ekson 21) 4) ekson 20 insercija 5) druge:	
Zaključek zdravljenja	datum:	razlog: 1) NUZ 2) napredovanje bolezni 3) drugo 4) smrt

* CR=popoln odgovor, PR=delni odgovor, SD=stabilna bolezen, PD=napredovanje bolezni NA=not applicable, NP=ni podatka

**AST/ALT=aspartat-/alanin-aminotransferaza

2 Sezname potencialnih interakcij med zaviralci EGFR tirozin-kinaze in ostalimi zdravili

Priloga 5: Seznam zdravil, ki vstopajo v interakcijo z gefitinibom (Iressa®)

INTERAKCIJE Z GEFITINIBOM (IRESSA®)		
skupina zdravil	zdravilna učinkovina	lastniško ime zdravila
CYP2D6 inhibitorji	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2</i>	
CYP3A4 induktorji	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2</i>	
CYP3A4 inhibitorji	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2</i>	
antacidi	aluminijev hidroksid	Aludrox®
	hidrotalcit	Rupurut®, Rutacid®, Talcid®
	kombinacije soli	Gastal®, Rennie®
	magnezijeve spojine	Magneven®
	natrijev hidrogenkarbonat	Natrijev hidrogenkarbonat®, Nephrotrans®
H2-antagonisti	famotidin	Ulfamid®
	ranitidin	Ranital®, Ranital S®, Ranitidin®
inhibitorji protonске črpalke	esomeprazol	Besorol®, Emozul®, Eslover®, Esmep®, Esmera®, Esogasec®, Esomeprazol®, Esora®, Espela®, Fara®, Peros®, Prazos®, Sempra®, Zaros®, Vimovo®
	dekslansoprazol	Dexilanz®
	lansoprazol	Lanzul®
	omperazol	Gasec®, Onolin®, Ortanol®, Ultop®, Diklofenak/omeprazol®
	pantoprazol	Acipan®, Acipan Control®, Controloc®, Ipraalox®, Nolpaza®, Panpreza®, Panrazol®, Pansemyl®, Pantoprazol®, Surmera®, Tectiam®
	rabeprazol	Rabeprazol®, Ralic®, Zalbex®
antagonisti vitamina K	acenokumarol	Sintrom®
	varfarin	Marevan®
ostala zdravila	abirateronacetat	Zytiga®
	aprepitant	Emend®, Ivemend®
	aripiprazol	Abilify®, Aripiprazol®, Aryzalera®, Lemilvo®
	bosentan	Bopaho®, Bosentan®, Stayveer®, Tracleer®
	dabrafenib	Tafinlar®
	dasatinib	Sprycel®
	deferasiroks	Exjade®
	eltrombopag	Revolade®
	everolimus	Afinitor®, Certican®, Votubia®
	fusidna kislina	Fucidin®
	idelalizib	Zydelig®
	ivakaftor	Kalydeco®, Orkambi®
	leflunomid	Arava®, Leflunomid®
	mifepriston	Mifegyne®, Mifepristone®
	mitotan	Lysodren®
	panobinostat	Farydak®
	pazopanib	Votrient®
	peginterferon alfa-2b	Pegintron®
	siltuksimab	Sylvant®
	simeprevir	Olysio®
	stiripentol	Diacomit®
	teriflunomid	Aubagio®
	tocilizumab	Roactemra®
	topotekan	Hycamtin®, Potactasol®, Topotekan®
	vinorelbin	Vinorelbin®

Priloga 6: Seznam zdravil, ki vstopajo v interakcijo z erlotinibom (Tarceva®)

INTERAKCIJE Z ERLOTINIBOM (TARCEVA®)		
skupina zdravil	zdravilna učinkovina	lastniško ime zdravila
CYP3A4 induktorji	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2</i>	
CYP3A4 inhibitorji	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2</i>	
CYP1A2 inhibitorji	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2</i>	
inhibitorji P-glikoproteina	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji P-glikoproteina</i>	
statini	atorvastatin	Actalipid®, Atoris®, Atorvastatin®, Bisatum®, Sortis®, Stavra®, Torvacard®, Torvalipin®, Tulip®, Amaloris®, Amlodipin/atorvastatin®, Atozet®, Caudet®
	fluvastatin	Fluvastatin®, Lescol®
	lovastatin	Holetar®
	pravastatin	Pralip®, Pravastatin®
	rosuvastatin	Coupet®, Crestor®, Rosuvastatin®, Sorvasta®, Vosustat®; Rosmela®, Ultrizor®
	simvastatin	Astator®, Simvastatin®, Satex®, Vaslip®; Cholib®, Ezetimib/simvastatin®, Inegy®, Vasitumib®
antacidi	aluminijev hidroksid	Aludrox®
	hidrotalcit	Rupurut®, Rutacid®, Talcid®
	kombinacije soli	Gastal®, Rennie®
	magnezijeve spojine	Magneven®
	natrijev hidrogenkarbonat	Natrijev hidrogenkarbonat®, Nephrotrans®
H2-antagonisti	famotidin	Ulfamid®
	ranitidin	Ranital®, Ranital S®, Ranitidin®
inhibitorji protonske črpalke	esomeprazol	Besorol®, Emozul®, Eslover®, Esmep®, Esmera®, Esogasec®, Esomeprazol®, Esora®, Espela®, Faras®, Peros®, Prazos®, Sempra®, Zaros®; Vimovo®
	deklansoprazol	Dexilanz®
	lansoprazol	Lanzul®
	omperazol	Gasec®, Onolin®, Ortanol®, Ultop®; Diklofenak/omeprazol®
	pantoprazol	Acipan®, Acipan Control®, Controloc®, Ipraalox®, Nolpaza®, Panpreza®, Panrazol®, Pansemyl®, Pantoprazol®, Surmera®, Tectiam®
	rabeprazol	Rabeprazol®, Ralic®, Zalbex®
ostala zdravila	aprepitant	Emend®, Ivemend®
	bosentan	Bopaho®, Bosentan®, Aryzalera®, Stayveer®, Tracleer®
	bortezomib	Bortezomib®, Velcade®
	ciprofloksacin	Ciloxan®, Ciprinol®, Ciprobay®, Ciprofloksacin®, Ciprum®
	dabrafenib	Tafinlar®
	dastinib	Sprycel®
	deferasiroks	Exjade®
	everolimus	Afinitor®, Certican®, Votubia®
	fenofibrat	Katalip®, Cholib®
	fusidna kislina	Fucidin®
	idelalizib	Zydelig®
	irinotekan	Campto®, Irinotekan®, Irinotekanijev klorid®
	ivakafrol	Kalydeco®
	kapecitabine	Xeloda®
	leflunomid	Arava®, Leflunomid®
	midazolam	Dormicum®, Midazolam®
	mifepriston	Mifegyne®, Mifepristone®

Nadaljevanje Priloge 6:

INTERAKCIJE Z ERLOTINIBOM (TARCEVA®)		
skupina zdravil	zdravilna učinkovina	lastniško ime zdravila
ostala zdravila	mitotan	Lysodren®
	siltuksimab	Sylvant®
	simeprevir	Olysio®
	stiripentol	Diacomit®
	teriflunomid	Aubagio®
	tocilizumab	Roactemra®
	varfarin	Marevan®

Priloga 7: Seznam zdravil, ki vstopajo v interakcijo z afatinibom (Giotrif®)

INTERAKCIJE Z AFATINIBOM (GIOTRIF®)		
skupina zdravil	zdravilna učinkovina	lastniško ime zdravila
induktorji P-glikoproteina	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji P-glikoproteina</i>	
inhibitorji P-glikoproteina	<i>glej Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji P-glikoproteina</i>	
BCRP substrati	imatinib	Glivec®, Imakrebin®, Imatinib®, Meaxin®, Nibix®
	irinotekan	Campto®, Irinotekan®, Irinotekanijev klorid®
	lapatinib	Tyverb®
	metotreksat	Metoject®, Metotreksat®
	mitoksantron	Novantrone®, Onkotrone®
	sulfasalazin	Sulfasalazin®
	rosuvastatin	Coupet®, Crestor®, Rosuvastatin®, Sorvasta®, Vosustat; Rosmela®, Ultrizor®
	topotekan	Hycamtin®, Potactasol®, Topotekan®
ostala zdravila	leflunomid	Arava®, Leflunomide Medac®
	teriflunomid	Aubagio®
	verteporfin	Visudyne®

Priloga 8: Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji CYP3A4, inhibitorji CYP2D6 ali inhibitorji CYP1A2

INHIBITORJI CYP3A4		
močni	boceprevir	Victrelis [®]
	klaritromicin	Fromilid [®] , Lekoklar [®]
	kobicistat	Rezolsta [®]
	itrakonazol	Sporanox [®]
	ketokonazol	Oronazol [®]
	nelfinavir	Viracept [®]
	ritonavir	Kaletra [®] , Norvir [®] , Viekirax [®]
	telaprevir	Incivo [®]
	telitromicin	Ketek [®]
	vorikonazol	Vfend [®] , Vorikonazol [®]
zmerni	aprepitant	Emend [®] , Ivemend [®]
	diltiazem	Aldizem [®]
	flukonazol	Diflazon [®] , Diflucan [®] , Flukonazol [®]
	imatinib	Glivec [®] , Imakrebin [®] , Imatinib [®] , Meaxin [®] , Nibix [®]
	posakonazol	Noxafil [®]
	verapamil	Lekoptin [®] , Tarka [®]
INDUKTORJI CYP3A4		
močni	karbamazepin	Tegretol [®]
	fenitoin	Epilan-D-gerot [®] , Phenytoin [®]
	rifampicin	Rifater [®] , Rifinah [®]
zmerni	bosentan	Bopaho [®] , Bosentan [®] , Stayveer [®] , Tracleer [®]
	efavirenz	Atripla [®] , Efavirenz [®] , Stocrin [®]
INHIBITORJI CYP2D6		
močni	bupropion	Wellbutrin [®] , Zyban [®]
	cinaklčet	Mimpara [®]
	fluoksetin	Fluoksetin [®] , Fodiss [®] , Portal [®] , Prozac [®]
	paroksetin	Paluxon [®] , Parogen [®] , Seroxat [®] , Paroksetin [®] , Paroxat [®]
zmerni	duloksetin	Cymbalta [®] , Dulsevia [®] , Yentreve [®]
	mirabegron	Betmiga [®]
	propafenon	Propafenon [®] , Rytmonorm [®]
	ritonavir	Kaletra [®] , Norvir [®] , Viekirax [®]
	terbinafin	Atifan [®] , Lamisil [®] , Terbinafin [®]
INHIBITORJI CYP1A2		
zmerni	ciprofloksacin	Ciloxan [®] , Ciprinol [®] , Ciprobay [®] , Ciprum [®] , Ciprofloksacin [®]
	meksiletin	Mexitil [®]
	pipemidan kislina	Palin [®]

Priloga 9: Seznam zdravil, ki so inhibitorji/induktorji P-glikoproteina

INHIBITORJI P-GLIKOPROTEINA	
abirateron	Zytiga [®]
amiodaron	Amiodaronijevklorid [®] , Amiokordin [®] , Cordarone [®]
atorvastatin	Actalipid [®] , Atoris [®] , Atorvastatin [®] , Bisatum [®] , Sortis [®] , Stavra [®] , Torvacard [®] , Torvalipin [®] , Tulip [®] ; Amaloris [®] , Amlodipi/atorvastatin [®] , Atozet [®] , Caudet [®]
azitromicin	Azibiot [®] , Azitromicin [®] , Azyter [®] , Sumamed [®] , Zitralval [®]
ciklosporin	Cikosporin [®] , Ciqorin [®] , Sandimmun [®]
darunavir	Prezista [®] , Rezolsta [®]
dipiridamol	Asasantin [®]
dronaderon	Multaq [®]
ibrutinib	Imbruvica [®]
itrakonazol	Sporanox [®]
ivakaftor	Kalydeco [®]
karvedilol	Carvedigamma [®] , Coryol [®] , Dilatrend [®]
ketokonazol	Oronazol [®]
klaritromicin	Fromilid [®] , Lekoklar [®]
kobicistat	Rezolsta [®]
krizotinib	Xalkori [®]
lapatinib	Tyverb [®]
ledipasvir	Harvoni [®]
lopinavir	Kaletra [®]
mirabegron	Betmiga [®]
nilotinib	Tasigna [®]
ombitasvir	Viekirax [®]
paritaprevir	Viekirax [®]
progesteron	Crinone [®] , Lutinus [®]
propranolol	Hemangirol [®] , Propranolol [®]
ranolazin	Ranexa [®]
reserpin	Brinerdin [®]
ritonavir	Kaletra [®] , Norvir [®] , Viekirax [®]
simeprevir	Olysio [®]
sinitinib	Sutent [®]
takrolimus	Adoport [®] , Advagarf [®] , Envarsus [®] , Modigraf [®] , Prograf [®] , Tacni [®] , Takrolimus Accord [®]
tamoksifen	Nolvadex [®]
telaprevir	Incivo [®]
vandetanib	Caprelsa [®]
vemurafenib	Zelboraf [®]
verapamil	Lekoptin [®] , Tarka [®]
INDUKTORJI P-GLIKOPROTEINA	
karbamazepin	Tegretol [®]
fenobarbital	Phenobarbiton [®]
fenitoin	Epilan-D-gerot [®] , Phenytoin [®]
rifampicin	Rifater [®] , Rifinah [®]
tipranavir	Aptivus [®]